

## FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Neurologie

# ENTWICKLUNG EINES PATIENTEN-FRAGEBOGENS ZUR ERFASSUNG VON GANGBLOCKADEN BEI MENSCHEN MIT MORBUS PARKINSON

Dorothea M.M. Luderböck

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

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. M. Ploner

Die Dissertation wurde am 13.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung	5
1.1. Zusammenfassende Darstellung des Morbus Parkinson	5
1.1.1. Epidemiologie	5
1.1.2. Diagnose	6
1.1.3. Symptome der Parkinsonkrankheit	8
1.1.4. Verlauf	9
1.1.5. Prognostische Erwägungen	9
1.2. Bewegungsinitiierungsstörungen und Gangblockaden	10
1.2.1. Ein erster kurzer Exkurs in die Historie	10
1.2.2. Aktuelle Definitionen der Ganginitierungsstörung	11
1.2.3. Epidemiologie des Gangfreezings	12
1.2.4. Risikofaktoren für Gangfreezing	13
1.2.5. Neurophysiologie des Freezings	14
1.2.6. Therapie des FOG	17
1.2.7. Erfassung von Bewegungsinitiierungsstörungen	20
1.3. Patientenfragebögen	22
1.3.1. Theoretische Grundlagen	22
1.3.2. Vorteile von Patientenfragebögen	24
1.3.3. Verfügbare Fragebögen zu FOG	24
1.3.4. Einsatz der verfügbaren Fragebögen in Studien und Ergebnisse	25
1.4. Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit	33
1.4.1. Motivierende Aspekte	33
1.4.2. Multi-dimensionale Erfassung von Freezing	34
1.4.3. Konkrete Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit	35
2. Methoden	37
2.1. Übersicht	37
2.2. Ort und Zeit der Datenerhebung	37
2.3. Ethische Aspekte	38
2.4. Patientenkollektive A und B	38
2.5. Verwendete Instrumente	38
2.5.1. Erfassung der IPS-Daten	39
2.5.2. FOG-Inventar v0	39
2.5.3. Medikamentenplan	39
2.5.4. Motorischer Status	39
2.5.5. Freezinganamnese	40
2.5.6. FOG-Inventar v1	40
2.5.7. FOG-Questionnaire	40
2.5.8. Mini Mental State Examination (MMSE)	40
2.5.9. Movement Disorder Society-sponsored version of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)	41
2.6. Erfassung der Daten	42
2.7. Entwicklung des FOG-Inventar v0	42

2.7.1. Itemgenerierung .....	42
2.7.2. Vergleich mit Domänen der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO .....	43
2.7.3. Abgleich mit etablierten Instrumenten .....	44
2.7.4. Auswahl der geeigneten Antwortskala .....	46
2.7.5. Finale Vorversion des FOG-Inventar (FOG-I v0).....	47
2.8. Statistik .....	48
2.8.1. Deskriptive Analyse .....	48
2.8.2. Vergleichende Analysen .....	49
2.8.3. Itemanalyse.....	50
2.8.4. Dimensionsanalyse .....	52
2.8.5. Bildung eines Summenscores .....	53
3. Ergebnisse .....	54
3.1. Analyse der Daten aus der Pilotphase .....	54
3.1.1. Basisdaten .....	54
3.1.2. Antwortskalenpräferenz .....	54
3.2. Von der Vorversion des FOG-Inventar v0 zur finalen Version v1 .....	55
3.2.1. Begründung der Auswahl der <i>objektiven</i> Antwortskala A .....	56
3.2.2. Begründung der Wahl einer visuellen Uhr-Skala.....	56
3.2.3. Auswahl geeigneter Fragen führt zu Item-Reduktion von v1.....	56
3.2.4. Ergänzungen zur Version FOG-Inventar v1 .....	57
3.2.5. Finale Version FOG-Inventar v1.....	57
3.3. Analyse der Daten aus der Hauptphase .....	58
3.3.1. Festlegung eines internen FOG-Status-Standards .....	58
3.3.2. Kollektivbeschreibung .....	59
3.3.3. Itemanalyse.....	64
3.3.4. Dimensionsanalyse .....	69
3.3.5. Dimensionsanalyse des FOG-Questionnaire.....	71
4. Diskussion .....	72
4.1 Ein zweiter kurzer historischer Exkurs .....	72
4.2. Ein Fragebogen zur FOG-Erfassung – Bedarf, Probleme und unser Ansatz .....	72
4.3. Kritische Würdigung des methodischen Ansatzes .....	73
4.3.1. Stärken des methodischen Ansatzes .....	73
4.3.2. Methodische Probleme und Fehlentwicklungen .....	75
4.3.3. Ansätze für zukünftige Projekte.....	77
4.4. Ergebnisse im aktuellen wissenschaftlichen Kontext .....	78
4.4.1. Zunehmende Symbiose von Medizin und Technik .....	78
4.4.2. Evidenzbasierte und Patientenorientierte Medizin .....	78
4.5. Ausblick .....	79
5. Zusammenfassung .....	81
Dank .....	82
Anhang .....	83
Instrumente .....	83
Itemliste .....	83
Quellenverzeichnis .....	86

## Abkürzungen

ADAS-Cog	<i>Alzheimer's disease assessment scale-Cognitive</i> , Messinstrument für die Alzheimer Erkrankung	MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored version of the Unified Parkinson Disease Rating Scale
ADL	<i>activities of daily living</i> , Alltagsbeeinträchtigung	mg	Milligramm
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System	MIMED	Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik
APS	Atypisches Parkinsonsyndrom	MMSE	Mini Mental State Examination
BDI	Beck Depressions Inventar	MP	Morbus Parkinson
CBD	Kortikobasale Degeneration	MPH	Methylphenidat
CDR	<i>Clinical dementia rating scale</i> , Klinische Skala zur Beurteilung der Demenz	MRT	Magnetresonanztomographie
CID	<i>Clinically important difference</i> , klinisch relevanter Unterschied	MSA	Multisystem-Atrophie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	MSA-C	Multisystem-Atrophie; zerebellärer Typ
DA	Dopaminagonist	MSA-P	Multisystem-Atrophie; Parkinson Typ
DBS	<i>deep brain stimulation</i> ; Tiefe Hirnstimulation	MSW	Schön Klinik München Schwabing
DD	Differentialdiagnose	MW	Mittelwert
DW-MRI	<i>diffusion-weighted magnetic resonance imaging</i> ; Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	NFOG-Q	New freezing of gait Questionnaire
EK	Erkrankung	NMS	<i>Non-motor symptoms</i> , Nicht-motorische Symptome bei IPS
FAQ	<i>Functional activities questionnaire</i> , Fragebogen zur Alltagsaktivität	NPH	Normaldruckhydrozephalus
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> ; funktionelle Magnetresonanztomographie	NV	Normalverteilung
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i> , Test zur Detektion exekutiver Dysfunktion	PC	<i>Principal component</i> , Faktor der Hauptkomponentenanalyse
FOG	Freezing of Gait	PD	Parkinson disease
FOG□	Patient mit Freezing	PDQ-39	Parkinsons Disease Questionnaire mit 39 Items
FOG□	Patient ohne Freezing	PET	Positronenemissionstomographie
FOG-Q	Freezing of Gait Questionnaire	PNP	Polyneuropathie
FOG-I v0/v1	Freezing of Gait Inventar Version 0/Version 1	PPFG	Primär Progressives Freezing of Gait
GABA	$\gamma$ -Amino-Buttersäure	PPN	Nucleus pedunculopontinus
Gpe	Globus pallidus externus	PPNc	Nucleus pedunculopontinus; Pars compacta
Gpi	Globus pallidus internus	PPNd	Nucleus pedunculopontinus; Pars dissipatus
H&Y-Stadium	Hoehn und Yahr Stadium	PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
ICF	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i> , Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit	SD	<i>standard deviation</i> ; Standardabweichung
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	SE	<i>standard error</i> ; Standardfehler
LD	Levodopa	SMA	Supplementär motorisches Areal
MAO-B	Monaminoxidase-B	SNc	Substantia nigra, pars compacta
MCRC	<i>Minimal clinically relevant change</i> , minimaler klinisch relevanter Unterschied	SNr	Substantia nigra, pars reticulata
MD	Median	SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
		STN	Nucleus subthalamicus
		TPCT	<i>Ten-Point Clock Test</i> , Demenztest
		TUG	<i>Timed-up-and-go-Test</i> , Motortest
		UPVMP	Unilaterale posteroventrale mediale Pallidotomie
		VAS	Visuelle Analogskala
		VIM	Ventralen intermedialen Thalamus
		WHO	<i>World Health Organisation</i> , Weltgesundheitsorganisation
		WIC	<i>Written informed consent</i> , Einverständniserklärung
		ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, die Entwicklung eines Fragebogens zu Gangblockaden (*engl. freezing of gait, FOG*) darzulegen. Hierfür wird im Folgenden der wissenschaftliche Hintergrund zum Morbus Parkinson sowie der Bewegungsinitiierungsstörung FOG gezeigt und die bisherigen Ansätze zur Erfassung von FOG präsentiert. Zudem werden die Grundsätze der Fragebogenentwicklung kurz dargestellt. Die Einleitung wird mit der Beschreibung des von uns gewählten Ansatzes abgeschlossen.

### 1.1. Zusammenfassende Darstellung des Morbus Parkinson

Die Parkinson-Krankheit wurde erstmals 1817 durch den englischen Arzt James Parkinson in seinem Aufsatz „Essay on the Shaking Palsy“ (Abhandlung über die Schüttellähmung) beschrieben. (Parkinson 1817) Die erste Idee zur Pathologie kam von Brissaud, der eine Schädigung der Substantia nigra mit dem Auftreten von Parkinson-Symptomen in Verbindung brachte (Kapp 1992). Später wurden eosinophile Einschlusskörper in den Gehirnen von PD-Patienten identifiziert und als pathologische Marker erkannt (Lewy 1912).

Bis vor wenigen Jahren ging man von einer von Beginn an neurodegenerativen Genese aus, mittlerweile wurde diese Theorie weiterentwickelt und heute gilt die Parkinson-Krankheit als Synucleinopathie. Nach dieser Theorie entstehen initial, bereits Jahre vor Auftreten der ersten Symptom intrazelluläre Lewy-Körper in nicht-dopaminergen Strukturen des unteren Hirnstammes und des Riechkolbens. Diese bestehen aus Aggregationen aufgrund von Fehlfaltung des ansonsten unveränderten präsynaptischen Proteins  $\alpha$ -Synuclein (GREENFIELD und BOSANQUET 1953). Im weiteren Verlauf, in dem die Krankheit symptomatisch wird, kommt es in der entscheidenden Substantia nigra zu neurodegenerativen Veränderungen, die zu einem Untergang dopaminergener Neurone und somit zu verminderten nigrostriatalen Projektionen führen (Braak u. a. 2002).

#### 1.1.1. Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit ist nach Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (de Lau und Breteler 2006). Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, selten vor dem 40. Lebensjahr, wobei die Anzahl der Erkrankten mit dem Alter ansteigt. Die Prävalenz liegt weltweit zwischen 57 und 230 pro 100.000 Einwohner (Muangpaisan u. a. 2011). Zur Prävalenz von Parkinson in Deutschland gibt es vier größere Datensätze, die eine Prävalenz zwischen 0,18% und 12,5% zeigen. Bei

einer Querschnittsstudie in Schleswig-Holstein wurde eine Prävalenz von 0,18% gefunden (Vieregge u. a. 1991); sehr ähnliche Zahlen wurden auch bei einer Querschnittsstudie in Norddeutschland genannt mit ebenfalls 0,18% (1018 Erkrankte in einer Kohorte von 556.506)1 (Kleinhenz u. a. 1990). Bei einem door-to-door-survey im ländlichen Bayern ergab sich eine Prävalenz von 0,71% in einer Kohorte von über 900 Befragten mit einem Alter über 65 Jahren (Trenkwalder u. a. 1995), hingegen wurde bei einer Erhebung in 12 westfälischen Pflegeheimen eine Prävalenz von 12,5% in einer Kohorte von 328 Fällen festgestellt (Evers und Obladen 1994). In den AWMF-Leitlinien wird die Prävalenz des IPS mit 100-200/100.000 (=0,1-0,2%) angegeben.

### **1.1.2. Diagnose**

Die Diagnose Parkinson-Syndrom wird klinisch gestellt, weitere Möglichkeiten, die Diagnose zu erhärten, sind Bildgebung und genetische Testung. Bisher sind vor allem motorische Symptome und das Ansprechen auf Levodopa für die Diagnosestellung von Bedeutung. Es wird jedoch immer mehr diskutiert, auch nicht-motorische Symptome wie Hyposmie oder neuropsychiatrische Symptome heranzuziehen, um eine frühere Diagnose zu ermöglichen (B. Mollenhauer u. a. 2013).

#### ***Klinik***

Die Diagnosestellung der Parkinson-Erkrankung (IPS) erfolgt anhand der UK Brain Bank Kriterien (Hughes u. a. 1992) in drei Schritten:

1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms,
2. Ablehnung von Ausschlusskriterien, die auf ein symptomatisches oder atypisches Parkinsonsyndrom hinweisen und
3. Bestätigung der IPS-Verdachtsdiagnose durch unterstützende Kriterien im weiteren Verlauf der Erkrankung.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom wurde durch J. Parkinson als Bewegungsstörung definiert. Moderne Diagnosealgorithmen wie die UK Brain Bank Kriterien setzen neben der Bradykinesie mindestens eines der Symptome Muskelrigidität, Ruhetremor und Posturale Instabilität voraus.

#### ***Bildgebung***

Zum Screening von Patienten, die noch keine Bewegungsstörungen aufweisen, eignet sich die kostengünstige und nicht-invasive transkranielle Ultraschalluntersuchung der Substantia nigra, wo sich eine Hyperechogenität als charakteristische Veränderung zeigt (Ressner u. a. Seite 6 von 102

2007). In der Forschung spielen jedoch eher MRT und PET eine Rolle. Konventionelle MRT-Bilder können IPS nicht sicher von anderen akinetisch-rigiden Syndromen wie MSA oder PSP unterscheiden, zum wissenschaftlichen Einsatz kommt jedoch das diffusionsgewichtete MRT und die PET, sowie SPECT. Bei IPS kann eine Reduktion der fraktionalen Anisotropie, die als Indikator für die Integrität der Nervenfasern interpretiert wird, in der kaudalen Substantia nigra mittels DW-MRI nachgewiesen werden (PhD 2010, Kap. 38). Die sensitivste Methode zur Darstellung der nigralen Degeneration ist dennoch die molekulare Bildgebung mittels dopaminerger Tracer bei PET und SPECT (Stoessl u. a. 2011; Stoessl 2012).

### **Genetik**

Mittels Genkopplungsstudien und Positionsklonierung konnten Mutationen in einer Reihe von Genen als Ursache verschiedener monogenetischer, autosomal-dominanter und autosomal-rezessiver sowie auch sporadischer Formen der Parkinson-Erkrankung identifiziert und von idiopathischen Parkinson-Erkrankungen abgegrenzt werden. Aktuell sind mehr als 15 Gene bekannt, die teilweise monogenetisch und teilweise als Risikovarianten für Parkinson verantwortlich gemacht werden („A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson’s disease“ 2011). Die am gründlichsten untersuchten Gene sind SNCA, Parkin, PINK1, DJ1 und LRRK2 (Klein und Schlossmacher 2006), wobei die häufigste Ursache für das Auftreten juveniler und früher Parkinsonformen Mutationen im Parkin-Gen sind (Kitada u. a. 1998). Man geht jedoch davon aus, dass auch bei der idiopathischen Form Varianten der identifizierten assoziierten Gene mit niedriger genetischer Penetranz eine Rolle spielen (Gasser, Hardy, und Mizuno 2011). Klein et al. stellt dazu ein Modell auf, nachdem ein Ungleichgewicht zwischen Faktoren, die Parkinson begünstigen, wie bestimmte Genvarianten, Neurotoxin-Exposition oder ein veränderter  $\alpha$ -Synuclein-Metabolismus und solchen, die es verhindern, wie Nikotin- und Koffeinkonsum oder die Expression von Wildtyp-Parkin, zum Ausbruch der Krankheit führt (Klein und Schlossmacher 2006).

### **Labor**

Laborparameter die Parkinson-spezifisch sind, konnten bis heute nicht identifiziert werden. In einer post-mortem Studie an 48 mittels pathologischer Untersuchung identifizierten IPS-Patienten und 57 Gesunden-Kontrollen konnten jedoch Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors festgestellt werden. Es konnten eine erhöhte Konzentration an 3-hydroxykynurenine und n-acetylierten Aminosäuren sowie eine verminderte Konzentration an Glutathion festgestellt werden (Lewitt u. a. 2013). Zudem gibt es Daten zur verminderten Konzentration von  $\alpha$ -Synuclein im Liquor von nicht vorbehandelten PD-Patienten im

Vergleich zu Gesunden-Kontrollen (Brit Mollenhauer u. a. 2013). Diese Ergebnisse sind aktuell Gegenstand weiterer Forschung und klinisch nicht etabliert.

### **1.1.3. Symptome der Parkinsonkrankheit**

Beim IPS treten motorische und nicht-motorische Symptome auf. Mit Fortschreiten der Erkrankung und langjähriger L-Dopa-Medikation kommt es typischerweise zu einer Zunahme der nicht-motorischen Symptome (M. A. Hely u. a. 2005) und zum Auftreten charakteristischer motorischer Symptome, zusammengefasst als sogenanntes Spätsyndrom (Ceballos-Baumann, Conrad, und u.a. 2005, Kap. 4; Schwarz und Storch 2007, 60). Mithilfe weiterer Prädiktoren wie Alter bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Dauer der LD-Medikation konnten vier verschiedene Cluster identifiziert werden (van Rooden u. a. 2010).

#### ***Das motorische Syndrom***

Die dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) klassischerweise zugeordneten Symptome sind Akinese, ein Ruhetremor mit 4-6 Hz (Eible und Deuschl 2011), Rigor und posturale Instabilität, wobei als Leitsymptom die Bewegungsverarmung und -verlangsamung gilt. Diese zeigen sich als Bradykinese (Bewegungsverlangsamung), Hypokinese (Verminderung der Bewegungsamplituden und der Spontanbewegungen) und Akinese (Hemmung der Bewegungsinitiierung) und sind entscheidend für die Diagnose des IPS. Ein initialer Ruhetremor wird bei ca. zwei Drittel der IPS-Patienten beobachtet (Hughes u. a. 1993) und geht mit einem milderem Verlauf der Erkrankung einher (Baumann 2012). Die posturale Instabilität tritt typischerweise erst spät im Verlauf auf (Mariese A Hely u. a. 2008). Diese oben genannten Symptome machen sich nicht akut, sondern schleichend und langsam progredient bemerkbar. Aufgrund dessen wird die Erkrankung oft erst spät von den Patienten wahrgenommen bzw. die Diagnosestellung dadurch verzögert. Die beiden mithilfe der motorischen Symptome unterscheidbaren Phänotypen sind der akinetisch-rigide Typ (die Bewegungsstörung und Steifheit dominieren) und der Tremordominanztyp (das Ruhezittern steht im Vordergrund) (S. Lewis u. a. 2005; Reijnders u. a. 2009).

#### ***Nicht-motorische Symptome***

Selten initial, aber bei allen Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung, treten neben den wegweisenden motorischen Symptomen auch nicht-motorische Störungen auf. Diese können die Lebensqualität teilweise stärker beeinträchtigen als die motorischen Probleme, die auf Dopamin-Ersatztherapie meist gut ansprechen (Chaudhuri u. a. 2006). Hierzu gehören

gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, eine eingeschränkte Riechfähigkeit und andere sensorische Störungen, für die degenerative Prozesse des Hirnstamms verantwortlich sind. Ein großes Problem sind auch neuropsychiatrische Symptome wie eine Verschlechterung der Kognition bis hin zur Demenz (Mariese A Hely u. a. 2008).

#### **1.1.4. Verlauf**

Am Beginn der Erkrankung stehen die gut auf Medikamente wie L-Dopa und Dopaminagonisten ansprechenden motorischen Symptome im Vordergrund. So kann in den ersten Jahren die Symptomlast gut kontrolliert werden. Der schon präklinisch einsetzende progrediente Untergang von dopaminergen Neuronen führt im weiteren Verlauf zu einer verminderten präsynaptischen Speicherkapazität von Dopamin. Dadurch verkürzen sich die ON-Phasen und es werden höhere Dosen Dopamin oder Dopaminagonisten nötig, um die entsprechende Stimulation der Dopaminrezeptoren zu erreichen. Dieses Phänomen wird als L-Dopa-induziertes Spätsyndrom bezeichnet und umfasst sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome (Ceballos-Baumann, Conrad, und u.a. 2005, Kap. 4; Schwarz und Storch 2007, 60).

Als motorisches Spätsyndrom werden Motorfluktuationen charakterisiert. Im Einzelnen sind das die Folgenden: End-of-dose-Akinese (wearing off), On-Off-Phänomene, paroxysmales On-Off, Dyskinesien und Freezing of Gait (FOG). Der On-Off-Effekt bezeichnet die Wirkungsfluktuationen unter chronischer LD-Therapie (Marsden und Parkes 1976; M. A. Hely u. a. 2005).

Zusätzlich nehmen im Verlauf des IPS nicht-motorische Symptome wie Dysphagie, Dysarthrie, Verlust autonomer Funktionen, Depressionen und Halluzinationen sowie Demenz zu (M. A. Hely u. a. 2005).

Für die Gangstörungen entscheidend sind die Motorfluktuationen, die Dyskinesien und die Gleichgewichtsstörungen. Die Schwierigkeiten beim Spätsyndrom ergeben sich vor allem durch die kompliziertere medikamentöse Therapie, welche aber nicht als limitierender Faktor in der frühen L-Dopa-Therapie des IPS, von der die Patienten sehr profitieren, gesehen werden darf (Mariese A Hely u. a. 2008).

#### **1.1.5. Prognostische Erwägungen**

Im Rahmen einer australischen Studie mit einer Kohorte von 126 IPS-Patienten, die über 20 Jahre begleitet wurde, konnte eine mittlere Überlebensdauer nach Erkrankungsbeginn von 12,4 Jahren beobachtet werden, mit Pneumonien als häufigster Todesursache (Mariese A

Hely u. a. 2008, 839). Bei einer englischen Studie an 129 pathologisch erwiesenen PD-Fällen wurde das Zeitintervall zwischen Eintreten einer der vier Endpunkte (regelmäßige Stürze, visuelle Halluzinationen, Demenz und Abhängigkeit von häuslicher Hilfe) und Tod verglichen, wobei es sich als deutlich abhängig vom Alter bei Erkrankungsbeginn und der Erkrankungsdauer, jedoch nicht vom Todesalter zeigte (Kempster u. a. 2010). Eine retrospektive Kohorten-Studie mit 138.000 IPS-Patienten in den USA legte jedoch kürzlich dar, dass das Mortalitätsrisiko bei IPS im Vergleich zur Normalbevölkerung fast vierfach erhöht ist (Willis u. a. 2012). In der Prospektiven CamPaIGN-Studie aus Großbritannien mit 142 IPS-Patienten wurden diese ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung über zehn Jahre beobachtet und Daten in Bezug auf Posturale Instabilität, Demenz und Tod gesammelt. Es zeigte sich, dass die Todesrate ähnlich hoch wie in der Normalbevölkerung war, jedoch die häufigste Todesursache bei den IPS-Patienten Pneumonien waren. So lässt sich das Ergebnis auch in Einklang bringen mit den oben genannten australischen und amerikanischen Daten (Williams-Gray u. a. 2013).

Die bereits erwähnten, vor allem im Verlauf auftretenden Symptome tragen wesentlich zu der erhöhten Pneumonie-Rate bei. Die motorischen Symptome im Sinne von Gangstörungen, aber auch Posturale Instabilität und Demenz werden für eine erhöhte Sturzgefahr verantwortlich gemacht (Michalowska u. a. 2005; Mariese A Hely u. a. 2008; Rudzińska u. a. 2008). Bis zu 26% der Stürze bei Patienten mit IPS gehen auf FOG im Off zurück (Michalowska u. a. 2005), wobei bis zu 90% aller IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung FOG entwickeln (M. A. Hely u. a. 2005). Daraus wiederum resultieren Krankenhausaufenthalte, welche zusammen mit Dysphagie zu einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien führen, die, wie oben beschrieben, als häufigste Todesursache bei fortgeschrittenem IPS gelten (M. A. Hely u. a. 2005). Die im Rahmen des Spätsyndroms auftretenden Gangstörungen haben also einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf des IPS und sind von enormer Bedeutung für den Patienten.

## **1.2. Bewegungsinitiierungsstörungen und Gangblockaden**

### **1.2.1. Ein erster kurzer Exkurs in die Historie**

Bereits in der eingangs erwähnten Arbeit aus dem Jahr 1817 beschreibt James Parkinson die Festination als eines der augenscheinlichsten Symptome der Erkrankung. Er versteht hierunter die schnelle, kleinschrittige Vorwärtsbewegung der Beine, die mit einer hohen Sturzgefahr für den Patienten einhergeht (Parkinson 1817). Bereits vor Einführung von Levodopa wurde also FOG als Bewegungsinitiierungsstörung und Festination definiert (Wilson 1940, 787–805), zunächst als sogenannte ‚sclerotyrb festinans‘ von Gaubius und Savages, die von James

Parkinson in seinem Essay zitiert werden (Parkinson 1817). Akinetisches FOG hingegen wurde laut Nir Giladi erst 1877 durch Charcot beschrieben, der den Begriff ‚petinement‘ benutzt (N. Giladi 2001). Rückblickend wurden diese bereits vor LD-Therapie auftretenden Phänomene als vergleichsweise weniger beeinträchtigend dargestellt (Okuma und Yanagisawa 2008), und an großen Patientenkollektiven konnte gezeigt werden, dass FOG deutlich mit einem langen Krankheitsverlauf und der chronischen LD-Therapie korreliert (N. Giladi, Kao, und Fahn 1997; Macht u. a. 2007; López u. a. 2010).

### **1.2.2. Aktuelle Definitionen der Ganginitierungsstörung**

2008 wurde in Chicago die internationale Movement Disorders Society Konferenz mit den relevanten Forschern auf dem Gebiet der Gangstörungen abgehalten. Die Zusammenschrift der Referate zum Thema FOG wurde in einem Supplementband des Journals *Movement Disorders* publiziert. Die beiden federführenden Autoren Nir Giladi und Alice Nieuwboer schlagen in ihrem Editorial eine neue Definition von FOG vor, die in den kommenden Jahren bestimmend sein wird (N. Giladi und Nieuwboer 2008). Gleichzeitig findet sich in der Literatur eine Fülle von Definitionen, die aus theoretischen und praktischen Überlegungen heraus entstanden sind.

Die Konvention, FOG als eigene Bewegungsstörung anzusehen, die keinem der Kardinalsymptome des IPS zuzuordnen ist, entspricht einer Theorie, die im Weiteren aus der Darlegung der neurophysiologischen Konzepte klar werden sollte.

Diese Überlegung führt auch zur Definition, dass Freezing of Gait (FOG) eine zeitlich begrenzte Störung des Gehens von mindestens 1 Sekunde Dauer ist, bei gleichzeitigem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms oder einer zentralen Gangstörung (Fahn 1995b; N. Giladi und Nieuwboer 2008).

Phänotypisch kann FOG unterteilt werden in

- kleiner werdende, schlurfende Schritte bei minimalem Weggewinn bzw. kleine, sich beschleunigende Schritte – auch Festination genannt,
- Trippeln der Beine auf der Stelle ohne effektive Vorwärtsbewegung („trembling in place“) und
- komplette Akinese ohne jegliche Beinbewegung (Bradley u. a. 2003, 321–334).

Dass diese verschiedenen Manifestationsformen dem Überbegriff FOG zugeordnet werden, beruht zwar auf einer theoretischen Überlegung, eine Korrelation zwischen diesen Phänotypen konnte aber in der Praxis gezeigt werden (N. Giladi, Shabtai, u. a. 2001).

Praktisch ist die Festlegung, dass es sich bei FOG um eine paroxysmale beobachtbare Gangstörung handelt, die nach Auftreten (On-/oder Off-Medikamentenphase), Auslösesituation oder nach Bewegungsverhalten der Beine unterschiedlich eingeteilt werden kann. Am häufigsten tritt FOG im Medikamenten-Off, ausgelöst durch eine Körperdrehung, als Trippeln auf der Stelle oder Festination auf (Anke H Snijders u. a. 2012a). Es gibt typische Auslösesituationen für FOG; diese sind mit zunehmender Häufigkeit FOG im offenen Raum, in Zielnähe, in räumlicher Enge, beim Starten und, wie oben bereits erwähnt, am häufigsten beim Drehen (Schaafsma u. a. 2003). Eine weitere Möglichkeit, FOG praktisch nachzuweisen, liefern technische Hilfsmittel, die Frequenz-Spektren kinematischer Parameter erfassen und FOG von normalem Gang unterscheiden. Siehe im Folgenden: Apparative Messung von FOG (Bächlin u. a. 2010).

In ihrer aktuellen Review verstehen Nieuwboer und Giladi FOG weniger als binäres, sondern eher als kontinuierliches Phänomen, das zwischen keiner und schwerer Ausprägung mittels apparativer Messung differenziert werden kann (Alice Nieuwboer und Giladi 2013a).

Eine Schwierigkeit unseres Projektes bestand dementsprechend in der Definierung der Probanden als Freezer (FOG<sup>+</sup>) oder Nicht-Freezer (FOG<sup>-</sup>) und somit der Findung einer einfach operationalisierbaren Definition von FOG.

Mehr dazu im Abschnitt 3.3.

### **1.2.3. Epidemiologie des Gangfreezings**

FOG entsteht vor allem bei Erkrankungen der Basalganglien. Bei einigen Parkinson-Syndromen wie dem vaskulären Parkinson-Syndrom, dem Normaldruckhydrozephalus, der progressiven supranukleären Paralyse, der Multisystematrophie und der kortikobasalen Degeneration sind die motorischen Blockaden sogar mit 40-60% der Patienten häufiger als beim IPS, siehe Tabelle 1 (Stewart A. Factor 2008).

Beim IPS korreliert das Auftreten von FOG mit einem langen Krankheitsverlauf und langjähriger L-Dopa-Medikation, welche als Indikator für die Schwere der IPS-Erkrankung dient (N. Giladi, McDermott, u. a. 2001). So leiden vor dem Beginn der L-Dopa Medikation nur ca. 16% unter FOG (Lamberti u. a. 1997), im weiteren Krankheitsverlauf wird der Anteil an von FOG betroffenen Patienten zwischen 32% (N. Giladi u. a. 1992) und 60% angegeben. (Lamberti u. a. 1997).

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der aktuellsten Studien zur Häufigkeit von FOG bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen.

Studie	Syndrom	Häufigkeit von FOG in %
Giladi et al. (N. Giladi, McDermott, u. a. 2001)	Idiopathischer Parkinson	26
Muller et al. (Müller u. a. 2002)	Multisystematrophie	54
Gurevich/Giladi (T. Gurevich und Giladi 2003)	Multiplesystematrophie	75
Muller et al. (Müller u. a. 2002)	Kortikobasale Degeneration	25
Muller et al. (Müller u. a. 2002)	Progressive supranukleäre Blickparese	53
Factor et al. (S. A. Factor u. a. 2002)	Primär progressives FOG	100
Giladi et al. (N. Giladi, Kao, und Fahn 1997)	Vaskulärer Parkinson	57
Winikates and Jankovic (Winikates und Jankovic 1999)	Vaskulärer Parkinson	60
Muller et al. (Müller u. a. 2002)	Lewy-Körper-Demenz	54
Giladi et al. (N. Giladi u. a. 2007; N. Giladi u. a. 2005)	<i>Higher-level gait disorder</i>	20–40
Giladi et al. (N. Giladi, Kao, und Fahn 1997)	Normaldruckhydrozephalus	56
Giladi et al. (N. Giladi, Kao, und Fahn 1997)	Medikamentös induzierter Parkinson	9

Tabelle 1: Häufigkeit von FOG bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen; nach (Browner und Giladi 2010)

#### 1.2.4. Risikofaktoren für Gangfreezing

Bei einer großen Umfrage an über 6.000 Parkinson-Patienten konnte gezeigt werden, dass FOG häufiger bei Männern auftritt und mit der Erkrankungsdauer und -schwere sowie kognitiven Einschränkungen und Depressionen assoziiert ist. Außerdem leiden Patienten, die Tremor als ihr Hauptsymptom angeben, unabhängig von Erkrankungsdauer und -schwere seltener unter FOG. Patienten mit initialer Gangstörung hingegen sind häufiger von FOG betroffen (Macht u. a. 2007).

## 1.2.5. Neurophysiologie des Freezings

### Konzeptionelle Aspekte

In den Basalganglien laufen motorische, kognitive und limbische Netzwerke zusammen und werden integrativ verarbeitet. Über die Ausgangskerne Substantia nigra und Globus pallidus werden diese Informationen dann an den Thalamus und prämotorische Zentren im Kortex geleitet. Von dort wiederum besteht eine rekurrende Verbindung zu den Basalganglien, sodass eine motorische Schleife entsteht (Marsden 1982; José A. Obeso u. a. 2000). Auf die Motorik wirken die Basalganglien hemmend oder fördernd, wobei die Afferenzen von der Substantia nigra den motorikhemmenden Anteil inhibieren, also beim gesunden Menschen Motorik fördern (M. R. DeLong 1990).

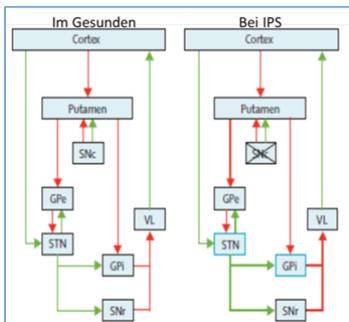


Abbildung 1: Modell der Basalganglien-Pathophysiologie bei IPS (J A Obeso u. a. 2000; Bergman, Wichmann, und DeLong 1990)

Nieuwboer und Giladi postulieren in einer aktuellen Review, dass ausgehend von der unterschiedlichen Phänomenologie und Auslösesituation, verschiedene Erklärungsmodelle verwendet werden können (Alice Nieuwboer und Giladi 2013b). Sie stellen vier bereits entwickelte Modelle zur Erklärung von FOG vor, von denen das Threshold- und das Decoupling-Modell am besten übereinstimmen mit den Beobachtungen zu typischen Auslösesituationen von FOG. Das Threshold-Modell geht davon aus, dass motorische Defizite bis zu einer bestimmten Schwelle akkumulieren, ab der Freezing auftritt, wie zum Beispiel beim Ausführen von Drehungen, wobei im Vergleich zum geraden Gehen die Schrittlänge asymmetrisch werden muss (Plotnik, Giladi, und Hausdorff 2012). Beim Decoupling-Modell hingegen kommt es aufgrund einer Entkopplung von automatischen motorischen Programmen und des Anstoßens von vorgegebenen Bewegungen wie Bewegungsinitiierung zum Auftreten von Gangblockaden (Jacobs u. a. 2009). Die beiden anderen Modelle sprechen der Kognition [Cognitive-Modell (D’Ostilio und Garraux 2012)]

beziehungsweise der Konkurrenz von kognitiven und motorischen Prozessen [Interference-Modell (Mahlon R DeLong und Wichmann 2007)] die entscheidende Bedeutung zu. Dass auch eine isoliert betrachtete Einschränkung von kognitiven Fähigkeiten zu einer Verschlechterung von FOG führt, konnte bereits gezeigt werden (Mahlon R DeLong und Wichmann 2007; Vercruyse u. a. 2012).

Im Vergleich zu den theoretischen Modellen, die sich primär durch die Phänomenologie von FOG erschließen, gibt es auch Ansätze, die FOG pathophysiologisch zu erklären versuchen.

Im Folgenden werden drei Theorien dargelegt, die unterschiedliche anatomische FOG-Korrelate definieren: der supplementär motorische Kortex, die Basalganglien und der Nucleus pedunculopontinus.

Der japanische Neurophysiologe Hashimoto kommt aufgrund theoretischer Betrachtungen zu dem Schluss, dass der Supplementär Motorische Kortex (SMA) und die angrenzenden Gebiete des Frontallappens die entscheidenden zentralen Lokomotionszentren zur Erklärung des FOG sind (Hashimoto 2006). Bei Erkrankungen, bei denen FOG auftritt, wie IPS oder Gangapraxie sind die Impulse, die vom Globus pallidus ausgehen, verändert und inhibieren oder stören thalamokortikale Projektionen zum SMA, sodass die mit FOG-assoziierte Veränderung entweder direkt im SMA oder im dorthin projizierenden Globus pallidus stattfindet. Hashimoto teilt demnach die FOG-Arten, die nicht auf L-Dopa ansprechen (die auf L-Dopa ansprechenden gehen nicht mit einer Schädigung des SMA einher), weiter auf in irreversible Schädigungen der SMA, irreversible Schädigung der Basalganglien und Dysfunktion nicht-dopaminergere Systeme. Bei isolierten Läsionen des Globus pallidus wurde FOG mit und ohne begleitender Parkinson-Symptomatik festgestellt. Es wurden aber immer auch sekundäre Veränderungen der SMA beobachtet, wobei die pathologischen Veränderungen, die FOG zugrunde liegen, sehr variabel sind.

J. G. Lewis baut seine Theorie zur Pathophysiologie von FOG darauf auf, dass die verschiedenen Afferenzen (motorisch, kognitiv, limbisch), die in den Basalganglien zusammenlaufen, sowohl konkurrieren als auch sich gegenseitig ergänzen können. Diese Konkurrenz ist entscheidend, wenn es bei einem Dopaminmangel (wie beim IPS) zu einer gesteigerten Anforderung an die Integrationsfähigkeit der Basalganglien kommt, zum Beispiel durch gleichzeitige motorische Anforderungen und kognitive Leistungen. Gerade in diesen Situationen treten gehäuft FOG auf (S. J. G. Lewis und Barker 2009). Dies ist auch eine Begründung, warum Cueing so gut funktioniert bei FOG-Patienten, da dabei keine Konkurrenz mehr um die Kapazitäten der Basalganglien besteht.

Im Gegensatz zu den oben dargelegten theoretischen Ansätzen konnte der PPN bereits als Zielstruktur der DBS zur Reduktion von FOG identifiziert werden (Acar u. a. 2011; Wilcox u. a. 2011). Es wurde dargelegt, dass es beim IPS zu einem Untergang von cholinergen Neuronen des PPN kommt (Zweig u. a. 1989), was zu Gangstörungen und zu einem Fortschreiten der Krankheit führt (Pahapill und Lozano 2000). Diese Erkenntnisse machen eine Beteiligung des PPN bei der Entstehung des Phänomens FOG sehr wahrscheinlich, weshalb die PPN-DBS in den vergangenen Jahren für die Forschung an Bedeutung gewann (Stefani u. a. 2007).

Dass FOG auch bei Parkinson-Syndromen vorkommt, bei denen kein Dopamindefizit vorliegt, und FOG-Patienten teilweise schlecht auf L-Dopa ansprechen (Reijnders u. a. 2009), unterstützt die These, dass andere motor pathways als beim IPS bei der Entstehung von FOG beteiligt sind. Zudem korreliert FOG nicht mit den Kardinalsymptomen des IPS (A. L. Bartels u. a. 2003). In einer klinischen Studie konnte Off-FOG durch die bilaterale Implantation von fetalen mesenzephalen Zellen im Putamen zur Stimulation der dopaminergen Übertragung nicht verbessert werden (Freed u. a. 2001). Außerdem wurde in einer Bildgebungsstudie an Parkinsonpatienten nachgewiesen, dass FOG<sup>+</sup> eine im Vergleich zu FOG<sup>-</sup> verminderte Aufnahme von markiertem DOPA im Putamen zeigen (Anna L Bartels u. a. 2006a). Daraus könnte abgeleitet werden, dass exogen zugeführtes Levodopa nicht im Putamen, aber an anderen Stellen wie dem Nucleus caudatus, Hirnstammkernen oder frontalen Regionen zur Verbesserung von FOG führt. Auch erwies sich, dass FOG<sup>+</sup> im Vergleich zu FOG<sup>-</sup> schlechter abschneiden bei Frontallappen-Tests, was ein Hinweis für eine frontale Lokalisation der mit FOG assoziierten Läsion ist (Amboni u. a. 2008a).

Wie schon in den vorhergehenden Abschnitten zu Risikofaktoren und Epidemiologie dargelegt, scheinen sich FOG<sup>+</sup> bereits bei Beginn ihrer Parkinson-Erkrankung auch klinisch von FOG<sup>-</sup> zu unterscheiden, was bedeuten könnte, dass diese eine Pathologie aufweisen, die sich von der des normalen IPS unterscheidet.

### ***Ergebnisse bildgebender Forschung***

Die funktionelle Bildgebung des Gehens führt für jene neurologischen Erkrankungen, die mit Gangstörungen einhergehen, zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie und der Wirkungsweise pharmakologischer sowie interventioneller Therapieansätze.

Der Hippocampus ist für die Navigation im Raum entscheidend, die durch mehrere Teilleistungen bestimmt wird, wie das Abschätzen von Entfernungen und Richtungen, die Orientierung an Landmarken sowie die Referenz auf eine ‚innere Karte‘. Zwar sind für die

normale Schrittrhythmisität sogenannte ‚central pattern generators‘ (Dietz 1995) auf Rückenmarksebene für die abwechselnde Aktivierung von Agonisten und Antagonisten durch koordinierte Gruppen von Interneuronen verantwortlich, aber die Ganginitiierung findet supraspinal statt. Lokomotions-kompetente Regionen sind die mesenzepale Lokomotionsregion im Tegmentum des Mittelhirns (MLR), die subthalamische Lokomotionsregion (SLR), die zerebelläre Lokomotionsregion (CLR) und die pontomedulläre Formatio reticularis (PMFR).

Die Schwierigkeit bei der Bildgebung von Gangstörungen ergibt sich durch die Anforderung, den Kopf möglichst nicht zu bewegen. Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten, das Gehen bildgebend zu erfassen, die Vor- und Nachteile bringen und bereits in verschiedenen Studien angewendet wurden:

- Tatsächliches Gehen mit Messung durch SPECT, PET, NIRS
- Imaginiertes Gehen mit Messung durch fMRI, H<sub>2</sub>O-PET
- Fuß-/Beinbewegungen mit Messung durch fMRI, H<sub>2</sub>O-PET

Insbesondere bei Studien an PD-Patienten tragen die Ergebnisse möglicherweise zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie bei, indem anatomisch relevante Regionen erkannt werden können, um neue Hypothesen zu entwickeln (Jahn und Zwergal 2010). Bei PET-Untersuchungen des striatalen L-Dopa-Metabolismus und des kortikalen Glucose-Metabolismus konnten bereits Unterschiede zwischen PD-Patienten mit und ohne FOG gezeigt werden. Im Nucleus caudatus war sowohl die Aufnahme des markierten L-Dopa (FDOPA) als auch der markierten Glucose (FDG) vermindert, wohingegen im Putamen nur die FDOPA-Aufnahme reduziert war. Diese unterschiedlichen Befunde traten vor allem in der rechten Hemisphäre auf und deuten einmal mehr auf die Beeinträchtigung von Regelkreisen zwischen Basalganglien und Kortex hin (Anna L Bartels u. a. 2006b).

### **1.2.6. Therapie des FOG**

Therapeutisch stehen die Pharmakotherapie, Physiotherapie und chirurgische Verfahren zur Verfügung. Insgesamt stellt die Therapie des FOG eine Herausforderung dar. Im Klinikalltag spielen in der FOG-Therapie vor allem eine Optimierung der Parkinsonmedikation sowie physiotherapeutisches Training eine Rolle.

### **Pharmakotherapie**

Pharmakotherapeutisch konnte bis jetzt nur auf das Off-assozierte FOG Einfluss genommen werden, vor allem durch eine Optimierung der normalen IPS-Medikation und kritische Reduktion von Narkotika und Neuroleptika. Andererseits gibt es auch den Ansatz, ein spezifisches Medikament wie Methylphenidat, Botulinumtoxin und L-Threo-DOPS für die FOG-Therapie einzusetzen. MPH wurde zunächst nur bei Neuroleptika-induzierten Parkinson-Symptomen und erst ab ca. 1960 auch bei IPS angewandt. Die positive Wirkung auf die Motorik wird dem Einfluss des MPH auf die Stimmung zugeschrieben (Foley u. a. 2011). In einer aktuellen Studie konnte die Wirksamkeit von MPH auf IPS-assozierte Gangstörungen mit einer Level-3-Evidenz nicht gezeigt werden (Narabayashi u. a. 1987). Botulinumtoxin-Injektionen in den Wadenmuskel bewirkten keine Verbesserung des FOG, führten im Rahmen von Studien sogar zu einer erhöhten Sturzneigung und werden deshalb nicht mehr eingesetzt (T. Gurevich u. a. 2007). L-Threo-DOPS, ein Noradrenalin-Prodrug, wird seit 1998 zur Behandlung von reinen FOG-Syndromen erprobt. In kontrollierten Studien an IPS-Patienten konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden (N. Giladi 2008).

Obwohl FOG oft als dopamin-resistent bezeichnet wird, konnte klar gezeigt werden, dass L-Dopa und Entacapone die besten Ergebnisse zur Verbesserung des Off-assozierten FOG liefern. L-Dopa vermindert sowohl die Dauer als auch die Frequenz von FOG. Erst bei fortgeschrittener Krankheitsdauer ist FOG nicht mehr responsiv gegenüber L-Dopa und es müssen zusätzlich andere Therapiemöglichkeiten genutzt werden (N. Giladi 2008).

### **Physiotherapie**

Man fand heraus, dass durch Aufgaben wie kognitive oder zusätzliche motorische Aktivitäten, die während des Gehens um die Aufmerksamkeit des Patienten konkurrieren, der Gang von Parkinson-Patienten verschlechtert wird (Rochester u. a. 2004). Wird die Aufmerksamkeit jedoch gezielt auf den Gang gerichtet, kann dies in Form von ‚Cueing‘ genutzt werden.

Als sehr eindrucksvolles Mittel stehen so die Physiotherapie und der Einsatz von ‚Cues‘ (externe Schrittmacher) zur Verfügung. Unter ‚Cueing‘ versteht man den Einsatz zeitlicher und räumlicher Signale, um die Initiierung und die Kontinuität von Gangbewegungen zu unterstützen. Die Cues können rhythmisch zur Durchführung automatisierter Bewegungen oder intermittierend zur Bewegungsinitiierung in Form akustischer, visueller, taktiler und mentaler Reize dargeboten werden (Schroeteler 2005).

In einer Review konnte dargelegt werden, dass der direkte Effekt von Cueing zwar keine Langzeitwirkung hat, aber dauerhaftes Cueing-Training förderlich sein kann (Alice Nieuwboer 2008). Insbesondere akustisches Cueing erzielt eine positive Wirkung auf die Geschwindigkeit beim Ausführen von Drehungen sowohl bei FOG□ als auch bei FOG□. Dieser Effekt kann auch noch bei Drehungen ohne Cueing beobachtet werden, unmittelbar nachdem zunächst eine Drehung mit Cueing-Hilfe durchgeführt wurde (Alice Nieuwboer, Baker, u. a. 2009).

### **Neurochirurgische Verfahren/tiefe Hirnstimulation**

Zur Therapie des IPS stehen schon lange chirurgische Verfahren zur Verfügung. Dazu gehören die inzwischen aufgegebenen unilaterale posteroventrale mediale Pallidotomie (UPVMP) und die Elektrostimulation (deep brain stimulation, DBS) des Globus Pallidus internus (Gpi), des ventralen intermedialen Thalamus (VIM) oder, heute am häufigsten eingesetzt, des Ncl. Subthalamicus (STN).

Die DBS findet heute vor allem Anwendung bei IPS, essentiellen Tremor und Dystonie (Schiefer, Matsumoto, und Lee 2011). Entdeckt wurde die Tiefenhirnstimulation als Tremortherapie im Jahr 1987 von Benabid (Benabid u. a. 1989), der erkannte, dass eine hochfrequente Stimulation über 100 Hz des Thalamus die gleiche Wirkung wie die Zerstörung des entsprechenden Areals hat mit dem Vorteil der Reversibilität. Die Ziele der DBS hängen von den Symptomen des Patienten ab. Bei therapierefraktärem Tremor kommt die Elektrostimulation des VIM zum Einsatz (Benabid u. a. 1991), ohne dass auf andere Parkinsonsymptome Einfluss genommen werden kann. Bei STN-Stimulation verbessern sich hingegen die klassischen L-Dopa-responsiven Parkinson-Symptome (Fraix u. a. 2005). Die Stimulation des Gpi wird insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung mit ausgeprägten Dyskinesien durchgeführt (Rodriguez u. a. 2007).

Zur Therapie von FOG stehen im Moment vor allem die DBS des STN, der SNr und des Ncl. Pedunculopontinus (PPN) in der Diskussion (Weiss u. a. 2011). Bei der STN-DBS wurde eine therapeutische Stimulation als FOG-verbessernd gefunden, die von der üblichen STN-DBS-Therapiestrategie abweicht (Moreau u. a. 2008). Moreau et al. schlugen vor, die Frequenz deutlich zu reduzieren und entsprechend die Spannung zu erhöhen. Für die PPN-DBS liegen bislang nur offene Studien vor. Hier konnte gezeigt werden, dass die DBS FOG objektiv im Untersuchungssetting sowie in der Umgebung des Patienten bessern kann. Letztere Aussage basiert auf der Benützung des FOG-Q (Thevathasan u. a. 2012).

Insgesamt stehen chirurgische Verfahren zur Therapie des FOG in der klinischen Praxis eher im Hintergrund, sie sind jedoch im Bereich der klinischen Forschung in Bezug auf die Pathophysiologie hoch relevant. Siehe vorhergehendes Kapitel.

### 1.2.7. Erfassung von Bewegungsinitiierungsstörungen

Um FOG zu diagnostizieren müssen unterschiedliche Methoden zur Erfassung verwendet werden, wie in Abbildung 2 in Form eines Algorithmus gezeigt (Anke H Snijders u. a. 2012a). Am Anfang steht immer die subjektive Erhebung des Patienten, im Idealfall mittels eines Fragebogens oder im Arztgespräch.

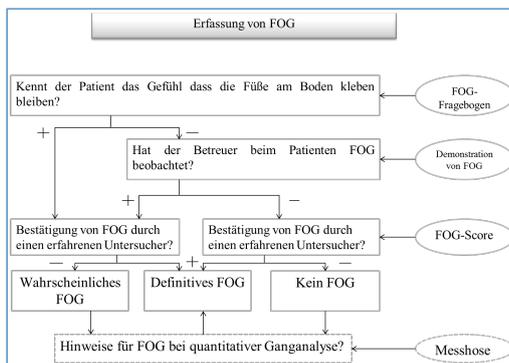


Abbildung 2: Erfassungsalgorithmus für FOG (nach Snijders et al., 2012)

#### Klinische Diagnostik

In der klinischen Praxis ist die Diagnose FOG eine Blickdiagnose und, insbesondere für erfahrene Therapeuten, leicht zu identifizieren. Dennoch helfen entsprechende Vorgehensweisen wie der oben gezeigte Algorithmus dabei, die Rate an unerkannten FOG<sup>+</sup> zu minimieren.

Die korrekte klinische Abschätzung von FOG sollte eine Patientenanamnese und die Befragung von Pflegenden sowie die Untersuchung durch einen Arzt, idealerweise mit Hilfe eines erfahrenen Physiotherapeuten, beinhalten (A. H. Snijders u. a. 2008). Bei der Anamnese ist darauf zu achten, dass der Patient versteht, was FOG eigentlich ist. Hilfreich sind hier sowohl bildhafte Fragen nach dem 'Festkleben der Füße am Boden' oder 'Trippeln' als auch das Vormachen oder das Vorführen charakteristischer FOG-Episoden per Video. Wichtig ist 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 sehr unvorhergesehen. Dabei korreliert das Auftreten von Stürzen nicht mit der Dauer und

Häufigkeit von FOG, was bedeutet, dass auch sehr milde Formen erkannt werden müssen, um Stürze effektiv verhindern zu können. Wichtig ist auch die Frage, wann FOG auftritt, z. B. typischerweise bei Verschiebung der Aufmerksamkeit, Veränderung der Umgebung oder *dual tasking*, am häufigsten, wenn die Patienten die Richtung ändern und sich drehen. Hilfreich sind hier auch standardisierte Fragebögen. Die Herausforderung, FOG<sup>+</sup> erfolgreich von FOG<sup>-</sup> zu trennen, besteht darin, FOG im klinischen Setting auszulösen und präzise von anderen Gangstörungen zu unterscheiden (A. H. Snijders u. a. 2008).

#### **Apparative Messmethoden**

Es gibt bereits einige Lösungsansätze für die Schwierigkeit, FOG messbar zu machen. Einer davon ist das Tragen eines Detektors, der Beschleunigung misst und durch entsprechende Algorithmen FOG von normalem Gang unterscheidet. Die von Bächlin et al. 2010 entwickelte ‚Context aware assistance‘ in Form einer FOG-Detektions-Hose besitzt bereits das Potenzial, ohne weitere Vorauswahl PD-Patienten mit FOG zu erkennen. Basierend auf dem FOG-Index (FI) von Moore (S. T. Moore, MacDougall, und Ondo 2008) konnte ein FOG-Detektions-Algorithmus entwickelt werden, der bereits eine Sensitivität von 73,1% und eine Spezifität von 81,6% erreicht. Die Detektionshose ist nicht nur mit dem Online-Computer, der FOG detektiert, verbunden, sondern auch mit einem Metronom. Dieses produziert mit einer Latenz von maximal 2 sec akustische Cues, so dass der Patient die FOG-Episode bewältigen kann. Das Langzeitziel der Gruppe um Bächlin ist die Vorbeugung von FOG, damit durch dessen frühzeitiges Erkennen und den Einsatz von akustischen Cues FOG gar nicht erst auftritt (Bächlin u. a. 2010).

Eine weitere Möglichkeit, FOG zu messen, zeigte mithilfe eines sehr ähnlichen Ansatzes Delval im selben Jahr. Er analysierte kinematische Daten des Kniegelenks mittels Fourier- und Wavelet-Transformation und fand so eine charakteristische Schrittfrequenz der FOG-Episoden auf dem Laufband. Mit diesem Muster kann FOG mit einer zufriedenstellenden Sensitivität und Spezifität (83% und >95%) erkannt werden (Delval u. a. 2010).

Im klinischen Alltag spielen technische Messinstrumente aktuell keine Rolle in der Bestimmung von FOG. Im Rahmen wissenschaftlicher Projekte bieten sie aber die Möglichkeit zur objektiven Analyse der Gangbewegungen. Daher kooperiert unsere Arbeitsgruppe mit dem MiMed der TU München in der Entwicklung einer intelligenten Hose, mit deren Sensoren FOG erfasst werden kann (Niazmand u. a. 2011; Zhao u. a. 2012).

### **Klinische Expertenbeurteilung**

Die klinische Untersuchung sollte einen Gangparcour mit einschließen, der die Situationen Starten, Engstellen, Drehungen und *Dual tasking* enthält und möglichst im Medikamenten-Off und -On durchlaufen wird (Anke H Snijders u. a. 2012a). Als standardisiertes Instrument steht hier der FOG-Score zur Verfügung (Ziegler u. a. 2010).

Der FOG-Score ist ein neues und spezifisches, standardisiertes klinisches Instrument zur Erfassung von FOG, das von qualifizierten Ratern am Patienten durchgeführt wird. Der FOG-Score geht davon aus, dass Festination als mildeste Form des FOG anzusehen ist, im Gegensatz zu Trippeln auf der Stelle oder Akinese. FOG wird anhand eines Gangparcours gemessen, bei dem vier Situationen von einem Rater beurteilt werden: Starten, Gehen, Drehen und Passieren einer Engstelle. Dieser Parcours wird dreimal durchgeführt: einmal ohne zusätzliche Aufgabe, einmal mit motorischen Zusatzaufgaben wie Tragen eines Glases und einmal mit motorischen und kognitiven Zusatzaufgaben wie Kopfrechnen. Die Patienten werden dann anhand einer 4-stufigen Intervallskala bewertet: 0 entspricht keiner Festination oder FOG, 1 entspricht Festination, 2 entspricht FOG, ohne dass der Patient jedoch auf externe Hilfe angewiesen ist, und 3 entspricht FOG, bei dem der Patient ohne fremde Hilfe die Aufgabe nicht bewältigen kann. Daraus ergeben sich 12 Situationen mit je mind. 0 und max. 3 Punkten, sodass ein Summenscore zwischen 0 und 36 Punkten erreicht werden kann (Ziegler u. a. 2010).

### **1.3. Patientenfragebögen**

#### **1.3.1. Theoretische Grundlagen**

Patientenfragebögen sind psychometrische Tests, die den Anspruch erheben, normiert, objektiv, strukturiert und zulänglich zu sein, sowie entweder nach der klassischen Testtheorie oder nach der probabilistischen Testtheorie konstruiert zu sein. Ein psychometrischer Test wird definiert als „wissenschaftliches Routineverfahren zur Untersuchung eines oder mehrerer empirisch abgrenzbarer Persönlichkeitsmerkmale [*hier*: individuelle Wahrnehmung von FOG], mit dem Ziel einer möglichst quantitativen Aussage über den relativen Grad der individuellen Merkmalsausprägung“ (Lienert und Raatz 1998). Die am häufigsten angewendete klassische Testtheorie versucht zu klären, wie, ausgehend von einem Testwert einer Person, auf die wahre Ausprägung des zu messenden Persönlichkeitsmerkmals geschlossen werden kann (Rost 2004). In Bezug auf FOG kann ein Test die Möglichkeit einer Längsschnittdiagnose geben, das heißt die Merkmalsveränderung über einen bestimmten

Zeitraum zu erfassen. FOG ist eine latente Variable, wobei das Adjektiv latent hier im Sinne von verborgen, nicht sichtbar benützt wird, und kann durch die Items eines Fragebogens abgebildet werden. Die Items sind also die manifesten Variablen, die als FOG-Indikator dienen und untereinander einen systematischen Zusammenhang (=Korrelation) herstellen, so dass unter bestimmten Voraussetzungen ein Gesamtscore gebildet werden kann (Bühner 2004).

Bei der Konstruktion eines Fragebogens sind die Hauptgütekriterien zu beachten und gegebenenfalls im Rahmen der Datenerhebung zu beweisen. Diese sind

- Objektivität,
- Reliabilität,
- Validität.

Objektivität bedeutet, dass die Testergebnisse unabhängig vom Untersucher sind. Objektivität setzt sich zusammen aus der Durchführungsobjektivität, der Auswertungsobjektivität und der Interpretationsobjektivität. Durchführungsobjektivität heißt, dass die Bedingungen, unter denen der Test durchgeführt wird, nicht variieren. Mit Auswertungsobjektivität ist gemeint, dass die Testergebnisse standardisiert ermittelt werden und jeder Untersucher bei der Auswertung auf den gleichen Punktwert kommt. Interpretationsobjektivität bedeutet, dass die Beurteilung der Ergebnisse anhand eines standardisierten Maßstabs erfolgt und der Proband anhand seines Testergebnisses zuverlässig eingeordnet werden kann. Durchführungs- und Auswertungsobjektivität können bereits bei der Planung der ersten Fragebogenerhebung berücksichtigt werden, z. B. durch eindeutige schriftliche Instruktionen bei der Fragebogenbeantwortung und Verwendung von Schablonen zur Auswertung (Bühner 2004, 34–35).

Reliabilität bezeichnet den Grad der Genauigkeit, mit dem ein Test ein bestimmtes Merkmal misst. Es gibt drei verschiedene Arten von Reliabilität: Innere Konsistenz/Halbierungsreliabilität, Retest-Reliabilität und Paralleltestreliabilität (Bühner 2004, 35–36). Die Innere Konsistenz kann durch die Berechnung des Cronbach  $\alpha$  gezeigt werden. Retest- und Paralleltestreliabilität werden über Korrelationsrechnungen bestimmt.

Validität bezeichnet das Ausmaß, in dem der Test das misst, was er zu messen vorgibt. Wir unterscheiden Inhaltsvalidität, Kriteriumsvalidität und Konstruktvalidität. Im eigentlichen Sinne entspricht nur die Inhaltsvalidität der oben genannten Definition, diese kann jedoch nicht statistisch bewiesen werden. Deshalb werden die Kriteriums- und Konstruktvalidität zu Hilfe genommen, obwohl damit eigentlich die Validität der durch das Konstrukt abgeleiteten

Aussagen ermittelt wird und nicht die Validität des Tests selbst (Bühner 2004, 36). Diese werden über Korrelationsbestimmungen zu anderen Messinstrumenten ermittelt, die dasselbe Konstrukt messen sollen.

### **1.3.2. Vorteile von Patientenfragebögen**

„Subjektive“ Patientenfragebögen sowie die „objektive“ Erfassung im Sinne von apparativen Methoden (siehe oben) können in der klinischen Untersuchung eingesetzt werden.

Patientenfragebögen bieten den Vorteil, dass die persönliche Beeinträchtigung erfasst werden kann und auch Situationen, die eine Alltagsrelevanz für den Patienten haben, in der klinischen Untersuchung jedoch nicht vorkommen, berücksichtigt werden. Zudem stellen sie ein einfaches und kostengünstiges Instrument zum Informationsgewinn dar. Nachteile sind die schwere Vergleichbarkeit und Objektivierbarkeit aufgrund der individuellen Erfassung.

Insgesamt bietet sich bei FOG eine Bestimmung mittels Patientenfragebogen vor allem deshalb an, weil FOG kein zeitlich konstantes Symptom und deshalb in einem zeitlich begrenzten Untersuchungssetting nur schwer zu beurteilen ist. Patientenfragebögen bieten trotz der oben genannten Probleme den einzigen Zugang zu hochrelevanten Informationen zum Alltag des Patienten. Gerade hier 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, welcher sich nur subjektiv erfassen lässt (Michalowska u. a. 2005; O. Moore, Peretz, und Giladi 2007).

### **1.3.3. Verfügbare Fragebögen zu FOG**

In der internationalen Literatur zu FOG bei IPS stehen aktuell zwei Instrumente zur Verfügung, der FOG-Questionnaire und der newFOG-Questionnaire. Den FOG-Q gibt es auch in deutscher Sprache, allerdings nicht in einer offiziellen Version.

#### ***FOG-Questionnaire (Giladi et al. 2000)***

Der 2000 von der Arbeitsgruppe um Nir Giladi eingeführte FOG-spezifische Fragebogen FOG-Questionnaire beinhaltet sechs Items, die vom Patienten beantwortet werden sollen. Die ersten zwei Items beziehen sich auf den Gang und dessen Einfluss auf das tägliche Leben des Patienten. Die letzten vier Items sollen die Häufigkeit der typischen FOG-Episoden und die

Dauer der längsten FOG-Episode sowie die Dauer der typischen FOG-Episoden beim Drehen und beim Starten erfassen (N. Giladi u. a. 2000). (siehe Anhang)

**New FOG-Questionnaire (Nieuwboer et al. 2009)**

Auch der neue FOG-Questionnaire (NFOG-Q), der neun Jahre später vorgestellt wurde, ist ein Patientenfragebogen zur Selbsteinschätzung der Patienten in Bezug auf FOG. Diese Überarbeitung des FOG-Q wurde begründet mit der geringeren FOG-Spezifität des alten Fragebogens, da dieser auch Items zum Gang allgemein beinhaltete (Nir Giladi u. a. 2009). Er wurde basierend auf dem alten FOG-Q entwickelt und besteht aus drei Teilen. Der erste Teil ist neu und dient dem Ausschluss von FOG<sup>-</sup>, wobei diese Beurteilung vom Patienten selbst vorgenommen wird. Der zweite Teil stellt fünf Fragen nach der Schwere des FOG und der dritte Teil drei Fragen nach dem Einfluss von FOG auf das Alltagsleben (Alice Nieuwboer, Rochester, u. a. 2009). (siehe Anhang)

**1.3.4. Einsatz der verfügbaren Fragebögen in Studien und Ergebnisse**

Die beiden Fragebögen wurden bereits in zahlreichen Studien verwendet, was wiederum die Notwendigkeit eines solchen Messinstrumentes beweist. Tabelle 2 wurde mithilfe einer pubmed-Suche nach ‚FOG-Q‘ zusammengestellt und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, gibt aber einen groben Überblick über den Einsatz der beiden Instrumente.

	Studie	N	Zielsetzung
FOG-Q	Giladi 2000 (N. Giladi u. a. 2000)	40	Konstruktion des FOG-Q
	Gurevich und Giladi 2003 (T. Gurevich und Giladi 2003)	28	Häufigkeit von FOG bei MSA
	Nieuwboer 2007 (A. Nieuwboer u. a. 2007)	153	RESCUE trial, Effektivität von Physiotherapie
	Moore 2007 (O. Moore, Peretz, und Giladi 2007)	118	QoL Einfluss von FOG unabhängig von Gang und Motorik
	Amboni 2008 (Amboni u. a. 2008b)	28	FOG und Frontalhirnfunktion
	Giladi 2009 (Nir Giladi u. a. 2009)	454	Validierung des FOG-Q
	Nilsson and Hagell 2009 (Nilsson und Hagell 2009)	37	Reliabilität und Validität der schwedischen FOG-Q-Version
	Snijders 2010 (Anke H. Snijders u. a. 2010)	21	Auslösen von FOG durch Hindernisse
	Lo 2010 (Lo u. a. 2010)	4	Laufbandtraining zur FOG-Reduktion
	Pelosin 2010 (Pelosin u. a. 2010)	20	Bewegungsbeobachtung zur FOG-Reduktion
	Shine 2011 (Shine u. a. 2011)	24	Nützlichkeit von FOG-Q und nFOG-Q
	Okada 2011 (Okada u. a. 2011)	20	Analyse von Ganginitiierung
	Nantel 2011 (Nantel, de Solages, und Bronte-Stewart 2011)	39	Identifizierung von FOG mit <i>force plate</i>

	Tan 2011 (Tan u. a. 2011)	210	Einschränkung des Alltags durch FOG
	Donovan 2011 (Donovan u. a. 2011)	26	Cueing mit Laser zur FOG-Überwindung
	Duncan 2011 (Duncan und Earhart 2011)	62	Modifizierung der PD Progression durch Tanzunterricht
	Tessitore 2012 (Alessandro Tessitore u. a. 2012)	29	Unterschiede im fMRI zwischen FOG <sup>+</sup> und FOG <sup>-</sup>
	Tessitore 2012 (A Tessitore u. a. 2012)	24	Hirnatrophie bei Pat. mit FOG+PD
	Baggio 2013 (Baggio u. a. 2012)	107	Validität einer brasilianischen FOG-Q Version
	Sheard 2013 (Sheard u. a. 2013)	125	PD Krankheitsschwere und Mangelernährung
	Weiss 2013 (Weiss u. a. 2013)	12	Kombinierte DBS des STN und der SNR zur Verbesserung von FOG
<b>nFOG-Q</b>	Snijders 2009 (Anke H. Snijders u. a. 2010)	21	Auslösen von FOG durch Hindernisse
	Nieuwboer 2009 (Alice Nieuwboer, Rochester, u. a. 2009)	102	Reliabilität des nFOG-Q
	Snijders 2010 (Anke H. Snijders u. a. 2010)	21	Auslösen von FOG durch Hindernisse
	Shine 2011 (Shine u. a. 2011)	24	Nützlichkeit von FOG-Q und nFOG-Q
	Vercruyse 2011 (Vercruyse u. a. 2011)	34	Vergleich verschiedener Freezing-Arten
	Morris 2012 (T. R. Morris u. a. 2012)	10	Vergleich von klinischer und objektiver FOG- Messung

**Tabelle 2: Verwendung des FOG-Q und des nFOG-Q in Studien**

Die folgende Beschreibung der bisher durchgeführten Studien mit dem FOG-Q soll dem Leser als Überblick dienen, wie dieser zur Klassifizierung einer Patientenpopulation sowie zur Beurteilung der Schwere des FOG eingesetzt wurde. Auf die Arbeiten zum nFOG-Q möchte ich hier nicht näher eingehen. Dieser etablierte sich im Vergleich zum FOG-Q weniger und zeigt keine relevanten Vorteile gegenüber der alten Version (Shine u. a. 2011).

Die oben genannten Veröffentlichungen lassen sich inhaltlich in drei Gruppen unterteilen:

- Studien zur Grundlagenforschung von FOG (in Tabelle 2 rot hinterlegt),
- Studien zur Methodik der FOG-Erhebung (blau hinterlegt),
- Interventionsstudien (grün hinterlegt).

#### **Studien zur Grundlagenforschung von FOG**

In einer Studie mit 118 IPS-Patienten verwendete Orna Moore 2007 den FOG-Q als Maß für die Schwere von FOG und stellte eine hohe Korrelation mit dem hier als Maßstab für die Lebensqualität bei IPS eingesetzten PDQ-39 fest ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ). Diese Korrelation trat auch mit einer Version des PDQ-39 auf, bei der alle Items zur Dimension Mobilität

weggelassen wurden ( $p=0,0081$ ). Alle Probanden, die in Item 3 des FOG-Q mindestens einen Punkt hatten, wurden als FOG<sup>+</sup> gewertet (O. Moore, Peretz, und Giladi 2007).

Auch Marianna Amboni nutzte Item 3 des FOG-Q zur Bestimmung des FOG-Status. Sie untersuchte 2008 den Zusammenhang zwischen FOG und Kognition an einem Kollektiv von so als FOG<sup>+</sup> ( $n=13$ ) bzw. als FOG<sup>-</sup> ( $n=15$ ) identifizierten IPS-Patienten, die in Bezug auf Alter, H&Y-Stadium und Erkrankungsdauer angeglichen wurden. Bei den UPDRS- und MMSE-Scores unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, jedoch konnte eine deutliche Einschränkung der FOG<sup>+</sup>-Patienten in kognitiven Tests (verbal fluency-Test, TPCT, FAB und Stroop-Test) nachgewiesen werden (Amboni u. a. 2008b). Dieselben Instrumente verwendete später auch Tessitore mit ähnlichen Ergebnissen zur Beurteilung charakteristischer kognitiver Veränderungen bei Patienten mit FOG, siehe unten (A Tessitore u. a. 2012).

2010 führte Anke Snijders aus der AG von Bloem eine Studie zum Auslösen von FOG durch. Es sollte festgestellt werden, ob ein plötzlich auftretendes Hindernis beim Gehen auf einem Laufband FOG auslösen kann. Die 15 eingeschlossenen FOG<sup>+</sup>- und 6 FOG<sup>-</sup>-IPS-Patienten wurden zunächst mittels Item 3 des FOG-Q klassifiziert. Bei 80% ( $n=12/15$ ) der FOG<sup>+</sup>-Patienten, aber nur bei 17% der FOG<sup>-</sup> ( $n=1/6$ ) wurde ein Freezing beobachtet (Anke H. Snijders u. a. 2010). Hier scheint eine Über- oder Unterschätzung der relativen Häufigkeiten aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht ausgeschlossen.

Dawn Tan untersuchte 2011 den Zusammenhang zwischen FOG und Einschränkungen in der Aktivität bei 210 ambulanten IPS-Patienten. Auch nach angepasster Krankheitsschwere, gemessen mittels UPDRS Teil III, konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Items 3bis 6 des FOG-Q-Score (als Maß der FOG-Schwere) und dem Teil II des UPDRS ( $r=0.49$ ,  $p<0.001$ ), zusammen mit der Schwab- und England-ADL-Skala ( $r=0.48$ ;  $p<0.001$ ), die hier als Maß für die Aktivitäts-Einschränkung dienen, festgestellt werden (Tan u. a. 2011).

Anfang 2012 untersuchte Alessandro Tessitore 29 IPS-Patienten in einer Bildgebungsstudie mit funktionaler MRT. Als FOG<sup>+</sup> wurden diejenigen Patienten klassifiziert, die sowohl einen Score  $>0$  in Item 3 des FOG-Q hatten, als auch sich selbst wiedererkannten bei der Demonstration von FOG durch einen erfahrenen Rater. Die FOG<sup>+</sup> zeigten eine signifikant reduzierte funktionale Konnektivität, sowohl bei der exekutiven Aufmerksamkeit (rechter mittlerer frontaler Gyrus und angularer Gyrus), als auch in visuellen Netzwerken (rechter okzipito-temporaler Gyrus) ( $p<0,05$ ). Auch korrelierte ein FOG<sup>+</sup>-Status mit niedrigeren Scores der Frontallappen-Funktionstests (phonemic verbal fluency-sTest:  $p<0,005$ ; FAB:  $p<0,001$ ; TPCT:  $p<0,04$ ) (Alessandro Tessitore u. a. 2012).

Tessitore führte im gleichen Jahr eine weitere Bildgebungsstudie mit 24 IPS-Patienten durch, um den Untergang an grauer Substanz im Temporallappen zu untersuchen. Die Festlegung als FOG<sup>+</sup> erfolgte wie in der vorangegangenen Studie und klassifizierte 12 der Patienten als FOG<sup>+</sup>. Zudem wurden auch 12 gesunde Kontrollteilnehmer untersucht. Er konnte ein reduziertes Volumen an grauer Substanz im linken Parietal- und Occipitallappen feststellen, sowohl im Vergleich zu FOG<sup>-</sup> als auch zu den Gesunden-Kontrollen. Wie in der vorhergegangenen Studie schnitten auch hier die FOG<sup>+</sup> signifikant schlechter ab in der FAB, der verbal fluency Testung und dem TPCT (A Tessitore u. a. 2012).

Jamie Sheard nutzte 2012 den FOG-Q zur Evaluierung der Determinanten von Mangelernährung bei IPS. Es konnte zwar ein Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Erkrankungsschwere (repräsentiert durch H&Y-Stadium, UPDRS und Alter) erkannt werden, der Median des FOG-Q-Scores unterschied sich jedoch nicht zwischen den Gruppen gut ernährter und unterernährter Patienten (Sheard u. a. 2013).

#### ***Studien zur Methodik der FOG-Erhebung***

Nir Giladi entwarf 2000 einen Questionnaire mit ursprünglich 16 Items zu Gang, Festination, FOG und Stürzen. Dieser wurde zusammen mit der UPDRS und dem H&Y-Stadium an 40 IPS-Patienten erhoben. Mit den Ergebnissen wurde eine PCA durchgeführt und eine Itemanalyse gemacht und so der Fragebogen auf sechs Fragen zu Gang und FOG gekürzt. Dieser gekürzte FOG-Q wurde hinsichtlich seiner Reliabilität geprüft und zeigte einen Cronbach-alpha von 0,94. Ein für jeden Patienten gebildeter Summenscore aus diesen sechs Items wurde mit dem UPDRS Gesamtscore ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ), relevanten Subscores ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$  bei ADL,  $r=0,40$ ,  $p<0,01$  beim motorischen Teil) und dem H&Y-Stadium ( $r=0,66$ ,  $p<0,01$ ) korreliert. Die höchste Korrelation konnte mit dem UPDRS Item zu ‚ON‘-FOG gezeigt werden ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ ) (N. Giladi u. a. 2000).

2003 wurde der FOG-Q dann erstmals unabhängig von seiner Validierung in einer Arbeitsgruppe von Giladi um Tanya Gurevich verwendet. Bei 28 klinisch diagnostizierten MSA-Patienten sollte die Häufigkeit von FOG erhoben werden, wobei als FOG<sup>+</sup> alle Patienten gewertet wurden, die in den Items 3-6 mindestens einen Punkt hatten. Auch für die Schwere von FOG wurden nur die letzten vier Items beurteilt, mittels eines Summenscores. Dieser war für die MSA-Patienten, bei denen Parkinsonsymptome dominierten, bei  $8,2 \pm 5,1$  und für die mit dominierender zerebellärer Symptomatik bei  $4,5 \pm 5,1$  (T. Gurevich und Giladi 2003).

2009 führte Nir Giladi erneut eine Validierung des FOG-Q durch. Im Rahmen der ADAGIO Studie wurde der FOG-Q, der BDI, der UPDRS und der PDQ-39 zu Beginn und nach 10 Wochen Intervention mit Rasagilin (n=150), Entacapone (n=150) oder Placebo (n=154) an 454 Patienten erhoben. In der mit den sechs Items des FOG-Q durchgeführten PCA konnte ein Faktor mit einem Eigenwert größer als 1.0 gefunden werden, der für 64.7% der Varianz verantwortlich ist. Bemerkenswert – und etwas überraschend (siehe unten) – ist, dass mittels der UPDRS-Freezing Frage lediglich 44,1% (n=200) als FOG<sup>+</sup> klassifiziert wurden, mit dem Item 3 des FOG-Q hingegen 85,9% (n=390), also fast doppelt so viele Probanden (Nir Giladi u. a. 2009).

UPDRS-Frage: Konnten Sie während der vergangenen Woche in Ihrem üblichen Tagesverlauf beim Gehen plötzlich nicht mehr weiter gehen, so als ob Ihre Füße auf dem Boden festfrieren würden?

*Over the past week, on your usual day when walking, do you suddenly stop or freeze as if your feet are stuck to the floor?*

FOG-Q-Frage: Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Füße am Boden kleben bleiben, während Sie gehen, eine Drehung durchführen oder das Gehen beginnen wollen

*Do you feel that your feet get glued to the floor while walking, making a turn or when trying to initiate walking (freezing)?*

Dies verwundert, zum einen, weil beide Fragen ja zum gleichen Ergebnis kommen sollten, zum anderen, da man in einer zufälligen IPS-Population (Einschlußkriterium H&Y <5) von einer FOG-Häufigkeit deutlich unter 50% ausgeht (N. Giladi, McDermott, u. a. 2001; N. Giladi u. a. 1992).

Im gleichen Jahr testeten Nilsson und Hagell eine schwedische Version des FOG-Q. Das Studiendesign war stark angelehnt an die ursprüngliche Studie zur Einführung des FOG-Q von 2000. Das untersuchte Kollektiv (n=37) war in Bezug auf Alter und H&Y-Stadium vergleichbar (bei Giladi, bzw Nilsson: Alter 72,3 ± 9,3 Jahre (MW ±SD; Range: 44–87), bzw. 67,0 Jahre (Range: 56,0–73,0) und H&Y-Stadium 2,85 ± 0,84 (Range: 1,5–5) bzw. 3,0 (Range: 1,0–5,0)), die Erkrankungsdauer war jedoch deutlich länger im Kollektiv dieser Studie (7,6 ± 6,3 Jahre (Range: 1–24) bei Giladi bzw. 20,3 Jahre (Range: 2,3–27,8) bei Nilsson). Die gefundenen Ergebnisse bei der Korrelation des Gesamtscores des schwedischen FOG-Q mit dem UPDRS (bei Giladi, bzw. Nilsson: r=0,66, p<0,001, bzw. r=0,43, p<0,01 beim ADL-Teil und r=0,59, p<0,001, bzw. r=0,40, p<0,01 beim motorischen Teil) und den

H&Y-Stadien ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ , bzw.  $r=0,66$ ,  $p<0,01$ ) waren wiederum relativ ähnlich (Nilsson und Hagell 2009).

Julie Nantel arbeitete 2011 mit einer Druck-Sensor-Platte, um einen Algorithmus zu entwickeln, der beim Auf-der-Stelle-Gehen (Stepping in place; SIP) FOG-Episoden identifiziert. Mittels Item 3 des FOG-Q wurden 15 von 30 IPS-Patienten als FOG<sup>+</sup> identifiziert, wenn sie mindestens Score  $\geq 2$  hatten. Es konnte eine hohe Korrelation ( $r=0,80$ ,  $P<0,001$ ) zwischen dem Auftreten von FOG ausgelöst durch SIP und der Patientenangabe in Item 3 des FOG-Q gezeigt werden (Nantel, de Solages, und Bronte-Stewart 2011).

2011 nahm Shine es sich zur Aufgabe, sowohl den FOG-Q, als auch den nFOG-Q hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Schwere von FOG abzubilden, zu überprüfen. Er untersuchte 24 selbsterklärte FOG<sup>+</sup> IPS-Patienten mittels eines modifizierten TUG-Test und konnte dabei 530 FOG-Episoden auf Video aufzeichnen. Die Häufigkeit und Dauer dieser Episoden wurde dann mit den entsprechenden Angaben der Patienten im FOG-Q und nFOG-Q verglichen. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation ( $r=0,30$ ,  $p=0,150$ , bzw. für den nFOG-Q:  $r=0,35$ ,  $p=0,095$ ) (Shine u. a. 2011).

Jussara Baggio führte 2012 eine Validierung des im Rahmen eben dieser Studie ins Portugiesische übersetzten FOG-Q durch. Er erhob 107 IPS-Patienten mit dem motorischen Teil des UPDRS, dem H&Y-Stadium, der Schwab und England Scale, der Berg Balance Scale, der internationalen falls efficacy Scale und der gait and balance scale. Vor der Erhebung mit dem FOG-Q wurde der Patient durch die Rater über FOG aufgeklärt und gegebenenfalls eine Demonstration von FOG durchgeführt. Die Zuordnung als FOG<sup>+</sup> oder FOG<sup>-</sup> wurde final durch den Untersucher getroffen und betrug 47,7, bzw. 52,3%. Der FOG-Q-Score korrelierte weder mit der Erkrankungsdauer ( $r=0,44$ ,  $p<0,0001$ ), noch mit dem H&Y-Stadium ( $r=0,22$ ,  $p<0,02$ ), allerdings stark mit dem UPDRS Teil II Item 14 ( $r=0,79$ ,  $p<0,0001$ ) (Baggio u. a. 2012).

### ***Interventionsstudien***

Die erste große Studie bei der der FOG-Q zum Einsatz kam wurde 2007 von Alice Nieuwboer im Rahmen des RESCUE Trials durchgeführt. 153 IPS-Patienten in 3 Ländern (UK, Belgien und die Niederlande) wurden einem Cueing-Training zugeführt, durch welches die Untergruppe der FOG<sup>+</sup> ( $n=63$ , definiert durch einen Score  $>1$  in Item 3 des FOG-Q) nach drei Wochen eine Verbesserung von 5,5% (entspricht einem Punkt) im Gesamtscore des FOG-Q erreichen konnte (A. Nieuwboer u. a. 2007).

In eine Studie von Albert Lo in 2010 wurden fünf IPS Patienten aufgenommen, die sowohl mittels Item 3 des FOG-Q, als auch durch einen Rater als FOG<sup>+</sup> klassifiziert wurden. Sie erhielten 10-mal ein 30-minütiges Roboter-assistiertes Körpergewicht-unterstütztes Laufbandtraining. Eine Woche nach dem letzten Training wurde der FOG-Q zusammen mit anderen Messinstrumenten (PDQ-39, Beurteilung des FOG durch einen Rater, u. a.) erhoben, und eine Verbesserung im FOG-Q Gesamtscore von 13,8, sowie eine Reduktion der FOG-Schwere, repräsentiert durch FOG-Q Item 4 und 5, um 41% festgestellt (Lo u. a. 2010).

Elisa Pelosin untersuchte 2010 die Wirksamkeit eines Lehrvideos zum Überwinden von FOG. Zwanzig IPS Patientin mit mindestens zwei Punkten in Item 3 des FOG-Q und einem Punkt in Item 4 wurden so als FOG<sup>+</sup> klassifiziert und in die Studie einbezogen. Die randomisierte Kontrollgruppe bekam nicht das Lehrvideo, sondern einfach ein Video mit verschiedenen Landschaften zu sehen, das Physiotherapie-Training war jedoch in beiden Gruppen gleich. Beim Follow-Up, 4 Wochen nach Beendigung des Trainings zeigte sich eine signifikante Reduktion von FOG in der Lehrvideo-Gruppe (MW des FOG-Q Gesamtscores von  $18,6 \pm 1,9$  zu Beginn auf  $14,1 \pm 2,8$  nach 4 Wochen) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $17,8 \pm 2,0$  auf  $16,4 \pm 2,5$ ). Dies erklären die Autoren mit einer Aktivierung von Spiegelneuronen-Gruppen durch das Zeigen des Lehrvideos und dadurch einer Reaktivierung von bereits gespeicherten motorischen Programmen (Pelosin u. a. 2010).

Donovan untersuchte 2011 die Verwendung eines visuellen Cueing mittels Laserlicht zusätzlich zu einem Gehstock zur Reduktion von FOG. Die initiale Klassifizierung als FOG<sup>+</sup> oder FOG<sup>-</sup> wurde mit der Frage A des „Questionnaire Used to Identify Freezing of Gait in PD Patients“ von Lamberti (Lamberti u. a. 1997) gemacht. Die Verbesserung von FOG durch die zusätzliche Benutzung des Laserlichts wurde mittels des FOG-Q-Summscores gemessen und zeigte eine Reduktion von FOG um 6,6% (Reduktion des Summscores um  $1,25 \pm 0,48$ ,  $p < 0,0152$ ) (Donovan u. a. 2011, 201).

Yohei Okada untersuchte 2011 die ersten drei Schritte der Ganginitiierung auf einer Druck-sensitiven Plattform. Die Ganginitiierung von zehn IPS-Patienten mit FOG, festgelegt durch einen Score  $>1$  in Item 3 des FOG-Q, wurde hinsichtlich des zentralen Druckpunktes, der Kontaktposition der Ferse, sowie räumlich-zeitlicher Parameter untersucht. Er konnte eine signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Abweichung des zentralen Druckpunktes und dem Item 5 (Frage nach Starthemmung) des FOG-Q gezeigt werden, woraus der Autor schloss, dass diese Abweichung die Schwere von FOG widerspiegelt (Okada u. a. 2011).

Duncan untersuchte 2012 die Wirksamkeit eines zweimal wöchentlich durchgeführten Tangokurses über ein Jahr zur Reduktion von FOG. Es wurde zu Beginn, nach drei Monaten, nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten der MDS-UPDRS als Maß für die Krankheitsschwere und der FOG-Q, zusammen mit weiteren Instrumenten erhoben. Es konnte keine signifikante Verbesserung der MDS-UPDRS oder des FOG-Q-Summscores festgestellt werden (Duncan und Earhart 2012).

Daniel Weiss führte 2013 eine neurochirurgische Interventionsstudie mit zwölf IPS Patienten durch, die bereits DBS-Elektroden, sowohl im STN, als auch im Grenzbereich zu Substantia nigra, hatten. Es wurden verschiedene Instrumente zur Messung der axialen Beeinträchtigung der Motorik zu Beginn (nach 12stündiger Medikamenten- und DBS-Pause), sowie 30 Minuten nach Medikamentengabe, bzw. einfacher (nur STN) oder dualer DBS (STN und Substantia nigra) und drei Wochen nach regelmäßiger Medikamenteneinnahme, bzw. dauerhafter einfacher oder dualer DBS, durchgeführt. Der FOG-Q wurde auch zu diesen drei Zeitpunkten erhoben und verschlechterte sich durch die kombinierte Stimulation im Vergleich zur einfachen Stimulation nach drei Wochen, allerdings nicht signifikant ( $14,50 \pm 4,89$  vs  $16,17 \pm 3,83$ ;  $p=0,1$ ). Im FOG-Score war die Verbesserung durch die kombinierte Stimulation jedoch signifikant, sowohl nach 30 Minuten ( $8,67 \pm 10,92$  vs  $16,25 \pm 12,78$ ;  $p= 0,006$ ), als auch nach drei Wochen ( $8,33 \pm 10,91$  vs  $14,42 \pm 13,19$ ;  $p= 0,047$ ) (Weiss u. a. 2013).

#### ***Definition des FOG-Status in den verschiedenen Studien***

Zusammenfassend zeigt sich, dass in der wissenschaftlichen Gemeinde keine einheitliche Definition des FOG-Status sowie der FOG-Schwere vorliegt.

Die sieben verschiedenen Definitionen des FOG-Status, die in den oben genannten Studien verwendet wurden, sind:

- Score  $\geq 1$  im Summscore der Items 3-6 des FOG-Q (Tanya Gurevich und Giladi 2003),
- Score  $> 0$  in Item 3 des FOG-Q (O. Moore, Peretz, und Giladi 2007; Amboni u. a. 2008b; Anke H. Snijders u. a. 2010),
- Score  $> 0$  in Item 3 des FOG-Q + Beurteilung durch Rater (Lo u. a. 2010),
- Score  $\geq 2$  in Item 3 und  $\geq 1$  in Item 4 des FOG-Q (Pelosin u. a. 2010),
- Score  $> 1$  in Item 3 des FOG-Q (A. Nieuwboer u. a. 2007; Okada u. a. 2011; Nantel, de Solages, und Bronte-Stewart 2011),
- Score  $> 0$  in Item 3 des FOG-Q und Wiedererkennen bei Demonstration von FOG (A Tessitore u. a. 2012; Alessandro Tessitore u. a. 2012),
- Zuteilung durch einen erfahrenen Rater (Baggio u. a. 2012),

- Frage A des „Questionnaire Used to Identify Freezing of Gait in PD Patients“ von Lamberti (Donovan u. a. 2011).

Das gebräuchlichste Tool ist die Frage 3 des FOG-Q, die aber mit den verschiedenen Cut-off Werten 0, 1 oder 2 unterschiedlich herangezogen wird und in Abhängigkeit davon die Gruppenzugehörigkeit innerhalb eines Kollektivs verändern kann. Dieser Zusammenhang ist keinesfalls zu vernachlässigen und wird in der Diskussion erneut aufgegriffen werden.

## **1.4. Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit**

### **1.4.1. Motivierende Aspekte**

Aus dem bis hier dargestellten wird deutlich, dass ein Bedarf für einen reliablen und validen Fragebogen zu FOG in deutscher Sprache besteht. Das Ziel dieses Projektes war somit die Entwicklung eines Instrumentes, das FOG in einer möglichst vollständigen Dimensionalität erfasst, und das dem Patienten ermöglicht, seine subjektive Beeinträchtigung standardisiert zu dokumentieren.

Folgende Probleme sind für die Zielsetzung relevant und werden deswegen hier besonders hervorgehoben.

- FOG führt zu einer Sturzneigung und erhöht damit die Morbidität. Freezing betrifft nicht nur den Gang (als Freezing of Gait), sondern auch andere motorische Funktionen. Am meisten einschränkend und als Mortalitätsbestimmender Faktor wirkt sich jedoch FOG aus, indem es einer der häufigsten Gründe für Stürze bei IPS-Patienten ist (Michalowska u. a. 2005).
- FOG ist ein episodisches Phänomen und klinisch nicht regelhaft zu beobachten. Die klinische Erfahrung zeigt, dass FOG gerade bei der Untersuchung, oder überhaupt im Krankenhaus-Setting, weniger häufig auftritt. Dies kann einerseits, als sogenannte ‚Kinesia paradoxa‘, auf die emotionale Aktivierung, die das Arztgespräch bewirkt, zurückgeführt werden. Andererseits ist die räumliche Situation typischerweise eine andere: ein breiter, leerer Gang im Krankenhaus löst verglichen mit einem möblierten Wohnzimmer zuhause weniger wahrscheinlich FOG aus (A. H. Snijders u. a. 2008).
- FOG ist schwierig zu objektivieren. Deshalb erscheint der Einsatz eines Fragebogens an sich sinnvoll, die Ergebnisse zur Validitätsuntersuchung des FOG-Q konnten jedoch zeigen, dass dieser Fragebogen weder mit Frequenz, noch mit Dauer des FOG korreliert (Shine u. a. 2011). Durch klinisch erfahrene Rater durchgeführte

Untersuchungen korrelieren zwar stärker mit objektiven Messungen, sind aber auch Zeit und Ressourcen intensiver (T. R. Morris u. a. 2012).

- FOG ist eine therapeutische Herausforderung. Da es aktuell keine Pauschaltherapie des FOG gibt, ist dieser Bereich von großem wissenschaftlichem Interesse. Zur Überprüfung jeglicher Therapieansätze bedarf es wiederum eines zuverlässigen Messinstrumentes, das FOG quantifizierbar macht.

Durch die genaue Erfassung von FOG mittels eines guten Fragebogens soll FOG subjektiv erfasst werden und gleichzeitig das Problem der klinischen Auslösbarkeit, bzw. der aufwendigen Beurteilung durch einen Rater, umgangen werden. Dieser Fragebogen könnte zukünftig eingesetzt werden, um Therapieergebnisse valide zu quantifizieren.

#### **1.4.2. Multi-dimensionale Erfassung von Freezing**

FOG als motorisches Symptom der Parkinsonerkrankung wurde in der Literatur durch eine Reihe varianter Dimensionen charakterisiert:

- Der motorische Aspekt,
- Der kognitive Aspekt,
- Der emotionale Aspekt.

Um diesem Umstand gerecht zu werden, war es notwendig, eine Auswahl der Dimensionen, die erhoben werden sollen, zu treffen. Die von unserem Team durch klinische Beobachtung und Berücksichtigung der entsprechenden Literatur identifizierten Dimensionen, die FOG definieren, sind: Schwere, Häufigkeit, Dauer, Alltagsbeeinträchtigung und Angst. Diese Dimensionen sind in verschiedenen Situationen unterschiedlich ausgeprägt, es werden die räumlichen Situationen ‚Gerade Strecke‘, ‚Start‘, ‚Engstelle‘, ‚Drehung‘ und ‚Stress‘, sowie die Alltagssituationen ‚Enge Räume‘, ‚Automatische Türen‘ und ‚Außer Haus‘ verwendet. In Abbildung 3 werden die erfassten Dimensionen und Situationen gezeigt.

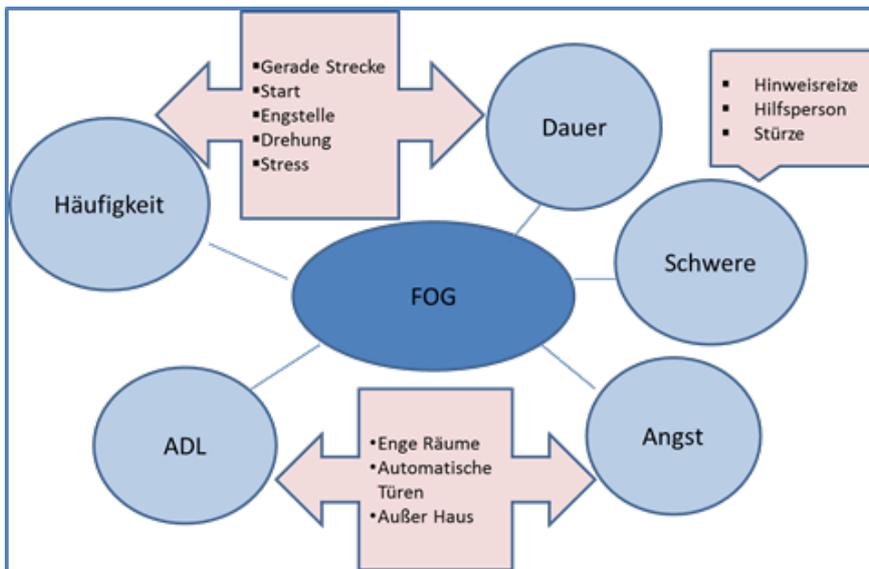


Abbildung 3: Multidimensionale Erfassung von FOG

### 1.4.3. Konkrete Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit

#### *Konzeptentwicklung*

Um dem multi-dimensionalen Verständnis von FOG gerecht zu werden, soll der o.g. Ansatz mit der Funktionen-Klassifikation der WHO in Übereinstimmung gebracht werden, um daraus letztlich einen Fragenkatalog zu generieren, der FOG mehrdimensional abbildet.

#### *Primäre Ziele*

Die konkrete Zielsetzung des Dissertationsvorhabens besteht in der Entwicklung eines Fragebogens zu FOG – dem FOG-Inventar.

Hierzu soll eine **Vorstudie** mit dem „Prototypen“ durchgeführt werden. Bei dem Entwurf des FOG Inventar soll die Erfahrung der eigenen Arbeitsgruppe zum Thema FOG eingehen, sowie andere, auch inhaltlich fremde, aber bewährte Fragebögen und die Multidimensionalität von FOG berücksichtigt werden. Es soll eine Antwortskala gefunden werden, mit der die Parkinson-Patienten gut zurechtkommen und sich gut repräsentiert fühlen. Zudem sollen offensichtlich überflüssige Items bereits in dieser Phase eliminiert werden.

Dem soll sich eine **Querschnittsstudie** anschließen, die mit einer VORFASSUNG des Fragebogens durchgeführt wird. Mit deren Ergebnissen werden die Items analysiert (Deskriptive Beschreibung, Faktorenanalyse), um die finale Fragebogenversion zu erstellen.

Der finale FOG-Fragebogen sollte homogen und unifaktoriell sein, das bedeutet, dass alle Items hoch miteinander korrelieren, da sie das gleiche Konstrukt messen. Die Eindimensionalität wird mittels Hauptkomponentenanalyse gezeigt und gilt als Voraussetzung für die Summenbildung. Die einzelnen Items sollen eine hohe Trennschärfe besitzen und eine gute Itemschwierigkeit, so dass es eine möglichst große Verteilung auf der Antwortskala gibt. Damit fällt die Patienteneinschätzung leicht und eine exakte Zuordnung ist möglich. Der Summenscore soll anhand eines allseits gebräuchlichen Standards auf Sensitivität und Spezifität mittels ROC-Analyse geprüft werden. Sowohl in der Durchführung, als auch in der Auswertung und Interpretation sollen die Voraussetzungen für Objektivität geschaffen werden. Die innere Konsistenz, als eine Art der Reliabilität, soll für das FOG-Inventar mittels Berechnung des Cronbach  $\alpha$  gezeigt werden.

Der Beweis anderer Arten von Reliabilität, sowie der Validität müssen Ziel zukünftiger Studien sein und werden im Rahmen dieses Projektes zwar angestrebt, werden aber nicht bewiesen.

#### ***Sekundäre Ziele***

Zusätzlich zum Genannten, die Entwicklung des neuen Instrumentes betreffend, können im Rahmen dieser Arbeit weitere Erkenntnisse zu FOG und den bisherigen Ansätzen zur FOG-Erhebung gewonnen werden.

Hierzu gehört die Diskussion der Zuteilung der Parkinson-Patienten als FOG positiv und negativ, da es wie oben gezeigt, bisher keinen einheitlichen Standard gibt.

Weiterhin erfolgt die Qualitätsprüfung des bereits etablierten FOG-Questionnaire mittels einer Hauptkomponentenanalyse.

Ein weiteres Unterziel ist die exakte Erfassung der Dauer von FOG durch die Erhebung auf einer visuellen Skala.

## 2. Methoden

### 2.1. Übersicht

Die zeitliche Abfolge der einzelnen Projektphasen in der hier vorgelegten Arbeit wird in Abbildung 4 anschaulich dargestellt.

Vorarbeit	Pilotphase	Weiter-Entwicklung	Hauptphase
<b>Entwicklung des FOG-I v0</b> Theoretische Konzeptionierung mithilfe klinischer Erfahrung Abgleich mit ICF-Kategorien und bereits etablierten Fragebögen Entwurf zweier möglicher Antwortskalen	<b>1. Datenerhebung und Auswertung</b> 27 Fragen Kollektiv A (n=10) Patienten mit FOG Dauer ca. 15min Zeitraum: 30.9.10 – 12.10.10	<b>Erstellung des FOG-I v1</b> Festlegung einer einheitlichen Antwortskala Reduktion der Itemanzahl Ergänzung einer Screeningfrage zu FOG	<b>2. Datenerhebung</b> 20 Fragen Kollektiv B (n=150) Patienten mit IPS mit und ohne FOG Dauer ca. 60min Zeitraum: 4.8.12 – 25.4.12 <b>Psycho-metrische Testung</b> Festlegung der FOG-Definition Deskriptive Itemanalyse Dimensionsanalyse
<b>Ziel:</b> Vollständigkeit der Erfassung	Optimierung des Fragebogens	Praktikabilität Objektivität Reliabilität Validität	Psychometrische Testung

Abbildung 4: Übersicht über den Arbeitsprozess

Es wird zunächst die Vorversion des FOG-I (FOG-I v0) im Kollektiv A getestet und zusammen mit den IPS-Daten erhoben (=Pilotphase). Nach einer Überarbeitung zur Version FOG-I v1 wird dieser dann zusammen mit den IPS-Daten, dem Medikamentenplan, der Freezinganamnese und dem FOG-Q an Kollektiv B erhoben. Bei den ersten 60 Patienten wird zusätzlich der MMSE und Teile des MDS-UPDRS erhoben (=Hauptphase).

Die Weiterentwicklung vom FOG-I v0 zum FOG-I v1 wird erst im Ergebnisteil dargestellt.

### 2.2. Ort und Zeit der Datenerhebung

Die Daten wurden an der Schön Klinik München Schwabing (MSW), Zentrum für Parkinsonerkrankungen und Bewegungsstörungen, Ärztlicher Leiter Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann, im Zeitraum 30. September 2010 - 25. April 2012 erhoben.

Die MSW ist ein Fachkrankenhaus zur Akutbehandlung und Rehabilitation chronisch neurologisch erkrankter Patienten. An der zertifizierten Parkinsonfachklinik werden jährlich circa 1400 Parkinsonfälle voll- oder tagesstationär behandelt.

### 2.3. Ethische Aspekte

Das Projekt ‚Entwicklung eines Fragebogens zu Freezing of Gait‘ wurde der Ethikkommission der TU München vorgelegt und hatte am 25. Oktober 2011 das Votum erhalten (Projekt-Nr. 5111/11).

Die Patientenaufklärung erfolgt mittels eines Informationsblattes, anhand dessen der Projektleiter zusammen mit dem Patienten den theoretischen Hintergrund, die Ziele und den zeitlichen und inhaltlichen Umfang des Projekts bespricht. Das Einverständnis wird auf einem gesonderten Blatt mit Datum und Unterschrift des Probanden und des Projektleiters dokumentiert. Dies erfolgt mindestens 24 Stunden vor der eigentlichen Datenerhebung.

### 2.4. Patientenkollektive A und B

Die beiden Kollektive sind hinsichtlich ihrer Größe, des Erfassungszeitraums, der untersuchten Diagnosen sowie der verwendeten Instrumente in Tabelle 3 zusammen gefasst.

	Kollektiv A	Kollektiv B
<b>N</b>	10	150
<b>Diagnosen</b>	IPS+FOG APS+FOG NPH+FOG	IPS +/- FOG
<b>Einschlusskriterien</b>	FOG in der Anamnese	Diagnose IPS nach UK-Brain Bank Kriterien
<b>Ausschlusskriterien</b>		Demenz Schwere internistische oder orthopädische Erkrankung
<b>Messinstrumente</b>	IPS Daten FOG-I v0	IPS Daten Medikation Motorischer Status FOG-Anamnesebogen FOG-I v1 FOG-Q MMSE MDS-UPDRS II/12-14 + III

Tabelle 3: Definition der Kollektive. Eine Beschreibung der Instrumente findet sich unten.

### 2.5. Verwendete Instrumente

Die im Folgenden vorgestellten Instrumente sind im Anhang als leerer Datensatz beigefügt.

### **2.5.1. Erfassung der IPS-Daten**

Mittels eines standardisierten Bogens werden Alter, Geschlecht, Ethnizität, Zeitpunkt und Ort der Erstdiagnose, Zeitpunkt und Art der Erstsymptome, vorangegangene medikamentöse (Beginn Levodopa) und chirurgische (Apomorphin/Duodopa-Pumpe, DBS) Therapie, sowie vorangegangene Operationen und Begleiterkrankungen vom Patienten erfragt.

Bei der ersten Datenerhebung in der Pilotphase wird mit diesem Instrument zusätzlich Dyskinesien, Wearing-off, das H&Y-Stadium, Hinweise für Demenz, Halluzinationen, Kamptokormie, Freezing und Festination, Stürze, Orthostatische Probleme und Schlafstörungen abgefragt. Falls relevant werden diese Parameter bei der zweiten Datenerhebung durch anderer Instrumente miterhoben.

### **2.5.2. FOG-Inventar v0**

Der FOG-I v0 besteht aus 27 Fragen zu den Dimensionen Schwere, Häufigkeit und Dauer von FOG, sowie Alltagsbeeinträchtigung (ADL=activities of daily living) und Angst bezogen auf FOG. Die Items 14-18 zur Dauer der FOG-Episoden fragen nach der ‚typischen‘ FOG-Episode, alle anderen fragen nach den FOG-Episoden im Zeitraum der ‚letzten drei Tage‘. Es gibt für jedes Item zwei Antwortskalen, bei deren Beantwortung der Patient sich für eine der beiden entscheiden muss. Bei den Items zu den Dimensionen Häufigkeit und ADL werden die Situationen einmal in Bezug auf FOG und einmal in Bezug auf Festination abgefragt, alle anderen Situationen beziehen sich nur auf FOG. In jedem Item werden ausführliche Beispiele gegeben. Die ausführliche Darstellung der Vorversion FOG-I v0 folgt im Anschluss an diesen Teil.

Die Durchführung dauert ca. 10 Minuten.

### **2.5.3. Medikamentenplan**

Dabei erfolgte die Dokumentation der aktuellen Parkinsonmedikation, inklusive Dosierung in mg und Einnahmeplan nach Uhrzeiten. Zudem wird festgehalten seit wann das entsprechende Medikament eingenommen wurde.

### **2.5.4. Motorischer Status**

Es werden die Schwere und Dauer von Off-Phasen und Überbeweglichkeit im Allgemeinen erfragt. Seinen aktuellen Beweglichkeitszustand soll der Patient auf einer linearen VAS zwischen OFF (Zustand schlechter Beweglichkeit) und ON (Zustand optimaler Beweglichkeit) mittels eines Strichs markieren. Zudem erfolgt eine Einschätzung durch den

Untersucher hinsichtlich des aktuellen Vorhandenseins und gegebenenfalls der Schwere von Überbeweglichkeit, sowie ebenfalls eine Markierung auf der linearen VAS zur Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit des Patienten.

Die Durchführung dauert ca. 5 Minuten.

#### **2.5.5. Freezinganamnese**

Der Patient soll zunächst über das Phänomen FOG mündlich aufgeklärt werden und dann die einleitende Screeningfrage nach FOG beantworten. Zudem werden ‚Festination‘, ‚trembling in place‘ und ‚total akinesia‘ vom Untersucher demonstriert und der Patient soll angeben ob er sich bei diesen Phänomenen wiedererkennt. Die 5 anschließenden Fragen zur Beeinflussung von FOG durch Medikamente oder durch Cueing, Auftreten von FOG-induzierten Stürzen, Angst vor Stürzen und Beeinträchtigung der Lebensqualität durch FOG werden nur von denjenigen Patienten beantwortet, die sich anhand der Screeningfrage als FOG<sup>+</sup> klassifiziert haben oder sich bei der FOG-Demonstration wiedererkennt haben.

Die Durchführung dauert ca. 10 Minuten.

#### **2.5.6. FOG-Inventar v1**

Mit 20 Items zu Schwere, Häufigkeit, Dauer, ADL bezogen auf Gang und Angst bei Freezing of Gait soll der so überarbeitete Fragebogen FOG erfassen. Beantwortet werden die Items auf einer 4-stufigen Ordinalskala, bzw. auf einer visuellen Analogskala. Die ausführliche Darstellung des Fragebogens erfolgt im Ergebnisteil.

Die Durchführung dauert ca. 10 Minuten.

#### **2.5.7. FOG-Questionnaire**

Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und besteht aus sechs Items zu den Bereichen ADL bezogen auf Gehen, Häufigkeit und Dauer von FOG-Episoden. Die Fragen werden auf einer 5-stufigen Skala beantwortet. (N. Giladi u. a. 2000) Die ausführliche Darstellung dieses Fragebogens findet sich im Einleitungsteil.

Die Durchführung dauert ca. 5 Minuten.

#### **2.5.8. Mini Mental State Examination (MMSE)**

Der MMSE ist ein Screening-Instrument zur Feststellung kognitiver Defizite (Folstein, Folstein, und McHugh 1975). Die Validität und Reliabilität konnte bereits mehrfach gezeigt werden (Mitrushina und Satz 1991) und der Test weist insbesondere bei der Neuerkennung

von kognitiven Einschränkungen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Lancu und Olmer 2006). Anhand von neun Aufgabenkomplexen werden zentrale kognitive Funktionen überprüft (zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen). Die maximal erreichbare Punktzahl ist 30, bei einem Wert  $\leq 23$  kann von einer kognitiven Einschränkung ausgegangen werden.

Die Durchführung dauert ca. 10 Minuten.

### **2.5.9. Movement Disorder Society-sponsored version of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)**

Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) aus den 1980er Jahren wurde durch ein Komitee der Movement Disorders Society (MDS) komplett überarbeitet und 2007 als MDS-UPDRS neu publiziert (Christopher G Goetz u. a. 2007). Durch eine große Studie an 877 Patienten konnte eine hohe innere Konsistenz, eine hohe Validität, sowie Reliabilität durch den Nachweis einer engen Korrelation mit dem alten UPDRS gezeigt werden (C. G. Goetz u. a. 2008). So stellt der MDS-UPDRS heute den Goldstandard der klinischen Parkinsonerfassung dar.

Die 50 Fragen beziehen sich alle auf den Zeitraum der vorangegangenen Woche und werden einheitlich auf einer 5-stufigen Skala beantwortet, wobei hier die Skalierung zugunsten der besseren Differenzierung bereits milderer Formen des IPS verändert wurde. Die MDS-UPDRS ist eine Verbindung von Patientenfragebogen und Rater-evaluiertem Score, Teil IB und Teil II werden vom Patienten, bzw. dessen Pfleger ausgefüllt, wobei vorab angekreuzt werden muss wer nun hauptsächlich die Fragen beantwortet. Den Ratern stehen standardisierte Angaben zur Verfügung um den Patienten/Pfleger bei der Beantwortung anzuleiten. Neu sind vor allem Fragen nach den Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Hobbies und auch die Frage nach Freezing.

Von uns erhoben werden die Items 11 – 13 des Teil II, die Aufstehen aus dem Bett, Gehen und Gleichgewicht, sowie ‚Freezing‘, bzw. Blockaden beim Gehen abfragen. Zudem wird der Teil III erhoben, der 18 Items zu motorischen Fähigkeiten beinhaltet, anhand derer der Untersucher den Patienten beurteilt. Hier erfolgt auch die Stadienzuteilung der Patienten nach Hoehn&Yahr.

Die Durchführung dauert ca. 15 min.

## 2.6. Erfassung der Daten

Die Daten werden auf Papier erhoben, in eine elektronische Datenbank (MS-Access, Version 2003, Microsoft Inc., CA) übertragen und mit der Statistik-Software XL-Stat (Addinsoft, Paris, FR) für Microsoft Excel (Microsoft Inc., CA) ausgewertet.

Bei den auf einer visuellen Analogskala (VAS) beantworteten Items, werden ein Lineal, bzw. das Winkelmaß benutzt um die Itemlösung in einen Zahlenwert zu transformieren. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Beispiele für die verwendeten VAS.



Abbildung 5: VAS die im FOG-I v0 verwendet wird

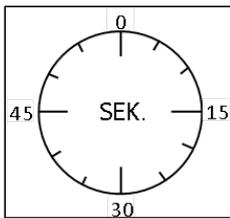


Abbildung 6: VAS die in FOG-I v0 und v1 verwendet wird

## 2.7. Entwicklung des FOG-Inventar v0

### 2.7.1. Itemgenerierung

Bei der Auswahl geeigneter Items zur Erfassung von FOG steht die Quantifizierung der Schwere im Vordergrund. Dabei stellt sich uns die Schwere als sowohl an einzelnen Items festzumachende, als auch sich durch die Summe der einzelnen Items ergebende Meßgröße dar. Wie bereits in der Einleitung gezeigt, haben wir also Schwere zusammen mit Dauer, Häufigkeit, Alltagsbeeinträchtigung und Angst als eine Dimension von FOG definiert. Diese Aufgliederung von FOG in messbare Qualitäten beruht zum einen auf der Phänomenologie, zum anderen auf den bisher verwendeten Fragebögen zu FOG und der langjährigen Erfahrung der Therapeuten am MSW.

Die drei Items die die Schwere abbilden sollen, ergeben sich aus der Beobachtung das Patienten die unter FOG leiden häufig auf Hilfspersonen angewiesen sind um die Blockade zu lösen, oder dazu Hinweisreize benutzen (A. Nieuwboer u. a. 2007; Rubinstein, Giladi, und Hausdorff 2002). Zudem ist das Auftreten von FOG mit einer erhöhten Sturzgefahr

verbunden (Bloem u. a. 2004). Dass diese Items Schwere abbilden können, ergibt sich aus der einfachen Überlegung dass diese Items, je ausgeprägter sie sind, desto mehr die Unabhängigkeit und Selbstständigkeit des Patienten beeinträchtigen.

Die Konstruktion jeweils mehrere Items zu Häufigkeit und Dauer beruht auf dem logischen Schluss dass dies relevante Größen zur Beurteilung eines Symptoms sind, was schnell einleuchtet wenn man sich die ersten Fragen eines jeden medizinischen Anamnesegesprächs vor Augen führt. Die von uns zur Erfassung von Häufigkeit und Dauer gewählten Situationen sind die im Alltag am häufigsten vorkommenden und auch die zur Erfassung von FOG typischerweise in der Literatur beschriebenen Gehbewegungen (Fahn 1995a). Siehe auch Tabelle 21 der Diskussion zu den häufigsten Auslösesituationen von FOG.

Die Erfassung der Dimensionen Alltagsbeeinträchtigung und Angst orientiert sich inhaltlich an Fragebögen zu Lebensqualität, beziehungsweise der unten ausgeführten ICF-Kategorie. In bisherigen Studien wurden bei der Erhebung von FOG, diese eher weichen Qualitäten weniger berücksichtigt, beziehungsweise mittels eines gesonderten Fragebogens zusätzlich erhoben, wobei sich ein deutlicher Zusammenhang zeigte (O. Moore, Peretz, und Giladi 2007). Die Auswahl der Szenarien und Beispiele wiederum erfolgt insbesondere mithilfe der langjährigen Erfahrung der Therapeuten am MSW. Diese sollen typische für FOG-Patienten schwierige Alltagssituationen abbilden.

Im Folgenden wird der Abgleich des so entstandenen Fragenkatalogs mit der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF=International Classification of Functioning, Disability and Health), sowie mit anderen bereits etablierten Instrumenten dargestellt.

### **2.7.2. Vergleich mit Domänen der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO**

Zur Darstellung der Vollständigkeit des erstellten Fragekataloges, wird er mit der von der WHO herausgegebenen ICF, beziehungsweise deren Unterkategorie ‚activities and participation‘ abgeglichen.

Die ICF (International Classification of Functioning, disability and health) ist eine von der WHO entwickelte Klassifikation von Gesundheit und Gesundheits-bezogenen Bereichen, als Ergänzung zur Krankheits-bezogenen ICD-10-Klassifikation. Die ICF beinhaltet die vier Kategorien Körperfunktionen (body functions = Ebene ‚e‘), Körperstrukturen (body structures = Ebene ‚s‘), Aktivität & Teilhabe (activity & participation = Ebene ‚d‘), sowie

Umweltfaktoren (environmental factors=Ebene ,e‘). Die ICF wird in Form eines Browsers (<http://apps.who.int/classifications/icfbrowser/>) im Internet vorgehalten.

Um die Beeinträchtigung durch FOG möglichst in allen Gesundheits-bezogenen Bereichen zu erfassen, werden die Items nach der Vorauswahl und dem Abgleich mit anderen Fragebögen, noch anhand der ICF-Kategorie Aktivität & Teilhabe, also Ebene ,d‘, vervollständigt.

Die ICF-Kategorie Aktivität & Teilhabe besteht aus den Ebenen d1 bis d9, die folgendermaßen beschrieben sind:

- D1= learning and applying knowledge,
- D2= general tasks and demands,
- D3= communication,
- D4= mobility,
- D5= self-care,
- D6= domestic life,
- D7= interpersonal interactions and relationships,
- D8= major life areas,
- D9= community, social and civic life.

Da es aktuell keine offizielle deutsche Übersetzung gibt, und um Ungenauigkeiten zu vermeiden, haben wir das Englische hier beibehalten.

Nicht im FOG-I berücksichtigt sind die Ebenen D1, D3, D7 und D8, da diese nicht direkt von motorischen Fähigkeiten abhängig sind. Die Items des FOG-Inventar, die sich Ebenen des ICF zuordnen lassen, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Ebene	Bezug zwischen ICF-Situation und FOG	Item des FOG-I v0
<b>D2</b>	Einfache Aufgaben	2
<b>D4</b>	Gang	1-27 (=alle)
<b>D5</b>	Bewegung auf engem Raum	5-7, 10-12, 15-17, 19-22
<b>D6</b>	Mobilität im Haus	19, 22, 25
<b>D9</b>	Mobilität außer Haus	20, 23, 26

**Tabelle 4: Vergleich des FOG-I v0 mit der ICF-Kategorie D**

**2.7.3. Abgleich mit etablierten Instrumenten**

Zur formalen und inhaltlichen Optimierung der FOG-I v0 Items werden klinische etablierte Instrumente zum Abgleich genutzt. Hierfür ausgewählt werden FOG-spezifische Instrumente (FOG-Score, FOG-Questionnaire und newFOG-Questionnaire) und Parkinsonspezifische

Instrumente (PDQ-39, PAS und MDS-UPDRS), sowie der symptombezogene Beurteilungsbogen TWSTRS.

Der Torticollis-Beurteilungsbogen TWSTRS (Toronto Western Spasdic Torticollis Rating Scale) ist inhaltlich nicht relevant für dieses Projekt, aber wie der FOG-I auf ein spezifisches und beeinträchtigendes Symptom bezogen und deswegen formal interessant. Teil I des TWSTRS beurteilt den Schweregrad, Teil II die Beeinträchtigung durch die Krankheit und Teil III die Schmerzstörung.

Die oben genannten Instrumente werden hinsichtlich der abgefragten Zeiträumen und verwendeten Skalen verglichen und so in Tabelle 5 dargestellt.

Instrument	Autor	Zeitraum	Skala	Publikationsjahr
<b>FOG-I</b>		3 Tage	0-3	
<b>FOG-Score</b> (Ziegler u. a. 2010)	Ziegler et al.	Jetzt	0-3	2010
<b>FOG-Q</b> (N. Giladi u. a. 2000)	Giladi N.	typisch/längster/schlimmster	0-4	2000
<b>nFOG-Q</b> (Alice Nieuwboer, Rochester, u. a. 2009)	Nieuwboer A./Giladi N.	4 Wochen	0-4	2009
<b>PDQ-39</b> (Jenkinson u. a. 1997, 39)	Jenkinson C.	4 Wochen	5	1997
<b>PAS(Score)</b> (A. Nieuwboer u. a. 2000)	Nieuwboer A.	Jetzt	0-4	2000
<b>TWSTRS</b> (Jankovic und Hallett 1994, 211–237) <b>siehe Quelle 20 in</b> (Albanese u. a. 2013)	Consky et al.	Rating: Jetzt; Schmerzen: schlimmster/bester/typischer	0-5	1990
<b>MDS-UPDRS</b> (Christopher G Goetz u. a. 2007)	Goetz C.	II: 7d; III: Jetzt	0-4	2008

**Tabelle 5: Formaler Vergleich mit relevanten Instrumenten**

Die Instrumente die sich auch inhaltlich mit FOG befassen werden in Tabelle 6 hinsichtlich der Dimensionen die sie abbilden, verglichen.

Inhalte/Dimension	FOG-I	PDQ-39	nFOG-Q	UPDRS
<b>Schwere</b>	X	X		
<b>Häufigkeit</b>	X		X	
<b>Dauer</b>	X		X	
<b>Alltagsbeeinträchtigung</b>	X	X	X	X
<b>Angst</b>	X	X	X	X
<b>Cues</b>	X			
<b>Depression</b>		X		X
<b>Körperbeschwerden</b>		X		X

Kognitive Beeinträchtigung				X
Psychiatrische Symp.				X
Dyskinesien				X

Tabelle 6: Inhaltlicher Vergleich mit relevanten Instrumenten

#### 2.7.4. Auswahl der geeigneten Antwortskala

So entsteht durch die Itemvorauswahl, dem Abgleich mit anderen Fragebögen und dem ICF-Abgleich der FOG-I v0 mit 27 Items. Nun werden verschiedene Antwortskalen entwickelt, die von uns als vage oder objektiv definiert werden. Die Definition als objektive Antwortskala bezieht sich auf den im Vergleich zur vagen Antwortskala deutlicheren zeitlichen Bezug. Die Antwortmöglichkeiten auf der vagen Skala sind weniger explizit und lassen einen individuellen Interpretationsspielraum.

Im Folgenden sind die sechs verschiedenen Antwortskalen gezeigt:

##### Vier objektive Antwortskalen :

- A. Gar nicht – nicht täglich – täglich – immer: Pat. Kreuzt zutreffende Angabe an.
- B. Visuelle Analogskala (VAS) mit einer Uhr: Pat. Markiert auf einer Sekundenuhr die Dauer der typischen Freezing Episode.
- C. VAS mit einer Linie: Pat. Markiert auf einer Linie zwischen ‚überhaupt nicht‘ und ‚sehr stark‘ den Grad der Beeinträchtigung.
- D. VAS mit einer Linie: Pat. Markiert auf einer Linie zwischen ‚nie Angst‘ und ‚immer Angst‘ die Ausprägung seiner Angst.

##### Zwei vage Antwortskalen :

- A. Nie – manchmal – häufig – immer: Pat. Kreuzt zutreffende Angabe an.
- B. Nicht störend – lästig – behindernd – unerträglich: Pat. Kreuzt zutreffende Angabe an.

Nun wurden innerhalb der verschiedenen Fragenblöcke des FOG-I v0 unterschiedliche Kombinationen von jeweils einer objektiven und einer vagen Antwortskala zur Auswahl gegeben:

- **Frageblöcke Schwere und Häufigkeit (Item 1-13):**  
Objektive Antwortskala A vs. Vage Antwortskala A.
- **Frageblock Dauer (Item 14-18):**  
Objektive Antwortskala B vs. Vage Antwortskala B.
- **Frageblock ADL (Item 19-24):**  
Objektive Antwortskala C vs. Vage Antwortskala A.
- **Frageblock Angst (Item 25-27):**  
Objektive Antwortskala D vs. Vage Antwortskala A.

Bei den Fragen 1-13 sollte der Patient die Frage zunächst offen beantworten, diese Antworten wurden notiert. Dann soll er sich bei der Beantwortung aller 27 Fragen für eine der beiden zur Auswahl gegebenen Antwortskalen entscheiden und die Frage mithilfe dieser beantworten.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht bei welchen Items welche Antwortskalen zur Auswahl standen.

Modus	Skala	Einsatz bei FOG-I v0 Item
Objektiv	A. Gar nicht – nicht täglich – täglich – immer	1-13
	B. VAS mit einer Uhr: 0 – 60 Sekunden	14-18
	C. VAS mit einer Linie: ‚überhaupt nicht‘ – ‚sehr stark‘	19-24
	D. VAS mit einer Linie: ‚nie Angst‘ – ‚immer Angst‘	25-27
Vage	A. Nie – manchmal – häufig – immer	1-13, 19-24, 25-27
	B. Nicht störend – lästig – behindernd – unerträglich	14-18

Tabelle 7: Verwendete Antwortskalen im FOG-I v0

### 2.7.5. Finale Vorversion des FOG-Inventar (FOG-I v0)

Durch die oben benannte Vorarbeit entsteht der FOG-I v0, der in der Pilotphase zum Einsatz kommt (siehe Tabelle 8).

Item	Dimension	Frage	Beispiel	Antwortskala		
				Obj	Vage	
1	Schwere	Wie oft haben Sie eine Hilfsperson gebraucht?		A	A	
2		Wie oft haben Sie Hinweisreize benutzt?	Linien am Boden, rhythmische Musik, Laser-Pointer	A	A	
3		Wie oft sind sie gestürzt?		A	A	
4	Häufigkeit	FOG	Gehen auf gerader Strecke?	Freier Bürgersteig	A	A
5			Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen?	Ampel	A	A
6			Drehungen, Richtungswechseln, Wenden?	Badezimmer, Küche, Hausgang	A	A
7			Engstellen?	Türen, Stuhlreihen	A	A
8			Stressige Situationen?	Zeitdruck, Menschenmengen	A	A
9		Festination	Gehen auf gerader Strecke?	Analog Item 4-8	A	A
10			Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen?		A	A
11			Drehungen, Richtungswechseln, Wenden?		A	A
12			Engstellen?		A	A
13	Stressige Situationen?	A	A			
14	Dauer	Gehen auf gerader Strecke?	Analog Item 4-8	B	B	
15		Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen?		B	B	
16		Drehungen, Richtungswechseln, Wenden?		B	B	
17		Engstellen?		B	B	
18		Stressige Situationen?		B	B	

19	ADL	FOG	Beeinträchtigung in engen Räumen?	Badezimmer, Küche, Hausgang	C	A
20			Beeinträchtigung außer Haus?	Einkaufen, Spazieren gehen	C	A
21			Beeinträchtigung durch automatische Türen?	Drehtüren, Schiebetüren	C	A
22		Festination	Beeinträchtigung in engen Räumen?	Analog Item 19-21	C	A
23			Beeinträchtigung außer Haus?		C	A
24			Beeinträchtigung durch automatische Türen?		C	A
25	Angst	Angst in engen Räumen?	Analog Item 19-21	D	A	
26		Angst außer Haus?		D	A	
27		Angst vor automatischen Türen?		D	A	

Tabelle 8: Beschreibung des FOG-Inventars v0

## 2.8. Statistik

### 2.8.1. Deskriptive Analyse

#### *Quantitative Parameter*

Das Alter, die Erkrankungsdauer, das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Levodopa-Tagesdosis werden mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und 1. und 3. Quartile beschrieben. Mittels Shapiro-Wilk Test werden die Daten zudem auf Normalverteilung geprüft. Der Shapiro-Wilk-Test ist ein statistischer Signifikanztest, der die Hypothese überprüft, dass die zugrunde liegende Grundgesamtheit einer Stichprobe normalverteilt ist. Eine Visualisierung erfolgt mittels Box-Plot.

Auch die einzelnen Items des FOG-I v1 werden mittels des Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet, sowie mit Mittelwert, Median, 1. und 3. Quartile und Standardabweichung beschrieben. Die Werte werden für die verschiedenen Gruppen (FOG<sup>+</sup>, FOG<sup>-</sup> und gesamte Gruppe) in einer Tabelle zusammengefasst.

#### *Qualitative Parameter*

Geschlecht, FOG-Status und gegebenenfalls neurologische Grunderkrankung und Hoehn&Yahr-Klassifikation werden mit absoluter und prozentualer Häufigkeit beschrieben. Die Daten werden als Kreis- bzw. Säulendiagramm dargestellt.

Die in der Pilotphase ermittelte Antwortskalenpräferenz wird anhand eines Säulendiagramms mit gestapelten Säulen für jedes Item des FOG-I v0 einzeln dargestellt, sodass jede Säule 100% der Patienten, die ein Item beantwortet haben, entspricht. Durch farbliche Zweiteilung der Säulen kann so der prozentuale Anteil der Patienten mit Präferenz für die vage, bzw. für

die objektive Antwortskala am Gesamtwert der beiden Kategorien gezeigt werden. Die Präferenz wird zusätzlich für die verschiedenen Frageblöcke 1-13, 14-18 und 19-27 getrennt berechnet und graphisch mittels Säulendiagramm dargestellt.

## 2.8.2. Vergleichende Analysen

### Festlegung des FOG-Status

In der Hauptphase unseres Projektes wird mithilfe von 3 verschiedenen Instrumenten der FOG-Status bei jedem Patienten erhoben. Die FOG-Definition1 wird anhand der FOG-Anamnese (Item 1), die FOG-Definition2 anhand des FOG-Questionnaires (Item 3) und die FOG-Definition3 anhand des FOG-Inventar (Item 1) erfasst.

Im Folgenden sind die Items wörtlich ausgeführt:

1. FOG-Anamnese Item 1 „Kennen Sie *Freezing* oder das Gefühl, dass Ihre Beine/Füße am Boden kleben bleiben?“ Ja – Nein – nicht sicher
2. FOG-Q Item 3 „Haben Sie das Gefühl das Ihre Füße am Boden kleben bleiben, während Sie gehen, eine Drehung durchführen oder das Gehen beginnen wollen?“ 0: Nie – 1: Sehr selten ungefähr einmal im Monat – 2: Selten-ungefähr einmal in der Woche – 3: Oft-ungefähr einmal am Tag – 4 Immer wenn ich gehe
3. FOG-I Item 1a „Erleben Sie Freezing-Episoden im Zustand guter Beweglichkeit (,ON‘)?“ Ja – Nein und 1b „Erleben Sie Freezing-Episoden im Zustand der Unbeweglichkeit (,OFF‘)?“ Ja – Nein

Die Zuordnung als FOG<sup>+</sup> oder FOG<sup>-</sup> anhand dessen wie das entsprechende Item gelöst wurde, zeigt Tabelle 9.

Definition	Instrument	Itemlösung	FOG-Status
1	FOG-Anamnese Frage 1	Ja	FOG <sup>+</sup>
		Nein	FOG <sup>-</sup>
		Unsicher	Nicht berücksichtigt
2	FOG-Q Frage 3	1-4	FOG <sup>+</sup>
		0	FOG <sup>-</sup>
3	FOG-I v1 Frage 1	Off und/oder On-Freezing	FOG <sup>+</sup>
		Weder Off noch On-Freezing	FOG <sup>-</sup>

Tabelle 9: Itemlösung und FOG-Status

Um diese drei Definitionen zu untersuchen werden zwei Methoden verwendet. Es wird eine Spearman-Korrelation gerechnet und die Mittelwerte der einzelnen Items des FOG-I werden für die drei Definitionen in einer Tabelle gegenübergestellt und verglichen.

#### ***Aufzeigen von Gruppenunterschieden innerhalb des Kollektiv B***

Zur Analyse von Gruppenunterschieden bezüglich FOG-Status, Geschlecht und H&Y-Stadium werden die Mittelwerte der quantitativen Daten verglichen. Für normalverteilte Daten wird der Student T-test, für nicht-normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U Test gewählt um gegebenenfalls die Signifikanz von Mittelwertsunterschieden zu zeigen.

Bei signifikanten Mittelwertsunterschieden kann zusätzlich die Verteilung der quantitativen Merkmale in den beiden Untergruppen FOG<sup>+</sup> und FOG<sup>-</sup> mittels Kolmogorow-Smirnow-Test untersucht werden. Der Kolmogorow-Smirnow-Test ist ein statistischer Test auf Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Mit seiner Hilfe kann anhand von Zufallsstichproben geprüft werden, ob zwei Zufallsvariablen (*hier* FOG<sup>+</sup> und FOG<sup>-</sup>) die gleiche Verteilung besitzen.

Die Itemmittelwerte werden mithilfe des Kruskal-Wallis-Test verglichen. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein parameterfreier statistischer Test, mit dem im Rahmen einer Varianzanalyse getestet wird, ob unabhängige Stichproben (hier die Itemwerte der Patienten) hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable (hier die verschiedenen Items des FOG-I) einer gemeinsamen Population entstammen (Kruskal und Wallis 1952). Hierbei haben wir nicht alle Items miteinander verglichen, sondern nur jeweils die Items innerhalb der 5 Itemblöcke der von uns konstruierten Dimensionen. Er basiert wie der oben genannte Mann-Whitney-U-Test auf dem Vergleich von Rangplätzen, kann jedoch im Gegensatz zu diesem mehr als zwei Gruppen vergleichen. Mittels Kruskal-Wallis-Test können also Unterschiede innerhalb der Gruppe gezeigt werden, aber nicht für jedes Paar einzeln. Dazu wird die Dunn-Prozedur mit Bonferroni-korrigiertem alpha verwendet. Diese zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen verglichenen Paaren.

#### **2.8.3. Itemanalyse**

Die Daten zur Itemanalyse stammen von den erhobenen FOG-Inventars v1, die laut FOG-Definition 1 FOG<sup>+</sup> sind. Dies entspricht 77 Datensätzen des Kollektiv B. Die Daten der FOG<sup>-</sup> werden nicht berücksichtigt um Bottom-Effekte zu vermeiden.

### ***Itemschwierigkeit***

Die Itemschwierigkeit drückt aus, wie schwer es für die Personen war, den Maximalwert bzw. Minimalwert zu erreichen. Ein idealer Test wird so konstruiert, dass nicht alle Patienten dieselbe Antwort auf eine Frage geben, dass also der Test weder zu leicht noch zu schwer ist, und so die unterschiedlichen Merkmalsausprägungen (hier: FOG) der Patienten auch differenzieren kann. Hierzu verwendet man den Schwierigkeitsindex  $P$ . Dieser ist der Quotient aus der bei diesem Item tatsächlich erreichten Punktsomme aller Probanden und der maximal erreichbaren Punktsomme, multipliziert mit 100. Dadurch ergeben sich für  $P$  Werte zwischen 0 und 100. Optimale Items weisen einen Schwierigkeitsindex von 50 auf, da diese Items am Besten in der Lage sind, unterschiedliche Merkmalsausprägungen abzubilden (Moosbrugger und Kelava 2012, 81), Dennoch sind Items mit hohen und niedrigen Schwierigkeitsindizes zweckmäßig, da sie im niedrigen oder im hohen Merkmalsbereich differenzieren.

### ***Itemtrennschärfe***

Eine Trennschärfe gibt an, wie gut die Ausprägung eines Items die Ausprägung aller anderen Items widerspiegelt. Die Trennschärfe soll eine Einschätzung ermöglichen, wie gut ein Item zwischen Personen mit niedriger und hoher Merkmalsausprägung trennt. Das heißt für den FOG-I inwiefern ein einzelnes Item für die Ausprägung von FOG repräsentativ ist. Sie entspricht hier der mittels Dimensionsanalyse bestimmten Itemladung auf den Hauptfaktor. Je höher die Ladung auf den Hauptfaktor desto höher ist die Itemtrennschärfe und desto besser spiegelt die Ausprägung dieses Items die Ausprägung aller anderen Items wieder.

### ***Inter-Item-Korrelation***

Alle Items des FOG-I werden mithilfe einer Spearman-Korrelation miteinander korreliert und diese Werte in einer Tabelle dargestellt.

### ***Cronbachs alpha***

Der Cronbach  $\alpha$  dient der Schätzung der inneren Konsistenz eines Fragebogens und bezeichnet das Ausmaß, in dem die Aufgaben bzw. die Fragen einer Skala miteinander in Beziehung stehen (Cronbach 1951). Cronbach  $\alpha$  soll die durchschnittliche Korrelation zwischen allen Testitems ausdrücken, also inwiefern die Ausprägung eines Items mit den Ausprägungen der anderen Items korreliert und somit konsistent ist.

#### **2.8.4. Dimensionsanalyse**

Dimensionalität gibt an, ob ein Test ein bzw. mehrere Konstrukte abbildet. Zur Ermittlung der Dimensionalität wird eine Faktorenanalyse, genauer Hauptkomponentenanalyse, für alle Items berechnet. Zur Überprüfung der Dimensionalität der Items des FOG-I werden die Items 2-20 von allen Probanden einer Parallelanalyse mit einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) unterzogen. Dabei wird inferenzstatistisch jeder aus den Daten ermittelte Eigenwert mit einem Eigenwertverlauf aus Zufallskomponenten mit dem aus den Daten verglichen (Bühner 2004, 299), Diese dient der Datenreduktion und der Beschreibung der Items durch Komponenten, bzw. Faktoren.

##### ***Faktoren***

Zusammenhänge zwischen Items werden auf latente Variablen zurückgeführt, die als Faktoren oder Komponenten bezeichnet werden. Die Ermittlung der Faktoren erfolgt nach dem Prinzip der Varianzmaximierung, das heißt der Faktor, der die meiste Varianz aller Items erklärt, wird als erstes gesucht. Bleibt nun noch ein Teil der Varianz ungeklärt, wird ein zweiter unkorrelierter Faktor gesucht und so weiter, bis die Varianz nahezu vollständig aufgeklärt ist (Bühner 2004, 180).

Mathematisch werden diese Faktoren als Geraden durch Punktwolken im Vektorraum gelegt, die durch die Itemwerte charakterisiert sind. Die Gerade mit dem geringsten Abstand zu den Punkten entspricht dem ersten Faktor, die zweite Gerade (=zweiter Faktor) wird senkrecht zur ersten gelegt, wieder mit möglichst geringem Abstand zu den Punkten (=Itemwerten).

Um die Zuordnung der Items zu den Faktoren zu optimieren, kommen verschiedene, durch theoretische Überlegungen im Einzelfall ausgewählte Rotationstechniken in Frage. Wir verwenden eine schiefwinkelige Rotation, sogenannte Promax-Rotation.

Die Faktoren werden durch ihren Eigenwert beschrieben. Der Eigenwert erklärt die Variabilität, das heißt der Faktor mit dem höchsten Eigenwert erklärt den größten Anteil an Variabilität.

Die Eigenwerte der Faktoren werden mittels Screenplot dargestellt.

##### ***Ladungen der Items***

Bei unkorrelierten Faktoren (keine Rotationstechnik angewandt) entspricht die Ladung ( $a$ ) eines Items der Korrelation zwischen Faktor und Item. Der gemeinsame Varianzanteil kann durch Quadrierung der Ladung ( $a^2$ ) ermittelt werden. Wenn nur ein Faktor mit hohem

Eigenwert gefunden wird, kann die Ladung mit der Itemtrennschärfe und dem Wichtungsfaktor gleichgesetzt werden (Bühner 2004, 298).

Die Faktorenladungen der Items werden in einer Tabelle dargestellt.

### **2.8.5. Bildung eines Summenscores**

Nachdem mittels der Hauptkomponentenanalyse diejenigen Items, die zu einem Score zusammengefasst werden dürfen, identifiziert sind, wird für jeden Datensatz ein Summenscore berechnet. Dabei kann eine Gewichtung der einzelnen Items mithilfe der Faktorenladung vorgenommen werden.

Dieser Summenscore kann dann mittels Spearman-Korrelation mit Parametern für die Schwere von FOG (FOG-Q Item 3, MDS-UPDRS II-13), sowie dem Alter und der Erkrankungsdauer korreliert werden.

### ***ROC-Analyse***

Mittels Receiver-Operator-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) erfolgt die Bestimmung des Cut-Off-Wertes des FOG für eine optimierte Spezifität und Sensitivität anhand der von uns festgelegten Definition des FOG-Status. Als Optimierungsmethode wird der von Youden vorgeschlagene Index herangezogen. Dieser berechnet sich aus Sensitivität + Spezifität -1, wobei man den Testwert (=Cut-Off-Wert) mit dem höchsten Youden-Index sucht (Youden 1950).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Analyse der Daten aus der Pilotphase

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der offenen Untersuchung des ersten Teilprojektes der Dissertation dargestellt. Es wird gezeigt, dass Patienten Schwierigkeiten haben, FOG und Festination zu unterscheiden. Weiterhin erfolgt die Auswahl der von den Patienten präferierten Antwortskala. Schließlich gelingt es mit diesem Teilprojekt, den Fragebogen auf eine besser durchführbare Größe zu kürzen.

##### 3.1.1. Basisdaten

Das von uns im ersten Teilprojekt untersuchte Kollektiv A besteht aus 10 Patienten (6 männlich, 4 weiblich). Das mittlere Alter ist 68,5 Jahre, der jüngste Patient war 60, der älteste 75 Jahre alt zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Acht Patienten haben die Diagnose IPS, ein Patient hat die Diagnose atypisches Parkinsonsyndrom, ein Patient hat einen Normaldruckhydrozephalus. Alle Patienten des Kollektivs A sind FOG<sup>+</sup>.

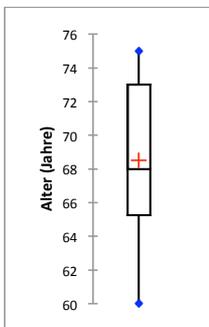


Abbildung 7: Darstellung der Altersverteilung des Kollektiv A als Box-Plot

##### 3.1.2. Antwortskalenpräferenz

In Abbildung 8 ist zu sehen, wie die jeweiligen Items des FOG-I v0 bevorzugt beantwortet werden. Bezogen auf alle 27 Items entscheiden sich die Patienten insgesamt häufiger für die vage Antwortskala (56,3% vs. 43,7%). Diese allgemeine Präferenz ist jedoch nicht gleichmäßig über die 27 Fragen verteilt, sondern unterscheidet sich in bestimmten Fragegruppen, die wir im Folgenden vorstellen.

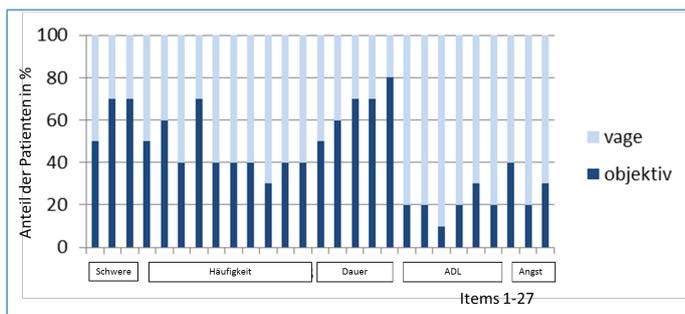


Abbildung 8: Antwortskalenpräferenz; Kollektiv A

In Abbildung 9 werden drei Gruppen von Items mit unterschiedlicher Skalenpräferenz vorgestellt. In den Items 1 bis 13 (Fragen zur Schwere und Häufigkeit) werden die Antworten ohne eindeutige Präferenz gegeben. (49,2% vs. 50,8%). Bei den Items 14 bis 18 (Fragen zur Dauer) liegt die Präferenz deutlich bei der *objektiven* Skala (66,0% vs. 34,0%). Die stärkste Präferenz ist in den Items 19 bis 27 (ADL und Angst) zu sehen. Hier werden die *vagen* Antworten bevorzugt (23,3% vs. 76,7%).

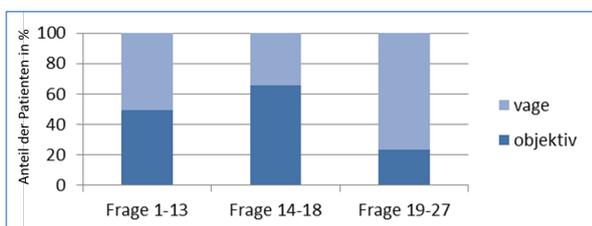


Abbildung 9: Antwortskalenpräferenz bezogen auf die 3 Gruppen unterschiedlicher objektiver Antwortskalen; Kollektiv A

### 3.2. Von der Vorversion des FOG-Inventar v0 zur finalen Version v1

Der FOG-I v0 wird als Folge der oben dargestellten statistischen Auswertung, sowie der bei der ersten Datenerhebung gesammelten Erfahrungen weiterentwickelt. Dies beinhaltet Veränderungen der Anzahl und des Inhalts der einzelnen Items, sowie die Festlegung auf eine Antwortskala. Die beiden Versionen werden in Tabelle 10 gegenübergestellt.

	FOG-I v0 Anzahl der Items	FOG-I v1 Anzahl der Items
Screening-Frage	-	1
Schwere	3	3
Häufigkeit	10	5
Dauer	5	5
ADL-bezogen auf	6	3

<b>Gang</b>		
<b>Angst</b>	3	3
<b>Gesamt</b>	28	20

Tabelle 10: Unterschiede zwischen den Versionen des FOG-Inventar v0 und v1

### 3.2.1. Begründung der Auswahl der *objektiven* Antwortskala A

Für die Fragen zu Schwere, Häufigkeit, ADL und Angst entscheiden wir uns für eine einheitliche 4-stufige Antwortskala mit den Ausprägungen „gar nicht“ – „nicht täglich“ – „täglich“ – „immer, wenn ich gehe“, entsprechend unserer *objektiven* Antwortskala A.

Dieser Entscheidung steht die Annahme zugrunde, dass dem Ziel einer Objektivierung von FOG eine eindeutige zeitliche Zuordnung besser gerecht werden sollte, obgleich die Patientenpräferenz bei den Items zu Schwere und Häufigkeit (1-13) ambivalent war. Bei den Items zu ADL und Angst bevorzugten die Patienten sogar die *vage* Antwortskala, jedoch wird bei diesen Items die nun von uns festgelegte objektive Antwortskala A gar nicht getestet. Unsere Erfahrung bei der Erhebung war, dass die Patienten die für diesen Itemblock angebotene VAS ablehnten, und deshalb die alternative *vage* Antwortskala vorzogen. Zugunsten einer einheitlichen Antwortskala und eindeutigen zeitlichen Zuordbarkeit wird auch bei diesen Items die 4-stufige Antwortskala A gewählt.

Als Vorteil der 4-stufigen Antwortskala gilt die Vermeidung der Tendenz zur Mitte. Hieraus resultiert möglicherweise auch eine schnellere und für den Patienten einfachere Durchführung.

### 3.2.2. Begründung der Wahl einer visuellen Uhr-Skala

Für die Fragen nach der Dauer von FOG haben wir uns für die VAS mit Sekundenuhr entschieden, die dem Patienten die Möglichkeit einer exakten Angabe gibt. Die bei IPS-Patienten häufig beeinträchtigten visuo-konstruktiven Fähigkeiten könnten sich für die valide Beantwortung dieses Fragentypus jedoch als problematisch heraus stellen (Emre u. a. 2007). Die Verwendung dieser Skala birgt das Risiko, dass diese Items andere Dimensionen der komplexen Störung der Patienten abbilden, und nicht zum Primärvektor beitragen.

### 3.2.3. Auswahl geeigneter Fragen führt zu Item-Reduktion von v1

Die Fragen nach Festination (Item 4-8, sowie 19-21) werden gestrichen, da die Erfahrungen bei der Befragung gezeigt haben, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, FOG und Festination sicher voneinander zu unterscheiden. Auch die ausführliche Erläuterung, worum es sich bei Festinationen und Freezing handelt, ist nicht zielführend, und befähigt die Patienten nicht, eine valide Differenzierung der beiden Bewegungsverhalten vorzunehmen.

Diese Entscheidung wird dadurch gestützt, dass Festination eng mit FOG korreliert (N. Giladi, Shabtai, u. a. 2001) und gemeinsam mit FOG als Manifestation der Ganginitiationsstörung angesehen werden darf (M. E. Morris, Iansek, und Galna 2008). Im FOG-Inventar streben wir an, dass der Patient unter FOG das ‚Festkleben‘ (‚trembling in place‘ und Akinese) sowie die unvollständige Gangblockade, i.e. Trippeln (Festination) subsummiert und aus dieser Perspektive die Fragen beantwortet.

### 3.2.4. Ergänzungen zur Version FOG-Inventar v1

Da es sich für FOG-Q und UPDRS bewährt hat und zudem die Möglichkeit der Differenzierung des FOG-Status bietet, wird eine Screeningfrage nach FOG im Medikamenten-On und -Off den weiteren FOG-Inventar Fragen vorangestellt.

Zusätzlich werden den Fragen 14-18 (VAS mit Uhr) ausführliche Beispiele als Hilfestellung zur Beantwortung vorangestellt.

### 3.2.5. Finale Version FOG-Inventar v1

Die Version v1 enthält folglich 20 Items zu Schwere, Häufigkeit, Dauer, ADL bezogen auf Gang und Angst bei FOG, die auf einer 4-stufigen Antwortskala, bzw. visuellen Analogskala zu beantworten sind. Die Itemfragen sind mit Beispielen in Tabelle 11 gelistet.

Item	Dimension	Frage	Beispiel
1	Screening-Frage	a. Erleben Sie FOG im ON? b. Erleben Sie FOG im OFF?	Zustand guter/ schlechter Beweglichkeit
2	Häufigkeit	Gehen auf gerader Strecke?	Freier Bürgersteig
3		Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen?	Ampel
4		Drehungen, Richtungswechseln, Wenden?	Badezimmer, Küche, Hausgang
5		Engstellen?	Türen, Stuhlreihen
6		Stressige Situationen?	Bei Zeitdruck, Menschenmengen
7	Dauer	Gehen auf gerader Strecke?	Analog Item 2-6
8		Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen?	
9		Drehungen, Richtungswechseln, Wenden?	
10		Engstellen?	
11		Stressige Situationen?	
12	Schwere	Wie oft haben Sie eine Hilfsperson gebraucht?	-
13		Wie oft haben Sie Hinweisreize benutzt?	Linien am Boden, Kommandos, akustischer Takt
14		Wie oft sind sie gestürzt?	-
15	ADL	Beeinträchtigung in engen Räumen?	Badezimmer, Toilette, Küche

			Hausgang
16		Beeinträchtigung durch automatische Türen?	Drehtüren, Schiebetüren
17		Beeinträchtigung außer Haus?	Einkaufen, Spaziergehen, Menschenmengen
18	Angst	Angst in engen Räumen?	Analog Item 15-17
19		Angst durch automatische Türen?	
20		Angst außer Haus?	

Tabelle 11: Beschreibung des FOG-Inventar v1

### 3.3. Analyse der Daten aus der Hauptphase

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Version v1 an nicht selektierten Parkinsonpatienten deskriptiv präsentiert. Für diese Betrachtung war es notwendig, sich auf einen internen „Goldstandard“ für den Status „FOG-positiv“ (FOG<sup>+</sup>) vs. „FOG-negativ“ (FOG<sup>-</sup>) festzulegen.

#### 3.3.1. Festlegung eines internen FOG-Status-Standards

In der wissenschaftlichen Untersuchung des FOG herrscht eine anhaltende Unsicherheit über die Festlegung, welche Patienten FOG zeigen und welche nicht. Mehrere Theorien wurden, wie in der Einleitung aufgezeigt hierzu entwickelt. Entsprechend liegt in der Fachliteratur kein Untersuchungsstandard vor, der zweifelsfrei zwischen FOG und FOG trennt (A. H. Snijders u. a. 2008).

Für die vorliegende Arbeit wurde der FOG-Status mithilfe von drei Items in drei verschiedenen Fragebögen erhoben. Insbesondere die 'Freezing-Anamnese' soll mithilfe von durch den Untersucher demonstrierten typischen FOG-Sequenzen eine eindeutige Zuordnung des Patienten zum FOG-Status schaffen und in der Auswertung des FOG-I v1 als Standard dienen. Ein Expertenrating zur FOG-Erfassung wurde zum gegenwärtigen Projektstand nicht durchgeführt, da die notwendigen personellen Ressourcen fehlten. Zusätzlich waren die Patienten nach der zeit- und konzentrationsintensiven Befragung erschöpft und hätten eine Pause benötigt, die wiederum organisatorisch schwierig umzusetzen gewesen wäre.

In der Spearman Korrelation des Patientenstatus zeigt sich, dass alle drei Definitionen stark und hochsignifikant miteinander korrelieren, dargestellt in Tabelle 12.

Variablen	FOG-Def1	FOG-Def2	FOG-Def3
FOG-Def1	1	0,87***	0,87***
FOG-Def2	0,87***	1	0,89***
FOG-Def3	0,87***	0,89***	1

Tabelle 12 : Spearman-Korrelation des Patientenstatus nach der jeweiligen Definition in Kollektiv B,\*\*\* p<0,0001

Tabelle 13 zeigt den Vergleich der Mittelwerte der Einzelitems des FOG-Inventars v1 bei FOG-positiven Patienten. Diese ergeben für alle drei FOG+-Definitionen bis auf die zweite Dezimalstelle vergleichbare Werte. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die unterschiedlichen Definitionen FOG+ Patienten von FOG- ähnlich sinnvoll trennen.

FOG-Definition		FOG-Anamnese	FOG-Q Item 3	FOG-I Item 1a
Mittelwerte der Items 2-20	2	0,57	0,57	0,56
	3	1,32	1,35	1,33
	4	1,26	1,31	1,26
	5	1,05	1,09	1,05
	6	1,18	1,21	1,17
	7	10,96	11,27	10,24
	8	19,44	20,25	19,00
	9	16,15	17,44	16,33
	10	14	14,38	13,24
	11	19	19,97	18,69
	12	0,75	0,76	0,73
	13	0,94	0,94	0,92
	14	0,35	0,36	0,35
	15	0,96	0,98	0,93
	16	0,7	0,72	0,69
	17	1,1	1,13	1,09
	18	0,39	0,4	0,42
	19	0,48	0,48	0,47
	20	0,46	0,48	0,48

Tabelle 13: Vergleich der Itemmittelwerte; Kollektiv B

Die **FOG-Anamnese** (= Def. 1) beinhaltet im Vergleich zu den beiden anderen Definitionen die ausführlichste Patientenaufklärung zur FOG-Selbsteinschätzung. Wir halten sie deshalb am geeignetsten für unsere Erhebung. Diese Auswahl wurde durch den Eindruck bekräftigt, den wir bei der Datenerhebung gewinnen konnten, dass nämlich die Probanden durch eine zusätzliche Erläuterung und Demonstration von FOG am schnellsten und sichersten eine Zuordnung treffen können. Mithilfe dieser Definition werden 77 FOG+ und 65 FOG- im Kollektiv B identifiziert. Acht Patienten werden nicht berücksichtigt da sie sich auch nach ausführlicher Aufklärung nicht sicher als FOG+ oder FOG- einordnen konnten.

### 3.3.2. Kollektivbeschreibung

Untersucht wurden Parkinson Patienten der MSW, die sich zumeist in einer stationären Behandlung befanden, im Mittel circa neun Jahre erkrankt sind und einen medianen H&Y

Wert von 3 haben. Den typischen Patienten im Kollektiv B kann man sich als 68jährigen, mobilen, leichtgradig kognitiv eingeschränkten, aber voll alltagsfähigen Patienten vorstellen, der sich aufgrund von Wirkungsfluktuationen zu einer stationären medikamentösen Neueinstellung eingefunden hat.

**Alter**

Das mittlere Alter der Patienten ist 68,7 Jahre, der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 36, der älteste 86 Jahre alt.

Das Kollektiv ist in Bezug auf Alter nicht normalverteilt ( $p < 0.00001$ ).

Die FOG<sup>+</sup> sind im Mittel 69,7, die FOG<sup>-</sup> 67,7 Jahre. Die Frauen sind im Mittel 69,3, die Männer 68,4 Jahre alt. Dieser Unterschiede ist signifikant ( $p < 0,0001$ ).

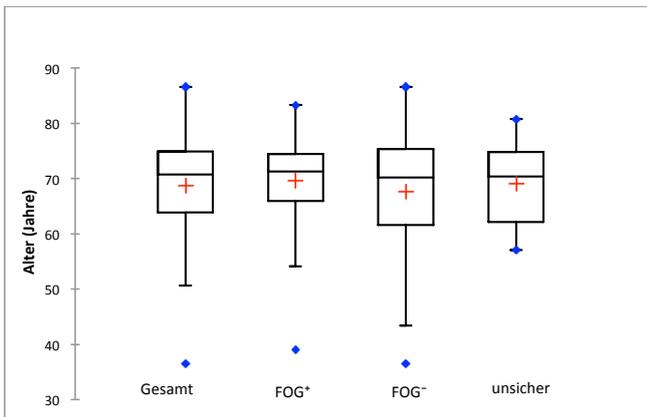


Abbildung 10: Darstellung der Altersverteilung des Kollektiv B abhängig von FOG-Status

**Geschlecht**

Das Kollektiv B besteht aus 150 Patienten, davon sind 83 männlich und 67 weiblich.

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Männlich (m)	83	55,3
Weiblich (w)	67	44,7
Gesamt	150	100,00

Tabelle 14: Geschlechterverteilung im Kollektiv B

Unter den FOG<sup>+</sup> waren geringfügig mehr Männer als Frauen (52% vs. 48%).

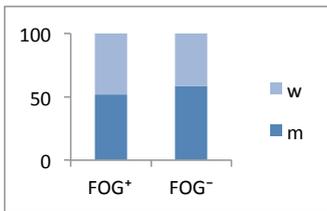


Abbildung 11: Vergleich FOG-Status und Geschlecht; Kollektiv B

Die erfassten Männer haben eine etwas kürzere Erkrankungsdauer als die befragten Frauen (8,5 vs. 10,5 Jahre). Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,0001$ ).

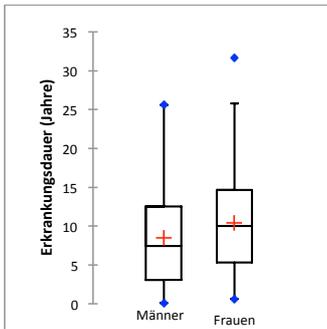


Abbildung 12: Vergleich Erkrankungsdauer und Geschlecht; Kollektiv B

#### Hoehn & Yahr-Stadium

Von den 60 Patienten bei denen das H&Y-Stadium erhoben wurde, werden 22 dem Stadium 2 zugeordnet, 24 dem Stadium 3, 13 dem Stadium 4 und 1 dem Stadium 5. Es wurden keine Patienten erhoben, die dem Stadium 0 oder 1 zugeordnet werden.

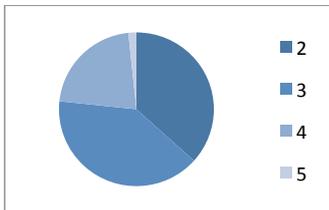


Abbildung 13: H&Y-Stadien des Kollektiv B – ID 1-60

Den bisherigen Erfahrungen entsprechend nimmt FOG mit der Erkrankungsdauer und dem H&Y-Stadium zu (N. Giladi, McDermott, u. a. 2001). So nimmt auch in unserem Kollektiv der Anteil der FOG+ mit zunehmendem H&Y-Stadium zu. Nur ein FOG+ Patient wurde in H&Y-Stadium 5 erhoben, sodass hier der Anteil 100% beträgt.

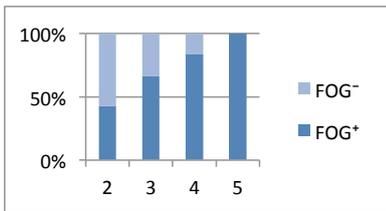


Abbildung 14: H&Y-Stadien und FOG-Status; Kollektiv B – ID 1-60

Die Frauen in unserem Kollektiv sind etwas länger erkrankt und werden somit auch einem höhere H&Y-Stadium zugeordnet.

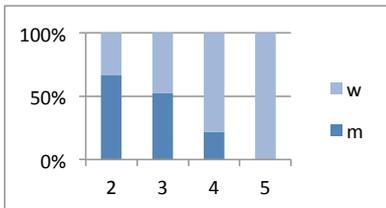


Abbildung 15: Vergleich H&Y-Stadium und Geschlecht; Kollektiv B – ID 1-60

### Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer beträgt im Durchschnitt 9 Jahre, wobei der Patient mit der kürzesten Erkrankungsdauer die Diagnose vor weniger als einem Jahr gestellt bekommen hat und der Patient mit der längsten Erkrankungsdauer bereits vor 31 Jahren.

Das Kollektiv ist in Bezug auf die Erkrankungsdauer nicht normalverteilt ( $p < 0,0001$ ).

Wir konnten beobachten das die Erkrankungsdauer bei den FOG+ länger ist, und zwar im Durchschnitt fast doppelt so lang (12 Jahre vs. 6,4 Jahre;  $p < 0,0001$ ).

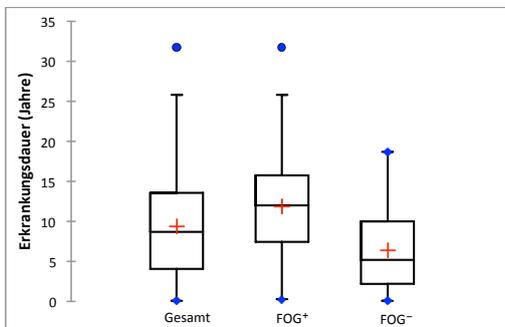


Abbildung 16: Erkrankungsdauer im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit des FOG-Status im Kollektiv B.

### **Levodopa-Tagesdosis**

Die mittlere LD-Tagesdosis der Patienten aus Kollektiv B beträgt 774,04 mg. Es gab vier Patienten die kein LD erhalten, die Maximaldosis die ein Patient erhalten hat sind 1900 mg. Das Kollektiv ist in Bezug auf die Levodopa-Tagesdosis normalverteilt ( $p=0,22$ ).

Die FOG<sup>+</sup> nehmen im Mittel ca. 100mg LD mehr am Tag ein, als die FOG<sup>-</sup> (827 vs. 719mg LD pro Tag;  $p<0,0001$ ), was auch wieder auf die längere Erkrankungsdauer zurückgeführt werden kann.

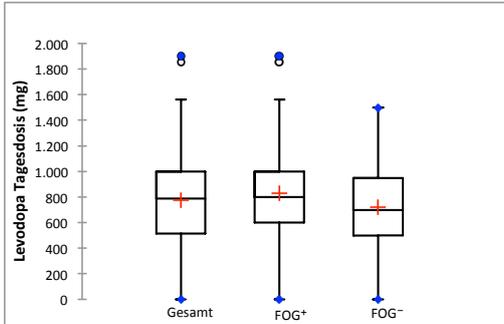


Abbildung 17: LD-Tagesdosis im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit des FOG-Status; Kollektiv B

### **Alter bei Erkrankungsbeginn**

Das mittlere Alter der Patienten aus Kollektiv B betrug 59 Jahre. Der als Jüngster erkrankte Patient war 32, der als Ältester erkrankte 85 Jahre bei Diagnosestellung.

Das Kollektiv ist in Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn normalverteilt ( $p=0,66$ ).

FOG<sup>+</sup> Patienten erkrankten mit 57,8 Jahren ca. drei Jahre früher als diejenigen Patienten, die kein FOG aufweisen (61,3), ( $p<0,045$ ).

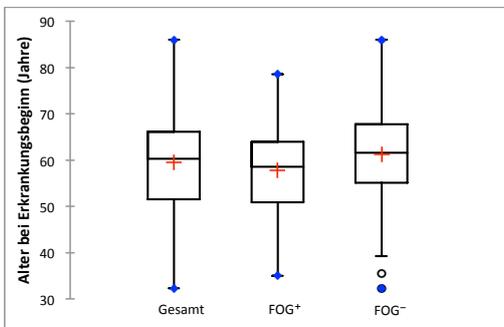


Abbildung 18: Alter bei Erkrankungsbeginn im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit des FOG-Status; Kollektiv B

Die Verteilung hingegen unterscheidet sich nicht signifikant in den beiden Gruppen ( $p=0,069$ ).

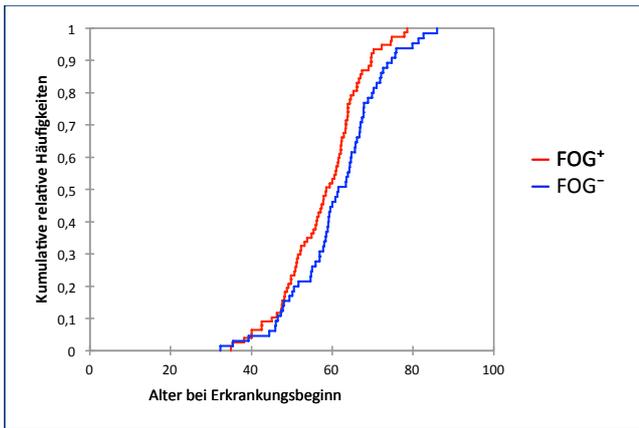


Abbildung 19: Verteilung des Alters bei Erkrankungsbeginn in den beiden Gruppen FOG<sup>+</sup> und FOG<sup>-</sup>, Kollektiv B

### 3.3.3. Itemanalyse

#### Itemliste

Die im Anhang beigefügte Itemliste gibt einen Überblick über die Einzelitems. Es zeigt sich, dass keines der Items normalverteilt ist.

#### Vergleich der Itemantworten inhaltsverwandter Fragen

- Dimension Häufigkeit

Der Kruskal-Wallis Mittelwertsvergleich der ersten fünf Fragen zur Häufigkeit von FOG-Episoden zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ( $p<0,0001$ ) (siehe Abbildung 20), der sich daraus ergibt, dass FOG auf gerader Strecke signifikant seltener angegeben wird als die anderen Auslösesituationen ( $p<0,005$ ) (siehe Tabelle 15). Gleichzeitig wird gezeigt, dass die Patienten die vier anderen Situationen nicht voneinander differenzieren.

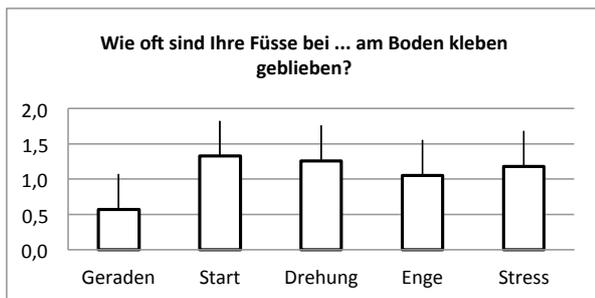


Abbildung 20: Mittelwert und Standardabweichung der Antworten auf Item 2-6; Kollektiv B

Häufigkeit von FOG bei...	Geraden	Start	Drehung	Enge	Stress
Geraden	1	< 0,0001***	< 0,0001***	0,004***	0,000***
Start	< 0,0001***	1	0,613	0,071	0,231
Drehung	< 0,0001***	0,613	1	0,193	0,490
Enge	0,004***	0,071	0,193	1	0,541
Stress	0,000***	0,231	0,490	0,541	1

Tabelle 15: Paarweiser Vergleich der Itemmittelwerte mittels Dunns Prozedur; Kollektiv B, \*\*\*signifikante Differenz

- Dimension Dauer

Für den Vergleich der Fragen zur Dauer zeigt sich analog zur Häufigkeit ein Gruppeneffekt ( $p < 0,008$ ) (siehe Abbildung 21), der sich daraus ergibt das FOG in der Startsituationen signifikant länger empfunden wird als beim geradeausgehen ( $p < 0,005$ ) (siehe Tabelle 16). Die FOG-Dauer beim Geradeausgehen, bei Drehungen, bei Engstellen und bei Stress wird vergleichbar lange empfunden.

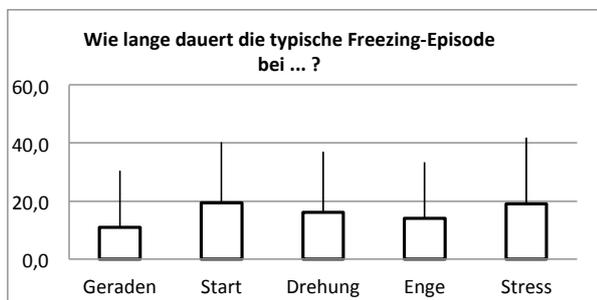


Abbildung 21: Mittelwert und Standardabweichung der Antworten auf Item 7-11; Kollektiv B

Dauer von FOG bei...	Geraden	Start	Drehung	Enge	Stress
Geraden	1	0,0001***	0,007	0,070	0,018
Start	0,0001***	1	0,409	0,090	0,252
Drehung	0,007	0,409	1	0,386	0,749
Enge	0,070	0,090	0,386	1	0,584
Stress	0,018	0,252	0,749	0,584	1

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der Itemmittelwerte mittels Dunns Prozedur; Kollektiv B, \*\*\*signifikante Differenz

- Dimension Schwere

Der Mittelwertsvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test zeigt bei den Items 12-14 keinen Gruppeneffekt ( $p < 0,069$ ), siehe Abbildung 22.

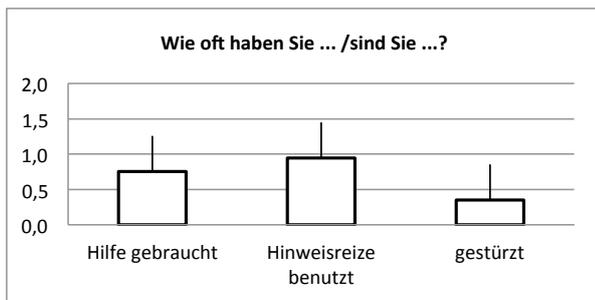


Abbildung 22: Mittelwert und Standardabweichung der Antworten auf Item 12-14; Kollektiv B

- Dimension ADL

Auch bei den Items 15-17 zur Beeinträchtigung durch FOG zeigt sich kein Gruppeneffekt ( $p < 0,120$ ), siehe Abbildung 23.

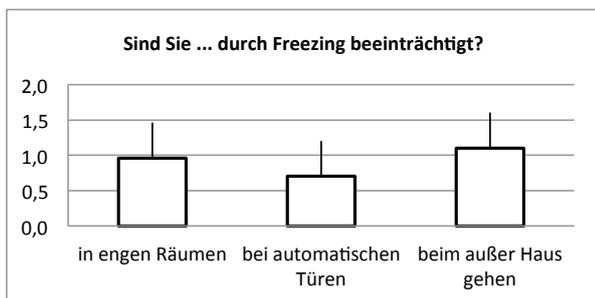


Abbildung 23: Mittelwert und Standardabweichung der Antworten auf Item 15-17; Kollektiv B

- Dimension Angst

Auch bei den Items 18-20 zur Angst durch FOG zeigt sich kein Gruppeneffekt ( $p < 0,933$ ), siehe Abbildung 24.

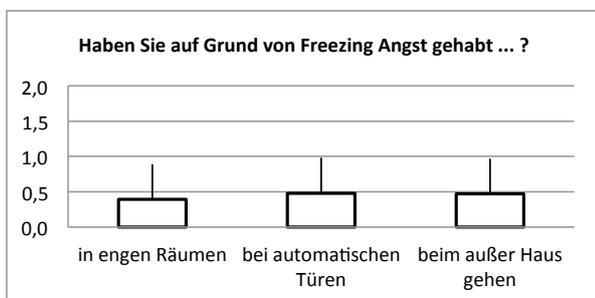


Abbildung 24: Mittelwert und Standardabweichung der Antworten auf Item 18-20; Kollektiv B

**Itemschwierigkeit**

Die erreichte Punktsomme für Items 2-6 und 12-20 (7-11 hier wegen Skalendiskrepanz nicht berücksichtigt) liegt zwischen 0,21 und 0,72. Daraus berechnet sich ein Schwierigkeitsindex P zwischen 7 und 24. Patienten erreichen folglich selten hohe Itemwerte, was konkret bedeutet, dass Patienten nur selten Antwortstufe 4 (,immer‘) wählen.

ufietzek 18.6.14 11:09  
**Kommentar [1]:** was ist das?  
 DL 18.6.14 11:09  
**Kommentar [2]:** Siehe Methoden

**Itemtrennschärfe**

Die Itemtrennschärfe darf in diesem Fall mit der Faktorenladung gleichgesetzt werden, da nur ein Faktor mit hohem Eigenwert gefunden wurde, das heißt die Items sehr homogen sind. Eine Tabelle mit den Faktorenladungen und weitere Ausführungen dazu folgen weiter unten.

**Inter-Item-Korrelation**

Die Items zur Dauer wurden hier nicht berücksichtigt.

Patienten, die die Frage nach Angst vor FOG in engen Räumen mit hohen Werten beantworten, zeigen auch hohe Itemwerte für die Frage nach automatischen Türen ( $r=0,81, p < 0,00001$ ). Diese beiden Items korrelieren am höchsten miteinander. Die niedrigste Korrelation zeigte sich zwischen Item 2 zur Häufigkeit von FOG auf gerader Strecke und Item 20 zur Angst vor FOG beim außer Haus gehen ( $r=0,29, p= 0,0003$ ). Innerhalb der Itemblöcke zu den verschiedenen Dimensionen zeigen die Items zur Angst die höchste Korrelation ( $r=0,65 - 0,81, p$ ) und die Items die Schwere abbilden sollen die niedrigste Korrelation ( $r=0,35 - 0,49$ ) untereinander. Die Korrelationen werden in Abbildung 25 dargestellt.

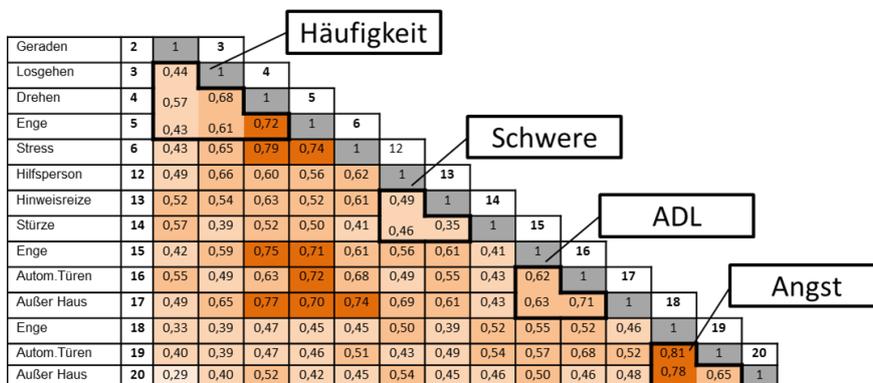


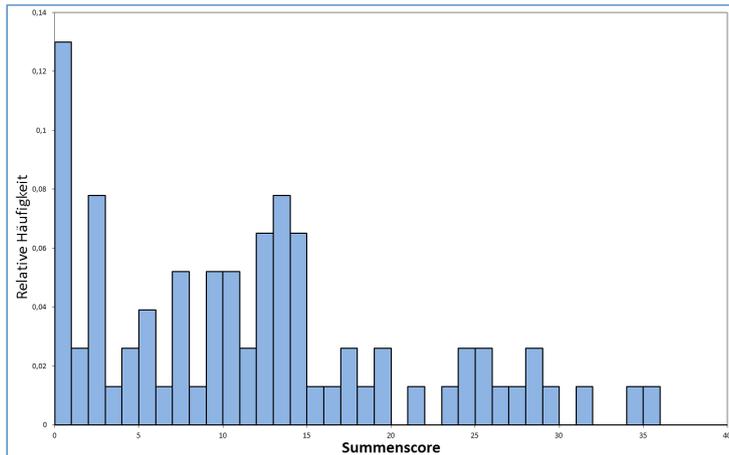
Abbildung 25: Inter-Item-Korrelation des FOG-Inventar v1 mittels Spearman-Korrelation

### **Cronbachs alpha**

Das Cronbachs alpha beträgt für die Fragebogenversion ohne die Items zur Dauer (Item 7-11) 0,94. Somit kann die innere Konsistenz des FOG-I als sehr hoch eingeschätzt werden.

### **Bildung eines Summenscores**

Die Items 7-11 (→ Dauer) laden vor allem auf Komponente 2 (siehe unten), wobei die beiden Komponenten 1 und 2 nur niedrig korrelieren. Somit sollten die Items 7-11 nicht in den Summenscore mit einbezogen werden. Der modifizierte Summenscore wird also aus den Items 2-6 und 12-20 gebildet. Der maximale Summenscore ist 45, der minimale 0. Der in unserem Kollektiv maximal erreichte Summenscore ist 35, der minimale 0.



**Abbildung 26: Graphische Darstellung der relativen Häufigkeiten des FOG-Inventar Summenscores**

Wiederum um Bottom-Effekte zu vermeiden, betrachten wir bei der Korrelation nur die FOG<sup>+</sup>. Dabei zeigt der modifizierte Summenscore eine moderate Korrelation mit der Freezing-Frage (Item II-13) des MDS-UPDRS ( $r=0,734$ ,  $p<0,0001$ ) und eine schwache Korrelation mit der Freezing-Frage (Item 3) des FOG-Q ( $r=0,495$ ,  $p<0,0001$ ). Mit dem Alter der Patienten korreliert er geringfügig negativ ( $r=-0,308$ ,  $p=0,007$ ).

### 3.3.4. Dimensionsanalyse

#### Gefundene Faktoren und Ladungen der Items 2-20

Die Parallelanalyse ergibt hierbei zwei Komponenten mit einem Eigenwert von 10,34 und 1,61, mit den folgenden Ladungen und PCA-Korrelationen der Items nach schiefwinkliger Rotation (sog. Promax-Rotation):

Item	Frage nach	PC1	PC2
2	Häufigkeit bei ~Geraden	0,28	0,49
3	~Starten	0,72	0,03
4	~Drehungen	0,77	0,09
5	~Engstellen	0,65	0,21
6	~Stress	0,73	0,15
7	Dauer bei ~Geraden	0,26	0,95
8	~Starten	0,34	0,63
9	~Drehungen	0,36	0,61
10	~Engstellen	0,19	0,77
11	~Stress	0,37	0,66
12	Hilfsperson	0,72	0,04
13	Hinweisreize	0,64	0,07
14	Stürze	0,36	0,34
15	ADL ~räumliche Enge	0,81	0,03
16	~automatische Türen	0,63	0,24
17	~außer Haus	0,82	0,06
18	Angst ~räumliche Enge	0,83	0,12
19	~automatische Türen	0,79	0,05
20	~außer Haus	0,84	0,21

Tabelle 17: Ladungen der Faktoren 1 und 2 (PC 1 und 2); Kollektiv B sortiert nach Ladungsstärke

Die Frage nach der Häufigkeit von FOG beim Gehen auf gerader Strecke (Item 2) und die Frage nach Stürzen aufgrund von FOG (Item 4) laden auf keinen der beiden Faktoren besonders hoch. Die Situation bei Item 2 erklärt sich möglicherweise damit, dass die Patienten diese Situation von anderen Auslösesituationen unterscheiden. Da die Trennschärfe hier der Itemladung entspricht, spiegelt die Ausprägung von Item 2 wenig bis nicht die Ausprägungen der anderen Items wieder, besitzt also eine geringe Trennschärfe.

Die höchste Ladung auf den Hauptfaktor zeigen die Antworten der Fragen zur Angst, bezogen auf enge Räume (Item 18) und bezogen auf außer Haus gehen (Item 20).

Die Höhe der Korrelation beider PCAs von 0,53 legt nahe, zwei getrennte Skalen zu bilden.

	PC1	PC2
PC1	1,00	0,53
PC2	0,53	1,00

Tabelle 18: Korrelation der Faktoren 1 und 2 (PC 1 und 2); Kollektiv B

Die zweite Komponente kann als Komponente der Dauer identifiziert werden, da dort die Items 7-11 am deutlichsten laden. Da die Korrelation der beiden Komponenten niedrig ausfällt, sollte man die Items zur Dauer idealerweise nicht mit den anderen Items zu einer Skala zusammenfassen.

#### **Faktoren des FOG-Inventar unter Ausschluss der Items 7-11**

Daher wird für die nachfolgenden Analysen Items 7-11 entfernt und erneut eine PCA gerechnet, um sicher zu stellen, dass die Items der ersten Hauptkomponente eine einzige Komponente bilden. Das Ergebnis der diesbezüglichen Parallelanalyse ergibt in der Tat eine einzige Komponente mit einem Eigenwert von 7,88.

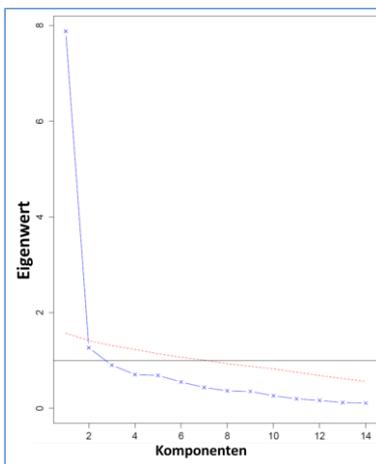


Abbildung 27: Screplot der Parallelanalyse

#### **ROC-Analyse**

Mittels ROC-Analyse wird ein Cut-off des Summscores von 1 erkannt, da bei diesem Wert die höchste Sensitivität (0,839) und Spezifität (0,920) erreicht wird. Das bedeutet jeder Patient der einen Summscore  $\geq 1$  im FOG-I hat, kann mit 92% Spezifität als FOG<sup>+</sup> klassifiziert werden.

### 3.3.5. Dimensionsanalyse des FOG-Questionnaire

Mit den 150 Datensätzen des FOG-Q des Kollektiv B wurde ebenfalls eine Hauptkomponentenanalyse berechnet. Diese zeigt, dass die sechs Items dieses Fragebogens auf mindestens zwei Komponenten mit Eigenwerten von 4,15 und 1,00 laden.

FOG-Q Item	F1	F2
1	0,678	0,630
2	0,697	0,607
3	0,889	-0,188
4	0,943	-0,223
5	0,902	-0,281
6	0,841	-0,260

Tabelle 19: Ladungen der Faktoren 1 und 2 (F1 und 2); Kollektiv B

Anhand dieses Ergebnisses kann man erkennen, dass die Items 1 und 2 auf beide Faktoren fast gleich laden, also keinem der beiden Faktoren zugeordnet werden können. Die anderen Items laden am deutlichsten auf den Faktor 1.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Ein zweiter kurzer historischer Exkurs**

Die Erfassung von Merkmalen mithilfe von Fragebögen und Skalen hat in der Psychologie eine lange Tradition, die zur objektiven Beschreibung von Persönlichkeitsmerkmalen zurück reicht. Wohl eines der frühesten Beispiele findet sich in den Arbeiten des frühsozialistischen Gelehrten Robert Owen, der in New Harmony, USA im 19. Jahrhundert tätig war (aus: (Donnachie 2000)). Owen ließ Schulkinder positiv assoziierte Persönlichkeitsmerkmale wie Fantasie, Reflexion und Mut mittels eines Schiebers auf einer 10-stufigen Skala einschätzen (Ellson und Ellson 1953). Im Gegensatz zu Owens Utopie einer sozialistischen Produktionsgenossenschaft, bilden solche Skalen weiterhin einen Grundpfeiler wissenschaftlicher Evaluation. Jedoch hat sich insbesondere der Prozess zur Erarbeitung solcher Instrumente in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Während noch vor weniger als 30 Jahren eine Skala zur Beurteilung der zervikalen Dystonie mit nur einem einzigen kurzen Satz eingeführt wurde, sind solche Projekte heute mehrjährige Prozesse. Angespielt wird hier auf die Tsui-Skala, die im Rahmen einer Botulinum-Toxin Interventions-Studie vorgestellt wurde (Tsui u. a. 1986), ohne dass die Gütekriterien dieses Instrumentes in eigenen Studien überprüft worden wäre. Obwohl es mittlerweile zahlreiche weitere Skalen zur Evaluation von zervikaler Dystonie gibt, wird die Tsui-Skala bis heute verwendet (Albanese u. a. 2013).

Der Anspruch, der an ein heute entwickeltes Instrument gestellt wird, ist ein völlig anderer. Die UPDRS ist ein bekanntes Positiv-Beispiel. Die Revision dieser etablierten Skala zur MDS-UPDRS durch die Movement Disorders Society dauerte vom Zeitpunkt der ersten Kritik an der alten Version bis zur Veröffentlichung der neuen Skala mehr als sechs Jahre. In dieser Zeit nahmen die 22 Mitglieder einer dafür eigens eingesetzten Kommission zunächst eine inhaltliche Überarbeitung und Ergänzung vor und organisierten dann die klinische Testung an mehr als 800 Parkinson-Patienten (Christopher G Goetz u. a. 2007). Die statistische Testung stützte die Validität und lieferte die Grundlage für das Zusammenfassen der entsprechenden Itemblöcke in Summenscores. 2008 konnte so eine vollkommen überarbeitete Version des UPDRS als MDS-UPDRS präsentiert werden (C. G. Goetz u. a. 2008).

### **4.2. Ein Fragebogen zur FOG-Erfassung – Bedarf, Probleme und unser Ansatz**

Der bisher einzige etablierte Fragebogen zu FOG – der FOG-Questionnaire (FOG-Q) – wurde in den 13 Jahren seines Bestehens bereits mehr als 20 Mal in Studien eingesetzt (siehe Tabelle

2) (N. Giladi, Kao, und Fahn 1997; N. Giladi u. a. 2000). Hieraus ist die Notwendigkeit eines Instrumentes zur Beschreibung und Quantifizierung von FOG bereits zu erkennen. Forschungsgruppen machen allerdings die Erfahrung, dass Parkinsonpatienten mit der Beantwortung der sechs Fragen und hierbei insbesondere bei der Differenzierung der Antworten entsprechend den vorgegebenen Skalenwerten Schwierigkeiten haben. Vier der sechs Items des FOG-Q werden auf einer kategorialen Skala beantwortet, die anhand willkürlich gesetzter Zeitangaben, wie lange typische FOG-Episoden dauern, Ergebnisse erzeugt. Unzweifelhaft würde eine solche Frage auch den einen oder anderen Leser dieser Arbeit fordern, z.B. wenn Sie gefragt werden würden, wie viele Sekunden Sie typischerweise brauchen, um Ihr Hemd zu knöpfen, oder um Ihre Armbanduhr anzuziehen. Von FOG betroffene Patienten sind nun zudem oft kognitiv eingeschränkt (Mariese A Hely u. a. 2008), und so wird verständlich, dass diese Patienten sich mit einer solchen Fragestruktur schwer tun. Darüber hinaus wurde auch die Validität des FOG-Q bereits angezweifelt, da die Patientenangaben im FOG-Q nicht mit der Frequenz und Dauer der korrespondierenden, auf Video aufgezeichneten FOG-Episoden korrelierten (Shine u. a. 2011). Die von uns durchgeführte Faktorenanalyse des FOG-Q mit immerhin 150 Datensätzen zeigte auch die Mehrdimensionalität dieses Fragebogens. Wenn auch die vier Fragen (Item 3-6) die sich direkt auf FOG und nicht allgemein auf Beweglichkeit und Gang (Item 1 und 2) beziehen, deutlich auf einen Faktor luden stellt dies die Bildung eines Summenscores aus den Einzelitems durchaus in Frage.

### **4.3. Kritische Würdigung des methodischen Ansatzes**

#### **4.3.1. Stärken des methodischen Ansatzes**

##### ***Güte der Datenerhebung***

Es gab eine minimale Anzahl an Patienten die nach dem Screening nicht eingeschlossen werden konnten. Die dafür verantwortlichen gravierenden kognitiven Einschränkungen oder zu geringe Mobilität ergaben sich meist bereits im ersten Kontakt, so dass solche Patienten gar nicht erst eingeschlossen wurden. Gründe für einen späteren Ausschluss waren Depression und Analphabetismus. So konnten wir den FOG-Inventar an einem sehr homogenen Kollektiv erheben.

In Bezug auf die Beurteilung des FOG-Status hat sich der prospektive Ansatz unserer Studie bewährt. Die Datensätze der FOG<sup>-</sup> konnten zwar nicht in die Analyse des FOG-Inventars miteinbezogen werden, so aber trotzdem zum Erkenntnisgewinn beitragen, siehe unten.

**Homogenität und innere Konsistenz des FOG-Inventars**

Wir konnten zeigen dass die Items des FOG-Inventar zu einem Summenscore zusammengefasst werden dürfen. Dies wird dadurch begründet, dass wir in der statistischen Auswertung nur einen Hauptfaktor finden konnten auf den alle Items mit der 4-stufigen Antwortskala laden. Dies ist der Unterschied zum FOG-Questionnaire, dessen Items auf mindestens zwei Faktoren laden und deshalb nach statistischer Überlegung nicht zu einem Score zusammengefasst werden sollten. Auch zeigte sich eine hohe Korrelation der Einzelitems mit dem primären Faktor, was zusammen als Hinweis auf die Homogenität des FOG-Inventars zu werten ist.

Zudem kann mit einem Cronbachs alpha von 0,94 von einer hohen inneren Konsistenz ausgegangen werden.

**Auseinandersetzung mit dem Problem der Festlegung eines FOG-Goldstandards**

In den 21 bis heute durchgeführten Studien mit dem FOG-Questionnaire (N. Giladi u. a. 2000) wurden sieben verschiedene Definitionen des FOG-Status verwendet und es wurde in keiner der Veröffentlichungen eine umfassende theoretische Begründung gegeben, geschweige denn eine statistische Aufarbeitung dieser Festlegung durchgeführt.

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die verschiedenen FOG-Definitionen der Studien, bei denen der FOG-Q erhoben wurde. Diese wurden bereits ausführlich im Einleitungsteil 1.3. vorgestellt. Zusätzlich zeigt die folgende Tabelle auch die Anzahl der Studien und Summe der Patienten bei denen die jeweilige Definition benutzt wurde.

Definition	Score>1 in Item 3- 6	<b>Score&gt;0 in Item 3 ▲unsere r Def2</b>	Score>0 in Item 3+Rater	Score≥2 in Item 3 und ≥1 in Item 4	Score >1 in Item 3	Score>0 in Item 3+Demon- stration	Rater- Beurteilu- ng	Frage A von Lamberti
Studien (n)	1	3	1	1	3	2	1	1
Patienten (n)	28	167	4	20	212	53	107	26
Ø Pat./ Studie	28	55,66	4	20	70,66	26,5	107	26

**Tabelle 20: Verschiedene FOG-Status Definitionen und Anzahl an Studien und Patienten für die sie verwendet wurden**

Die Definition, die für die relativ größte Anzahl von Patienten/Studie verwendet wurde, war die Beurteilung durch einen erfahrenen Rater bei der Validierung einer portugiesischen

Version des FOG-Q (Baggio u. a. 2012). Davon abgesehen hat sich am ehesten das Item 3 des FOG-Q durchgesetzt mit der Frage ‚Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Füße am Boden kleben bleiben, während Sie gehen, eine Drehung durchführen oder das Gehen beginnen wollen?‘. Dabei herrscht jedoch Uneinigkeit in Bezug auf einen Cut-Off: entweder es werden nur die Patienten als FOG<sup>-</sup> klassifiziert die auf der Antwortskala ‚Nie‘ (=0) ankreuzen (O. Moore, Peretz, und Giladi 2007; Amboni u. a. 2008b; Anke H. Snijders u. a. 2010) oder aber zusätzlich diejenigen die ‚Sehr selten ungefähr einmal im Monat‘ (=1) ankreuzen (A. Nieuwboer u. a. 2007; Okada u. a. 2011; Nantel, de Solages, und Bronte-Stewart 2011).

Diese Zahlenverhältnisse spiegeln, wenn auch möglicherweise nur zufällig, recht gut wieder welche Definitionen für den FOG-Status tatsächlich in Frage kommen. Zudem zeigt dies, dass es bisher keinen praktikablen Goldstandard zur Definition des FOG-Status gibt. Die durch einen Rater durchgeführte Klassifikation mag zwar die exakteste sein, dadurch dass sie nur sichere FOG<sup>+</sup> einschließt, andererseits werden Patienten, die nur selten oder zufällig nicht im klinischen Setting FOG zeigen, potentiell falsch zugeordnet. Zudem erfordert eine solche Studie entweder eine größere Zahl an Ratern oder mehr Zeit pro Rater am einzelnen Patienten im Vergleich zu der Ausgabe eines Fragebogens der keiner individuellen Betreuung bei der Erhebung bedarf.

Die intensive theoretische und statistische Auseinandersetzung mit der Frage, wann ein Patient als FOG<sup>+</sup> klassifiziert wird hebt unsere Studie von anderen ab, da es bisher keine Studie mit einem ähnlich großen Kollektiv gibt die sich so umfassend mit der Frage, welche FOG-Definition als Goldstandard dienen kann, beschäftigt hat.

#### **4.3.2. Methodische Probleme und Fehlentwicklungen**

##### ***FOG<sup>+</sup> erkennen Drehungen nicht als ihr Hauptproblem***

Die Patienten unseres Kollektivs B konnten nur das Auftreten von FOG beim Gehen auf gerader Strecke von anderen Auslösesituationen in Bezug auf Häufigkeit abgrenzen, sie gaben an das dieses seltener als die anderen Situationen FOG auslöst. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden dass sowohl Drehungen als auch Starten, je nach Studie, die häufigsten Auslösesituationen sind, siehe Tabelle 21. Diese Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung durch den Patienten und der Erkenntnis das vor allem Drehungen und Starten typische Auslöser darstellen, stellt in Frage ob überhaupt alle Auslösesituationen abgefragt werden müssen. Eine einzelne Frage zur Häufigkeit, die nicht zwischen den verschiedenen

Auslösesituationen unterscheidet könnte, zum Beispiel durch eine mehrfach Wichtung in den Summenscore integriert werden.

Studie	Patientenzahl (n)	Starten	Drehungen
Charakterisierung von FOG-Subtypen (Schaafsma u. a. 2003)	19		X
Motorfluktuationen bei IPS (Denny und Behari 1999)	23		X
Epidemiologie, klinische Charakteristik, Risikofaktoren von FOG bei IPS (N. Giladi u. a. 1992)	318	X	
Epidemiologie und Risikofaktoren von FOG bei IPS (Lamberti u. a. 1997)	60	X	
Klinische Diagnostik von FOG (Anke H Snijders u. a. 2012a)	32		X

Tabelle 21: Häufigste Auslösesituation von FOG in verschiedenen Studien

#### **Schwierigkeiten der Selbst-Einschätzung der Patienten in Bezug auf den FOG-Status**

Die FOG-Demonstration und ausführliche Beschreibung des Phänomens FOG im Rahmen der FOG-Anamnese, die wir als unseren Goldstandard zur Identifizierung von FOG festgelegt haben, sollte dem Patienten ein genaues Verständnis und Erkennen von FOG ermöglichen. Die Antwortskala ließ dem Patienten die Möglichkeit sich weder als FOG<sup>+</sup> noch als FOG<sup>-</sup> einzuordnen. Dadurch mussten jedoch acht Patienten aus den Berechnungen des FOG-Status ausgeschlossen werden.

Trotz des ausführlichen Patientengesprächs und der Demonstration von FOG durch einen Projektleiter kann schließlich nicht ausgeschlossen werden dass Patienten sich falsch als FOG<sup>+</sup> einschätzen und damit unsere Erhebung verzerren. Die eindeutige Zuordnung kann wohl nur ein erfahrener Rater treffen, was ausdrücklich nicht Inhalt dieses Projektes war.

#### **Bisherige Erhebung des FOG-I nur bei IPS-Patienten**

Die meisten Studien zur FOG-Forschung beziehen ausschließlich Patienten mit idiopathischem Parkinson mit ein, siehe Tabelle 2. Zum einen aus dieser Konvention heraus und zum anderen um die Patientenselektion zu erleichtern, haben auch wir den FOG-Inventar

bisher nur an IPS-Patienten erhoben. Allgemein stellt der FOG-Inventar jedoch ein FOG-spezifisches Instrument dar und soll in Zukunft bei Patienten die unter FOG leiden eingesetzt werden, unabhängig von der Grunderkrankung.

### **4.3.3. Ansätze für zukünftige Projekte**

#### ***Unsere Lösung zur Erfassung der Dauer von FOG muss überarbeitet werden***

Eine Situation, in der man sich unwohl und unter Druck fühlt, erscheint einem oft wie eine Ewigkeit, emotional beschrieben mit Ausdrücken wie ‚die längsten Minuten meines Lebens‘. Dieser Ausdruck zeigt die Widersprüchlichkeit, ein Phänomen, das so mit Angst und Ungeduld verbunden ist wie FOG, zeitlich korrekt einzuordnen.

Der Versuch, eine visuellen Skala zu verwenden, um die Dauer von FOG abzufragen hat sich wenig überraschend als in der Auswertung nicht sehr sinnvoll herausgestellt. Die entsprechenden Items bildeten einen eigenen Faktor und konnten so nicht mit in den Summenscore einbezogen werden. Jedoch bieten unsere Daten nun für die Weiterarbeit am Thema vielerlei Möglichkeiten. Die erhobenen Zeiten auf der visuellen Analogskala in Form einer Sekundenuhr können statistisch weiter verarbeitet werden, um typische Zeiträume zu identifizieren für die Dauer einer FOG-Episode. Diese können dann in eine 4-stufige Antwortskala zusammengefasst werden.

#### ***Erhöhung der FOG-Spezifität durch eine umfassendere Untersuchung***

Nieuwboer und Giladi vergleichen in ihrem aktuellen Review 35 Studien zu FOG in Bezug auf die FOG-Definition, ob ein Matching der dadurch entstandenen Subgruppen stattfindet und die Beeinflussung von L-Dopa. Die meisten Studien verwenden nur ein Item zur Kategorisierung als FOG<sup>+</sup> oder FOG<sup>-</sup>, wie wir ja in unserem etwas weniger umfangreichen Vergleich auch schon zeigen konnten, siehe Tabelle 20. Nur Patienten die tatsächlich FOG in der Untersuchung zeigen als solche zu definieren würde zwar die Spezifität maximieren, jedoch die Generalisierbarkeit von Gruppenunterschieden einschränken (Alice Nieuwboer und Giladi 2013b). Deshalb empfehlen sie den von Snijders 2012 vorgestellten Algorithmus, der sowohl Selbsteinschätzung und Fremdeinschätzung, als auch beobachtetes FOG berücksichtigt (Anke H Snijders u. a. 2012b). Da es mit diesem Schema möglich sein sollte alle Patienten die tatsächlich FOG erleben richtig einzuordnen, sollte eine solche FOG-Klassifikation bei zukünftigen Projekten berücksichtigt werden. Auch da dieser Algorithmus bisher nicht an einem größeren Kollektiv verwendet wurde.

### **Weiterentwicklung und Testung des FOG-I**

Nach der Ergänzung einer Antwortskala für die Items zur Dauer von FOG, steht der FOG-I zur weiteren Überprüfung auch für andere Arbeitsgruppen zur Verfügung. Dabei sollte ein möglichst großes Kollektiv angestrebt werden, welches in Untergruppen aufgeteilt werden kann, um eine Kreuz-Validierung zu ermöglichen. Dies bietet sich in Anbetracht der Fragebogen-Form unseres Instrumentes an, da für die Erhebung keine Anwesenheit eines Raters oder sonstigen Personals nötig ist. Vorstellbar wäre auch die Erfassung eines nicht-stationären Patientenguts durch Hausärzte oder niedergelassene Neurologen in der ambulanten Betreuung von Patienten mit Gangstörungen. So kann ein größeres Kollektiv gewonnen werden und damit noch repräsentativere Daten erhoben werden.

## **4.4. Ergebnisse im aktuellen wissenschaftlichen Kontext**

### **4.4.1. Zunehmende Symbiose von Medizin und Technik**

In den vergangenen Jahren konnte man eine Zunahme der Interdisziplinarität über die medizinischen Fachbereiche hinaus beobachten. Es wird in vielen Gebieten der Medizin technischer, angefangen bei Datenverarbeitung im Krankenhaus, die immer weiter digitalisiert wird und dadurch Zeit und Kosten spart. Auch bei der Diagnostik und Therapie von FOG gibt es heute eine enge Kooperation zwischen Ingenieuren und Klinikern. Ein Ziel dieser Zusammenarbeit ist die objektive Detektion von FOG durch einen tragbaren Sensor der Beschleunigungen beim Gehen aufzeichnet und mithilfe eines Algorithmus verrechnet (Han u. a. 2003). Unser wissenschaftliches Team arbeitet zusammen mit dem Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TU München (MIMED) an einer Hose die diese Funktionen verbindet. Diese Hose konnte ihre Präzision bereits unter Beweis stellen, mit einer Sensitivität von 88,3% und einer Spezifität von 85,3% zu den mittels FOG-Score evaluierten Episoden (Niazmand u. a. 2011), Zudem gibt es Bestrebungen, akustische Cueing-Instrumente zu integrieren, die, wenn FOG detektiert wird, dem Patienten sofort helfen sollen, dieses zu überwinden (Jovanov u. a. 2009). Schließlich ist Cueing ein für von FOG betroffene Patienten immens wichtiges Hilfsmittel (Alice Nieuwboer 2008), was sich auch in unserem Kollektiv widerspiegelt (Item 13: Wie oft haben Sie Hinweisreize benutzt...? des FOG-I mit  $MW=0.92$ ,  $SD=1.15$  für alle FOG<sup>+</sup>).

### **4.4.2. Evidenzbasierte und Patientenorientierte Medizin**

Einer Evidenz-basierten Medizin, bei der der Patienten im Mittelpunkt steht kommt heute immer mehr Bedeutung zu (Barrett u. a. 2005). Die Verwendung eines Patientenfragebogens

zur Datenerhebung, wie dem FOG-I, trägt einer solchen Entwicklung Rechnung. An dieser Stelle möchte ich auf zwei Veröffentlichungen eingehen, an der sich ein Teil der Weiterarbeit an unserem FOG-Inventar orientieren könnte. Dabei geht es um die Übertragbarkeit von statistischen Differenzen auf tatsächliche klinisch spürbare Veränderungen.

Lisa Shulman beschäftigte sich 2010 mit der Frage welche minimale Veränderung des UPDRS-Gesamtscores (CID – *clinically important difference*) zu einem klinisch bemerkbaren Unterschied führt (Shulman u. a. 2010). Dieser klinische Unterschied wird definiert als Größe der Veränderung eines Maßes, die Patienten bemerken und einschätzen können (Jaeschke, Singer, und Guyatt 1989) und wurde festgemacht an der Schwab und England ADL-Skala, dem H&Y-Stadium und dem Short Form Health Survey. Es sollte sowohl ein minimaler, ein mittlerer und ein großer CID festgelegt werden, alle in Form eines Zahlenbereichs, nicht eines expliziten Wertes.

Anette Schrag untersuchte 2011 die minimale Veränderung im Score des ADAS-Cog (Rosen, Mohs, und Davis 1984), die einen klinisch relevanten Unterschied zeigt, da dieser oft nicht dem statistisch signifikanten Unterschied entspricht (Schrag, Schott, und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2012). Methoden sind dabei die halbe Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes und es wurden die Veränderung des ADAS-Cog mit der Beurteilung eines erfahrenen Klinikers in den Kategorien Gedächtnis, Kognitive Funktion ohne Gedächtnis, der FAQ (Pfeffer u. a. 1982) und der CDR (Berg 1988) verglichen.

In beiden Arbeiten wird dargelegt, warum es wichtig ist, einen solchen Zahlenbereich festzulegen. Die Herausforderung dabei ist statistisch signifikante Unterschiede richtig einzuschätzen und ihre Relevanz an den Patienten anzupassen. Dies ist insbesondere bei FOG von Bedeutung, wo die subjektive Patientenbeeinträchtigung nicht immer mit der klinischen Beobachtung durch einen Rater korreliert (Shine u. a. 2011).

Freezing betrifft nicht nur den Gang (als Freezing of Gait), sondern auch andere motorische Funktionen. Am meisten einschränkend und als mortalitätsbestimmender Faktor wirkt sich jedoch FOG aus, indem es einer der häufigsten Gründe für Stürze bei IPS-Patienten ist (Michalowska u. a. 2005).

#### **4.5. Ausblick**

Die nächsten Schritte bei der Weiterarbeit mit dem FOG-I sollten die Entwicklung einer neuen Skala zur Erfassung der Dauer von FOG, die erneute Validierung des so entstandenen

Fragebogens, eine Kombination des FOG-I mit der MIMED-Hose und dem FOG-Score und abschließend eine Festlegung von CIDs für den FOG-I beinhalten.

Eine überarbeitete Antwortskala zur Erfassung der Dauer von FOG soll ermöglichen, dass alle Items in einen Summenscore integrierbar sind und ein Fragebogen mit einer einheitlichen 4-stufigen Antwortskala und einem die FOG-Schwere repräsentierenden Gesamtscore entsteht.

Unser Projekt hat sich intensiv mit der Frage auseinandergesetzt wie man einen IPS-Patienten richtig als FOG<sup>+</sup> oder FOG<sup>-</sup> klassifiziert. Jedoch war es uns aufgrund des bereits sehr umfangreichen Instrumentariums nicht möglich, den FOG-Score noch mit zu erheben, welcher ein sehr gutes Screening-Instrument darstellt. Trotzdem ist die Erhebung mittels Fragebogen oder auch durch einen Rater, wie beim FOG-Score subjektiv. Deshalb sollte zusätzlich eine objektive Ganguntersuchung mittels der MIMED-Hose durchgeführt und dadurch eine erneute Validitätsprüfung des FOG-I ermöglicht werden. Zudem kann dadurch auch die Retest-Reliabilität überprüft werden.

Um unseren FOG-I klinisch einzusetzen, müssen schließlich auch noch die minimalen Veränderungen des Gesamtscores festgelegt werden, die zu einem vom Patienten bemerkbaren Unterschied führen. Erst dann kann man Interventions-Effekte richtig einschätzen und damit einer patienten-orientierten Medizin Rechnung tragen. Als Orientierung können dabei die oben genannten Arbeiten am UPDRS und ADAS-Cog dienen (Shulman u. a. 2010; Schrag, Schott, und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2012).

## 5. Zusammenfassung

Bis zu 80% der Patienten mit IPS erleben im Verlauf ihrer Erkrankung FOG. Zusätzlich tritt FOG auch bei anderen neurologischen Erkrankungen auf, wobei aktuell ungeklärt bleibt, ob die Pathophysiologie dieser Störungen verglichen werden kann. FOG kann durch Fragebögen beurteilt werden. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines neuen Fragebogens in deutscher Sprache.

Hierzu wurden insgesamt 160 neurologische Patienten am MSW mit zwei Versionen eines Fragebogens zum Phänomen FOG in zwei Projektphasen untersucht. In der Pilotphase wurde eine Vorversion mit 27 Items an 10 Patienten erprobt und hinsichtlich der Antwortskala und der Anzahl der Items optimiert. In der anschließenden Hauptphase wurden 150 IPS-Patienten rekrutiert und die überarbeitete Version des FOG-Inventars zusammen mit dem FOG-Q und dem motorischen Teil der MDS-UPDRS erhoben. Der statistische Ansatz orientierte sich am klassischen klinimetrischen Vorgehen.

Wir beschreiben einen neuen Fragebogen, der sich aus 20 Items zusammensetzt, die die Schwere, Dauer, Häufigkeit, Alltagsbeeinträchtigung und Angst bezogen auf FOG befragen. Als Skala wurde eine vierstufige Ordinalskala verwendet. Die einzelnen Items korrelieren hoch miteinander, insbesondere innerhalb der Itemgruppen zu den von uns vermuteten Dimensionen. Es konnte eine hohe innere Konsistenz erreicht werden, erkenntlich an einem Cronbach- $\alpha$  von 0.94. Die Dimensionalität stellt sich als zwei Komponenten mit Eigenwerten von 10.34 und 1.61 dar. Die einzelnen Items hatten homogene Faktorenladungen, abgesehen von den Items zur Erfassung der Dauer von FOG, da sich die hier verwendete Antwortskala als nicht sinnvoll erwies. Der Entwurf einer solchen integrierbaren Antwortskala sollte jedoch mithilfe der gesammelten Daten einfach machbar sein und vor dem weiteren Einsatz des FOG-I erfolgen. In weiteren Projektschritten ist geplant, die Validität des neuen Fragebogens zu prüfen.

So können wir mit Abschluss dieser Dissertation einen neuen Fragebogen präsentieren, der die Möglichkeit einer objektiven Erfassung von FOG bietet, der eine hohe interne Konsistenz aufweist, und dessen Summenwert eine eindimensionale Struktur abbildet. Darüber hinaus können die gewonnenen Erkenntnisse bei der Erstellung dieses Fragebogens in die Entwicklung einer integrierten FOG-Erfassungsskala genutzt werden.

## **Dank**

Mein besonderer Dank gilt den Patienten der Schön Klinik München Schwabing für ihre Zeit und Mitarbeit an unserem Projekt, Herrn Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas und die Begleitung der Arbeit, Herrn Dr. Urban Fietzek für die unterstützende Betreuung der Arbeit und die kritische Diskussion, Kristina Moosburger für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und -Verwaltung, den Physiotherapeuten Frauke Schroeteler und Kerstin Ziegler für die Vorarbeit bei der Entwicklung des Fragebogens und meinen Eltern für ihre Unterstützung und Geduld.

## Anhang

### Instrumente

Datenblatt IPS

FOG-Anamnesebogen

FOG-I v0

FOG-I v1

FOG-Q

FOG-Score

MDS-UPDRS II/12-14 + III

Medikamentenplan

MMSE

Motorstatus

nFOG-Q

PAS

PDQ-39

TWSTRS

WIC

### Itemliste

Item	Skala	NV	Gruppe	MW	MD	1.Q	3.Q	SD
2	0-3	nein	all	0,30	0	0	0	0,64
		nein	Freezer	0,56	0	0	1	0,79
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
3	0-3	nein	all	0,72	0	0	1	0,96
		nein	Freezer	1,33	1	1	2	0,97
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
4	0-3	nein	all	0,71	0	0	1	0,98
		nein	Freezer	1,26	1	0	2	1,02
			nonFreezer	0,03	0	0	0	0,17
5	0-3	nein	all	0,56	0	0	1	0,91
		nein	Freezer	1,05	1	0	2	1,03
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12

<b>6</b>	0-3	nein	all	0,62	0	0	1	1,01
		nein	Freezer	1,17	1	0	2	1,14
			nonFreezer	0,00	0	0	0	0
<b>7</b>	VAS 0-60	nein	all	6,12	0	0	0	15,57
		nein	Freezer	10,24	0	0	13,75	18,41
			nonFreezer	1,87	0	0	0	10,44
<b>8</b>	VAS 0-60	nein	all	11,12	0	0	15	18,63
		nein	Freezer	19,00	10	3	30	20,14
			nonFreezer	1,87	0	0	0	10,44
<b>9</b>	VAS 0-60	nein	all	9,59	0	0	10	17,76
		nein	Freezer	16,33	8	0	26,25	20,31
			nonFreezer	2,00	0	0	0	10,44
<b>10</b>	VAS 0-60	nein	all	7,72	0	0	7,75	16,11
		nein	Freezer	13,24	5	0	15	18,60
			nonFreezer	1,87	0	0	0	10,44
<b>11</b>	VAS 0-60	nein	all	10,95	0	0	10	19,86
		nein	Freezer	18,69	9,50	0	30	22,40
			nonFreezer	1,87	0	0	0	10,44
<b>12</b>	0-3	nein	all	0,40	0	0	0,75	0,77
		nein	Freezer	0,73	0	0	1	0,92
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>13</b>	0-3	nein	all	0,50	0	0	1	0,97
		nein	Freezer	0,92	0	0	2	1,15
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>14</b>	0-3	nein	all	0,21	0	0	0	0,45
		nein	Freezer	0,35	0	0	1	0,55
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>15</b>	0-3	nein	all	0,54	0	0	1	0,91
		nein	Freezer	0,93	1	0	2	1,04
			nonFreezer	0,04	0	0	0	0,27
<b>16</b>	0-3	nein	all	0,36	0	0	0	0,78
		nein	Freezer	0,69	0	0	1	0,97
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>17</b>	0-3	nein	all	0,57	0	0	1	0,96
		nein	Freezer	1,09	1	0	2	1,11
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>18</b>	0-3	nein	all	0,23	0	0	0	0,64
		nein	Freezer	0,42	0	0	0	0,82
			nonFreezer	0,00	0	0	0	0,00
<b>19</b>	0-3	nein	all	0,26	0	0	0	0,71
		nein	Freezer	0,47	0	0	0	0,93
			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
<b>20</b>	0-3	nein	all	0,28	0	0	0	0,74
		nein	Freezer	0,48	0	0	0,75	0,93

			nonFreezer	0,01	0	0	0	0,12
--	--	--	------------	------	---	---	---	------

## Quellenverzeichnis

- Acar, Feridun, Göksemin Acar, Levent Sinan Bir, Bengi Gedik, und Attila Oğuzhanoglu. 2011. „Deep brain stimulation of the pedunculo-pontine nucleus in a patient with freezing of gait“. *Stereotactic and functional neurosurgery* 89 (4): 214–19. doi:10.1159/000326617.
- Albanese A1, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, Vidailhet M, Volkmann J, Warner TT, Leentjens AF, Martinez-Martin P, Stebbins GT, Goetz CG, und Schrag A. 2013. „Dystonia Rating Scales: Critique and Recommendations“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (7): 874–83. doi:10.1002/mds.25579.
- Amboni, Marianna, Autilia Cozzolino, Katia Longo, Marina Picillo, und Paolo Barone. 2008a. „Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson’s disease“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23 (3): 395–400. doi:10.1002/mds.21850.
- . 2008b. „Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson’s disease“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (3): 395–400. doi:10.1002/mds.21850.
- Bächlin, Marc, Meir Plotnik, Daniel Roggen, Inbal Maidan, Jeffrey M Hausdorff, Nir Giladi, und Gerhard Tröster. 2010. „Wearable assistant for Parkinson’s disease patients with the freezing of gait symptom“. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 14 (2): 436–46. doi:10.1109/TITB.2009.2036165.
- Baggio, Jussara A Oliveira, Mônica B Curtarelli, Guilherme R Rodrigues, und Vitor Tumas. 2012. „Validity of the Brazilian Version of the Freezing of Gait Questionnaire“. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 70 (8): 599–603.
- Barrett, Bruce, David Brown, Marlon Mundt, und Roger Brown. 2005. „Sufficiently Important Difference: Expanding the Framework of Clinical Significance“. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making* 25 (3): 250–61. doi:10.1177/0272989X05276863.
- Bartels, A. L., Y. Balash, T. Gurevich, J. D. Schaafsma, J. M. Hausdorff, und N. Giladi. 2003. „Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson’s: FOG is not correlated with bradykinesia“. *J Clin Neurosci* 10 (5): 584–88.
- Bartels, Anna L, Bauke M de Jong, Nir Giladi, Joanna D Schaafsma, R Paul Maguire, Lammy Veenma, Jan Pruijm, Yacov Balash, Moussa B H Youdim, und Klaus L Leenders. Seite 86 von 102

- 2006a. „Striatal Dopa and Glucose Metabolism in PD Patients with Freezing of Gait“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (9): 1326–32. doi:10.1002/mds.20952.
- . 2006b. „Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21 (9): 1326–32. doi:10.1002/mds.20952.
- Baumann, Christian R. 2012. „Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson’s disease tremor“. *Parkinsonism & related disorders* 18 Suppl 1 (Januar): S90–92. doi:10.1016/S1353-8020(11)70029-3.
- Benabid, A L, P Pollak, C Gervason, D Hoffmann, D M Gao, M Hommel, J E Perret, und J de Rougemont. 1991. „Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus“. *Lancet* 337 (8738): 403–6.
- Benabid, A L, P Pollak, M Hommel, J M Gaio, J de Rougemont, und J Perret. 1989. „[Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus]“. *Revue neurologique* 145 (4): 320–23.
- Berg, L. 1988. „Clinical Dementia Rating (CDR)“. *Psychopharmacology Bulletin* 24 (4): 637–39.
- Bergman, H, T Wichmann, und M R DeLong. 1990. „Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus“. *Science (New York, N.Y.)* 249 (4975): 1436–38.
- Bloem, B. R., J. M. Hausdorff, J. E. Visser, und N. Giladi. 2004. „Falls and freezing of gait in Parkinson’s disease: a review of two interconnected, episodic phenomena“. *Mov Disord* 19 (8): 871–84.
- Braak, Heiko, Kelly Del Tredici, Hansjürgen Bratzke, John Hamm-Clement, Daniele Sandmann-Keil, und Udo Rüb. 2002. „Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson’s disease (preclinical and clinical stages)“. *Journal of neurology* 249 Suppl 3 (Oktober): III/1–5.
- Bradley, Walter G., Gerald Fenichel, Joseph Jankovic, und Robert B. Daroff. 2003. *Neurology in Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd.
- Browner, Nina, und Nir Giladi. 2010. „What Can We Learn from Freezing of Gait in Parkinson’s Disease?“ *Current Neurology and Neuroscience Reports* 10 (5): 345–51. doi:10.1007/s11910-010-0127-1.
- Bühner, Markus. 2004. *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion*. 1. Aufl. Pearson Studium.

- Ceballos-Baumann, A., und B. Conrad. Hrsg. 2005. *Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Thieme.
- Chaudhuri KR1, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, und Olanow CW. 2006. „International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson’s disease: the NMSQuest study“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21 (7): 916–23. doi:10.1002/mds.20844.
- Cronbach, Lee J. 1951. „Coefficient Alpha and the Internal Structure of Tests“. *Psychometrika* 16 (3): 297–334. doi:10.1007/BF02310555.
- D’Ostilio, Kevin, und Gaëtan Garraux. 2012. „Brain Mechanisms Underlying Automatic and Unconscious Control of Motor Action“. *Frontiers in Human Neuroscience* 6: 265. doi:10.3389/fnhum.2012.00265.
- De Lau, Lonneke M L, und Monique M B Breteler. 2006. „Epidemiology of Parkinson’s disease“. *Lancet neurology* 5 (6): 525–35. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- DeLong, M. R. 1990. „Primate models of movement disorders of basal ganglia origin“. *Trends in neurosciences* 13 (7): 281–85.
- DeLong, Mahlon R, und Thomas Wichmann. 2007. „Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia“. *Archives of Neurology* 64 (1): 20–24. doi:10.1001/archneur.64.1.20.
- Delval, Arnaud, Anke H Snijders, Vivian Weerdesteyn, Jacques E Duysens, Luc Defebvre, Nir Giladi, und Bastiaan R Bloem. 2010. „Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson’s disease“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (11): 1684–93. doi:10.1002/mds.23159.
- Denny, Anto P., und Madhuri Behari. 1999. „Motor fluctuations in Parkinson’s disease“. *Journal of the Neurological Sciences* 165 (1): 18–23. doi:10.1016/S0022-510X(99)00052-0.
- Dietz, V. 1995. „Central pattern generator“. *Paraplegia* 33 (12): 739.
- Donnachie, Ian L. 2000. *Robert Owen: Owen of New Lanark and New Harmony*. East Linton, East Lothian, Scotland: Tuckwell Press.
- Donovan, S., C. Lim, N. Diaz, N. Browner, P. Rose, L.R. Sudarsky, D. Tarsy, S. Fahn, und D.K. Simon. 2011. „Laserlight cues for gait freezing in Parkinson’s disease: An open-label study“. *Parkinsonism & Related Disorders* 17 (4): 240–45. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.010.

- Duncan, Ryan P, und Gammon M Earhart. 2011. „Randomized Controlled Trial of Community-Based Dancing to Modify Disease Progression in Parkinson Disease“. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, September. doi:10.1177/1545968311421614.
- . 2012. „Randomized Controlled Trial of Community-Based Dancing to Modify Disease Progression in Parkinson Disease“. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 26 (2): 132–43. doi:10.1177/1545968311421614.
- Elble, Rodger, und Günther Deuschl. 2011. „Milestones in tremor research“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 26 (6): 1096–1105. doi:10.1002/mds.23579.
- Ellson, Douglas G., und Elizabeth Cox. Ellson. 1953. „Historical note on the rating scale“. *Psychological Bulletin* 50 (5): 383–84. doi:10.1037/h0054149.
- Emre M1, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, und Dubois B. 2007. „Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 22 (12): 1689–1707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507.
- Evers, S, und M Obladen. 1994. „[Epidemiology and therapy of Parkinson disease in inpatient nursing homes]“. *Zeitschrift für Gerontologie* 27 (4): 270–75.
- Factor, S. A., D. L. Jennings, E. S. Molho, und K. L. Marek. 2002. „The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait“. *Arch Neurol* 59 (11): 1778–83.
- Factor, Stewart A. 2008. „The Clinical Spectrum of Freezing of Gait in Atypical Parkinsonism“. *Movement Disorders* 23 (S2): S431–S438. doi:10.1002/mds.21849.
- Fahn, S. 1995a. „The freezing phenomenon in parkinsonism“. *Advances in neurology* 67: 53–63.
- Fahn, S. 1995b. „The freezing phenomenon in parkinsonism“. *Advances in neurology* 67: 53–63.
- Foley, Paul B., A. J. Espay, B. N. Maddux, F. J. Revilla, A. P. Duker, und J. T. Slevin. 2011. „Methylphenidate for Gait Impairment in Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial“. *Neurology* 77 (23): e140–e140. doi:10.1212/WNL.0b013e318239c081.
- Folstein, M F, S E Folstein, und P R McHugh. 1975. „„Mini-Mental State‘. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician“. *Journal of Psychiatric Research* 12 (3): 189–98.

- Fraix, V, P Pollak, E Moro, S Chabardes, J Xie, C Ardouin, und A L Benabid. 2005. „Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients with previous thalamic surgery“. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 (2): 246–48. doi:10.1136/jnnp.2003.022707.
- Freed CR1, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, und Fahn S. 2001. „Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson’s Disease“. *The New England Journal of Medicine* 344 (10): 710–19. doi:10.1056/NEJM200103083441002.
- Gasser, Thomas, John Hardy, und Yoshikuni Mizuno. 2011. „Milestones in PD genetics“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 26 (6): 1042–48. doi:10.1002/mds.23637.
- Giladi, N. 2001. „Freezing of gait. Clinical overview“. *Advances in neurology* 87: 191–97.
- . 2008. „Medical treatment of freezing of gait“. *Mov Disord* 23 Suppl 2: S482–8.
- Giladi, N., T. Herman, Groswasser Reider, T. Gurevich, und J. M. Hausdorff. 2005. „Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin“. *Journal of neurology* 252 (3): 300–306.
- Giladi, N., V. Huber-Mahlin, T. Herman, und J. M. Hausdorff. 2007. „Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function“. *Journal of Neural Transmission*. 114(10):1349-53.
- Giladi, N., R. Kao, und S. Fahn. 1997. „Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes“. *Mov Disord* 12 (3): 302–5.
- Giladi, N., M. P. McDermott, S. Fahn, S. Przedborski, J. Jankovic, M. Stern, und C. Tanner. 2001. „Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort“. *Neurology* 56 (12): 1712–21.
- Giladi, N., D. McMahon, S. Przedborski, E. Flaster, S. Guillory, V. Kostic, und S. Fahn. 1992. „Motor blocks in Parkinson’s disease“. *Neurology* 42 (2): 333–39.
- Giladi, N., und A. Nieuwboer. 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., H. Shabtai, E. Rozenberg, und E. Shabtai. 2001. „Gait festination in Parkinson’s disease“. *Parkinsonism & Related Disorders* 7 (2): 135–38.
- Giladi, N., H. Shabtai, E. S. Simon, S. Biran, J. Tal, und A. D. Korczyn. 2000. „Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism“. *Parkinsonism Relat Disord* 6 (3): 165–70.

- Giladi, Nir, Joseph Tal, Tali Azulay, Oliver Rascol, David J Brooks, Eldad Melamed, Wolfgang Oertel, Werner H Poewe, Fabrizio Stocchi, und Eduardo Tolosa. 2009. „Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson’s disease“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (5): 655–61. doi:10.1002/mds.21745.
- Goetz CG1, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, und LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. 2008. „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results“. *Mov Disord* 23 (15): 2129–70.
- Goetz CG1, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. 2007. „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 22 (1): 41–47. doi:10.1002/mds.21198.
- Greenfield, J G, und F D Bosanquet. 1953. „The Brain-Stem Lesions in Parkinsonism“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 16 (4): 213–26.
- Gurevich, T., und N. Giladi. 2003. „Freezing of gait in multiple system atrophy (MSA)“. *Parkinsonism & related disorders* 9 (3): 169–74.
- Gurevich, T., C. Peretz, O. Moore, N. Weizmann, und N. Giladi. 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 (6): 880–83.
- Gurevich, Tanya, und Nir Giladi. 2003. „Freezing of gait in multiple system atrophy (MSA)“. *Parkinsonism & Related Disorders* 9 (3): 169–74.
- Han, Jong Hee, Won Jin Lee, Tae Beom Ahn, Beom Suk Jeon, und Kwang-Suk Park. 2003. „Gait analysis for freezing detection in patients with movement disorder using three dimensional acceleration system“. In *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2003*, 2:1863–1865 Vol.2. doi:10.1109/IEMBS.2003.1279781.

- Hashimoto, T. 2006. „Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait“. *Parkinsonism Relat Disord* 12: S55–S62.
- Hely, M. A., J. G. Morris, W. G. Reid, and R. Trafficante. 2005. „Sydney Multicenter Study of Parkinson’s disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years“. *Mov Disord* 20 (2): 190–99.
- Hely, Mariese A, Wayne G J Reid, Michael A Adena, Glenda M Halliday, and John G L Morris. 2008. „The Sydney multicenter study of Parkinson’s disease: the inevitability of dementia at 20 years“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23 (6): 837–44. doi:10.1002/mds.21956.
- Hughes, A J, S E Daniel, S Blankson, and A J Lees. 1993. „A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson’s disease“. *Archives of neurology* 50 (2): 140–48.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. 1992. „Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases.“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55 (3): 181.
- International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). „A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson’s disease“. 2011. *PLoS genetics* 7 (6): e1002142. doi:10.1371/journal.pgen.1002142.
- Jacobs, Jesse V, John G Nutt, Patricia Carlson-Kuhta, Marilee Stephens, and Fay B Horak. 2009. „Knee Trembling during Freezing of Gait Represents Multiple Anticipatory Postural Adjustments“. *Experimental Neurology* 215 (2): 334–41. doi:10.1016/j.expneurol.2008.10.019.
- Jaeschke, Roman, Joel Singer, and Gordon H. Guyatt. 1989. „Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference“. *Controlled Clinical Trials* 10 (4): 407–15. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6.
- Jahn, K., und A. Zwergal. 2010. „Funktionelle Bildgebung bei Lokomotion und Navigation“. *Der Nervenarzt* 81 (12): 1450–55. doi:10.1007/s00115-010-3103-8.
- Jankovic, Joseph, und Mark Hallett. 1994. *Therapy with Botulinum Toxin*. M. Dekker.
- Jenkinson, C., R. Fitzpatrick, V. Peto, R. Greenhall, und N. Hyman. 1997. „The Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson’s disease summary index score“. *Age and ageing* 26 (5): 353–57.
- Jones, Derek K. Hrsg. 2010. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. 1. Aufl. Oxford University Press, USA.
- Jovanov, E, E Wang, L Verhagen, M Fredrickson, und R Fratangelo. 2009. „deFOG--A real time system for detection and unfreezing of gait of Parkinson’s patients“. *Conference*

- proceedings: ... *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2009*: 5151–54. doi:10.1109/IEMBS.2009.5334257.
- Kapp, W. 1992. „The History of Drugs for the Treatment of Parkinson’s Disease“. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 38: 1–6.
- Kempster, Peter A., Sean S. O’Sullivan, Janice L. Holton, Tamas Revesz, und Andrew J. Lees. 2010. „Relationships between Age and Late Progression of Parkinson’s Disease: A Clinico-Pathological Study“. *Brain* 133 (6): 1755–62. doi:10.1093/brain/awq059.
- Kitada, T, S Asakawa, N Hattori, H Matsumine, Y Yamamura, S Minoshima, M Yokochi, Y Mizuno, und N Shimizu. 1998. „Mutations in the Parkin Gene Cause Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism“. *Nature* 392 (6676): 605–8. doi:10.1038/33416.
- Klein, Christine, und Michael G. Schlossmacher. 2006. „The Genetics of Parkinson Disease: Implications for Neurological Care“. *Nature Clinical Practice Neurology* 2 (3): 136–46. doi:10.1038/ncpneuro0126.
- Kleinhenz, J, P Vieregge, H Fassl, und J Jörg. 1990. „[The prevalence of Parkinson disease in West Germany--are general practice data a suitable survey instrument?]“. *Das Öffentliche Gesundheitswesen* 52 (4): 181–90.
- Kruskal, William H., und W. Allen Wallis. 1952. „Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis“. *Journal of the American Statistical Association* 47 (260): 583. doi:10.2307/2280779.
- Lamberti, P, S Armenise, V Castaldo, M de Mari, G Iliceto, P Tronci, und L Serlenga. 1997. „Freezing Gait in Parkinson’s Disease“. *European Neurology* 38 (4): 297–301.
- Lancu, Iulian, und Ahikam Olmer. 2006. „[The minimal state examination--an up-to-date review]“. *Harefuah* 145 (9): 687–90, 701.
- Lewis, S, T Foltynie, A Blackwell, T Robbins, A Owen, und R Barker. 2005. „Heterogeneity of Parkinson’s disease in the early clinical stages using a data driven approach“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (3): 343–48. doi:10.1136/jnnp.2003.033530.
- Lewis, Simon J G, und Roger A Barker. 2009. „A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson’s disease“. *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (5): 333–38. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.08.006.
- Lewitt, Peter A, Jia Li, Mei Lu, Thomas G Beach, Charles H Adler, Lining Guo, und the Arizona Parkinson’s Disease Consortium. 2013. „3-Hydroxykynurenine and Other Parkinson’s Disease Biomarkers Discovered by Metabolomic Analysis“. *Movement*

- Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, Juli.  
doi:10.1002/mds.25555.
- Lewy, FH. 1912. „Handbuch der Neurologie“. In , herausgegeben von M Lewandowski, 920–33. Springer.
- Lienert, Gustav A., und Ulrich Raatz. 1998. *Testaufbau und Testanalyse*. 6. Aufl. Beltz.
- Lo, Albert C, Victoria C Chang, Milena A Gianfrancesco, Joseph H Friedman, Tara S Patterson, und Douglas F Benedicto. 2010. „Reduction of freezing of gait in Parkinson’s disease by repetitive robot-assisted treadmill training: a pilot study“. *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 7: 51. doi:10.1186/1743-0003-7-51.
- López, Iria Cabo, Pedro J. García Ruiz, Silvia Vázquez Fernández del Pozo, und Vicenta Sánchez Bernardos. 2010. „Motor Complications in Parkinson’s Disease: Ten Year Follow-up Study“. *Movement Disorders* 25 (16): 2735–39. doi:10.1002/mds.23219.
- Macht, M., Y. Kaussner, J. C. Moller, K. Stiasny-Kolster, K. M. Eggert, H. P. Kruger, und H. Ellgring. 2007. „Predictors of freezing in Parkinson’s disease: a survey of 6,620 patients“. *Mov Disord* 22 (7): 953–56.
- Marsden, C D. 1982. „The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture“. *Neurology* 32 (5): 514–39.
- Marsden, C D, und J D Parkes. 1976. „„On-off“ effects in patients with Parkinson’s disease on chronic levodopa therapy“. *Lancet* 1 (7954): 292–96.
- Michalowska, M., U. Fiszer, A. Krygowska-Wajs, und K. Owczarek. 2005. „Falls in Parkinson’s disease. Causes and impact on patients’ quality of life“. *Functional neurology* 20 (4): 163–68.
- Mitrushina, M, und P Satz. 1991. „Reliability and Validity of the Mini-Mental State Exam in Neurologically Intact Elderly“. *Journal of Clinical Psychology* 47 (4): 537–43.
- Mollenhauer, B., F. Sixel-Döring, A. Storch, C. Schneider, R. Hilker, und E. Kalbe. 2013. „Früherkennung der Parkinson-Krankheit: Objektivierbare nichtmotorische Symptome und Biomarker“. *Der Nervenarzt* 84 (8): 918–26. doi:10.1007/s00115-013-3756-1.
- Mollenhauer, Brit, Ellen Trautmann, Peggy Taylor, Paul Manninger, Friederike Sixel-Döring, Jens Ebentheuer, Claudia Trenkwalder, und Michael G Schlossmacher. 2013. „Total CSF A-Synuclein Is Lower in de Novo Parkinson Patients than in Healthy Subjects“. *Neuroscience Letters* 532 (Januar): 44–48. doi:10.1016/j.neulet.2012.11.004.
- Moore, Orna, Chava Peretz, und Nir Giladi. 2007. „Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson’s disease beyond its relationships with mobility and gait“.

- Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (15): 2192–95. doi:10.1002/mds.21659.
- Moore, S. T., H. G. MacDougall, und W. G. Ondo. 2008. „Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson’s disease“. *Journal of neuroscience methods* 167 (2): 340–48.
- Moosbrugger, Helfried, und Augustin Kelava. 2012. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Moreau, C, L Defebvre, A Destée, S Bleuse, F Clement, J L Blatt, P Krystkowiak, und D Devos. 2008. „STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease“. *Neurology* 71 (2): 80–84. doi:10.1212/01.wnl.0000303972.16279.46.
- Morris, Meg E, Robert Iansek, und Brook Galna. 2008. „Gait festination and freezing in Parkinson’s disease: pathogenesis and rehabilitation“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2: S451–460. doi:10.1002/mds.21974.
- Morris, Tiffany R., Catherine Cho, Valentina Dilda, James M. Shine, Sharon L. Naismith, Simon J.G. Lewis, und Steven T. Moore. 2012. „A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson’s disease“. *Parkinsonism & Related Disorders* 18 (5): 572–77. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.03.001.
- Muangpaisan, Weerasak, Aju Mathews, Hiroyuki Hori, und David Seidel. 2011. „A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson’s disease“. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet* 94 (6): 749–55.
- Müller, Jörg, Klaus Seppi, Nadia Stefanova, Werner Poewe, Irene Litvan, und Gregor K. Wenning. 2002. „Freezing of Gait in Postmortem-Confirmed Atypical Parkinsonism“. *Movement Disorders* 17 (5): 1041–45. doi:10.1002/mds.10234.
- Nantel, Julie, Camille de Solages, und Helen Bronte-Stewart. 2011. „Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson’s disease“. *Gait & posture* 34 (3): 329–33. doi:10.1016/j.gaitpost.2011.05.020.
- Narabayashi, H, T Kondo, F Yokochi, und T Nagatsu. 1987. „Clinical effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in cases of parkinsonism and pure akinesia“. *Advances in Neurology* 45: 593–602.
- Niazmand, Khalil, Karin Tonn, Yan Zhao, U. M. Fietzek, F. E. Schroeteler, Kerstin Ziegler, A. O. Ceballos-Baumann, und T. Lüth. 2011. „Freezing of Gait detection in Parkinson’s disease using accelerometer based smart clothes“. In San Diego, CA, USA.

- Nieuwboer, A., W. De Weerd, R. Dom, K. Bogaerts, and G. Nuyens. 2000. „Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and „on-off“ variability“. *Physical therapy* 80 (11): 1087–96.
- Nieuwboer, A., G. Kwakkel, L. Rochester, D. Jones, E. van Wegen, A. M. Willems, F. Chavret, V. Hetherington, K. Baker, and I. Lim. 2007. „Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson’s disease: the RESCUE trial“. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (2): 134–40.
- Nieuwboer, Alice. 2008. „Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson’s disease: a rehabilitation perspective“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2: S475–481. doi:10.1002/mds.21978.
- Nieuwboer, Alice, Katherine Baker, Anne-Marie Willems, Diana Jones, Joke Spildooren, Inge Lim, Gert Kwakkel, Erwin Van Wegen, and Lynn Rochester. 2009. „The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson’s disease“. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 23 (8): 831–36. doi:10.1177/1545968309337136.
- Nieuwboer, Alice, and Nir Giladi. 2013a. „Characterizing Freezing of Gait in Parkinson’s Disease: Models of an Episodic Phenomenon“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (11): 1509–19. doi:10.1002/mds.25683.
- . 2013b. „Characterizing Freezing of Gait in Parkinson’s Disease: Models of an Episodic Phenomenon“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (11): 1509–19. doi:10.1002/mds.25683.
- Nieuwboer, Alice, Lynn Rochester, Talia Herman, Wim Vandenberghe, George Ehab Emil, Tom Thomaes, and Nir Giladi. 2009. „Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson’s disease and their carers“. *Gait & Posture* 30 (4): 459–63. doi:10.1016/j.gaitpost.2009.07.108.
- Nilsson, M H, and P Hagell. 2009. „Freezing of Gait Questionnaire: validity and reliability of the Swedish version“. *Acta neurologica Scandinavica* 120 (5): 331–34. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01175.x.
- Obeso, J A, M C Rodriguez-Oroz, M Rodriguez, M R DeLong, and C W Olanow. 2000. „Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease: problems with the current model“. *Annals of neurology* 47 (4 Suppl 1): S22–32; discussion S32–34.
- Obeso, José A., Maria C. Rodriguez-Oroz, Manuel Rodriguez, José L. Lanciego, Julio Artieda, Nancy Gonzalo, and C. Warren Olanow. 2000. „Pathophysiology of the basal

- ganglia in Parkinson's disease". *Trends in Neurosciences* 23, Supplement 1 (Oktober): S8–S19. doi:10.1016/S1471-1931(00)00028-8.
- Okada, Yohei, Takahiko Fukumoto, Katsuhiko Takatori, Koji Nagino, und Koichi Hiraoka. 2011. „Abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait". *Parkinson's disease* 2011: 202937. doi:10.4061/2011/202937.
- Okuma, Yasuyuki, und Nobuo Yanagisawa. 2008. „The Clinical Spectrum of Freezing of Gait in Parkinson's Disease". *Movement Disorders* 23 (S2): S426–S430. doi:10.1002/mds.21934.
- Pahapill, P. A., und A. M. Lozano. 2000. „The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease". *Brain* 123 ( Pt 9): 1767–83.
- Parkinson, J. 1817. *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingham and Rowland.
- Pelosin, Elisa, Laura Avanzino, Marco Bove, Paola Stramesi, Alice Nieuwboer, und Giovanni Abbruzzese. 2010. „Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease". *Neurorehabilitation and Neural Repair* 24 (8): 746–52. doi:10.1177/1545968310368685.
- Pfeffer, R. I., T. T. Kurosaki, C. H. Harrah, J. M. Chance, und S. Filos. 1982. „Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community". *Journal of Gerontology* 37 (3): 323–29. doi:10.1093/geronj/37.3.323.
- Plotnik, Meir, Nir Giladi, und Jeffrey M Hausdorff. 2012. „Is Freezing of Gait in Parkinson's Disease a Result of Multiple Gait Impairments? Implications for Treatment". *Parkinson's Disease* 2012: 459321. doi:10.1155/2012/459321.
- Reijnders, J S A M, U Ehrt, R Lousberg, D Aarsland, und A F G Leentjens. 2009. „The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease". *Parkinsonism & related disorders* 15 (5): 379–82. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.09.003.
- Ressner, Pavel, David Skoloudík, Petr Hlustík, und Petr Kanovský. 2007. „Hyperchogenicity of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease". *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 17 (2): 164–67. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00114.x.
- Rochester, Lynn, Victoria Hetherington, Diana Jones, Alice Nieuwboer, Anne-Marie Willems, Gert Kwakkel, und Erwin Van Wegen. 2004. „Attending to the Task: Interference Effects of Functional Tasks on Walking in Parkinson's Disease and the

- Roles of Cognition, Depression, Fatigue, and Balance“. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85 (10): 1578–85.
- Rodriguez, Ramon L, Hubert H Fernandez, Ihtsham Haq, und Michael S Okun. 2007. „Pearls in patient selection for deep brain stimulation“. *The neurologist* 13 (5): 253–60. doi:10.1097/NRL.0b013e318095a4d5.
- Rosen, W G, R C Mohs, und K L Davis. 1984. „A New Rating Scale for Alzheimer’s Disease“. *The American Journal of Psychiatry* 141 (11): 1356–64.
- Rost, Jürgen. 2004. *Lehrbuch Testtheorie - Testkonstruktion*. 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 2004. Huber, Bern.
- Rubinstein, T. C., N. Giladi, und J. M. Hausdorff. 2002. „The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson’s disease“. *Mov Disord* 17 (6): 1148–60.
- Rudzińska, Monika, Sylwia Bukowczan, Krzysztof Banaszkiwicz, Joanna Stozek, Katarzyna Zajdel, und Andrzej Szczudlik. 2008. „Causes and risk factors of falls in patients with Parkinson’s disease“. *Neurologia i neurochirurgia polska* 42 (3): 216–22.
- Schaafsma, J. D., Y. Balash, T. Gurevich, A. L. Bartels, J. M. Hausdorff, und N. Giladi. 2003. „Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson’s disease“. *Eur J Neurol* 10 (4): 391–98.
- Schiefer, Terry K., Joseph Y. Matsumoto, und Kendall H. Lee. 2011. „Moving Forward: Advances in the Treatment of Movement Disorders with Deep Brain Stimulation“. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 5 (November). doi:10.3389/fnint.2011.00069.
- Schrag, Anette, Jonathan M Schott, und Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2012. „What Is the Clinically Relevant Change on the ADAS-Cog?“ *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83 (2): 171–73. doi:10.1136/jnnp-2011-300881.
- Schroeteler, F. 2005. „Evidenzbasierte Physiotherapie beim Parkinson-Syndrom“. *Nervenheilkunde* 24: 879–83.
- Schwarz, Johannes, und Alexander Storch. 2007. *Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 1. A. Kohlhammer.
- Sheard, Jamie M, Susan Ash, George D Mellick, Peter A Silburn, und Graham K Kerr. 2013. „Markers of Disease Severity Are Associated with Malnutrition in Parkinson’s Disease“. *PloS One* 8 (3): e57986. doi:10.1371/journal.pone.0057986.
- Shine, J M, S T Moore, S J Bolitho, T R Morris, V Dilda, S L Naismith, und S J G Lewis. 2011. „Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson’s

- Disease“. *Parkinsonism & Related Disorders*, August. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.08.002.
- Shulman, Lisa M, Ann L Gruber-Baldini, Karen E Anderson, Paul S Fishman, Stephen G Reich, und William J Weiner. 2010. „The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“. *Archives of Neurology* 67 (1): 64–70. doi:10.1001/archneurol.2009.295.
- Snijders, A. H., M. J. Nijkrake, M. Bakker, M. Munneke, C. Wind, und B. R. Bloem. 2008. „Clinimetrics of freezing of gait“. *Mov Disord* 23 Suppl 2: S468–74.
- Snijders, Anke H, Charlotte A Haaxma, Yolien J Hagen, Marten Munneke, und Bastiaan R Bloem. 2012a. „Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait“. *Parkinsonism & related disorders* 18 (2): 149–54. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.006.
- . 2012b. „Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait“. *Parkinsonism & related disorders* 18 (2): 149–54. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.006.
- Snijders, Anke H., Vivian Weerdesteijn, Yolien J. Hagen, Jacques Duysens, Nir Giladi, und Bastiaan R. Bloem. 2010. „Obstacle Avoidance to Elicit Freezing of Gait during Treadmill Walking“. *Movement Disorders* 25 (1): 57–63. doi:10.1002/mds.22894.
- Stefani, A., A. M. Lozano, A. Peppe, P. Stanzione, S. Galati, D. Tropepi, M. Pierantozzi, L. Brusa, E. Scarnati, und P. Mazzone. 2007. „Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson’s disease“. *Brain* 130 (Pt 6): 1596–1607.
- Stoessl, A Jon, Wr Wayne Martin, Martin J McKeown, und Vesna Sossi. 2011. „Advances in imaging in Parkinson’s disease“. *Lancet neurology* 10 (11): 987–1001. doi:10.1016/S1474-4422(11)70214-9.
- Stoessl, A. Jon. 2012. „Neuroimaging in Parkinson’s disease: from pathology to diagnosis“. *Parkinsonism & Related Disorders* 18, Supplement 1 (Januar): S55–S59. doi:10.1016/S1353-8020(11)70019-0.
- Tan, Dawn M, Jennifer L McGinley, Mary E Danoudis, Robert Iansek, und Meg E Morris. 2011. „Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson’s disease“. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 92 (7): 1159–65. doi:10.1016/j.apmr.2011.02.003.
- Tessitore A1, Amboni M, Cirillo G, Corbo D, Picillo M, Russo A, Vitale C, Santangelo G, Erro R, Cirillo M, Esposito F, Barone P, und Tedeschi G. 2012. „Regional Gray

- Matter Atrophy in Patients with Parkinson Disease and Freezing of Gait“. *AJNR. American journal of neuroradiology*, April. doi:10.3174/ajnr.A3066.
- Tessitore A1, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, Pellecchia MT, Vitale C, Cirillo M, Tedeschi G, und Barone P. 2012. „Resting-State Brain Connectivity in Patients with Parkinson’s Disease and Freezing of Gait“. *Parkinsonism & Related Disorders* 18 (6): 781–87. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.03.018.
- Thevathasan W1, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, Coyne TJ, Silburn PA, Aziz TZ, Kerr G, und Brown P. 2012. „A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation“. *Brain* 135 (5): 1446–54. doi:10.1093/brain/aws039.
- Trenkwalder, C, J Schwarz, J Gebhard, D Ruland, P Trenkwalder, H W Hense, und W H Oertel. 1995. „Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson’s disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years“. *Archives of neurology* 52 (10): 1017–22.
- Tsui, J K, A Eisen, A J Stoessl, S Calne, und D B Calne. 1986. „Double-Blind Study of Botulinum Toxin in Spasmodic Torticollis“. *Lancet* 2 (8501): 245–47.
- Van Rooden, Stephanie M, Willem J Heiser, Joost N Kok, Dagmar Verbaan, Jacobus J van Hilten, und Johan Marinus. 2010. „The identification of Parkinson’s disease subtypes using cluster analysis: a systematic review“. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 25 (8): 969–78. doi:10.1002/mds.23116.
- Vercruysse, Sarah, Hannes Devos, Liesbeth Munks, Joke Spildooren, Jochen Vandenbossche, Wim Vandenberghe, Alice Nieuwboer, und Elke Heremans. 2012. „Explaining Freezing of Gait in Parkinson’s Disease: Motor and Cognitive Determinants“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (13): 1644–51. doi:10.1002/mds.25183.
- Vercruysse, Sarah, Joke Spildooren, Elke Heremans, Jochen Vandenbossche, Oron Levin, Nicole Wenderoth, Stephan P Swinnen, Luc Janssens, Wim Vandenberghe, und Alice Nieuwboer. 2011. „Freezing in Parkinson’s disease: A spatiotemporal motor disorder beyond gait“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, Oktober. doi:10.1002/mds.24015.

- Vieregge, P, J Kleinhenz, H Fassl, J Jörg, und D Kömpf. 1991. „Epidemiology and outpatient care in Parkinson’s disease--results from a pilot-study in northern Germany (Schleswig-Holstein)“. *Journal of neural transmission. Supplementum* 33: 115–18.
- Weiss, Daniel, Tobias Wächter, Christoph Meisner, Melanie Fritz, Alireza Gharabaghi, Christian Plewnia, Sorin Breit, und Rejko Krüger. 2011. „Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson’s disease: study protocol for a randomized controlled trial“. *Trials* 12: 222. doi:10.1186/1745-6215-12-222.
- Weiss D1, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, Plewnia C, Bender B, Gharabaghi A, Wächter T, und Krüger R. 2013. „Nigral Stimulation for Resistant Axial Motor Impairment in Parkinson’s Disease? A Randomized Controlled Trial“. *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 7): 2098–2108. doi:10.1093/brain/awt122.
- Wilcox, Robert A, Michael H Cole, David Wong, Terry Coyne, Peter Silburn, und Graham Kerr. 2011. „Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation produces sustained improvement in primary progressive freezing of gait“. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (11): 1256–59. doi:10.1136/jnnp.2010.213462.
- Williams-Gray, Caroline H, Sarah L Mason, Jonathan R Evans, Thomas Foltynie, Carol Brayne, Trevor W Robbins, und Roger A Barker. 2013. „The CamPaIGN Study of Parkinson’s Disease: 10-Year Outlook in an Incident Population-Based Cohort“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Juli. doi:10.1136/jnnp-2013-305277.
- Willis, Allison W, Mario Schootman, Nathan Kung, Bradley A Evanoff, Joel S Perlmutter, und Brad A Racette. 2012. „Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease“. *Archives of neurology*, Januar. doi:10.1001/archneurol.2011.2370.
- Wilson, Samuel Alexander Kinnier. 1940. *Neurology*. Williams & Wilkins.
- Winikates, J, und J Jankovic. 1999. „Clinical Correlates of Vascular Parkinsonism“. *Archives of Neurology* 56 (1): 98–102.
- Youden, W. J. 1950. „Index for Rating Diagnostic Tests“. *Cancer* 3 (1): 32–35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
- Zhao, Yan, Karin Tonn, Khalil Niazmand, Urban M Fietzek, L. T. D’Angelo, Andres O Ceballos-Baumann, und Tim C. Lueth. 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*, 192–95. Hong Kong und Shenzhen.

- Ziegler, Kerstin, Frauke Schroeteler, Andres O Ceballos-Baumann, und Urban M Fietzek. 2010. „A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (8): 1012–18. doi:10.1002/mds.22993.
- Zweig, R. M., W. R. Jankel, J. C. Hedreen, R. Mayeux, und D. L. Price. 1989. „The Pedunclopontine Nucleus in Parkinson’s Disease“. *Annals of Neurology* 26 (1): 41–46. doi:10.1002/ana.410260106.