

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Festination und Freezing bei Parkinson

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Neurologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Urban M. Fietzek
aus München
2021

Für Lina & Veit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungen.....	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Von Parkinsons <i>sklerotyrbefestians</i> zu Barbeaus <i>hypotonic freezing</i>	7
1.2 Ein neuer Beginn in den 90ern.....	9
1.3 Klinik des Freezing.....	12
1.3.1 Epidemiologie.....	12
1.3.2 Risikofaktoren und Prädiktoren für Freezing.....	12
1.3.3 Auslöser und Triggersituationen.....	13
1.3.4 Phänomenologie und ON-OFF Freezing.....	13
1.3.5 Freezing und Lebensqualität.....	14
1.4 Pathophysiologie des FOG.....	14
1.4.1 Pharmakologie des Freezing.....	15
1.4.2 Neurophysiologie von Festination und Freezing.....	18
1.4.3 Neuropsychologisch-behaviorale Konzepte.....	21
1.4.4 Ergebnisse bildgebender Verfahren.....	27
1.4.5 Freezing bei Parkinsonismus.....	29
1.5 Erfassung von Festination und Freezing.....	31
1.5.1 Die Sicht des Patienten.....	32
1.5.2 Die Sicht des Experten.....	33
1.5.3 Objektive Erfassung durch Sensoren.....	34
1.6 Therapie des Freezing.....	36
1.6.1 Pharmakotherapie.....	36
1.6.2 Tiefe Hirnstimulation.....	37
1.6.3 Behaviorale Ansätze.....	38
1.7 Unzureichend beantwortete Aspekte in der Freezing-Forschung.....	42
2 Ein neuer Score für eine klinische Messung von Freezing.....	45
2.1 "Es gibt keinen klinischen Test".....	45
2.2 Ein neuer Test mit neuen Hypothesen.....	46
2.3 Methodische Aspekte.....	48
2.4 Ergebnisse.....	49
2.5 Diskussion und Rezension der Arbeit.....	50
3 Sensoren-gestütztes Assessment von Freezing.....	53
3.1 Miniaturisierung der Sensor- und Speichertechnologie.....	53
3.2 FOG Erkennung durch „intelligente Kleidung“.....	53
3.3 Ein online-Algorithmus zur Erfassung von Freezing.....	55
3.4 Closed-loop Therapie mittels Sensor-Aktuator-System.....	57

3.5 Therapie zum Erhalt der Schrittlänge bei Parkinson mit Laser-Gerät	59
3.6 Zusammenfassung	60
4 Die unterschätzte Rolle von Levodopa zur Therapie des Freezing	62
4.1. Vorarbeiten anderer und Motivation dieser Studie	62
4.2 Der Effekt von L-DOPA auf Freezing ist klinisch einfach zu erfassen.....	63
4.3 Wirkt L-DOPA unterschiedlich auf Festination und Freezing?.....	64
5 Cueing für die Therapie des Freezing	67
5.1 Bisherige Ansätze zum Einsatz von Cueing bei Freezing bleiben erfolglos.....	67
5.2 Individuelles intensives Beüben verbessert Freezing	68
5.3 Rezeption der Studie.....	69
6 Die wichtige Rolle von Drehungen zur Erkennung von Freezing.....	72
6.1 Drehungen sind die wichtigste Auslösesituation für Freezing	72
6.2 Räumliche Enge verschlechtert und verlangsamt den Gang dramatisch.....	72
6.3 Interpretation und Bedeutung für die Praxis	74
7 Zwei Phänotypen der Festination	77
7.1 Historisches.....	77
7.2 Zwei Phänotypen der Festination.....	77
7.3 Mechanismen.....	79
7.4 Therapieimplikationen	79
8. Ausblicke.....	81
8.1 Konzeptioneller Ausblick.....	81
8.1.1 Koordinierte Aktivierung des direkten und indirekten Pfads initiiert Bewegung	81
8.1.2 Angst als wichtige Ursache für Freezing	81
8.1.2 Aus dem Interferenzmodell entsteht eine Netzwerkhypothese	82
8.2 Diagnostischer Ausblick	83
8.2.1 Verbesserung des FOG-Scores.....	83
8.2.2 Sensoren werden FOG objektiv im Alltag erkennen.....	84
8.3 Therapeutischer Ausblick	84
8.3.1 Pharmakotherapie.....	84
8.3.2 Nicht-invasive neuronale Stimulation.....	85
8.3.3 Internet-of-Things (IoT)-unterstützte Therapie	85
9 Zusammenfassung.....	89
10 Motivation und Dank.....	91
11 Literatur	94
12 Abbildungsverzeichnis.....	104

Abkürzungen

ADL	Activities of Daily Living (dt. Tätigkeiten des Alltags)	MRT	Magnetresonanztomographie
CLR	cerebellar locomotor region (dt. cerebelläres Lokomotionszentrum)	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
CN	Caudate nucleus	ON	Medikamenten ON
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase	OFF	Medikamenten OFF
DBS	deep brain stimulation (dt. tiefe Hirnstimulation)	PAFG	Pure Akinesia with Freezing of Gait
DWI	diffusions-weighted imaging (dt. diffusionsgewichtetes MRT)	PET	Positronemissionstomographie
ECD	Ethylcysteinat-Dimer (Tracer für SPECT, ermöglicht Darstellung des rCBF)	PFC	Präfrontaler Cortex (engl. prefrontal cortex)
FOG	Freezing-of-Gait, Gangfreezing	PD	Parkinson's Disease
FOG-Q	Freezing-of-Gait-Questionnaire	PDDI	Peripherer Dopadecarboxylase Inhibitor
FOG-S	Freezing-of-Gait-Score	PDQ-39	Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire
GPI	Globus pallidum pars internum	PPFG	Primary Progressive Freezing of Gait
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxim (Tracer für SPECT)	PPN	Nucleus pedunculo-pontinus
HWZ	Halbwertszeit	rCBF	regional cerebral blood flow (dt. regionaler Hirnblutfluß)
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	SMA	Supplementär motorisches Areal
L-DOPA	L-(3,4)-Hydroxy-Phenylalanin	SNR	Substantia nigra, pars reticulata
MAO	Monoamino-Oxidase	SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society sponsored revision of the UPDRS	STN	Nucleus subthalamicus
MLR	mesencephalic locomotor region (dt. mesencephales Lokomotionszentrum)	tDCS	transcranial direct current stimulation (dt. transkranielle DC Stimulation)
		UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1

Einleitung

1 Einleitung

1.1 Von Parkinsons *sclerotyrbē festinans* zu Barbeaus *hypotonic freezing*

Dr. James Parkinson (1755-1824) erkannte und benannte im 19. Jahrhundert alle wesentlichen Symptome der nach ihm benannten Erkrankung (Parkinson, 1817a; Kempster et al., 2017). Er definierte die *Shaking Palsy* als mehrdimensionale Erkrankung, die ausdrücklich auch den Gang betrifft. Da sich diese Habilitationsschrift im Wesentlichen mit den Gangphänomenen Festination und *Freezing* (engl. *Freezing of Gait*; FOG) beschäftigen wird, möchte ich jene Stellen zitieren, in denen sich Parkinson dem Gang widmete. Parkinson betonte hierbei die Haltung der Patienten sowie einen Aspekt der Gangstörung, den wir mit seinen Worten heute noch als Festination beschreiben (Nonnekes et al., 2018). Parkinson definierte die Gangstörung als (...)

(...) a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured (...)

In vier seiner sechs Fälle ging er auf den Gang näher ein.

Case II. (...) He walked almost entirely on the fore part of his feet, and would have fallen every step if he had not been supported by his stick. (...)

Case III. (...) He was entirely unable to walk; the body being so bowed, and the head thrown so forward, as to oblige him to go on a continued run, and to employ his stick every five or six steps to force him more into an upright posture, by projecting the point of it with great force against the pavement (...)

Case V. (...) He would start in a running pace, the attendant sliding from before him and running forward, being ready to receive him and prevent his falling, after his having run about twenty paces. (...)

Case VI. (...) On being asked if he walked under much apprehension of falling forwards? he said he suffered much from it; and replied in the affirmative to the question, whether he experienced any difficulty in restraining himself from getting into a running pace? It being asked, if whilst walking he felt much apprehension from the difficulty of raising his feet, if he saw a rising pebble in his path? he avowed, in a strong manner, his alarm on such occasions; and it was observed by his wife, that she believed, that in walking across the room, he would consider as difficulty the having to step over a pin. (...)

Für die Gangstörung wählte er einen Namen, den er Francois Boissier de Sauvages de Lacroix (1706–1767) entlehnte: *sclerotyrbē festinans*. *Festinare* kommt aus dem Lateinischen und bedeutet *eilen*. De Sauvage hatte bereits vor Parkinson Patientenfälle mit Parkinsonismus beschrieben, die Aspekte Tremor (*tremor coactus*) und Gangstörung (*sclerotyrbē festinans*) jedoch nicht zu einer zusammengehörigen Entität gezählt (Barbeau et al., 1972; Ambani and Van Woert, 1973).

Parkinson schrieb:

It has been seen in the preceding history of the disease, and in the accompanying cases, that certain affections, the tremulous agitations, and the almost invincible propensity to run, when wishing only to walk, each of which has been considered by nosologists as distinct diseases, appear to be pathognomonic symptoms of this malady. (...)

Scelotyrbē festinans, (...) in which the patients, whilst wishing to walk in the ordinary mode, are forced to run, (...); a similar affection of the speech, when the tongue thus outruns the mind, is termed volubility.(...) Hence, he supposes, that the patients make shorter steps, and strive with a more than common exertion or impetus to overcome the resistance; walking with a quick and hastened step, as if hurried along against their will (Parkinson, 1817b).

Der Begriff *Freezing* erscheint in der Literatur erstmalig erst 1972 in einer kanadischen Arbeit des Neurologen André Barbeau (1931-1986) als Terminus "hypotonic freezing" (Barbeau et al., 1972). Barbeau hatte noch im Jahr zuvor in *The Lancet* das Phänomen *akinesia paradoxa* benannt, sich dann aber dem neuen Begriff verpflichtet, den er in weiteren Publikationen nutzt (Barbeau, 1974, 1975, 1976). Ätiologisch bezog er ‚sein‘ *Freezing* auf die Therapie mit L-DOPA, die seit etwa 1970 verfügbar war (Barbeau et al., 1972; Barbeau, 1976).

There is a possible diminution in the late-occurring bradykinetic hypotonic freezing episodes. (...) After more than twelve months of continuous therapy with L-DOPA alone, a syndrome characterized by unsteadiness of gait, hypotonia, "piétinement", and rapid oscillations ("ON" and "OFF" phenomenon) which we have called "akinesia paradoxa" is observed in 14 to 20% of patients. Its incidence increases with time (Barbeau et al., 1972). (...) there can also occur some sudden "freezing" episodes during which the patients will be totally unable to move, or even to lift his feet from the ground, as if he were riveted to the floor. These episodes usually occur without prodromal symptoms, "in a clear blue sky" as it were. (...)

It is not rare in patients on long-term L-DOPA therapy and need not be associated with stress or danger. Sometimes the sudden lack of proprioceptive and visual input, such as the crossing of a door threshold or a wide black band painted on the floor, or the simultaneous inpouring of too many sensory inputs (for example, in the middle of a busy street) will be sufficient to trigger the freezing (Barbeau, 1974).

The more complicated syndrome tends to occur with increasing frequency with longer periods of levodopa therapy. It began being noticed in our patients during the second year of treatment (although it probably was present before), and its cumulative prevalence gradually increased to involve 55% of the initial 80 patients after six years of therapy.

I first called this phenomenon "akinesia paradoxa" to distinguish it from "kinesia paradoxa", what is the sudden mobilization under stress of a previously severe rigid or akinetic parkinsonian patient. However, because of the confusion that this name has generated we should probably be better advised to use the term "hypotonic freezing" which is a better approximation of the clinical events (Barbeau, 1976).

Damit lag Barbeau im Trend der damaligen Zeit. Mit der Entdeckung von L-DOPA als therapeutischem Prinzip stellte sich ja neu die Frage, inwieweit das L-DOPA die Parkinsonkrankheit nicht auch negativ modifizieren könnte (LeWitt and Fahn, 2016). In den Frühzeiten der L-DOPA Therapie wurde noch ohne peripheren Dopadecarboxylase-Inhibitor (PDDI) gearbeitet. Dies führte bei der Therapie zu durchschnittlichen Tagesdosen von über 4000 mg (Ambani and Van

Woert, 1973). Die Autoren der Zeit beschrieben Patienten, die mit der Therapie plötzlich anfangen zu *freeze*, ein Phänomen, das so bislang nicht beobachtet worden war. Daher entstand wohl die Vorstellung, dass Freezing schlecht oder gar nicht auf L-DOPA schlecht anspricht, und sogar kausal verursachen könnte, z.B. bei (Knutsson, 1972; Marsden and Parkes, 1976).

Diese Fehleinschätzung wurde erst 2003 korrigiert, nachdem Schaafsma et al in einem Experiment mit Kontrolle des pharmakologischen Behandlungszustandes (*motor state*) zeigen konnte, dass *Freezing* im Medikamenten-ON hinsichtlich Häufigkeit und Dauer deutlich gebessert ist (Schaafsma et al., 2003). Es ist anzunehmen, dass sich Barbeau und seine Zeitgenossen in ihrer Beschreibung im wesentlichen auf ein sog. ON-Freezing bezogen. Hierfür spricht der Zusammenhang mit der Beobachtung des guten Ansprechens des Rigors der Patienten auf die Dopamimetika (*hypotonic freezing*).

1.2 Ein neuer Beginn in den 90ern

Die moderne Freezing Forschung begann wohl mit der Arbeit Nir Giladis, der in New York 990 Patienten mit motorischen Blockaden beschrieb. Er zeigte, dass diese Blockaden keine zusätzliche Störung sondern untrennbarer Teil der Parkinsonkrankheit sind (siehe Abb. 1) (Giladi et al., 1992).

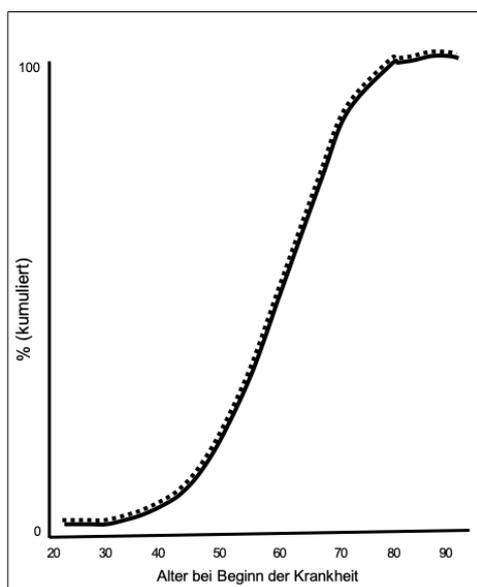


Abb. 1 Inzidenz Parkinson erkrankter mit und ohne Freezing (modelliert nach Giladi et. al 1992)

Die Abszisse zeigt die kumulierte Inzidenz der Parkinsonkrankheit mit (Punkte) und ohne (Linie) Freezing. Der synchrone Verlauf der Kurven beweist den pathophysiologischen Zusammenhang: Freezing muss als Symptom der Parkinsonkrankheit gewertet werden.

In die gleiche Zeit fällt die Erstbeschreibung des Primary Progressive Freezing of Gait (PPFG) sowie der Pure Akinesia with Freezing of Gait (PAFG) als Krankheiten, bei denen im Wesentlichen eine ausgestanzte Freezing Störung besteht (Achiron et al., 1993; Atchison et al., 1993).

1993 publizierten Nutt, Marsden und Thompson ihre viel zitierte Arbeit über Gangstörungen im Alter, bei der sie *Freezing, Start und Turn Hesitation* als gemeinsame Teilstörungen einer *Isolated Gait Ignition Failure* begriffen, die zu den höheren Gangstörungen klassifiziert ist. Freezing wurde zudem als Symptom der frontalen Gangstörungen benannt, die am häufigsten bei vaskulären Patienten beobachtet wurden (Nutt et al., 1993). (Siehe Abb. 2)

Die Einordnung des Parkinson-ganges in die mittlere Ebene wurde von Nutt et al. nur für die frühen Parkinsonphasen gefordert. Die Autoren konzedierten, dass fort-geschrittene Stadien der Parkinsonkrankheit auch Gleich-gewichts- und *Gait Ignition* Störungen hervor bringen. Dieser

klassifizierende Blick der Autoren auf die Gangstörung der Parkinsonpatienten trennte etwas, das womöglich stärker verbunden ist, als es die gezeigte Tabelle suggeriert. Auch im frühen Parkinsongang ist die Freezing Störung womöglich schon angelegt, und manifestiert sich aber noch mit einer klinisch unterschiedlichen Phänomenologie eher als Festination denn als Freezing. Erst im Verlauf kommt es wohl zu *Trembling-in-place* oder *akinetischem Freezing*.

Klassifikation der Gangsyndrome nach Nutt et al. (1993)
I. Gangstörungen der niedrigsten Kategorie
A. Periphere skeletto-muskuläre Störung
- Arthritischer Gang
- Myopathischer Gang
- Neuropathischer Gang (peripheres Nervensystem)
B. Periphere sensorische Störung
- Sensorisch-ataktischer Gang
- Vestibulär-ataktischer Gang
- Visuell ataktischer Gang
II. Gangstörungen der mittleren Kategorie
Hemiparetischer Gang
Paraparetischer Gang
Cerebellär-ataktischer Gang
Parkinson Gangstörung
Choreatischer Gang
Dystoner Gang
III. Gangstörungen der höchsten Kategorie
Ängstlicher Gang
Subcorticale Gleichgewichtstörung
Frontale Gleichgewichtstörung
Isolierte Störung der Ganginitiierung
Frontale Gangstörung

Abb. 2 Klassifikation der Gangsyndrome nach Nutt et al. (1993)

Dieser Gedanke wurde 1995 erstmalig von Stanley Fahn aufgeschrieben (Fahn, 1995). Fahn benannte auch eine Reihe von weiteren Freezing Phänomenen, z.B. Freezing beim Sprechen (Palilalie), Freezing bei Zähneputzen oder Schreiben, Freezing der Augenöffnung oder Freezing beim Aufstehen aus einem Sessel. Fahn ging so weit, dass er Freezing als fünftes Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit ansah. Fahn plädierte dafür, das Phänomen als Freezing zu benennen und nicht, obgleich technisch korrekt, als Akinesie. Diesen Begriff sah er für die schwerste Form der Brady-Hypokinese vor.

Der Grund, warum die neurologische Forschung dem Phänomen des Freezing bis zum ausgehenden 20. Jahrhundert nur zögerlich näher kam, liegt wohl in der Natur von Freezing

Sache begründet: Freezing betrifft meist ältere Menschen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, bei denen auch Haltungs- und Gleichgewichtsstörungen häufig sind, und eine gezielte Exploration erschweren; Freezing tritt nicht kontinuierlich, sondern episodisch auf, gerne im häuslichen Kontext und seltener bei Anwesenheit der neurologischen Experten in der Klinik, wenn eine hohe mentale Aktivierung erfolgt. Zudem lag über lange Zeit keine den wissenschaftlichen Impetus leitende Definition vor, die das schillernde Symptom eingrenzt und für die Forschung entschlüsselbar macht.

2006 traf sich im Vorfeld des Movement Disorders Kongresses in Kyoto eine Gruppe von Wissenschaftler und erarbeitete erstmals eine Arbeitsdefinition für Freezing (Giladi and Nieuwboer, 2008). Diesem Definitionsversuch schickten die Autoren einige Gedanken voraus, denn es galt zunächst zu klären, wie mit der häufigen und ungemein typischen *Selbstbeschreibung* der Patienten umgegangen werden soll.

Patienten erleben *Freezing* als ein Gefühl, bei dem ihre Füße am Boden kleben bleiben, wie angefroren sind. Diese fast schon pathognomonische Beschreibung sollte aber nicht als wissenschaftliches Kriterium herangezogen werden, da auch Patienten erkannt und diagnostiziert werden müssen, die ihre Störung mit anderen Metaphern erfassen. Für Screening Zwecke ist die Frage nach dem ‚kleben bleiben‘ aber informativ. Ein weiterer Aspekt war, dass *Freezing* als episodisches Phänomen meist mit sehr kurzer Dauer auftritt, und damit eine zeitkritische Komponente besitzt. Je nach Definition der Dauer von *Freezing*-Episoden wird man folglich mehr oder weniger häufig *Freezing* detektieren.

In der Definition war weiterhin zu klären, welche Phänomenologie als charakteristisch für *Freezing* anzusehen ist. Letzterer Punkt ist auch im historischen Kontext relevant, da Parkinson ja ausschließlich festinierenden Gang beschrieben hatte. *Freezing* allein auf das sogenannte akinetische *Freezing* zu beschränken, bei dem der Patient faktisch zu einem kompletten Stillstand kommt und sich gar nicht mehr bewegt, wurde von den Autoren nicht als sinnvolle Möglichkeit erachtet. Sie erkannten an, dass *Freezing* ein Zustand ist, bei dem auch eine Rest-Lokomotion vorhanden sein kann, gegebenenfalls auch ohne Weggewinn oder in Form von Beinbewegungen am Platz (sog. *trembling-in-place*).

In die Definition aufgenommen wurden noch zwei funktionelle Aspekte. Zunächst die charakteristischen Trigger-Situationen, also Drehungen, Bewegungsbeginn, oder auch Stress, in denen *Freezing* im Gegensatz zu anderen Symptomen der Krankheit vorzugsweise auftritt, und letztlich der Aspekt der Überwindbarkeit des *Freezing* durch Hinweisreize aus internen neuronalen Repräsentationen (mentales Cueing) oder externen, also akustischen, taktilen oder visuellen Hinweisreizen. Die Arbeitsdefinition lautete im Original:

(...) Freezing is ... an episodic inability (lasting seconds) to generate effective stepping in the absence of any known cause other than parkinsonism or high-level gait disorders. It is most commonly experienced during turning and step initiation but also when faced with spatial constraint, stress, and distraction. Focused attention and external stimuli (cues) can overcome the episode. (...)

Im Jahr 2010 trafen sich erneut zahlreiche dieser Autoren in Washington, D.C., um den Stand der Forschung zu *Freezing* zu diskutieren. Man hatte erkannt, dass die oben genannte komplexe Definition eine Reihe von Schwierigkeiten aufwirft. Entsprechend wurden nun die situativen Eingrenzungen sowie der Aspekt der Überwindbarkeit durch Cueing fallen gelassen (Nutt et al., 2011):

Brief, episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk.

Natürlich interagierte auch diese Definition, die bis heute nicht revidiert wurde, mit der wissenschaftlichen Welt und verschob den Forscherblick auf die einzelne *Freezing* Episode, z.B. (Shine et al., 2011, Ehgoetz Martens et al., 2018b) Entsprechend rückte diese ins Zentrum der Forschung, und wies den Blick weg von den Aspekten, die aus der kontinuierlichen Gangstörung ableitbar sind, z.B. (Hausdorff et al., 2003; Plotnik et al., 2005).

Aktuell erleben wir wieder eine Zuwendung auf ein globaleres Verständnis der Freezingstörung über die episodischen Manifestationen der Gangstörung hinaus. Dies ist insbesondere der Möglichkeit der kontinuierlichen Erfassung durch Sensoren geschuldet.

1.3 Klinik des Freezing

1.3.1 Epidemiologie

Die Epidemiologie von Freezing ist unzureichend untersucht, da ein objektiver und eindeutiger, gleichzeitig auch verfügbarer diagnostischer Goldstandard für Freezing nicht vorliegt. Damit sind die publizierten Daten oft nicht vergleichbar und weichen teilweise erstaunlich weit voneinander ab.

Zudem ist der oft beträchtliche Effekt der dopaminergen Medikation nicht ausreichend kontrolliert. Es ist anzunehmen, dass in den Frühstadien der motorischen Parkinsonkrankheit schon geringe Dosen dopaminerger Substanzen die Festination bzw. das Freezing hocheffektiv behandeln, so dass ein Auftreten systematisch unterschätzt werden kann.

Die Definitionsgrundlage der meisten Studien zu Freezing ist aus Gründen der Reproduzierbarkeit und Einfachheit die Selbstauskunft der Patienten, meistens anhand Frage 3 des FOG-Q ‚Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Füße am Boden haften bleiben?‘ (Giladi *et al.*, 2000). Dieses Vorgehen kann ebenso zu einer Unterschätzung des Problems führen, da viele Patienten leichtere Formen nicht sicher erkennen und benennen.

Berichtet wurden epidemiologische Daten zumeist aus Medikamentenstudien, die ursprünglich für andere Ziele durchgeführt wurden, z.B. die DATATOP Kohorte (Giladi *et al.*, 2001a) oder die LARGO Studie (Rascol *et al.*, 2005), die an neu erkrankten Patienten durchgeführt wurden. Da das Augenmerk solcher Studien nicht auf den Gangstörungen liegt und das Personal nicht explizit hierfür geschult wurde, besteht auch hier ein Potential für eine systematische Unterschätzung der Störung. Entsprechend sind die Studien, die epidemiologische Daten zeigen, kritisch zu interpretieren.

Allgemein anerkannt ist, dass die Anzahl der Patienten mit Festination und Freezing mit der Krankheitsdauer zunimmt. In frühen Krankheitsstadien sind wohl ca. 20% der Patienten betroffen (Giladi *et al.*, 2001a; Tan *et al.*, 2011). In den späteren Krankheitsstadien steigt die Zahl auf bis über 80% (Hely *et al.*, 2005, 2008; Tan *et al.*, 2011).

1.3.2 Risikofaktoren und Prädiktoren für Freezing

Giladi *et al.* hatten Krankheitsdauer und Dauer der L-DOPA Medikation als Risikofaktoren früh heraus gearbeitet (Giladi *et al.*, 1992, 2001a). Eine Arbeit aus Würzburg von Macht *et al.* wertete hierzu 6620 Fragebögen aus. 47% der Teilnehmer der Studie erlebten Freezing regelmäßig. Die Studie wies männliches Geschlecht, sowie Amantadin, Entacapone und Dopaminagonisten Co-Medikation zu L-DOPA, lange Krankheitsdauer sowie Krankheitsschwere als Prädiktoren aus (Macht *et al.*, 2007). Das Problem dieser Querschnittsdaten ist, dass eine Kausalität so nicht

nachweisbar ist; die Stärke, dass ein repräsentativer Querschnitt gezeichnet wird.

Eine aktuelle und prospektive Arbeit untersuchte in einem Kollektiv von 256 Parkinsonpatienten, welche Faktoren das Auftreten von Freezing in einem Einjahreszeitraum vorhersagen (Ehgoetz Martens et al., 2018c). Die Autoren zeigten, dass die oben genannte Frage 3 des FOG-Q sowie das Auftreten von Angst mit ca. 80% Sicherheit das Auftreten von Freezing prädizierten.

1.3.3 Auslöser und Triggersituationen

Seit der Erstbeschreibung durch Parkinson ist die Startsituation des Gehens als spezifischer Auslöser für Freezing beschrieben. Stanley Fahn benannte fünf typische Situationen, in denen Freezing klassisch auftritt.

(1) *start hesitation*, (2) *turning*, (3) *narrow passage*, (4) *destination hesitation*, und (5) *open space* (Fahn, 1995).

Er ging noch davon aus, dass der Gangbeginn und die *start hesitation*, die lange Zeit als äquivalent mit Freezing angesehen wurde, die häufigste Triggersituation ist. Schaafsma et al. zeigten erstmalig, dass Drehungen als stärkster Auslöser gelten, und zwar für Festination, *Trembling-in-place* und akinetisches Freezing (Schaafsma et al., 2003).

Unsere eigene Arbeitsgruppe untersuchte Drehungen erneut, um den kombinierten Einfluß einer räumlichen Enge auf Drehdauer und Schrittzahl zu bestimmen (Fietzek et al., 2017). Diese Arbeit wird in Kapitel 6 Die wichtige Rolle von Drehungen zur Erkennung von Freezing detailliert vorgestellt.

1.3.4 Phänomenologie und ON-OFF Freezing

Wie wir aus der Betrachtung der Freezing Historie und der Definitionsversuche zu Freezing gelernt haben, existieren zwei Konzeptionen zu Freezing:

- (1) Betrachtung als "*gait ignition disorder*", mit Festination, *trembling-in-place* und akinetischem Freezing als variante Manifestationsformen einer Störung bzw.
- (2) episodische Betrachtung von Freezing, in der Festination nicht als Teil der Störung angesehen wird, und insbesondere akinetisches Freezing als das eigentliche Freezing gilt, mit *trembling-in-place* als untypischer Unterart.

Die Forschung der letzten Jahre fokussierte, auch in Anlehnung an die 2011er Definition (Nutt et al., 2011) stark zu der verkürzten zweiten Variante, da eine Freezingepisode definatorisch besser zu erfassen ist als die komplexe *gait ignition disorder*.

Die historischen Daten, die klinische Beobachtung von nahtlos ineinander über gehendes Festination zu Freezing-Episoden sowie umfangreiche experimentelle Daten zum Sequenzeffekt belegen jedoch schlüssig, dass Festination bei Menschen mit Parkinson untrennbar mit Freezing verbunden ist (Ilansek et al., 2006; Morris et al., 2008; Chee et al., 2009, Delval et al., 2010a).

1.3.5 Freezing und Lebensqualität

Bloem et al. hatten 2004 den engen Zusammenhang von Stürzen und Freezing bei Parkinsonpatienten postuliert (Bloem et al., 2004), der in verschiedenen experimentellen Arbeiten reproduziert werden konnte (Bloem et al., 2001; Grimbergen et al., 2004; Balash et al., 2005; Michalowska et al., 2005; Okuma et al., 2018). Entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass Freezing einen großen Einfluss auf die Lebensqualität nimmt, der über die Einschränkungen der Mobilität noch hinausgeht, wie ein Vergleich mit ähnlich mobilitätseingeschränkten Patienten zeigte (Moore et al., 2007, Rahman et al., 2008a).

In eine ähnliche Richtung wiesen auch Daten von Amboni et al., die zeigten, dass Freezing das Auftreten kognitiver Störungen prognostizierte (Amboni et al., 2008, 2010). Aus den Arbeiten von Kempster mit bestätigten PD Patienten der UK Brain Bank war bekannt, dass das Auftreten von Stürzen ein Zeichen der klinischen Akzeleration der Krankheit und des Beginns der terminalen Krankheitsphase ist, die von Stürzen, kognitiven Störungen und ggf. Institutionalisationen der Patienten gekennzeichnet ist (Kempster et al., 2010).

Walton et al. zeigten schließlich in einem Kollektiv von 203 Parkinsonpatienten, (davon 86 mit Freezing), dass Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus, Angst, Depression und Freezing die stärksten Prädiktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität waren (Walton et al., 2015). Das Auftreten von Freezing war dabei von den genannten Faktoren, derjenige, welcher die Varianz des Modells am stärksten erklärte.

Synopsis Klinik des Freezing

Freezing betrifft im Krankheitsverlauf bis zu 90% der Parkinsonpatienten. Der wiederholt gezeigte Zusammenhang zur Dauer einer L-DOPA Therapie kann wohl als akzidentiell angesehen werden. Von Nutt, Thompson und Marsden 1993 als gait ignition disorder bezeichnet, imponiert Freezing als eine Gangstörung mit einer varianten Phänomenologie als Festination, trembling-in-place und/oder akinetisches Freezing. Die relevantesten Trigger für Freezing sind Drehungen, die Startbedingung und Engstellen. Im offenen Raum auftretendes Freezing verweist tendenziell auf sekundäre Parkinsonstörungen. DOPA-sensitives OFF Freezing ist aufgrund der unterschiedlichen Pharmakologie von DOPA-resistentem ON-Freezing zu unterscheiden. Neben dem motorischen Aspekt (frühe Stadien) kommt der Angststörung sowie der kognitiven Störung (späte Stadien) eine prädiktive Rolle zu. Freezing ist ein klinisch äußerst relevantes Problem, verantwortlich für einen Großteil der Sturzereignisse der Spätphase und definierend für die Lebensqualität der Patienten.

1.4 Pathophysiologie des FOG

Die Pathophysiologie des Freezing ist vielschichtig und komplex (Hashimoto, 2006; Hallett, 2008). Als didaktischer Zugang sollen einige der wesentlichen Arbeiten hierzu entsprechend der methodischen Herangehensweise dargestellt werden. Wir unterscheiden pharmakologische, neurophysiologische, neuropsychologisch-behaviorale, bildgebende und pathologische Konzeptionen. Eine Synopsis fasst die relevantesten Aspekte jeweils abschließend zusammen.

1.4.1 Pharmakologie des Freezing

Entsprechend der Signaturen verschiedener pharmakologischer Substanzen lassen sich Neurotransmittersysteme postulieren, die für Freezing eine relevante Rolle spielen (Devos et al., 2010, Gilat et al., 2018a). In Abbildung 4 sind die hier diskutierten symbolisch dargestellt.

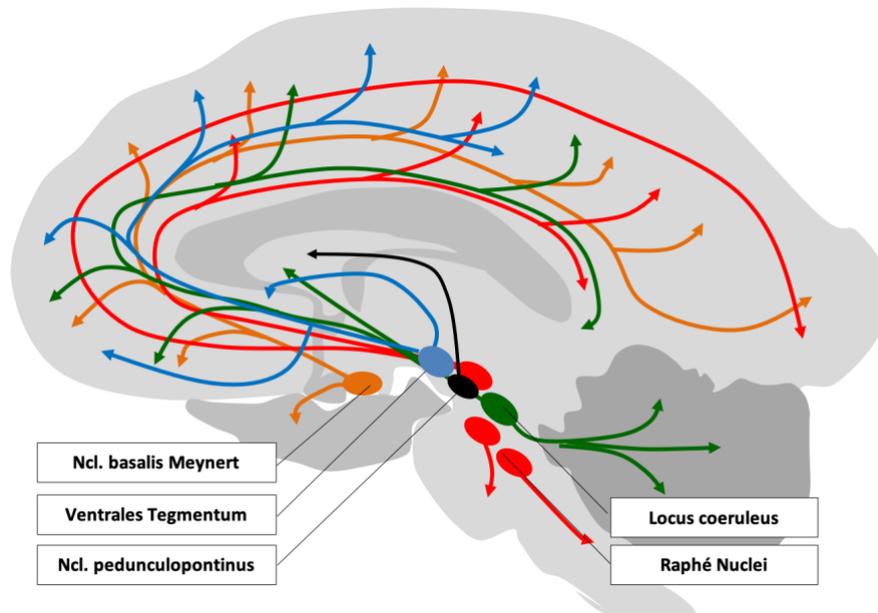


Abb. 3 Für Freezing relevante Neurotransmittersysteme (adaptiert aus Devos et al., 2010)

- **Dopaminerges System**

Die Degeneration des nigro-striatalen dopaminergen System ist anerkannte Ursache der idiopathischen Parkinsonerkrankung (Braak et al., 2002; Burke et al., 2008). Während in der initialen Phasen der Krankheit der Verlust der dopaminergen Neurone lediglich eine präsynaptische Störung begründet, so kommt es im Verlauf wohl auch zu postsynaptischen Veränderungen im Striatum, welche typische Komplikationen der Krankheit im Verlauf, beispielsweise das Auftreten von choreatischen Dyskinesien, erklären können (Calabresi et al., 2016; Picconi et al., 2018).

Bis zur Jahrtausendwende galt die Therapie mit L-DOPA eher als Ursache für Freezing denn als Therapie (Ambani and Van Woert, 1973; Fahn, 2006). Als Begründung wurde die Beobachtung herangezogen, dass Patienten unter kompletter Beherrschung ihrer brady-hypokinetischen Symptome dennoch Freezing zeigen. Diese Sichtweise auf Freezing war angesichts neuer Daten nicht aufrecht zu erhalten. In dedizierten Studien wurde ein reproduzierbarer Therapieeffekt von L-DOPA auf Freezing gezeigt (Bartels et al., 2003; Schaafsma et al., 2003, Fietzek et al., 2013a). Auch in großen Pharmastudien, z.B. dem vier-armigen einjährigen ELLDOPA Studie zeigten sich in den behandelten Therapiearmen seltener Freezingpatienten (Fahn et al., 2004). Im Kontext dieser Beobachtungen kann man Freezing folglich als extreme Akinesie, bzw. Schrittlängenhypokinesie zu interpretieren (Devos et al., 2010). Entsprechend ist es bei einigen Patienten Erstsymptom der Erkrankung (Giladi et al., 1992; Delval et al., 2016).

Inzwischen ist auch anerkannt, dass postsynaptisch wirkende Dopaminagonisten gegenüber L-DOPA geringer wirksam bei Freezing sind. So wurden in den Zulassungsstudien für Ropinirol und Pramipexol in den Agonistenarmen der Studien höhere Raten an Freezern gesehen (Rascol *et al.*, 2000; Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009).

Auch für Enzyminhibitoren wie COMT- und MAO-Inhibitoren, die die Verfügbarkeit von L-DOPA erhöhen, ist eine Wirkung auf Freezing berichtet, die am sinnvollsten mit dem dopaminergen Effekt zu erklären ist (Rascol *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2015).

Um die Komplexität des Zusammenhangs von Freezing mit dopaminergem Medikament zu verstehen, ist eine differenzierte Betrachtung der unterschiedlichen motorischen Zustände, wie sie von Marsden vorgeschlagen wurde, notwendig (Marsden and Parkes, 1976). Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von L-DOPA können Patienten im Verlauf Wirkungsfluktuationen erleben, die als ON bzw. OFF benannt sind. Patienten können folglich im ON oder im OFF Freezing erleben. Bei einem klassischen Patienten sind im ON Freezing Episoden seltener und weniger ausgeprägt, im OFF ist Freezing hingegen häufiger und schwerer (Schaafsma *et al.*, 2003). Im Verlauf der Parkinsonkrankheit ist die Zunahme dopa-insensitiver Symptome, eben z.B. das Freezing gegenüber dopa-sensitiven Symptomen zu beobachten (Steiger *et al.*, 1996). Freezing im OFF, das auf L-DOPA gut anspricht, bezeichnet man entsprechend als OFF-Freezing (Fahn, 1995). Freezing das, obwohl der Patient bereits gut auf L-DOPA anspricht, mit einer weiteren Erhöhung der L-DOPA behandelbar ist, wurde relatives ON-Freezing benannt (Giladi and Nieuwboer, 2008; Devos *et al.*, 2010). Schließlich ist bei manchen Patienten ein Freezing zu beobachten, dass der dopaminergen Therapie trotz. Dieses wäre folglich ein vollständiges ON-Freezing (Fahn, 1995).

Eine Rarität sind die sogenannten SUPRA-ON Freezer, die unter hohen L-DOPA Dosen erst Freezing als Nebenwirkung entwickeln und sich mit weiterer Dosissteigerung verschlechtern (Espay *et al.*, 2012).

- **Noradrenerges System**

Parkinsonpatienten verlieren neben dopaminergen Zellen in der Substantia nigra auch Neurone im noradrenergen Locus coeruleus (Zarow *et al.*, 2003). Tierexperimente verweisen auf eine mögliche Rolle dieses noradrenergen Zellverlustes für die Progression der axialen Parkinsonsymptome. Entsprechend wurde der Noradrenalinvorläufer L-Threo-DOPS auf seine Wirkung auf Freezing in zahlreichen offenen Studien untersucht (Narabayashi, 1986; Narabayashi *et al.*, 1987; Tohgi *et al.*, 1993). Es konnte aber nur ein unsystematischer Effekt beschrieben werden (Quinn *et al.*, 1984).

Auch Methylphenidat besitzt neben noradrenergen auch dopaminerge Wirkungen. Die Studienlage für dieses Medikament bei Freezing ist jedoch nicht eindeutig (Pollak *et al.*, 2007; Espay *et al.*, 2011; Moreau *et al.*, 2012; Devos *et al.*, 2013; Delval *et al.*, 2015). Lediglich in einer Studie an STN-stimulierten Patienten konnte ein positiver Effekt auf Freezing bei den stimulierten Patienten gezeigt werden (Moreau *et al.*, 2012).

- **Glutamaterges System**

Der Verlust an dopaminergem Stimulation führt zu Hyperaktivität im STN, dessen glutamaterge Zellen wiederum das GPi innervieren, das folglich ebenfalls enthemmt wird (Devos *et al.*, 2010). Über diesen Mechanismus wäre eine Wirkung glutamaterger Neurone auf den Gang vorstellbar. Die Datenlage ist dünn. Der NMDA Antagonist Amantadin hat zwar eine inzwischen gut nachgewiesene antidyskinetische Wirkung (Verhagen Metman *et al.*, 1998; Oertel *et al.*, 2017). Auf Freezing wirkt das Medikament höchstens indirekt (Baezner *et al.*, 2001). Eine retrospektive Analyse fand ein verzögertes Auftreten von FOG mit verlängerter Dauer von Amantadintherapie (Giladi, 2008).

- **Cholinerges System**

Das Gehirn wird durch zwei wesentliche cholinerge Projektionssysteme durchzogen. Der Nucleus basalis Meynert befindet sich in der Substantia nigra des basalen Vorderhirns und projiziert in den Kortex (Yarnall *et al.*, 2011). Der Nucleus pedunculopontinus (PPN) ist Teil des aufsteigenden retikulären Systems, seine Pars compacta beinhaltet cholinerge Neurone, die zum Thalamus sowie ins Striatum projizieren (Pahapill and Lozano, 2000).

Elektrophysiologische Studien legen nahe, dass der PPN zur Stabilisierung des Ganges beiträgt (Goetz *et al.*, 2016). Somit ist der PPN ein mögliches Target für eine Therapie des Freezing bei Patienten mit fortgeschrittener Neurodegeneration sowohl mit chronischer Elektrostimulation wie auch pharmakologisch. Tatsächlich konnten die tiefe Hirnstimulation und zentrale Cholinesteraseinhibitoren die Gangleistung in einzelnen Patienten signifikant verbessern (Yener *et al.*, 2005; Litvinenko *et al.*, 2008; Thevathasan *et al.*, 2011, 2012). Der klinische Nachweis eines Effektes auf Freezing durch randomisiert kontrollierte Studien ist ausstehend (Henderson *et al.*, 2016). Auf kognitive Endpunkte hin designte Studien zeigen bezüglich motorischer Endpunkte wie Stürze und UPDRS weder positive noch negative Effekte (Pagano *et al.*, 2015).

- **Serotonerges System**

Das Striatum erhält relevante serotonerge Zuflüsse aus den Raphékernen (Devos *et al.*, 2010). Serotonerge Autorezeptoren sind überwiegend auf GABAergen Neuronen exprimiert, die in die Nigra sowie das Pallidum projizieren. Es ist interessant, dass der Effekt serotonerger Substanzen auf den Gang und das Freezing im Wesentlichen unerforscht ist. Angesichts des häufigen Einsatzes von SSRI auch bei Parkinsonpatienten mit FOG kann eine klinisch relevante Wirkung auf FOG ausgeschlossen werden.

Synopsis Pharmakologie des Freezing

Dopaminerge Mechanismen erklären einen Großteil der klinisch beobachtbaren Effekte der auf Freezing wirkenden Medikamente, vor allem in den initialen Krankheitsstadien, in denen die Therapie mit L-DOPA OFF-Freezing deutlich vermindert und sogar verschwinden lässt. Da im Verlauf der Erkrankung weitere Transmittersysteme erfasst werden, die das Spektrum der Parkinsonstörung über die dopaminergen behandelbaren Symptome erweitert, treten zunehmend

therapieresistente Symptome wie das ON-Freezing in den Vordergrund. Da die verfügbaren cholinergen, serotonergen, noradrenergen oder glutamatergen Medikamente allerdings keinen systematischen klinisch relevanten Effekt auf ON-Freezing ausüben, ist davon auszugehen, dass diese Systeme nicht einzeln effektiv werden und eher eine modulierende denn eine kausale Funktion ausüben.

1.4.2 Neurophysiologie von Festination und Freezing

- **Hyposcaling und der sequence effect**

Eine grundlegende Veränderung des Ganges von Parkinsonpatienten ist die verkürzte Schrittlänge im Rahmen der hypokinetischen Bewegungsstörung, was im Englischen als *underscaling of movement* bezeichnet wird (Morris et al., 1994, 2001). Entscheidend bei Parkinsonpatienten ist, dass sie ihre Schrittlänge bei vorgegebener Schrittfrequenz nicht mit inneren Kontrollmechanismen modulieren können, dass aber externe Hinweisreize bzw. fixe Vorgaben dieses Defizit überwinden helfen (Morris et al., 2005). Entsprechend ist das fundamentale Problem des Parkinsonpatienten die Regulation der Schrittlänge, und die beobachtbare erhöhte Kadenz lediglich eine Kompensationsstrategie. Zusätzlich zeigen Parkinsonpatienten oft eine asymmetrische Gangleistung (Galna et al., 2015).

Bei Freezingpatienten ist zusätzlich die Schrittlänge sowohl bei Messungen auf dem Laufband (Nanhoe-Mahabier et al., 2011) wie beim selbstbestimmtem Gehen verkürzt (Nieuwboer et al., 2001; Chee et al., 2009). Die Ganggeschwindigkeit ist bei Freezern gegenüber Parkinsonpatienten ohne Freezing ebenso zusätzlich verlangsamt (Chee et al., 2009). Elektromyographische Arbeiten zeigten, dass vor Freezingepisoden Agonisten wie Antagonisten der Fusseshebung zu früh aktiviert werden, was zu einer fundamentalen Verkürzung des Gangzyklus führt und sich klinisch als Festination zeigt (Nieuwboer et al., 2004).

Parkinsonpatienten fällt es grundsätzlich schwer, vorgegebene große Schrittlängen beizubehalten. Im Gegensatz zu gesunden Kontrollen kommt es bei einer erhöhten Kadenz zu einem Zusammenbruch der Schrittlänge mit einer progressiven zunehmenden Verkürzung der Schrittlänge. Siehe auch Abbildung 4. Dieses Phänomen wurde von Iansek et al. mit dem Begriff des Sequenzeffekt (*sequence effect*) erklärt (Iansek et al., 2006). Dieser beruht darauf, dass sich die Bewegungsdefizite einer wiederholten Bewegung nicht nur aufsummieren, sondern progredient verstärken (Marsden, 1989). Entsprechend zeigt sich bei unterschiedlichen motorischen Tätigkeiten eine korrespondierende Pathologie: Beim Sprechen kommt es zu Palilalie (Fahn, 1995), bei Fingertapping zu Dekrement und Stopps (Vercruyssen et al., 2012, 2014), und beim Gang zu Festination und Freezing.

Experimentell ausgelöst werden kann der Sequenzeffekt durch eine vorgegebene Hypokinese, z.B. als erzwungene Schrittlängenverkürzung auf dem Laufband (Morris et al., 2005; Chee et al., 2009). Patienten, die nur mit 25% ihrer normalen Schrittlänge laufen dürfen, zeigten entsprechend vermehrt Festination und Freezingepisoden.

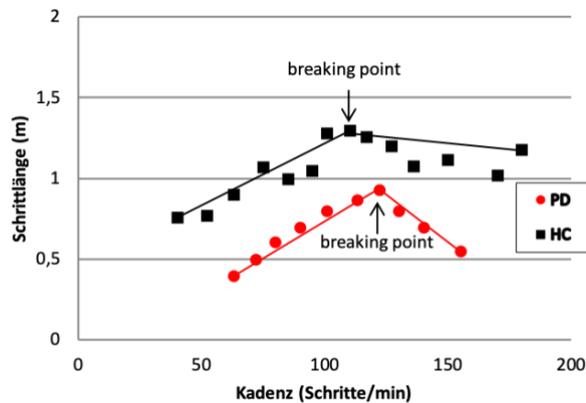


Abb. 4 Breaking point bei Gangbeschleunigung (adaptiert aus Morris et al., 1998)

Dass der Sequenzeffekt ein für das Freezing entscheidender Mechanismus ist, wurde mit weiteren Experimenten untermauert. In der Untersuchung der Effekte verschiedener Therapien auf die progrediente Verkürzung der Schritte zeigte sich, dass lediglich externe Hinweisreize den Sequenzeffekt effektiv verhindern können. Unter dopaminergischer Therapie oder bei verstärkter Aufmerksamkeit bleibt er erhalten. Hieraus schlussfolgern die Autoren, dass Freezing durch den Sequenzeffekt spezifisch charakterisiert sei. Dieser Aspekt ist der Grund, warum die Behandelbarkeit durch Cueing in die 2008er Definition aufgenommen wurde (Giladi and Nieuwboer, 2008).

- **Gangarrhythmie, Gangasymmetrie und bilaterale Dyskoordination**

Plotnik & Hausdorff entwickelten in einer Serie von Arbeiten eine konzeptionelle Vorstellung von Freezing, bei der die einzelnen Freezing-Episoden durch eine zugrunde liegende kontinuierliche Gangstörung bedingt sind. Sie konnten zeigen, dass Parkinsonpatienten mit Freezing gegenüber jenen ohne Freezing

- (1) einen weniger rhythmischen Gang haben (Plotnik and Hausdorff, 2008)
- (2) eine deutliche Gangasymmetrie zeigen (Plotnik et al., 2005) und
- (3) eine gestörte Koordination des alternierenden Gangmusters aufweisen (Plotnik et al., 2007, 2008)

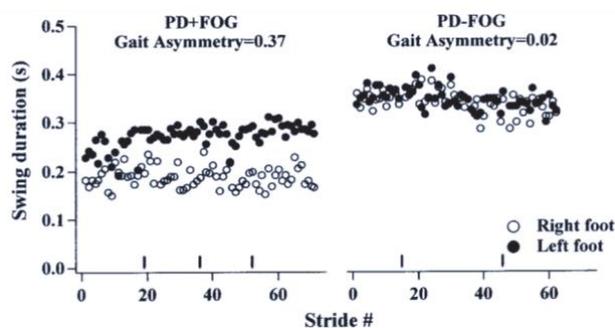


Abb. 5 Visualisierung der Gangasymmetrie bei Parkinsonpatienten mit Freezing (Plotnik et al., 2005)

Gangrhythmik wurde hierbei durch die Variabilität kinematischer Gangparameter, z.B. als Koeffizient der Schrittlängenvarianz (CV) beschrieben (Hausdorff *et al.*, 1998). Gesunde Kontrollen zeigten ein stabiles Gangmuster, während Parkinsonpatienten und vermehrt jene mit Freezing einen Verlust dieser Fähigkeit erlitten (Hausdorff *et al.*, 2003; Baltadjieva *et al.*, 2006).

Im klinischen Alltag beobachtet man Freezing oft in der Startsituation oder bei Drehungen (Schaafsma *et al.*, 2003). Beide Bedingungen eint, dass sie eine hochgradig asymmetrische Gangsituation darstellen. Während stabiles Gehen durch spiegelsymmetrische Bewegungen beider Beine charakterisiert ist, sind beim Starten und bei Drehungen die Beine mit unterschiedlichen Aufgaben beschäftigt: Während eines Raums gewinnen muss und eine Schrittbewegung vollzieht, stabilisiert das andere die Gewichtsverlagerung, der sog. antizipatorischen Haltungsanpassung. Generell kann man sagen, dass solche asymmetrischen Aufgaben einen höheren Grad an bilateraler Koordination erfordern, der von Patienten mit Freezing schlechter geleistet wird (Plotnik *et al.*, 2008). Gangasymmetrie lässt sich metrisch als Vergleich der Schwungphasen des Gangzyklus beschreiben, die bilaterale Gangkoordination als Phasen-Koordinierungs-Index (Plotnik and Hausdorff, 2008) . Interessanterweise führt eine willkürliche Verringerung der Schrittlänge auch zu einer vermehrten Asymmetrie des Ganges (Danoudis *et al.*, 2012).

Diese Betrachtungen sind nicht nur theoretisch interessant. Fasano *et al.* konnten mit diesem Wissen therapierelevante Ansätze generieren. Mit seitendifferenzierter Modulation der STN Elektrostimulation lässt sich bei Patienten mit Freezing die Gangasymmetrie mindern, wodurch in Einzelfällen das Freezing gebessert wurde (Fasano *et al.*, 2011).

- **Störung antizipatorischer Anpassungsreaktionen**

Jacobs *et al.* untersuchten Haltungsreaktionen bei zehn Freezern in Vorbereitung eines Schrittes, die sog. *anticipatory postural adjustments* (APA) (Jacobs *et al.*, 2009). APAs sind unbewusste Ausgleichsreaktionen, bei denen sich unter der Sohle des Schwungbeines Druck aufbaut, um den Körperschwerpunkt über das Standbein zu verlagern. Sie können in antero-posteriorer und in medio-lateraler Richtung bestimmt werden. Sie fanden, dass die Parkinsonpatienten multiple alternierende APA bei verzögerter oder unzureichender Schrittmittierung erzeugten. Diese multiplen APAs hatten eine regelrechte Latenz und waren im Vergleich zu den Kontrollen tendenziell höheramplitudig. Klinisch waren die Beobachtungen mit oszillatorischen Bewegungen, ähnlich *trembling-in-place*, assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass Freezing daher mit einer gestörten Kopplung der APAs mit der Schrittmittierung verbunden sein muss. Die Arbeitsgruppe zeigte in einer weiteren Arbeit, dass Parkinsonpatienten bei kompensatorischen Vorwärtsschritten unabhängig von Freezing verlängerte und variabelere APAs hatten (King *et al.*, 2010).

Hierzu passend berichteten Okada *et al.*, dass Freezer bei den ersten drei Schritten mit dem Druckzentrum zur Mitte abweichen, und dass diese Abweichung mit der subjektiven Schwere des Startfreezing korreliert. Sie folgerten, dass Freezing als Folge einer gestörten Gewichtsverlagerung entsteht (Okada *et al.*, 2011a, b).

Plate et al. aus unserer Arbeitsgruppe untersuchten ein Paradigma der APAs mit einfacher Aufgabenstellung (*single task*) in einer Kohorte mit 16 Freezern und 10 Nicht-Freezern sowie 60 gesunden Kontrollen. Die Autorin konnte keine analoge Störung der APAs nachweisen (Plate et al., 2016). Allerdings ist die Studie mit 10 Freezingpatienten womöglich zu gering gepowert, da sich eine Tendenz für eine Reduktion bei den medio-lateralen APAs zeigte.

Schlenstedt et al. berichteten Ergebnisse eines ähnlichen Paradigmas aber mit single- und dual-task Aufgabenstellung bei 33 Freezern und 30 Nicht-Freezern. Anscheinend übt die Untersuchungsbedingung Einfluß auf den Nachweis der APAs aus, die zudem nach Richtung - antero-posterior oder medio-lateral - differenziert werden müssen. So konnten Schlenstedt et al für die medio-laterale APAs bei dual-task Aufgabenstellung signifikante Unterschiede nachweisen, die mit der Selbstauskunft der Patienten über Freezing korrelieren, und die die Autoren als Kompensationsstrategie diskutieren (Schlenstedt et al., 2017). Beide Arbeiten finden im Übrigen keinen Unterschied in der Anzahl der APAs. Interessanterweise wurden die Parameter dieser Studie nicht durch den Medikamentenstatus (ON vs OFF) modifiziert, was dafür sprechen könnte, dass dieser Mechanismus eher das DOPA-insensitive ON-Freezing betreffen könnte.

Synopsis Neurophysiologie des Gehens

Die Neurophysiologie des Freezings wurde mit zahlreichen Methoden umfangreich beschrieben. Zusätzlich zur Parkinsongangstörung zeigen Patienten mit Freezing eine noch stärker reduzierte Schrittlänge und einen noch stärker verlangsamten Gang. Das Gehen ist noch asymmetrischer, noch variabler und noch schlechter bilateral koordiniert. Intrinsisch angelegt und spezifisch für Parkinsonpatienten ist der Sequenzeffekt, eine experimentell nachweisbare Beobachtung, dass eine Sequenz von motorischen Programmen zunehmend amplitudenreduziert durchgeführt wird (Dekrement!) bis die Bewegung zu einem Stop kommt. Die Daten zu den antizipatorischen Anpassungsreaktionen scheinen sich dahingehend zu konsolidieren, dass die reduzierte Gewichtsverlagerung in der Startbedingung weniger die Ursache, sondern womöglich eine Kompensationsstrategie bei Patienten mit Freezing darstellt.

1.4.3 Neuropsychologisch-behaviorale Konzepte

- **Studien zu Hinweisreizen (engl. cue, cueing)**

Grundsätzlich muss zwischen einmalig angebotenen (engl. *one-off*) Cues und kontinuierlichem Cueing unterschieden werden. In dieser Arbeit werden wir den Begriff im Singular - Cue - für den einmalig dargebotenen Hinweisreiz und das Gerundiv - Cueing - für die kontinuierliche Darbietung von Hinweisreizen verwenden.

Die Überwindung einer Freezingepisode durch einen Cue oder mittels Cueing ist eine der charakterisierenden Eigenschaften von Freezing (Giladi and Nieuwboer, 2008). Alexander R. Luria beschrieb einen Patienten, der problemlos Treppen steigen konnte, aber auf ebener Fläche nicht vom Fleck kam (Luria, 1976). James Purdon Martin erkannte, dass visuelle Stimuli den Gang von Parkinsonpatienten verbessern konnte (Martin, 1967). Auch andere sensorische Modalitäten

können als Cueing-Signal genutzt werden, um Gangleistungen bei Parkinsonpatienten zu verbessern, beispielsweise rhythmisch akustische Stimulation (RAS), somatosensorische taktile Reize, Aufmerksamkeit oder Kombinationen dieser Modalitäten (Baker et al., 2007; Nieuwboer, 2008).

Alice Nieuwboer schlug vor, die Wirkung der Cueing-Modalität mit einer Differenzierung der motorischen Defizite bei Patienten mit Freezing zu erklären. Das Defizit der Bewegungsamplituden im Sinne fehlender Amplitudenerzeugung und/oder -erhaltes (*hyposcaling*) liesse sich demnach eher über visuelle Cues beeinflussen. Das Rhythmusdefizit im Sinne von Verlust von Stabilität, deutlicherer Asymmetrie bzw. höherem Koordinationsverlust bilateraler Bewegungen hingegen eher über akustische Cues (Nieuwboer, 2008). Neben der Cueing-Modalität sind im jeweiligen Kontext auch die spezifischen Informationen des gewählten Cues zu berücksichtigen, die sog. *cue parameter*.

Cunnington et al. untersuchten elektrophysiologisch die Beteiligung der SMA bei Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen für sequentielle gecueete und ungecueete Bewegungen (Cunnington et al., 1995). Während bei den gesunden Kontrollen die SMA sowohl bei intrinsisch wie extrinsisch determinierten (cued) Bewegungen beteiligt war, war bei Parkinsonpatienten die SMA ausschließlich bei intrinsischen Bewegungen involviert. Hieraus ist zu folgern, dass bei den Parkinsonpatienten der vorhandene aber wohl defiziente Pathway für intrinsisch kontrollierte Bewegung von den Basalganglien zur SMA bei extern getriggerten Bewegungen umgangen werden kann. Dieser alternative Pfad wäre ein mögliches Korrelat, um die Wirksamkeit von Cueing zu erklären.

Ähnlich beschrieb Hallett Freezing als ein Ergebnis zahlreicher fundamentaler Probleme (Hallett, 2008). Die postulierte Fehlfunktion der Basalganglien stört insbesondere Automatizität von Bewegung und verstärkt die Bedeutung willkürlicher motorischer Funktion. Dies ginge mit einer Verringerung der Bedeutung intrinsischer Treiber, ein wesentlicher Aspekt von Freezing, und einer Stärkung der Bedeutung extrinsischer und sensorischer Treiber einher (Jahanshahi et al., 1995). Die meist cortical abgelegten Funktionen dieser sensorischen Mechanismen könnten zwar selber wiederum Freezing befördern, aber eben auch verhindern, bzw. umgehen. In Analogie zur Problemstellung des Set-Shifting bestünde bei Freezing eine Störung der Regulation von internen vs. externen Faktoren sowie von unterschiedlichen externen Faktoren. Cueing würde so verständlich als adäquater externer Reiz, um Motorik in einem defizienten System über noch funktionstüchtige Mechanismen anzutreiben.

Die zu Therapie des Freezing mittels Cues/Cueing vom Autor publizierte Studie wird weiter unten vorgestellt werden. Siehe hierzu Kapitel 1.6.3 Behaviorale Ansätze.

- **Studien zu Doppelaufgaben (engl. *dual-tasking*)**

„*Stops-walking when talking*“ ist die klassische Beschreibung einer Doppelaufgabe (dual-task) (Lundin-Olsson et al., 1997). Die Autoren dieser Beobachtung erkannten, dass die Unfähigkeit beim Gehen sich zu unterhalten mit Stürzen korrelierte. Interessanterweise konnte eine Studie bei Parkinsonpatienten eine Vorhersagbarkeit für Stürze anhand dieses Paradigmas nicht

reproduzieren (Bloem et al., 2000). Davon unabhängig ist das Konzept der dual-task hervorragend beforscht.

In einer kleinen Kohorte von 20 Parkinsonpatienten und 10 gesunden Kontrollen hatten Rochester et al. den Effekt von vier Aufgabenstellungen (Gehen, motorische Zusatzaufgabe, kognitive Zusatzaufgabe, multiple Aufgabe) auf Gangparameter untersucht (Rochester et al., 2004). Abgesehen davon, dass Parkinsonpatienten langsamer und mit kleineren Schritten gingen, reduzierte die dual-task (COG, MULTI) diese beiden Parameter zusätzlich. Weiterhin zeigten die Autoren, dass Fatigue, Depressivität und Kognitionseinbussen die Ganggeschwindigkeit mitbestimmen.

Spildooren et al. wandten sich dem Zusammenhang von Freezing und dual-task zu. In einer Studie an 28 Parkinsonpatienten zeigten sie, dass die Patienten mit Freezing für Drehungen mehr Schritte benötigen und langsamer waren, insbesondere wenn sie eine dual-task bewältigen sollten (Spildooren et al., 2010). Die zusätzliche Aufgabe war eine Farbklassifikationsaufgabe, die skalierbar war, ohne die Schwierigkeit zu erhöhen (Canning et al., 2006). Die Patienten wurden im OFF untersucht und sollten 180° sowie 360° Drehungen durchführen. In den Drehungen hatten die Freezer im Gegensatz zu den Nicht-Freezern eine erhöhte Kadenz. 360° Drehungen in Kombination mit der dual-task erwies sich als stärkster Auslöser für Freezing. Dabei opferten die Freezer ihre Gangleistung in der dual-task sogar beim eigentlich unproblematischen Geradeausgehen. Diesen letzten Aspekt erklären Spildooren et al. in Anlehnung an ein jüngst vorgestelltes Konzept mit einer verschobenen Priorisierung der motorischen Aufgaben. Bloem et al. hatten eine mögliche Erklärung des Verhaltens in anfordernden Situationen beschrieben - die sog. *posture-second Strategie*. Während Gesunde im Sinne einer *Posture-First-Strategie* handeln und die Performanz der Zweitaufgabe für den Erhalt von Gang- und Haltungsleistungen opfern, scheinen Parkinsonpatienten bei dieser Abwägung eher dazu zu neigen, die Aufmerksamkeit eben nicht zu Gunsten der Gangaufgabe zu verschieben (Bloem et al., 2006). Entsprechend dieses Konzeptes waren die Freezer bereit, ihre Gangleistung zu "opfern", die kognitive dual-task wurde tendenziell geschont. Die Nicht-Freezer hingegen reduzierten eher die dual-task Leistung und erhielten sich so die Gangleistung.

Grundsätzlich zeigen diese Ergebnisse auch auf, dass Kompensationsmechanismen zur Beherrschung von motorischen Defiziten als Erklärung der Beobachtungen herangezogen werden müssen.

- **Studien zum Bezug von Freezing zu kognitiven Störungen**

Die DATATOP-Kohorte (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*) lieferte Hinweise darauf, dass Freezing eher mit axialen Symptomen wie Gang- und Haltungsstörung, Sprachstörung sowie Depressivität und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert sein könnte als mit Rigor und Bradykinese (Giladi et al., 2001a).

Als erste Arbeitsgruppe schlugen daher Giladi und Haussdorf ein konzeptionelles Modell vor, um mentale Faktoren und Freezing zu verknüpfen. Darin wird der kognitiven Störung ein wichtiger Platz eingeräumt, insbesondere im Zusammenhang mit Doppelaufgaben. Aber auch Depressivität

und Angst gehen bereits in die Konzeption ein (Giladi and Hausdorff, 2006).

Amboni et al. untersuchten den Zusammenhang von Freezing und kognitiver-exekutiver Störungen näher, indem sie zwei Parkinsonkohorten, die sich bezüglich Krankheitsschwere und Dauer nicht unterschieden, verglichen (Amboni et al., 2008). Sie fanden heraus, dass Patienten mit Freezing in den Tests der Exekutivleistungen schlechter abschnitten als jene ohne Freezing. Interessanterweise war in der untersuchten Kohorte zwei Jahre später das Freezing der stärkste Prädiktor für das Vorliegen einer klinisch relevanten dementiellen Entwicklung (Amboni et al., 2010). Als topologisch relevante Struktur wurden fronto-basalganglionäre Schleifen vorgeschlagen, die bei der Initiierung und Aufrechterhaltung des Gangs, aber auch in der exekutiven Kontrolle von Handlungen involviert sind, beispielsweise für die Inhibition unerwünschter Antworten auf kognitive, limbisch-affektive oder sensomotorische Informationen (Aron and Poldrack, 2006; Almeida et al., 2007; Lebold and Almeida, 2010, Ehgoetz Martens et al., 2018e)(Helmich et al., 2009; Shine et al., 2013).

Ein vorstellbarer Mechanismus wäre, dass unter Stressbedingungen die Auswahl einer günstigen motorischen Antwort bei Patienten mit Freezing erschwert ist. Dies würde einem Modell einer Freezingepisode entsprechen, bei der komplementäre und kompetitive (motorisch, kognitiv, limbisch) fronto-striale Bahnen um die lokomotorische Achse konkurrieren (Lewis and Barker, 2009). Aufmerksamkeits-erfordernde Aufgabenwechsel könnten hiernach aufgrund der Interferenz dieser Systeme bei striatal dopamindefizienten Parkinsonpatienten zu Episoden mit exzessiver Aktivierung der Ausgangskerngebiete der Basalganglien, also der SNr, bzw. des GPi, führen. Diese wiederum wären ein Korrelat für Freezingepisodes (Lewis and Barker, 2009).

Dieser Fragestellung ging Naismith et al. nach, indem sie 31 Freezer einer Batterie von Tests der Exekutivleistung unterzogen (Naismith et al., 2010). Die Autoren zeigten, dass Freezing im Abbild des FOG-Q - bekanntermaßen - mit dem Krankheitsstadium und - neu - mit den Trail-Making-Tests TMT-A, aber besonders TMT-B korrelierte ($r=0,73$, $p<0,001$). Es bestand hingegen keine Korrelation mit anderen exekutiven Leistungen. Dieses Ergebnis hatte auch in statistischen Modellen Bestand, die auf Depressivität, Krankheitsdauer und visuo-motorische Geschwindigkeit kontrollierten.

Smulders et al. untersuchten die Besonderheit des TMT-B mit einem neuen Paradigma, das Aufgabenwechsel (*engl. task switching, syn. set shifting*) betrachtete, bei Patienten mit Freezing erneut (Smulders et al., 2015). Unter *task switching* versteht man eine Exekutivfunktion des Gehirns, die uns befähigt, einer automatisiert durchgeführten Aufgabe unbewusst Aufmerksamkeit zu nehmen und einer neuen Aufgabe zu zuweisen. *Task switching* ist eine Voraussetzung, um schnell zwischen Situationen zu wechseln und auf neue Anforderungen zu adaptieren. In ihrem Experiment ließen Smulders et al. Parkinsonpatienten und gesunde Kontrollen eine Schrittserie mit Vorwärts und Rückwärtsschritten durchführen. Es zeigte sich, dass die Parkinsonpatienten grundsätzlich längere Reaktionszeiten für die Aufgabenwechsel benötigten. Die Freezer hatten zudem ein spezifisches Defizit bei motorischen Aufgabenwechseln, wobei sich die Nicht-Freezer nicht von den Gesunden unterschieden. Gleichzeitig war das

kognitive Set-Shifting nicht beeinträchtigt.

Ein weiterer Aspekt zum Zusammenhang von Freezing mit den Exekutivleistungen wurde von Vandenbossche et al. bearbeitet (Vandenbossche et al., 2011, 2012). Die AG untersuchte insbesondere Aufmerksamkeit und Konfliktlösung. Im Ergebnis zeigte sich eine spezifische Störung der Freezing im exekutiven Kontrollnetzwerk für Konfliktlösungen (Hemmung ungewollter Antworten und gestörte Antwortwahl), wobei sich Orientierungs- und Aufmerksamkeitsleistung nicht von den Nicht-Freezern unterschieden. Andere Aspekte der Exekutivleistung wie abstraktes Problemlösen und mentale Flexibilität waren nicht beeinträchtigt. Die dopaminerge Therapie konnte die Störung der Konfliktlösungsproblematik nicht beeinflussen, wohl aber wurden hiermit die Orientierungsfunktionen unabhängig vom Freezingstatus gebessert.

Eine zweite Arbeit betrachtete das Lernen von motorischen Sequenzen, da sich die gestörte Antwortwahl bei den Freezern als auffällig gezeigt hatte (Heremans et al., 2013). Hierzu untersuchten die Autoren Freezer und Nicht-Freezer in einer seriellen Reaktionszeitaufgabe unter single-task und dual-task Bedingungen. Die Verlängerung der Reaktionszeit bei randomisiert dargebotenen gegenüber strukturiert sequentiell dargebotenen Reizen wurde als Maß impliziten Lernens genutzt und mit klinischen Tests der Exekutivfunktionen verglichen. Während gesunde Kontrollen und Nicht-Freezer klare Lernfortschritte erzielten, erreichten die Freezer nur bei single-task Aufgaben Lernerfolge und nicht bei dual-task Aufgabenstellungen. Letztere Leistung war wiederum mit Freezing korreliert, so dass die Autoren schließen, dass Freezer eine spezifische Störung beim Erlernen von motorischer Automtizität - implizites Lernen - aufweisen. Diese Störung wird durch dual-task Aufgabenstellung verstärkt, da die neuronalen Reserven zusätzlich beladen werden. Als therapeutische Konsequenz fordern die Autoren, dass jedes motorische Training bei Freezern intensiv Automtizität fördern sollte, um das Arbeitsgedächtnis zu entlasten.

Synopsis kognitive Störungen bei Freezing

Die vorliegenden Arbeiten zu kognitiven Störungen bei Freezing zeigen eine Beteiligung von Exekutivleistungen. Allerdings sind nicht sämtliche Aspekte der Exekutivfunktionen für Freezing relevant. Eher liegt eine spezifische Störung vor, die insbesondere Konfliktlösung und Set-Shifting (Aufgabenwechsel) umfasst. Peterson et al. haben dies in einer übersichtlichen Grafik zusammengestellt.

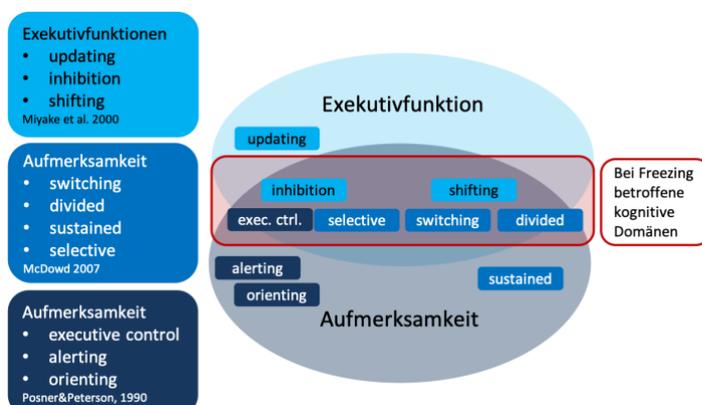


Abb. 6 Kognitive Störungsdynamik bei Patienten mit Freezing
nach (Posner and Petersen, 1990; Miyake et al., 2000; McDowd, 2007; Peterson et al., 2016)

- **Studien zu sensorischen Faktoren und Raumperzeption**

Lee et al. untersuchten zeitliche Diskriminationsschwellen bei Parkinsonpatienten mit OFF-Freezing (Lee et al., 2005). Die zeitliche Diskriminationsschwelle ist die Zeitdauer, mit der zwei konsekutive kutane Reize noch als getrennt wahrgenommen werden können. Sie stellten fest, dass die Freezer signifikant schlechter diskriminieren konnten als die nicht von Freezing betroffenen Patienten, und dass dieser Verlust mit der selbst-reportierten Freezingschwere korrelierte ($r=0,59$). Die Autoren spekulierten, dass die Verarbeitung sensorischer Informationen bei Freezern gestört sein muss.

Almeida et al. stellten ein Paradigma vor, bei dem sie den Gang von Parkinsonpatienten mit und ohne Freezing erfassten, bevor diese eine Türöffnung variabler Größe durchschreiten sollten (Almeida and Bhatt, 2012). Die Studie wurde im ON durchgeführt, daher erklärt sie Mechanismen für doparesistentes ON-Freezing. Sie stellten fest, dass nur die Patienten mit Freezing die Schrittlänge von der Türgröße variierten. Zusätzlich fanden sie in dieser Gruppe eine vergrößerte Variabilität von Schrittlänge und Schrittzahl, die mit einer Verkleinerung der Türgröße überproportional zunahm. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit Freezing der drohende enge Raum einen tiefgreifenden Effekt auf den Gang ausübt, und dass daher ein veränderter perzeptiver Mechanismus am Werk sein muss, der zu den beobachteten Veränderungen führe. Da sich die Veränderungen schon vor dem eigentlichen Durchschreiten beobachten ließen, war von einer Gleichzeitigkeit der perzeptiven Störung mit der Gangsteuerung auszugehen. Die Autoren schlugen daher vor, dass die Wahrnehmungsstörung Freezing bewirken kann.

Ehgoetz Martens et al. zeigten, dass Parkinsonpatienten die Höhe von Schritthindernissen überschätzen und stärker als Gesunde von visuellen Informationen abhängig waren, um gleichmäßig über Hindernisse zu steigen (Martens and Almeida, 2012). Dieses sensorische Defizit setzt die Parkinsonpatienten wohl einem grundsätzlichen Risiko für Stürze aus, insbesondere wenn die visuelle Führung fehlt. In einer weiteren Studie beschrieben die Autoren ein spezifisches Wahrnehmungs-defizit von Parkinsonpatienten bei aktivem Gehen, dergestalt, dass gehende Patienten die Distanz zu einem Zielobjekt schlechter als die Kontrollpersonen abschätzen konnten. Dieses Defizit ließ sich nicht durch dopaminerge Therapie bessern (Ehgoetz Martens et al., 2013b).

Dass solche sensorischen Defizite auch bei Freezing relevant werden, konnte die Gruppe nachweisen, indem Patienten mit und ohne Freezing in vollständiger Dunkelheit bzw. mit beleuchteten Extremitäten auf bzw. von einem dunklen oder erleuchteten Türrahmen zu bzw. fort gehen sollten (Keijsers et al., 2005, Ehgoetz Martens et al., 2013a). Freezing wurde dabei als Episodenzahl und *time-spent-frozen* erfasst. Es zeigte sich, dass Freezer beim auf die Tür zugehen vermehrt Freezing erleiden, am meisten in vollständiger Dunkelheit, weniger bei erleuchtetem Türrahmen und am geringsten, wenn Türrahmen und Körper erleuchtet wurden. Diese Beobachtung stützt die Theorie, dass Parkinsonpatienten ohne visuelle Information den extrapersonalen oder Selbst-zentrierten Raum schlechter erzeugen können, wodurch vermehrt Freezing-Episoden getriggert werden. Eine weitere Arbeit legt nahe, dass die Lateralität der Parkinsonsymptome auf Freezing Einfluß nehmen könnte. Freezingpatienten sollten hierzu bei

Licht (optischer Fluß, *optic flow*) bzw. in Dunkelheit (kein *optic flow*) einen Türrahmen durchschreiten. Da linksbetroffene Parkinsonpatienten deutlich vermehrt in der *optic flow* Bedingung Freezing-Episoden erlitten, nehmen die Autoren eine Lateralisation dieser Störung an (Ehgoetz Martens *et al.*, 2013a).

Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Studien zahlreiche Hinweise, dass eine fehlerhafte Wahrnehmung des extrapersonalen Raums sowie Defizite in der Integration von sensomotorischen Informationen zu Freezing beitragen.

- **Studien zu Angst**

Emotionen wie Stress, Angst und Panik, sowie Fatigue, Depression und kognitiv herausfordernde Situationen können Freezing begünstigen oder provozieren (Rahman *et al.*, 2008b). Angst-Skalen zeigen bei Freezing Patienten erhöhte Werte: 62% der Patienten mit Freezing und nur 18% der Patienten ohne Freezing sind mäßig bis ausgeprägt ängstlich. Auch Panikattacken treten bei Patienten mit Freezing mit 32% betroffenen signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne Freezing (8%).

In Arbeiten im dunklen Raum zeigte sich, dass Angst starken Einfluss auf Freezing nimmt. Eben jene Trigger wie räumliche Enge, zeitliche Einschränkung oder Dunkelheit eint ja, dass sie Angst auslösen können (Ehgoetz Martens *et al.*, 2013a). Parkinsonpatienten, die in einem virtual reality Setting über eine Planke über festem Boden oder einem virtuellen Abgrund laufen, erleben über dem Abgrund deutlich mehr Freezing, akzentuiert im OFF. Die Autoren konkludierten, dass Angst ein starker Prädiktor für Freezing sein kann (Ehgoetz Martens *et al.*, 2014).

Die Dopa-Sensitivität dieses durch Angst ausgelösten Freezing wurde in einer Folgestudie näher charakterisiert (Ehgoetz Martens *et al.*, 2015a). Mit dem methodisch ähnlichen Aufbau wiesen die Autoren nach, dass Angst mit der Informationsverarbeitung interagiert, dergestalt, dass in einer Angst besetzten Situation, hier die Planke über dem Abgrund, die visuelle Information nicht für eine Stabilisierung des Ganges herangezogen werden kann. Damit verbraucht Angst gemeinsam genutzte durch Dopamin unterhaltene Gangressourcen.

Synopsis Freezing und Angst

Angst ist ein relevanter Mechanismus zur Erklärung von Freezing, der auf limbische Strukturen bei der Erzeugung von Freezing verweist. Freezer sind ängstlicher als Nicht-Freezer, und erleiden durch Angst mehr Freezing - ein Teufelskreis.

1.4.4 Ergebnisse bildgebender Verfahren

Der Einsatz bildgebender Verfahren hat das Verständnis für Freezing auf vielfältige Art befördert. Anatomische, funktionelle und diffusionsgewichtete Magnet-resonanztomographie (MRT, fMRT, DWI), Positronemissionstomographie (PET) oder Single Photon Emissionstomographie (SPECT) erlauben die Lokalisation und Benennung morphologischer und funktioneller Veränderungen über eine direkte Visualisierung des Gewebes (MRT,DWI) bzw. über die Darstellung der

neurovaskulären Kopplung in bestimmten Aufgabenstellungen (task-related fMRT) mittels der BOLD Signaländerungen (*engl. blood oxygen level dependent*). Nuklearmedizinische Verfahren tragen zusätzlich Wissen über Veränderungen von Transmittersystemen und weiteren pathophysiologischen Aspekten wie Proteinablagerungen bei, sind aber in ihrer lokalisatorischen Präzision begrenzt.

Für das Studium von Freezing wurden zahlreiche Variationen von Imaging-Protokollen eingesetzt (Fasano *et al.*, 2015): (i) die Untersuchung in Ruhebedingung mit sämtlichen Bildgebungsmodalitäten wurde insbesondere für den Vergleich von Patienten mit und ohne Freezing eingesetzt. Nachteilig ist, dass grundsätzlich korrelative und keine kausalen Beziehungen erkannt werden; (ii) die wiederholte Untersuchung nach längerem Gehen mittels SPECT/Tracer mit langer Halbwertszeit (HWZ) bzw. Verdrängungs-PET. Dieses Protokoll dient zur Beschreibung der Strukturen, die für Gehen und Gangerhaltung notwendig sind; (iii) die Untersuchung nach Intervention mit PET/Tracer mit kurzer HWZ, die den Effekt externer Einflußgrößen, z.B. Cueing oder DBS, auf Gehen darstellen; (iv) die Untersuchung von Surrogat-Gehen mit Trittaparat im Scanner mittels PET/kurzer HWZ, Resting-state fMRT oder Aufgaben-spezifischem fMRT. Hierbei werden allerdings nicht die Gleichgewichtsfunktion des Ganges abgebildet; (v) die Untersuchung des vorgestellten Gehens mit PET/kurzer HWZ, das Programmierung und Planung des Gehens darstellen soll.

Folgende wesentliche Erkenntnisse zu hirmorphologischen Veränderungen der grauen und weißen Substanz, zu funktionellen Veränderungen im Resting-State sowie bei Aufgabenstellungen und zu nuklearmedizinische Studien lassen sich subsumieren. Für die umfangreiche Literatur zu diesem Thema darf auf die o.g. Übersichtsarbeit von Fasano *et al.* verwiesen werden.

- **Hirmorphologische Veränderungen der grauen Substanz**

Zusammenfassend zeigt sich kein einheitliches Muster, das eine einfache Erklärung des Freezing über Veränderung der GM bietet. Auffällig erscheint aber die Beteiligung von Strukturen, die für kognitive Funktionen beispielsweise zur räumlich visuellen Prozessierung relevant sind, sowie der linken Hirnhälfte.

- **Hirmorphologische Veränderungen der weißen Substanz**

Die Datenlage zu spezifischen WM Veränderungen bei Parkinsonpatienten mit Freezing ist spärlich, und weist am ehesten auf Veränderungen der Konnektivität des PPN zu Cerebellum und Cortex hin. Hinsichtlich unspezifischer WM Veränderungen läßt sich kein linearer Zusammenhang zwischen WMH Last und Gangstörung beweisen, obgleich unspezifische WM Krankheiten wie die SVE oder der NPH unzweifelhaft mit Freezing einhergehen. Anscheinend müssen spezifische Areale der WM läsionell betroffen sein, damit es zu Freezing kommt.

- **fMRT - Aufgabenspezifische Studien**

Zusammenfassend zeigt sich ein Muster, bei dem in der Freezing-Episode sowohl mit vermehrter wie mit verminderter neurovaskulärer Kopplung einhergehen. Aktiviert werden anscheinend frontoparietale Regionen, die mit Aufmerksamkeit und visuo-perzeptiven Aufgaben betraut sind.

Vermindert sind basalganglionäre Strukturen, wobei nicht klar ist, ob diese Verminderung ein primärer oder ein sekundärer Effekt ist.

- **MRT - resting state Konnektivität und *lesion network mapping***

Es zeigen sich zahlreiche Hinweise für eine Netzwerkstörung mit Einbeziehung des Exekutiv-Aufmerksamkeits-Netzwerkes sowie des Basalganglien-Netzwerkes. Freezing entsteht modellhaft als Zusammenbruch von überregional verteilter cerebraler Aktivität. Die überzeugendsten Daten liefern Shine et al., die zeigen, wie in der Freezingepisode die Konnektion von kognitivem Kontrollnetzwerk und Basalganglien-Netzwerk unterbrochen ist. Auch scheint der cerebellären locomotor region eine wichtige Rolle bei Freezing zuzukommen.

- **PET und SPECT**

Ältere Arbeiten weisen die bekannten Strukturen, die für einen funktionierenden Gang notwendig sind, als gestört bei Freezern nach, insbesondere mediale frontale und orbitofrontale Areale sowie cerebelläre Regionen. Die Pathophysiologie des Freezing scheint kontext-abhängig multiple Ebenen der lokomotorischen Achse zu betreffen. Neuere Arbeiten zeigen die Relevanz nicht-dopaminergere Systeme für die Entstehung von Freezingepisoden.

1.4.5 Freezing bei Parkinsonismus

Freezing ist ein für Synukleinopathien wie das idiopathische Parkinsonsyndrom und die Multi-System-Atrophie (MSA) typische Störung, kann aber auch bei zahlreichen weiteren Krankheitsentitäten wie beispielsweise Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP), vaskuläres Parkinsonsyndrom (VG) oder bei Normaldruckhydrozephalus (NPH) beobachtet werden (Giladi, 2001; Giladi et al., 2007; Factor, 2008).

In ihrer Übersichtsarbeit über die Systematik der Gangstörungen bei älteren Menschen zählen Nutt, Marsden und Thompson die Ganginitiierungsstörung (*engl. gait ignition failure*), in die auch das Freezing fällt, zu den *higher-level gait disorders* (Nutt et al., 1993).

This gait pattern is characterized by marked difficulty with initiating gait (start hesitation) and maintaining locomotion (turn hesitation, freezing) in the absence of impairment of equilibrium, cognition, limb praxis, or parkinsonism.

Die Autoren inkludieren in ihren Begriff "*gait ignition failure*" die verschiedenen Phänomenologien wie die Starthemmung (*start hesitation*), die Drehhemmung (*turn hesitation*) sowie Freezing, und bezeugen damit die konzeptionelle Ähnlichkeit.

- **PPFG und PAFG**

Anfang der 90er Jahre wurde von mehreren Autoren ein Krankheitsbild beschrieben, das lediglich ein Gangfreezing ohne weitere typische Parkinsonphänomene aufwies, das *primary progressive*

freezing of gait (PPFG) (Achiron *et al.*, 1993) und die *pure akinesia with freezing of gait* (PAFG) (Atchison *et al.*, 1993) Die sechs diskutierten Patienten mit PAFG wiesen eine normale Körperhaltung auf, zeigten kein Hinweis für das Vorliegen kognitiver Störungen und hatten phänomenologisch keinen festinierenden Gang (Atchison *et al.*, 1993). Tatsächlich hatten Imai und Narabayashi bereits 1974 vier Patienten mit „pure akinesia“ in einer japanischen Veröffentlichung beschrieben (zitiert aus (Narabayashi, 1980)).

Giladi *et al.* fassten die neurodegenerativen atypischen Freezer noch in eine Kategorie zusammen (Giladi *et al.*, 1997). Inzwischen werden PPFG und PAGF differenziert (Coria and Cozar-Santiago, 2008). Letztere sollen ein dopaminerges Defizit besitzen und wurden daher als Variante einer Tauopathie im Sinne einer progressiven supranukleären Paralyse (PSP) konzipiert (Compta *et al.*, 2007). PAFG Patienten können eine Mikrographie und auch Hypophonie aufweisen. Sie habe hypometabole Basalganglien und ein hypometaboles Mittelhirn (Yener *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2009). Eine neuere Arbeit aus den USA beschreiben in retrospektiven Analyse 30 Patienten mit dieser Diagnose und sehen eine deutlich mildere Klinik als bei einem klassischen Steele-Richardson Syndrom, insbesondere zeigten diese Patienten kein Tremor, keinen Rigor und keine Bradykinese (Owens *et al.*, 2016).

- **Vaskuläres Parkinsonsyndrom**

Dass ausgedehnte Schäden der WM wie bei einer vaskulären Enzephalopathie (SVE) oder bei einem Normaldruckhydrozephalus (NPH) zu Gangstörungen führen können, ist seit Charcots Zeiten bekannt und wurde durch den französischen Neurologen und Charcot Nachfolger an der Salpêtrière J. Jules Dejerine (1849-1917) als *marche à petit pas* benannt (aus (von Malaisé, 1910)). Schon damals wurde ein Zusammenhang mit vaskulären, sprich lakunären, Veränderungen gesehen und klinisch wie experimentell ausführlich beschrieben. Die Prävalenz einer Freezing Symptomatik im Kollektiv der Parkinsonpatienten, die kein idiopathisches Syndrom haben, liegt bei ca. 50% (Giladi *et al.*, 1997).

Patienten mit SVE und auch Patienten mit NPH haben neben der Neigung zu Freezing einen typischen Magnetgang mit breitbasiger Spur und tendenziell abduzierten Armen (Baezner and Hennerici, 2005). Ihre Gangleistung verbessert sich mit Gehhilfen, z.B. einem Rollator teilweise dramatisch. Ein Sequenzeffekt, wie man ihn typisch bei Patienten mit primärem Parkinson beobachtet, läßt sich nicht beobachten. Entsprechend tritt ein akinetisches Freezing ohne Festination auf (Snijders *et al.*, 2016).

Ein präzises Erklärungsmodell für das vaskuläre Parkinsonsyndrom ist ausstehend. Herman *et al.* konnten in einer großen Kohorte keinen erklärenden Effekt der WMH auf posturale Funktionen und Gang von Parkinsonpatienten nachweisen (Herman *et al.*, 2013). Iseki *et al.* zeigten bei Patienten mit vaskulärem Parkinson und Freezing mittels fMRT verminderte Aktivität der SMA, im Thalamus und den Basalganglien sowie eine vermehrte Aktivität des prämotorischen Kortex (Iseki *et al.*, 2010). Mittels DWI weisen die gleichen Autoren verminderte WM Integrität im linken superioren longitudinalen Faszikulus, unter dem linken prämotorischen Kortex, im rechten Corpus callosum und im linken cerebralen Pedunkel nach. Aufgrund der nicht nachweisbaren Korrelation

zu weiteren kognitiven Maßen und Gangparametern, gehen sie von spezifischen Effekten für Freezing aus (Iseki et al., 2015). In einer kleinen Kohorte an sieben Patienten mit gleicher Diagnose zeigten Terashi et al. eine Verminderung der Perfusion des rechten parietalen Kortex und des bilateralen anterioren Cingulums (Terashi et al., 2012). Auch für diese Entität existieren keine spezifischen Pharmakotherapieoptionen. Eine Studie mit Amantadin zeigte zwar eine Verbesserung, sprich Verkürzung der Doppelstandphase, zu Freezing nimmt die Arbeit keine Stellung (Baezner et al., 2001).

- **Multiple Sclerose**

Auch bei Patienten mit Multipler Sclerose (MS) kommt es zu ausgedehnten Netzwerkschäden, dennoch ist hier Freezing in der Literatur nicht als Symptom aufgeführt (Comber et al., 2017).

Unsere Arbeitsgruppe beschreibt den Fall einer 63jährigen Patientin mit langjähriger bekannter MS, die über fünf Jahre ein isoliertes akinetisches Freezing ohne Parkinsonismus und ohne dopaminerges Defizit im ¹²³Iod-Ioflupan SPECT entwickelt hat. Differentialdiagnostisch besteht die Möglichkeit eines PPFG, allerdings zeigt die Krankheit bei ihr wenig bis keine Progredienz. Bildgebend ließ sich keine das Freezing typischerweise erklärende Läsion, z.B. der Basalganglien oder des MLR bzw. CLR nachweisen (Fietzek et al., 2018a).

Synopsis Pathophysiologie des Freezing

Zusammenfassend ist die Pathophysiologie von Freezing bei ätiopathogenetisch anderen Entitäten unzureichend untersucht. Ob die für Parkinsonpatienten erkannten Mechanismen auch hier greifen, kann letztlich aufgrund fehlender Daten nicht beantwortet werden, wobei die Ähnlichkeit der Symptomatik auf eine Ähnlichkeit der neuronalen Mechanismen schließen läßt. Neben der Seltenheit der Erkrankungen - was für das vaskuläre Parkinsonsyndrom nicht zwanglos gilt - ist ein nicht unwesentlicher Grund für diese fehlende Datengrundlage die Schwierigkeit, Freezing verlässlich mit einem klinischen Untersuchungsinstrument zu erfassen.

1.5 Erfassung von Festination und Freezing

Ein Symptom, das sich definitorisch nur so schwer in ein eindimensionales Konstrukt fassen lässt wie das Freezing, ist erwartungsgemäß schwierig zu diagnostizieren und noch schwieriger zu quantifizieren. Über lange Zeit wurde ein solches Unterfangen schlicht als unmöglich betrachtet. Entsprechend wenige spezifische Instrumente sind publiziert.

Grundsätzlich können die Patienten selber zu ihrem Problem befragt werden und Auskunft geben. Eine Expertenbeurteilung macht aufgrund der situativen Abhängigkeit von Freezing dann Sinn, wenn der Patient durch einen standardisierten Parkour sowie durch Zusatzaufgaben in eine Freezing-provozierende Situation gebracht wird. Die aktuellste Entwicklung sind automatisierte Methoden der sensorgestützten Erkennung von Freezing durch am Körper getragene Wearables in definierten Parkour zum Vergleich mit Rater-ermittelten Verfahren oder sogar im free-living setting, wobei hier bislang kein überzeugendes Verfahren für eine Validierung erreicht wurde.

1.5.1 Die Sicht des Patienten

Da die meisten Freezing Episoden außerhalb von Praxis und Klinik auftreten, ist das anamnestische Gespräch grundsätzlich Ausgangspunkt jeder Freezing Diagnostik. Allerdings zeigt sich, dass hierbei schnell Missverständnisse entstehen, wenn man Patienten nach Freezing fragt, z.B. dass der Patient seine OFF-Episoden mit Freezing verwechselt. Dies ist leicht verständlich, da Patienten meist im OFF Freezing Episoden erleben, also ein beträchtlicher Overlap von Freezing und OFF-Problematik besteht, der von vielen Patienten nicht differenziert werden kann.

2000 stellte Giladi et al. einen Patientenfragebogen zu Gangstörungen bei Parkinson vor, dessen zweiter Teil Freezing betrifft (Giladi et al., 2000). Während der erste Teil keine besondere Bedeutung erlangte, wurde der zweite Teil zu einem eigenen Instrument fortentwickelt, und es entstand der Freezing-of-Gait-Questionnaire (FOG-Q) (Giladi et al., 2009). Dessen Reliabilität sowie diskriminatorische Fähigkeiten sind jedoch beschränkt, und er wird als Screening-Instrument benützt (Bloem et al., 2016).

Der FOG-Q wurde dennoch zum meist eingesetzten Verfahren, um das Vorliegen von Freezing zu definieren und auch um die Schwere zu quantifizieren. Inzwischen ist aber bekannt, dass die Nachteile des FOG-Q seine Vorteile überwiegen. So kann er nur einmal jede Woche erfragt werden, womit die Erfassung rascher Effekte verunmöglicht wird. Zudem vermischt er Fragen nach allgemeiner bradykinetischer Gangstörung mit spezifischen Fragen zu Freezing. Entsprechend erfüllt er das Kriterium für Eindimensionalität nicht (Bühner, 2010). Letztlich beurteilt er die Schwere des Freezing lediglich entsprechend der zeitlichen Dimension und nicht nach der funktionellen Beeinträchtigung.

Nieuwboer et al. publizierten 2009 eine Revision des FOG-Q und verglichen diese mit der alten Version (Nieuwboer et al., 2009b). Der entscheidende Unterschied ist, dass bei der neuen Version dem Patienten bzw. den Angehörigen ein instruktives Video gezeigt wird, das zwar die Sensitivität und Spezifität der Feststellung des Freezing Status nicht ändert, allerdings zu einer realistischeren Einschätzung der Schwere von Freezing führt.

Das wichtigste Parkinsonerfassungsinstrument, die UPDRS, fragt in Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens, ADL) mit einem spezifischen Item Freezing ab (Item II.14). Der Patient soll seine Leistung in Bezug auf Freezing selber einschätzen: als leichteste Form gilt seltenes Freezing oder (akinetische) Starthemmung, die nächste Stufe ist gelegentliches Freezing beim Gehen, dann häufiges Freezing. Die schwereren Formen werden über Sturzereignisse, selten oder häufig, differenziert. Die modernisierte MDS-UPDRS erfragt mit dem ADL-Item II.13 Blockaden beim Gehen. Die Skalierung wurde dergestalt angepasst, dass Schwere über Hilfsbedürftigkeit erfasst wird (Goetz et al., 2008).

Eine noch junge Forschungsrichtung versucht, experimentell differenzierte Freezing-Typen durch Fragen zu charakterisieren (Ehgoetz Martens et al., 2018d). Dieser *characterizing-FOG-questionnaire* (cFOG-Q) wurde 2018 vorgestellt, und unterscheidet drei Typen von Freezing, einen motorischen Typ, einen kognitiven Typ sowie einen limbischen Typ. Er ist bislang nicht durch weitere Gruppen validiert.

1.5.2 Die Sicht des Experten

Bis zur Vorstellung des FOG-Scores wurde Freezing als nicht durch Experten standardisiert untersuchbar angesehen. Entsprechend fehlte zum Beispiel in der UPDRS ein entsprechendes Item. Die Revision des UPDRS als MDS-UPDRS im Jahr 2008 fügt dem motorischen Teil das Freezing-Item III.11 hinzu (Goetz et al., 2007). Die Schwere von Freezing wird entlang situativer Charakteristika beurteilt. Als leichtes Freezing gelten kurze Bewegungsunterbrechungen, die Steigerung sind lange oder mehrfache Unterbrechungen. Als weitere Steigerung ist einfache Unterbrechung beim geradeaus gehen sowie mehrfache Unterbrechungen beim geradeaus gehen als Anker vorgesehen. Aus der Sicht des Autors ist diese Graduierung unvorteilhaft, da Freezing beim geradeaus Gehen nur in den seltensten Fällen vorkommt, und in frühen Krankheitsstadien als ein Hinweis für eine atypische Genese (*red flag*) gelten sollte.

Unsere AG entwickelte 2008-2010 ein neues Paradigma, bei dem die Schwere von Freezing klinisch über die beobachtete Phänomenologie in einem Test-Setting innerhalb von ca. 15 min beurteilbar ist. Die wird unten noch detailliert vorgestellt.

Snijders et al. berichteten über unterschiedliche Varianten von Drehungen, um Freezing zu provozieren (Snijders et al., 2012a). Dabei stellten sich 360° Drehungen als überlegen gegenüber 180° Drehungen heraus. Von Dijsseldonk et al. (2018) konnte dies in einer dezidierten Untersuchung an N=18 Parkinsonpatienten nicht gleichsinnig nachweisen, sondern fanden für 180° Drehungen die gleiche Rate an Freezing wie bei vollen Drehungen (van Dijsseldonk et al., 2018).

Crémers et al. entwickelten einen relativ komplexen Gangscore (DYPAGS), um episodische Gangstörungen zu erfassen (Crémers et al., 2012). Der Score zeigt eine solide Kriterium- und Konstruktvalidität mit einer Korrelation zum FOG-Q von 0,5. In weiteren Studien wurde dieser Score bislang nicht eingesetzt.

Nonnekes et al. untersuchten kurze schnelle Schritte als Tests, um Freezing zu provozieren. Diese lösten Freezing bei ca. 50% der Patienten aus, während Drehungen bei ca. 65% Freezing provozierten (Nonnekes et al., 2014). Dieses Finding wurde durch die o.g. Arbeit von van Dijsseldonk et al. reproduziert (van Dijsseldonk et al., 2018).

Als einfachster und stabilster Marker für Freezing im Kontext klinischer Studien, in denen man eine quantitative Erfassung des Freezing anstrebt, gilt die Anzahl der Freezing-Episoden (Schaafsma et al., 2003). Für Patienten, die klar definierte einzelne Episoden haben und zwischen diesen Episoden ein normales Gangbild zeigen, ist das Zählen der Episoden denn auch ein sinnvoller Parameter. Allerdings gibt es viele Patienten, die eine praktisch kontinuierliche Gangstörung haben und aus ihrem festinierenden Gang heraus kaum einzelne Freezing-Episoden entwickeln. Für diese Patienten ist es praktisch nicht möglich, eine exakte Episodenzahl anzugeben, eher könnte man von einem Freezing-Status sprechen.

Die *time-spent-frozen* (TSF) ist ein weiterer Parameter, der sich aus Videodateien beurteilen lässt (Moore et al., 2011). Zunächst definiert man die Zeit, in der der Patient akinetisches Freezing zeigt. Diese Zeit wird ins Verhältnis zur Laufleistung des Patienten gesetzt. Es wird sofort klar, dass dieser

Parameter abhängig von dem Parcours ist, den der Patient zu gehen hat. So ist auf einer glatten geraden Strecke möglicherweise kein Freezing zu beobachten, die TSF wäre dann Null. Ein Parcours hingegen mit häufigen Drehungen und Engstellen würde die Patienten zu häufigem Freezing provozieren. Ein normierter Parcours, der für einen standardisierten Test herangezogen werden könnte, ist bislang nicht publiziert. Auch ist für die TSF bislang nicht gelöst, wie mit unterschiedlichen Phänomenologien umgegangen werden soll, also mit der Dokumentation von Festination, Trembling-in-place, bzw. akinetischem Freezing. Daher ist die absolute TSF zwischen Studien letztlich nur schwer zu vergleichen und ermöglicht vor allem mono-zentrische Interventionsuntersuchungen.

1.5.3 Objektive Erfassung durch Sensoren

Bis zum heutigen Tag hat sich in der Freezing Forschung kein Goldstandard für eine objektive Erfassung der Freezing-Schwere, der Anzahl von Freezing Episoden bzw. der Dauer von Freezing Episoden durchgesetzt. Auch die Videografie der Patientenperformanz ist aufgrund der niedrigen Interrater-Reliabilität nicht als Goldstandard geeignet (Morris *et al.*, 2012). Insbesondere ist es für das menschliche Auge schwierig, nach vorgegebenen Kriterien Beginn und Ende von Freezing zweifelsfrei festzuhalten, vor allem dann, wenn sich eine Freezingepisode über mehrere Gangzyklen im Kontext eines Sequenzeffektes entwickelt. Letztlich wird nur eine anhand objektiver Daten optimierte algorithmisch-mathematische Definition als Goldstandard eine Lösung dieses Problems darstellen.

Seit einigen Jahren wird daher mittels Sensortechnologie eine objektive Erfassung von Freezing angestrebt. Siehe auch Übersicht in (Rodríguez-Martín *et al.*, 2017b). Zum Einsatz kommen hierbei vor allem Akzelerometer, die als miniaturisierte Messfühler in Kleidern oder als Sensoren getragen werden.

Für den meistens verwendeten Detektionsansatz wird das dreidimensionale Akzelerometersignal in Aktivität transformiert. Die Aktivität wird über eine Fourier-Transformation in ihre Frequenzinhalte als Leistungsdichtespektrum (*engl. power spectral density; PSD*) zerlegt. Während des normalen Gehens zeigen Menschen typischerweise Frequenzen zwischen eins bis drei Hz. In Freezing Episoden hingegen finden sich erhöhte Frequenzen in einem Frequenzband zwischen vier bis acht Hz. (Moore *et al.*, 2008; Bächlin *et al.*, 2009, Niazmand *et al.*, 2011a, Moore *et al.*, 2013a). Siehe auch Abbildung 7.

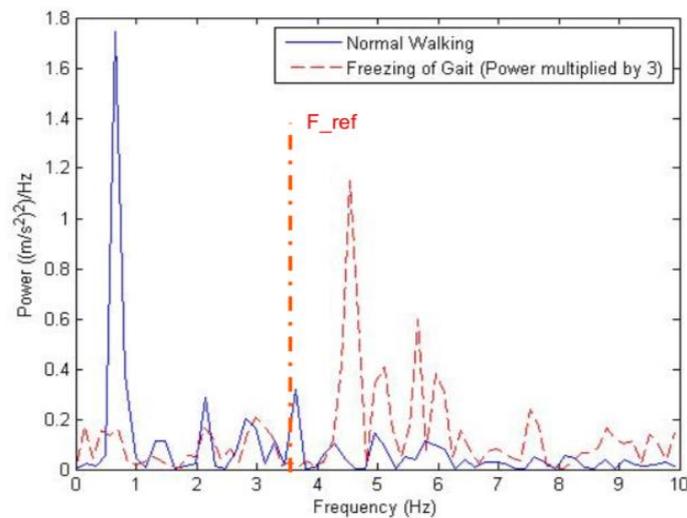


Abb. 7 Typische PSD bei normalem Gehen und bei Freezing (aus Niazmand et al., 2011)

Das Problem bei dieser Art der Frequenzanalyse ist die Länge des untersuchten Testsignals. Für eine Frequenzanalyse müssen Signale mehrerer Sekunden Länge untersucht werden, obwohl die eigentliche Episode möglicherweise nur Bruchteile einer Sekunde andauert. Dieses grundsätzliche Problem bleibt bestehen, auch wenn man das Datenfenster mit einer Schrittbreite von 1 oder 2 Sekunden durch die zu untersuchenden Daten schiebt. Der Ansatz eignet sich also methodisch nur bedingt, um sehr kurze Unterbrechungen zu erkennen. Gerade diese sind aber für das Erkennen von erstmalig auftretenden Freezing Episoden von entscheidender Relevanz (Weiss et al., 2011).

Im Rahmen einer Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TUM (MiMed) untersuchte der Autor die Möglichkeiten der Freezing-Erfassung mittels in Kleidungsstücken eingenähter Sensoren. Die drei aus dieser Kooperation entstandenen Arbeiten werden in Kapitel 3 Sensoren-gestütztes Assessment von Freezing auf Seite 53 detailliert vorgestellt werden (Niazmand et al., 2011a; Zhao et al., 2012, 2013a, c).

Eine Arbeitsgruppe der Universität Bologna erarbeite eine Freezing-Detektion mit den Akzelerometer-Signalen zweier Fußsensoren (CUPID Projekt). Im Sinne einer Closed-Loop Therapie wurden Veränderungen der Schrittparamter wie auch Freezing erfasst und per Voice Feedback an die Patienten zurückgemeldet. Eine Proof-of-Concept Studie mit dieser Technologie zeigte deutliche Veränderungen bezüglich der Gangparameter. Effekte auf Freezing konnten letztlich nicht nachgewiesen werden (Ginis et al., 2016). Dies lag an mehreren Aspekten, aber vor allem an einer unzuverlässigen Detektion kurzer Freezingepisoden, bzw. des Gangmusters, das einem potentiellen akinetischen Freezing vorausgeht (Delval et al., 2010a).

Aufgrund der genannten Schwierigkeiten wurden neben dem Akzelerometersignal auf andere Modalitäten auf ihre Eignung für die objektive Detektion von Freezing untersucht, so beispielsweise die galvanische Hautantwort oder die Herzfrequenz (Mazilu et al., 2015), Druckaufnehmer im Schuh (Hausdorff et al., 2003) oder Gyroskopie (Tay et al., 2015).

Neben klassischen statistischen Methoden kommen zunehmend auch aufwendigere Verfahren des maschinellen Lernens zum Einsatz. Eine Übersicht zu dem Thema gibt die Arbeit von Rodríguez-Martin et al. (Rodríguez-Martín et al., 2017b).

1.6 Therapie des Freezing

1.6.1 Pharmakotherapie

L-DOPA spielt bei der Pharmakotherapie des Freezing die wesentliche Rolle. Diese Auffassung lässt sich inzwischen auch durch Studiendaten hinreichend gut belegen (Bartels et al., 2003; Schaafsma et al., 2003, Fietzek et al., 2013b). Zusätzlich lassen sich die Daten der Zulassungsstudien dahin gehend auslesen, dass meist auch Inzidenzraten für das Neuauftreten von Freezing innerhalb der Studienarme erfasst wurde. So wissen wir, dass beispielsweise die initiale Therapie sowohl mit Pramipexol und auch mit Ropinirol, zwei der meistgenutzten D₂₃₄-Agonisten im direkten Vergleich mit L-DOPA mit einer höheren Inzidenz für Freezing vergesellschaftet ist (Rascol et al., 2000; Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009). Dennoch ist die Diskussion um die Rolle von L-DOPA und Freezing nicht abgeschlossen. Wiederkehrend sind klinische Berichte, bei denen L-DOPA ein Freezing klinisch manifestieren lässt. Entsprechend sind wohl die frühen Erwähnungen des *hypotonic freezing* von Barbeau zu interpretieren. Weiterhin gibt es Patienten, die nachgewiesenermaßen im ON ein Freezing zeigen, aber im OFF lediglich eine bradyhypokinetische Störung zeigen (Espay et al., 2012). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die dopaminerge Medikation lediglich die Motivation zu gehen erhöht, ohne die Gangstörung zu verbessern. Im Resultat entstünde ein Patient, der nun neu ein Symptom erlebt, das zwar zuvor besteht, aber nicht manifest wurde, da kein Motiv für Bewegung vorlag. Oder es sind Rezeptoralteration im Spiel, die durch die unphysiologische Exposition zu Dopamin angestoßen werden, in einem ähnlichen Sinne wie das Auftreten von Dyskinesien erklärt wird (Calabresi et al., 2008, 2016).

Die dramatische Verbesserung eines mit dem MAO-Inhibitor Rasagilin behandelten Patienten mit PFFG führte zur Annahme, dass sich Freezing möglicherweise mit diesem Medikament spezifisch behandeln lassen könnte (Coria and Cozar-Santiago, 2008) In der Zulassungsstudie für Rasagilin (LARGO), in der der MAO-Inhibitor in Kombination mit L-DOPA gegen L-DOPA und Entacapon getestet wurde, konnte zwar formal ein statistischer Unterschied zwischen Rasagilin und Entacapon-Gruppe im Freezing Item der UPDRS II dargestellt werden (-0,16 vs. -0,02) (Rascol et al., 2005). Die geringe Effektstärke und die letztlich nicht validierte Messung mit einem hierfür nicht gedachten Einzelitem der UPDRS lässt an der Interpretation der Autoren, dass nämlich Rasagilin gegen Freezing wirksam sei, zweifeln.

Für den zweiten am Markt verfügbaren MAO-Inhibitor Selegilin liegen insbesondere Daten der DATATOP Kohorte (N=800) vor, in der gezeigt wurde, dass mit Selegilin behandelte Patienten gegenüber den mit Tocopherol (Vitamin E) behandelten Vergleichsgruppe seltener Freezing entwickelten (Giladi et al., 2001a). Dies ist aber nicht verwunderlich, da der MAO-Inhibitor eine

dopaminerge Wirkung entfaltet, das Tocopherol hingegen vermutlich lediglich eine Plazebowirkung hat.

Das Amphetamin-Derivat Methylphenidat (MPH) ist ein nicht-selektiver Dopamin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer. Es erhöht die Verfügbarkeit von Dopamin insbesondere im Striatum und steigert Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sowie vermindert Müdigkeit (Devos *et al.*, 2013). Die Studienlage zum Nutzen von MPH bei Freezing ist nicht eindeutig. In einer Pilotstudie an Parkinsonpatienten mit Freezing (N=17) zeigten Devos *et al.* positive Effekte bei den Patienten mit OFF-Freezing. Der einzige Patient mit ON-Freezing konnte von MPH nicht profitieren (Devos *et al.*, 2007). Zwar beanspruchte eine weitere Studie Effekte auf Freezing (Pollak *et al.*, 2007). Als Zielparameter wurde allerdings ein Gangscore, und kein spezifischer Freezing Parameter gewählt. Eine weitere Studie zeigte schlichtweg keinen Effekt (Espay *et al.*, 2011). Auch hier war der primäre Zielpunkt aber ein Gangkompositionsscore aus Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit. Noch eine weitere Studie betrachtete die Wirkung von MPH auf Aufmerksamkeit und Dual-Task-Aufgaben und fand keine Effekte im Vergleich zu Plazebo (Delval *et al.*, 2015). Überraschend ist, dass immer wieder neue Methoden teilweise erstmalig in solchen Studien zum Einsatz kommen, bzw. dass keine etablierten Verfahren eingesetzt werden, die einen Vergleich zwischen den Studien ermöglichen würden.

L-DOPS ist für die Behandlung der neurogenen orthostatische Hypotension durch die FDA zugelassen. Das Medikament wurde in zuerst in Japan in kleinen Studien auf seine Wirksamkeit bei Parkinson untersucht und zeigte in Einzelfällen Erfolge (Narabayashi, 1986; Narabayashi *et al.*, 1987; Tohgi *et al.*, 1993) Wenn gegeben, sollte es mit dem COMT-Inhibitor Entacapon kombiniert werden (Fukada *et al.*, 2013).

Weitere nicht-dopaminerge Substanzen wie Coffein oder Istradefyllin, beides Adenosinrezeptorentagonisten, oder Serotonin-Reuptake-Inhibitoren wie das Sertralin wurden bislang lediglich in *proof-of-concept* Studien oder in Einzelfällen erforscht (Kitagawa *et al.*, 2007; Matsuura *et al.*, 2018).

Synopsis Pharmakotherapie des Freezing

Die effektivste Substanz bei der Behandlung von Freezing bei Parkinsonpatienten ist L-DOPA. Entsprechend ist die Wirkung aller dopaminerg wirkenden Substanzen, wie COMT und MAO-Inhibitoren oder auch Amantadin mit ihrem dopaminergen Effekt hinreichend erklärt. Bislang sind keine das Freezing spezifisch behandelnde weiteren Substanzen bekannt. Praktisch ist daher die Optimierung der dopaminergen Therapie, ggf. auch durch den Einsatz ressourcen intensiver Verfahren wie die DUODOPA oder Apomorphinpumpe in Betracht zu ziehen.

1.6.2 Tiefe Hirnstimulation

Der STN ist im klinischen Alltag das einzige DBS-Target, bei dem Therapieerfolge für OFF-Freezing beschrieben sind. Bei Patienten mit ON-Freezing ist die STN-Stimulation nicht und die Stimulation des GPi kontraindiziert. Die PPN-DBS ist trotz Erfolgsberichten experimentell.

1.6.3 Behaviorale Ansätze

- Trick-Manöver, um Freezing zu überwinden

Wie in der historischen Einleitung ausgeführt, wurde Freezing initial als *akinesia paradoxica* in Abgrenzung zu *kinesia paradoxica* konstruiert. Letzteres Phänomen ist beobachtbar, wenn ein Patient aus einer akinetischen Situation mittels eines Cue plötzlich wieder in eine Bewegungsfähigkeit kommt (Fahn, 1995). Eine klassische Situation ist das Treppensteigen, aber auch Fahrradfahren (Snijders and Bloem, 2010, Snijders et al., 2012b) oder die Erlangung der Gehfähigkeit durch Veränderung des Bodenmusters, z.B. in der Verfilmung des Buches *Awakenings* von Oliver Sacks mit Robert de Niro und Robin Williams, sind öffentlichkeitswirksam gezeigt worden.

Trickmanöver nach Stern (1980)
A. Gangmodifikation des nicht begleiteten Patienten
<ul style="list-style-type: none"> - Abwechselnde Gewichtsverlagerung - Seitwärtsgang („wie eine Krabbe“) - Wiegende Rumpfbewegungen - Mit den Füßen stapfen oder den Beinen zittern/schütteln - Längere Schritte, abruptes Gehen - Bewusst ein Bein höher heben - Den Fuß zurückziehen, um ihn dann vorzuwerfen
B. Assistenz durch eine weitere Person
<ul style="list-style-type: none"> - Rhythmisches Ziehen oder Schieben - Passiv das Knie des Patienten anheben
C. Verbale oder auditorische Stimuli
<ul style="list-style-type: none"> - Auf Befehl marschieren wie ein Soldat - Gehen oder tanzen zu Musik oder Metronom - Die 2. Person gibt Kommandos - Plötzliches Klatschen durch eine 2. Person - Sich selbst beschimpfen
D. Visuelle Stimuli
<ul style="list-style-type: none"> - Über Objekte steigen, z.B. das Ende eines Gehstockes, einer anderen Person Fuss, ein Pflasterstein, ein Teppichmuster - Anderen beim Gehen zusehen - Ein Objekt treten, z.B. Stuhl, Holzstück, Schnur, das sich vor dem Fuss befindet - Vorstellung einer Linie vor dem Fuss
E. Andere
<ul style="list-style-type: none"> - Komplexe Haltungsbewegungen verbunden mit Fingerschnalzen - Plötzliche Kopfbewegungen

Abb. 8 Trick-Manöver zur Überwindung von Freezing nach Stern (1980)

Unzweifelhaft ist, dass ein Cue eine Freezing-Episode überwinden helfen kann, und entsprechend vielfältig sind die Ideen, mit denen sich Patienten auch selber helfen. Zahlreiche dieser Tricks wurden von Stern bereits 1980 beschrieben. Siehe Tab. 2. Auch heute noch werden immer wieder neue Tricks gefunden und beschrieben, die einzelnen Patienten helfen, Freezing zu vermeiden, bzw. Freezing-Episoden zu überwinden (Nonnekes and Bloem, 2018).

In der Praxis nutzen die Patienten Cues, um nach längerem Sitzen und Stehen zu starten oder Engstellen und insbesondere Schiebetüren zu durchqueren. Ein sehr oft genutztes Instrument sind Laser-Pointer, von denen Patienten eindrücklich profitieren können. Für den praktischen Gebrauch sollten sie die Größe eines Stiftes und einen prominenten Druckknopf besitzen. Bei hellem (Tages-) Licht verlieren die Punkte Leuchtkraft und damit ihre Wirksamkeit. Grüne Laser sind daher in der Praxis besser geeignet als rote. Das gilt auch

für Gehstöcke mit integriertem Laser, die anstelle des Punktes einen Strich auf den Boden projizieren oder für die Laser-Schuhe (Barthel et al., 2018b). Die Verordnung eines mechanischen Antifreezing-Gehstockes ist sinnvoll, wenn der Patient bei einer Probebehandlung spontan profitiert (Dietz et al., 1990). Viele Patienten beschreiben es als Freezing lösend, wenn eine Begleitperson ihnen ein Bein in den Weg stellt, so dass der Patient darübersteigen kann. Dies schwächt jedoch

die Selbständigkeit des Patienten. Beispiele für akustische *one-off* Cues sind „in die Hände klatschen“ oder das Aussprechen einzelner Worte oder Zahlen. Ein unzuverlässiger taktiler Cue ist das Klopfen auf Oberschenkel oder Schulter (Enzensberger et al., 1997).

- **Kontrollierte Studien zu Cueing bei Parkinson und Freezing**

Therapeutisch günstige Effekte des Cueings sind für den bradyhypokinetischen Gang durch zahlreiche Studien gezeigt. Thaut et al. (1996) hatten bei 15 Parkinsonpatienten gezeigt, dass sich Ganggeschwindigkeit (+25%), Schrittlänge (+12%) und Kadenz (+10%) signifikant verbessern ließ (Thaut et al., 1996).

Baker et al. untersuchten an 15 Parkinsonpatienten, wie rhythmisches auditorisches Cueing (Metronom), Aufmerksamkeit (großer Schritt!) und die Kombination dieser beiden Strategien (große Schritte zu Metronom) den Gang verbessern können. Sie fanden, dass das RAS alleine ohne Aufmerksamkeitsstrategie ineffektiv war. Die beiden anderen Manöver verbesserten allerdings das Gehen sowohl bei single-task wie dual-task Aufgabenstellung (Baker et al., 2007). Siehe hierzu auch die Übersichtsarbeiten von Rubinstein et al. und Lim et al. (Rubinstein et al., 2002; Lim et al., 2005).

Bei Parkinsonpatienten mit Freezing ist die Studienlage weniger klar. Systematisch durchgeführte randomisiert kontrollierte Studien zum Einsatz von Cueing zur spezifischen Behandlung des Freezing sind an der Hand ab zu zählen. Zwar untersuchen die meisten Studien Patienten mit Freezing, das Freezing an sich wird aber durch die verwandte Methodik nicht oder nur unzureichend erfasst.

Cubo et al. hatten 12 Parkinsonpatienten mit ON-Freezing im ON auf Gangfunktionen und Freezing untersucht. Dabei wurde nach Effekten einer RAS per Metronom auf Gang und Freezing gesucht (Cubo et al., 2004). Die Metronomfrequenz entsprach der als normal und angenehm empfundenen Kadenz der Patienten. Freezing wurde als Time-spent-frozen, Episodenzahl und Episodendauer parametrisiert. Die Studie zeigte, dass die RAS die Ganggeschwindigkeit reduzierte und die Freezing Parameter auch nach einer Woche des Beübens nicht beeinflusste. Die Autoren konkludierten, dass RAS Freezing nicht verbessert.

Willems et al. untersuchten den Effekt von RAS auf 10 PD+FOG, 10 PD-FOG und 10 HC mit fünf unterschiedlichen Cueing Frequenzen von -20% bis zu +20% der vom Patienten als angenehm gewählten Kadenz (Willems et al., 2006). Sie fanden heraus, dass sich die Frequenzen auf Freezer und Nicht-Freezer unterschiedlich auswirken. Die Nicht-Freezer kamen mit schnelleren Frequenzen besser zurecht und profitieren von einem RAS, das 10% über der gewohnten Kadenz lag. Die Freezer hingegen zeigten mit dieser Frequenz sogar verkleinerte Schrittlängen.

In einer zweiten Arbeit fokussierte diese Arbeitsgruppe sich auf den Aspekt der Wirksamkeit von RAS auf Drehungen (Willems et al., 2007). Hierzu wurden 9 PD+FOG, 10 PD-FOG und 9 HC untersucht, während sie um ein Hindernis in einer Kurve herumlaufen sollten. Die Studie untersuchte dabei den Unterschied einer CUE Bedingung (RAS mit angenehm empfundener Kaden) gegenüber Gehen ohne RAS. Auch diese Studie untersuchte Freezing nicht per se,

sondern erfasste lediglich kinematische Gangparameter. Sie zeigte, dass Parkinsonpatienten langsamer gehen, kleinere Schritte machen und einen größeren Bogen gehen. Bei Freezern waren diese Effekte stärker ausgeprägt. RAS verbesserte zwar die Gangvariabilität im Sinne einer Verminderung des Variationskoeffizienten sowohl bei Freezern wie Nicht-Freezern, die Gangstrategie des weiten Bogens wurde aber durch das RAS nicht verändert.

Das europäische RESCUE Trial untersuchte den Effekt eines Heimübungsprogrammes mit verschiedenen Methoden des *external rhythmical cueing* (ERC) auf Gang und Freezing bei Parkinsonpatienten in Newcastle, Amsterdam und Leuven, und ist eine der wenigen multi-zentrischen Arbeiten in dem Feld (Nieuwboer et al., 2007a). Der primäre Zielpunkt der Studie war das Erreichen eines Komposit-Scores der UPDRS aus den fünf Items II.13-15 (Stürze, Freezing, Gehen) und III.29-30 (Gang, Zugtest). Die Studie randomisierte 153 Patienten und konnte formal positiv abgeschlossen werden. Allerdings ist der gezeigte Effekt mit einer Verbesserung um weniger als 5% im Zielparameter trotz Signifikanz mager. Zudem wurde für Freezing keine klinisch relevante Veränderung erreicht: Der FOG-Q änderte sich lediglich um 3,6% bzw. 0,86 Punkte.

Eine Zweitauswertung der RESCUE Daten betrachtete den Effekt der eingesetzten ERC-Modalitäten auf die Veränderung der Drehgeschwindigkeit bei 133 Parkinsonpatienten im funktionellen ON in einer motorischen *dual-task* Situation (Nieuwboer et al., 2009a). In dieser großen Kohorte zeigte sich nun ein Effekt der ERC auf die Drehgeschwindigkeit sowohl bei Freezern wie bei Nicht-Freezern, wobei auditorisches Cueing den visuellen überlegen waren. Die Effekte konnten aber nur eine kurze Zeit erhalten werden. Die Autoren konkludieren, dass ERC die Drehungen über Aufmerksamkeitsmechanismen fördert.

In einer weiteren Zweitauswertung der RESCUE Studiendaten zeigten Rochester et al., dass der Gebrauch des ERC in der Studienpopulation motorisches Lernen durch vermehrte Aneignung, Automatisierung und Erhalt fördern konnte (Rochester et al., 2010). Insgesamt konnte so die RESCUE Studie erfolgreich abgeschlossen werden, in dem Sinne, dass zahlreiche positive Aspekte des Cueing gezeigt werden konnten.

Die Wichtigkeit von Drehungen war inzwischen evident geworden und hatte sich in den o.g. Studien wiederholt gezeigt. Spildooren et al. legten zwei Arbeiten vor, die sich dem Komplex Freezing-Drehung-Cueing widmeten (Spildooren et al., 2010, 2012). Die erste Arbeit ist bereits vorgestellt worden (siehe Studien zu Doppelaufgaben (*engl. dual-tasking*), Seite 22), und hatte berichtet, dass Freezer bei Dual-Tasks eine posture-second-Strategie wählen (Spildooren et al., 2010). In einer zweiten Arbeit zum Thema Drehungen (besser: einen engen Kreis gehen) und Cueing explorierten Spildooren et al. den Effekt von einseitig dargebotenen Cues während Drehungen in zwei Unterstudien (Spildooren et al., 2012). Studie 1 untersuchte den Effekt, ob sich Drehungen unterscheiden, je nachdem ob sich der Patient zu oder von seiner krankheitsdominanten Seite wegdreht. Hierfür wurden N=13 PD+FOG und N=13 PD-FOG inkludiert. Studie 2 betrachtete den Effekt eines unilateralen RAS, die mit einer um 10% reduzierten Kadenz (im Vergleich zum normalen Gehen) dargeboten wurde. Hier wurden N=16 PD+FOG und N=14 PD-FOG eingeschlossen. Freezing wurde direkt untersucht, indem die Anzahl der Episoden gezählt

wurde. Zusätzlich wurde Gangparameter erfasst. Studie 1 fand heraus, dass sich die Kadenz bei den Drehungen zur krankheitsdominanten Seite erhöhte (verschlechterte), während das Freezing unbeeinträchtigt blieb. Allerdings trat Freezing häufiger auf der inneren Seite der Drehung auf. Studie 2 zeigte, dass einseitiges Cueing Freezing effektiv reduzierte, unabhängig davon, für welche Seite es angeboten wurde. Auch die Kadenz verbesserte sich durch das Cueing und wurde auch gebessert erhalten, im Gegensatz zum Freezing, das nicht gebessert blieb, wenn der Cue entfernt wurde. Zusammenfassend spielt es für Freezing keine entscheidende Rolle, in welche Richtung gedreht wird. Das Fehlen eines carry-over Effektes des RAS stellte allerdings die Wirksamkeit dieser Methode für die Behandlung des Freezing in der klinischen Routine in Frage.

In Italien erhielten im Rahmen eines klinischen Aufenthaltes vierzig Parkinsonpatienten ein strukturiertes Gangtraining mit auditorischen und visuellen Cues und wurden randomisiert einer Laufbandtherapie zugeteilt, um den Effekt des Laufbandes auf Freezing zu beurteilen (Frazzitta et al., 2009). Die Studie parametrisierte Freezing mit der Selbstauskunft der Patienten (FOG-Q). Da sich die Laufbandgruppe in praktisch allen Parametern stärker verbesserte postulieren die Autoren, dass Laufbandtraining dem konventionelleren Ansatz überlegen ist. Als Erklärung wird angeführt, dass das Laufband als starker externer Cueing Apparat funktioniert. Kritisch sind mehrere Aspekte. Erstens ist die Studie zwar randomisiert, aber nicht verblindet durchgeführt worden. Der Autor hält es daher für nicht unwahrscheinlich, dass Plazebo-Effekte zum Ergebnis der Studie beigetragen haben. Zweitens, obwohl die Studie in einer renommierten Zeitschrift publiziert ist, ist die statistische Auswertung schlichtweg fehlerhaft und irreführend. Reportiert werden lediglich die intra-gruppen Vergleiche vor und nach dem Training, aber nicht der Vergleich zwischen Laufband- und Nicht-Laufband-Gruppe, wie es Titel und das Design suggeriert und fordert. Tatsächlich berichten die beiden randomisierten Gruppen im FOG-Q nach dem Training $6,5 \pm 1,9$ (Laufband) vs. $7,7 \pm 1,8$ (Konventionell) Punkte. Diese Differenz von 1,2 Punkten ist klinisch nicht relevant, und vermutlich auch nicht signifikant. Letztlich zeigt die Arbeit von Frazzitta et al. so ungewollt, dass ein Laufbandtraining das Freezing in der Sicht der Patienten nicht zusätzlich verbessert.

Arias und Cudeiro untersuchten die Effekte von RAS auf Freezing bei 10 PD+FOG und 9 PD-FOG Patienten (Arias and Cudeiro, 2010). Die Patienten wurden hierzu am Ende ihres Dosisintervalles mit einer Frequenz beübt, die 10% über der präferierten Kadenz lag. Diese Autoren fanden dennoch einen positiven Therapieeffekt bei dieser Frequenz. Sowohl Gehgeschwindigkeit wie die Kadenz erhöhte sich und bei den Freezern trat weniger Freezing auf.

Lee et al. betrachteten kinematische Parameter in N=15 PD+FOG, N=10 PD-FOG und N=10 HC in einem 7 m Lauf-Paradigma, bei dem Bodenstreifen, Metronom-RAS und normales Gehen verglichen wurden (Lee et al., 2012). Während Freezer insbesondere von den visuellen Cues profitierten, verlangsamte sich die Laufleistung bei den Gesunden und den Parkinsonpatienten ohne Freezing mit visuellem Cueing. Auditorische Cues veränderten hingegen die kinematische Gangparameter der Nicht-Freezer positiv, allerdings weder Ganggeschwindigkeit noch Schrittlänge. Entsprechend zurückhaltend sind die Autoren in den Schlußfolgerungen, die sie aus der Studie ziehen. Freezing an sich untersucht die Studie nicht.

Nanhoe-Mahabier et al. gingen in ihrer Studie der Frage nach, ob es in anspruchsvollen, komplexen, und damit lebensähnlichen Situationen auch zu negativen Folgen der RAS kommen könnte (Nanhoe-Mahabier et al., 2012). Immerhin wird von den Patienten eine Teilung ihrer Aufmerksamkeit auf die Umgebung sowie auf das Cueing Signal gefordert. Hierzu untersuchten Sie N=8 PD+FOG und N=11 PD-FOG auf dem Laufband in vier Bedingungen: Normales Gehen, Gehen mit rhythmischer auditorischer Stimulation (RAS), Gehen plus Hindernis und Gehen mit RAS plus Hindernis. Während die Parkinsonpatienten ohne Freezing uneingeschränkt von der RAS profitierten, erlitten die Freezer durch die RAS Einbußen in ihrer Fähigkeit, dem Hindernis auszuweichen. Damit reproduzieren sie ähnliche Daten wie Spildooren et al. (2010). Zudem sind die Ergebnisse ein Hinweis dafür, warum Freezer häufiger stürzen, und sollten daher beim Einsatz von RAS berücksichtigt werden.

Die Arbeitsgruppe des Autors führte ebenso eine randomisierte Studie zu diesem Thema durch, die weiter unten noch dargestellt wird (siehe Kapitel 5 Cueing für die Therapie des Freezing, Seite 67).

Synopsis behaviorale Ansätze zur Therapie des Freezing

Für Patienten mit ON-Freezing sind behaviorale Ansätze derzeit die einzige erwiesenen wirksamen Behandlungsoption. Neben unspezifischen Ansätzen mit dem Ziel der Besserung aerober und anaerober Fitness, existieren spezifische Ansätze, von denen das Cueing der am besten untersuchte ist. One-Off Cues sind einmalig angebotene Hinweisreize, die helfen, die einzelnen Freezingepisode zu überwinden. Diese Tricks sind vielfältig und hochindividuell. Patienten mit Freezing sollten lernen, einen one-off Cue regelmäßig zu benutzen, um sich in OFF-Phasen helfen zu können. Daneben hat sich die rhythmische externe Stimulation als relativ standardisierte Methode zum meist verwandten kontinuierlichen Cueing Verfahren entwickelt. Hiermit werden günstige Effekte auf die kontinuierliche Gangstörung erreicht, und auch die Schwere des Freezing ist reduzierbar. Die Studien zeigen aber, dass die Patienten die Technik aktiv und hoch repetitiv erlernen müssen. Das Problem aller Studien zu Cueing ist der fehlende Erhalt des Therapieerfolges über die Dauer der Studie hinaus.

1.7 Unzureichend beantwortete Aspekte in der Freezing-Forschung

Mit dem Beginn der Aufnahme der eigenen Forschungstätigkeit waren zahlreiche Aspekte des Freezing unzureichend beantwortet. Eigene Beiträge zu diesen Forschungsfragen werden im Folgenden vorgestellt.

So gab es keinen zufriedenstellenden Ansatz, Festination und Freezing durch einen klinischen Test reliabel und valide zu untersuchen. Solch ein Ansatz wurde durch unsere Arbeitsgruppe entwickelt. Siehe hierzu Kapitel 2.

Auf der therapeutischen Seite war die Rolle von L-DOPA zwar von Schaafsma et al. sowie Bartels et al. in zwei explorativen untersucht worden. Allerdings waren beide Studien methodisch nicht als Interventionsstudie ausgelegt und formal somit nur bedingt geeignet, die Wirksamkeit von L-

DOPA auf Freezing zu beweisen. Wir führten hierzu eine gezielt auf den Endpunkt Freezing designte Studie durch. Siehe hierzu Kapitel 3.

Physiotherapeutische Interventionen waren insbesondere hinsichtlich ihrer Fähigkeit, das bradyhypokinetische Gangbild von Parkinsonpatienten zu modifizieren, untersucht. Eine Studie, die einen Freezing-Endpunkt als primären Zielpunkt anvisierte hatte, war bislang nicht durchgeführt worden, und wurde durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführt. Siehe hierzu Kapitel 4.

Die überragende Rolle von Drehungen, insbesondere in Zusammenspiel mit anderen Faktoren, beispielsweise der dopaminerge Therapie oder räumliche Enge war nicht ausreichend beschrieben. Wir untersuchten daher erneut den Einfluss von Dopamin und räumlicher Enge auf Freezing. Siehe hierzu Kapitel 5.

Konzeptionell war der Zusammenhang von Festination und Freezing ungeklärt. Iansek et al. entwickelten ihr Konzept des Sequenz-Effektes, der Festination als Variante des Freezing benennt. Dennoch wurden und werden sämtliche Studien zu Freezing über eine Definition des Freezing anhand des FOG-Q durchgeführt, der Festination nicht benennt. Siehe hierzu Kapitel 6.

An der Schnittstelle zur Mikroelektronik und Datenwissenschaft befindet sich derzeit die wohl dynamischste Forschungslandschaft für Freezing. Unklar war, welche Form von Sensoren Freezing ideal aufzeichnen kann und wie sich solche objektiven Daten im Kontext der klinischen Störung verwerten lassen. In Kapitel 3 stellen wir die Arbeiten vor, die gemeinsam mit der Arbeitsgruppe um Prof. Lüth, Institut für Mikroelektronik und Medizintechnik der TUM, entstand.

2

Ein neuer Score

Veröffentlicht unter

Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, **Fietzek UM**. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Movement Disorders*. 2010; 25: 1012–1018. doi: 10.1002/mds.22993

2 Ein neuer Score für eine klinische Messung von Freezing

2.1 "Es gibt keinen klinischen Test"

Die eigene wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema Freezing beginnt für den Autor mit der Suche nach einem klinischen Test, mit dem sich für eine geplante Interventionsstudie spezifische Effekte auf Freezing darstellen lassen. Es stellte sich heraus, dass ein solcher Test zum damaligen Zeitpunkt nicht existierte (Giladi and Nieuwboer, 2008).

Im Jahr 2000 hatten Giladi et al. ein Freezing-of-Gait Questionnaire vorgestellt, der sechs Fragen umfasste, die auf je fünf Ebenen (0-4) zu beantworten waren (Giladi et al., 2000, 2009). Mit diesem Fragebogen wurden in Folge zahlreiche Studien durchgeführt, insbesondere Sekundäranalysen von Zulassungsstudien, bei denen der FOG-Q als sekundärer Endpunkt erfasst wurde. Exemplarisch ist hier die LARGO Studie zu nennen, bei der der MAO-Inhibitor Rasagilin gegen den COMT-Inhibitor Entacapone und Placebo getestet wurde (Rascol et al., 2005). Es zeigte sich eine statistische Überlegenheit von Rasagilin, jedoch lediglich mit einem einzigen Skalenpunkt Differenz. Da ein minimaler klinisch relevanter Unterschied für den FOG-Q bestimmt ist, kann diese Differenz nur schwerlich beantwortet werden.

Im Rahmen des RESCUE Trials wurde in einem europäischen Verbundprojekt die Wirksamkeit von Cueing auf Gang und Freezing untersucht. Die multi-center Studie führte den FOG-Q als sekundären Zielpunkt mit. Als primäres Ziel wurde ein unvalidierter Kompositionsscore gewählt. Die Studie zeigte formal ein positives Ergebnis für diesen Score (Besserung um 5,8%), aber Freezing im Abbild des FOG-Q wurde nicht gebessert (Nieuwboer et al., 2007a). Dieses negative Ergebnis bedeutete zunächst einen Einschnitt für die Freezing Forschung, da der Aufwand für das RESCUE trial beträchtlich war.

Andere Arbeitsgruppen hatten insbesondere mit videografisch beurteilten Gangverhalten von Patienten mit Freezing experimentiert, und Episoden gezählt, bzw. die Zeit bestimmt, in der der Patienten Freezing zeigten (Schaafsma et al., 2003; Snijders et al., 2008). Bei diesem Ansatz spielt natürlich der ausgewählte Parkour eine entscheidende Rolle, aber auch die Definition, ab wann von einer Freezing Episode tatsächlich auszugehen ist. Über lange Zeit hatte man sich in der Community auf den Grenzwert von einer Sekunde geeinigt, ohne dass dies durch experimentelle Daten gestützt wurde. Es zeigte sich in neueren experimentellen Studien, dass diese Grenze von einer Sekunde ein arbiträrer Wert ist. Vielen kurzen Freezing-Episoden geht eine Phase voran, bei der die Schritte zunehmend kleiner werden. Hier eine Grenze zu setzen, ab wann nun die Freezing Episode beginnt, ist für das menschliche Auge nicht möglich. Morris et al zeigten dann auch, dass sich unterschiedliche Beurteiler entsprechend beträchtliche Schwierigkeiten haben, eine einheitliche Beurteilung von Freezing-Episoden zu erreichen (Morris et al., 2012).

Ihre Übersichtsarbeit beschlossen Giladi und Nieuwboer daher mit dem expliziten Auftrag, einen einfachen, reproduzierbaren, überall durchführbaren Test zu entwickeln, mit dem Freezing so erfasst werden kann, dass sich auch schnelle Interventionen erfassen lassen, ohne dass hierfür komplizierte Parkourgänge, Sensoren oder Video-Beurteilungen notwendig sind.

2.2 Ein neuer Test mit neuen Hypothesen

Mehrere Arbeitsgruppen nahmen sich des Themas an. Snijders et al untersuchten die Wertigkeit von Drehungen, um Freezing zu beschreiben, da gezeigt war, dass Drehungen häufiger als die Startbedingung, die Zielsituation oder als Engstellen Freezing provozieren (Schaafsma et al., 2003). Eine schlüssige Erklärung hierzu war durch die Arbeiten von Plotnik und Hausdorff vorgelegt worden, die Asymmetrie und bilaterale Koordination als relevante Faktoren für Freezing nachgewiesen hatten (Hausdorff et al., 2003; Plotnik et al., 2005). Sie schlugen vor, die Dauer von 360° Drehungen als Maß für Freezing anzusehen bzw solange ein Freezing aus zu schließen, bis mittels schneller 360° Drehungen gezeigt werden kann, dass dieser Patient auch unter dieser Stresssituation nicht freezt (Snijders et al., 2012a).

Unserer Arbeitsgruppe erschien es notwendig, auf eine Reihe von Aspekten einzugehen, die sich als unabdingbar für eine klinisch erfolgreiche Beschreibung von Freezing erwiesen hatten (Snijders et al., 2008).

(1) Erstens wollten wir den zu entwickelnden Test nicht ausschließlich auf das episodische Ereignis beziehen, sondern auf die zugrunde liegende Störung in ihrer phänomenologischen Vielfalt. Fahn hatte in seiner Übersichtsarbeit zu Freezing drei phänomenologische Varianten des Freezing-Phänomens abgegrenzt: (i) akinetisches Freezing, (ii) Trembling in place und (iii) Festination (Fahn, 1995).

Phänomenologisch ist das akinetische Freezing, das an den Boden geklebt, gefroren sein, ja der Namensgeber der Störung. Aber schon die nächste phänomenologische Variante, das Zittern-am-Platz (*engl. trembling-in-place*), bei dem der Patient ineffektive Beinbewegungen auf der Stelle durchführt, verweist auf den Variantenreichtum. Die dritte phänomenologische Variante, die Festination, wurde ja seit Beginn der Parkinson-Ära beobachtet und oft beschrieben. Festination liesse sich auch als "*trembling-with-locomotion*" beschreiben. Die Übergänge zwischen diesen drei Varianten sind fließend. Es erschien uns daher zwingend zur Erkennung auch von Prodromalvarianten, alle drei phänomenologischen Varianten für eine Beurteilung zu inkludieren.

(2) Zweitens wollten wir keine an das Inertialsystem angelegte Messung durchführen, da wir der Meinung waren, dass sich hierfür Inertial-Sensoren wesentlich besser eignen als das menschliche Auge. Wir waren überzeugt, dass sich ein klinischer Test an beobachtbaren Ankerpunkten orientieren sollte. So sollte sich eine klinisch relevante Störung valider differenzieren lassen, als mit dem Versuch, Dauer in Sekunden, Schrittzahl oder andere numerische Größen abzubilden, so wie es der FOG-Questionnaire seit zehn Jahren versucht hatte.

Unsere Lösung war, die Phänomenologie der Gangstörung hinsichtlich ihrer Schwere zu wichten. In definierten Situationen beurteilen wir normalen bzw. brady-hypokinetischen Gang ohne Zeichen von Festination oder Freezing mit einer 0. *Festination* als leichteste Form der Störung mit erhaltenem Weggewinn aber mit Zeichen der Gangasymmetrie und Beschleunigung werten wir mit einer 1. *Trembling-in-place* und *akinetisches Freezing*, bei denen kein Weggewinn erfolgt, erhält eine 2. Abbruch der Situation, bzw. eine Unterbrechung des Ganges, die nur mittels Cueing oder externer Hilfe wieder aufgenommen werden kann, wird mit einer 3 beurteilt. Diese

Differenzierung ist klinisch eindeutig genug, um eine gute Reliabilität der Bewertung zu erreichen. (3) Drittens waren wir der Meinung, dass obgleich gezeigt war, dass Drehungen als stärkster Auslöser von Festination und Freezing gelten, wir zusätzliche Situationen, wie die Startbedingung und Engstellen untersuchen müssen, um dem Variantenreichtum der Störung gerecht zu werden. Entsprechend entwarfen wir einen einfachen Parkour, der für die Umsetzung lediglich einen Stuhl, ca 4 m Platz, und eine Tür benötigt.

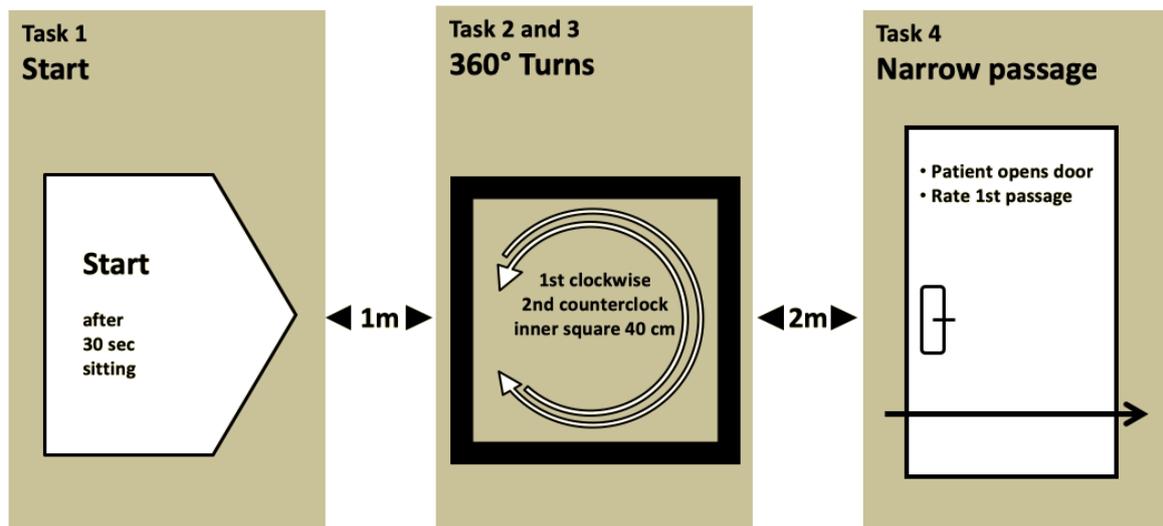


Abb. 9 Der Parkour des FOG-Score nach Ziegler et al.; 2010

Zwar hatten Schaafsma et al. fünf Situationen untersucht. Diese Arbeit sowie eigene Beobachtung hatten uns davon überzeugt, dass wir das sogenannte Zielerreichungs-Freezing sowie Freezing im offenen Raum nicht untersuchen sollten, da es verhältnismäßig deutlich seltener auftritt (Schaafsma et al., 2003).

(4) Viertens waren wir überzeugt, dass Festination und Freezing ein viel allgemeineres Problem ist, als das seltene und mysteriöse Phänomen der klinischen Endstrecke, als das es in der Literatur seit 1970 immer wieder portraitiert wurde. Wie eingangs ausführlich dargelegt, ist Festination seit der Beschreibung von Parkinson eines der prominentesten Symptome der Krankheit. Warum sollten sich Festination und Freezing zu einer seltenen Störung entwickelt haben? Um also auch subtile Varianten der Störung zu erfassen, wollten wir Aufgaben stellen bzw. Situation erschaffen, in denen Patienten zu Festination und Freezing neigen, so dass durch den Experten eine Einschätzung der Schwere vorgenommen werden kann.

Wie in der Literatur zu finden war und unterstützt durch eigene Beobachtung, konnten wir davon ausgehen, dass sich Festination und Freezing durch eine optimierte L-DOPA Medikation verbesserte, bzw. durch Reduktion von Dopamimetika verschlechterte. Grundsätzlich wollten wir einen Test entwickeln, bei dem wir die Patienten nicht von ihrer Medikation abdosieren mussten. Ein solcher nur im Medikamenten-OFF durchzuführender Test hätte für den klinischen Alltag keine

Relevanz entwickelt. Wir mußten also für Patienten im ON zusätzlich zu den Triggersituationen des Parkour weitere Provokationsmanöver definieren.

Einer der stärksten Provokationsfaktoren ist von außen aufgesetzter Stress auf die Versuchsdurchführung, beispielsweise als Forderung nach beschleunigter Testdurchführung (Snijders *et al.*, 2012a; Nonnekes *et al.*, 2014). Da dies Menschen aber unsicher macht und die Sturzgefahr in dieser vulnerablen Population zusätzlich erhöhen könnte, verzichteten wir auf diesen Faktor (Nieuwboer and Giladi, 2008; Nanhoe-Mahabier *et al.*, 2012). Anstelle entschieden wir uns dafür, den Test "so schnell wie noch sicher möglich" durchführen zu lassen. Mit dieser Angabe haben wir in hunderten von Testdurchführungen keine Stürze beobachtet.

Womit wir aber Festination und Freezing gezielt provozieren wollten, war eine Erhöhung der kognitiven Belastung durch dual-tasking. Baker *et al.* hatten gezeigt, dass sich die Kleinschrittigkeit unter dual-task Belastung verstärkt (Baker *et al.*, 2007). Diesen Effekt wollten wir ebenso nutzen. Wir ließen daher die Patienten ein Tablett mit einem halbvollen Plastikbecher mit Wasser tragen. Bei Patienten mit schwerem Tremor konnte diese motorische Zusatzaufgabe nicht durchführbar sein. Als Lösung für das Problem liessen wir dann einen leeren Becher tragen.

Zusätzlich ließen wir in einem dritten Durchlauf des Parkour noch eine mentale dual-task durchführen, also eine Subtraktion in 7er-Schritten von 100 beginnend. Für jene Patienten, für die diese Aufgabe zu schwer war, reduzierten wir die Komplexität (Von 100, bzw. von 10 abwärts zählen). In Ruhe sollte der Patient die dual-task flüssig durchführen können.

2.3 Methodische Aspekte

Wir schlossen 33 Patienten mit Freezing in die Studie ein, ohne auf UK Brain Bank Kriterien Wert zu nehmen, da wir konzeptionell alle Ätiologien, bei denen Freezing auftritt, bewerten wollten. Einschluss-Kriterium war das anamnestische Vorhandensein von motorischen Blockaden, Ausschluss-Kriterium insbesondere schwere Begleiterkrankungen. Freezing wurde über ein anamnestisches Gespräch, das nach typischen klinischen Aspekten fragte, sowie über eine neurologische Untersuchung durch einen Bewegungsstörungsexperte gesichert.

Der Parkour wurde von sechs Patienten sowohl im Medikamenten-ON sowie OFF durchlaufen, um die Responsivität des Scores zu ermitteln. Bei allen Durchgängen wurden die Fußbewegungen der Patienten auf Video erfasst, um sie off-line auszuwerten. Die Auswertung erfolgte durch drei Rater.

Die Fußbewegungen der Patienten wurden für jeden FOG-Score in den 12 variierten Situationen*Tasks mit einer vierstufigen Skala (0:3; siehe oben) bewertet und aufaddiert. Der Range des FOG-Scores beträgt daher 0 bis 36.

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Wir bestimmten verschiedene Reliabilitätsparameter sowie Validitätsmarker. Per Friedman Test wurden die Daten auf Effekte durch die variierten Situationen sowie das dual-tasking untersucht. Sämtliche Itembewertungen (33 Patienten * 12 Situationen/Tasks * 3 Rater) wurden in einem logistischen Regressionsmodell auf Effekte der Situationen und Tasks hin untersucht. Der FOG-Score wurde mit anderen Skalen korreliert.

2.4 Ergebnisse

Die Kohorte wurde mit den in Tabelle 1 gezeigten Skalen charakterisiert.

Measures	N	Mean \pm SD	Median	Min	Max	Test on normality
Age	33	69.9 \pm 9.7	72.1	33.7	84.5	$P = 0.003$
FOG score	33	10.8 \pm 9.3	9	0	36	$P = 0.004$
10 m steps	29	20.4 \pm 6.9	18	13	39	$P = 0.007$
FOG questionnaire	33	14.2 \pm 4.7	16	3	22	$P = 0.013$
UPDRS part III	30	24.1 \pm 13.4	23	1	56	$P = 0.223$
Berg balance score	27	43.4 \pm 11.5	42	17	56	$P = 0.005$
Falls efficacy scale	33	36.3 \pm 13.2	32	16	62	$P = 0.128$

Descriptive statistics and tests on normality of the FOG score and other clinical measures. Only UPDRS III and falls efficacy scale were normally distributed in this cohort.

Tabelle 1 Kohortenbeschreibung

Das logistische Regressionsmodell zeigte auf Item-Ebene signifikante Effekte für die Variation von Situationen und Tasks. Bei dieser Rechnung werden die single-task condition bzw. die Start-Situation als Vergleichsgrundlage herangezogen. So ergab sich, dass beispielsweise in der Drehsituation mit einer Odds Ratio von ca. 9 Festination, akinetisches Freezing oder Itemabbruch gesehen wird ($p < 0,0001$). Für die Situation "Engstelle" ergab sich eine OR von 2, dass akinetisches Freezing auftritt ($p < 0,001$). Das Item-Modell zeigte aber auch, dass die alleinige motorische Dual-Task in Form des Tabletttragens keine systematische Erhöhung des Items-Scores bewirkte. Das Hinzunehmen der kognitiven Dual-Task führte allerdings zu einer Erhöhung der OR auf ca 2 für die Beobachtung von Festination, Freezing oder Itemabbruch. ($p < 0,01$). Der alleinige Effekt einer kognitiven Aufgabe wurde nicht untersucht. Siehe Tabelle 2.2.

Item category	Source	Odds Ratios	Pr > χ^2
1	Walking	–	–
	Carrying	1.07	0.78
	Carrying and calculation	2.04	0.001
	Start	–	–
	Turn cw	9.05	<0.0001
	Turn ccw	8.57	<0.0001
	Doorway	1.45	0.25
2	Walking	–	–
	Carrying	1.33	0.131
	Carrying and calculation	1.83	0.001
	Start	–	–
	Turn cw	11.84	<0.0001
	Turn ccw	9.13	<0.0001
	Doorway	3.13	<0.000
3	Walking	–	–
	Carrying	1.37	0.30
	Carrying and calculation	2.18	0.01
	Start	–	–
	Turn cw	5.02	<0.0001
	Turn ccw	13.18	<0.0001
	Doorway	1.96	0.13

Tabelle 2 Ergebnisse der logistischen multi-nominalen Regression

Im Vergleich der Mittelwerte in den entsprechenden vier Situationen und drei Taskbedingungen zeigten sich ebenso signifikante Effekte. Hier war der Mittelwert aller Items des dritten Durchgangs mit zusätzlicher kognitiver Task höher als die Basisaufgabe. Bezüglich der Mittelwerte der Situationen ergaben sich keine Unterschiede in der Richtung der Drehung. Wohl aber waren Drehungen schwerer beurteilt als die Startbedingung und auch die Engstelle, wobei die Engstelle wiederum schwerer beurteilt wurde als der Start des Parcours. Siehe auch Abb. 2.1

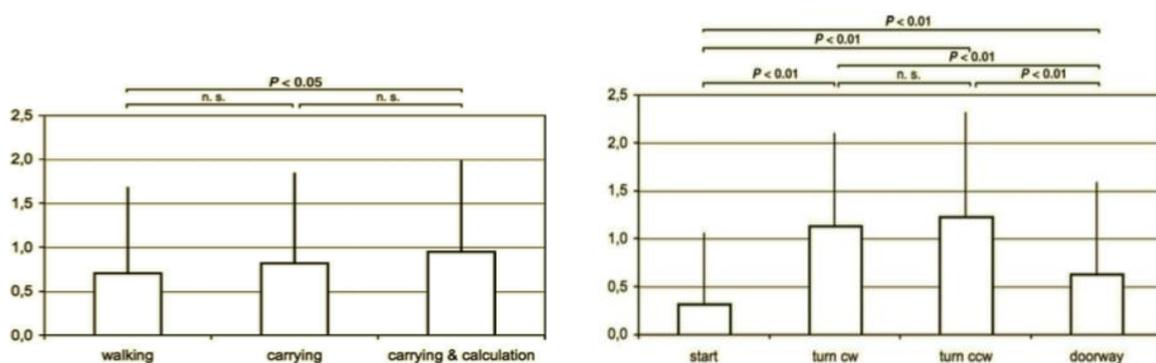


Abb. 10 Mittelwerte der Item Ratings in den drei Task Ebenen und den vier Situationen

Die Vergleiche mit anderen klinischen Skalen verwiesen auf eine gute Kriteriumsvalidität mit der Freezing-Selbstbeurteilung der Patienten entsprechend dem Ergebnis des FOG-Q (Rho 0,51, $p < 0,01$). Weiterhin war der FOG-Score mit der 10m Schrittzahl, der Gleichgewichtsleistung und der Angst zu fallen korreliert. Lediglich ein Trend zeigte sich für die Korrelation zur Parkinsonschwere im Abbild des UPDRS motor score. Siehe auch Tabelle 2.2.

Variable	FOG score	10 m steps	BBS	FOG Q	UPDRS III	FES
FOG score	1	0.58***	-0.55**	0.51**	0.36	0.31*
10 m steps	0.58***	1	-0.82***	0.42*	0.37	0.28
BBS	-0.55**	-0.82***	1	-0.48	-0.67***	-0.50**
FOG Q	0.51**	0.42*	-0.48	1	0.30	0.30
UPDRS III	0.36	0.37	-0.67***	0.30	1	0.08
FES	0.31*	0.28	-0.50**	0.30	0.08	1

Tabelle 3 Spearman Interkorrelationen des FOG-Score zu anderen klinischen Skalen.

Bei den zweimalig untersuchten Patienten (N=6) zeigt sich ein deutlicher Effekt der L-DOPA Therapie auf den Score (Prä 15,8 vs. Post 6,2; $p < 0,05$)

2.5 Diskussion und Rezension der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit wird zum ersten Mal in der Parkinsonliteratur ein klinisches Untersuchungsinstrument vorgeschlagen, das eine punktuelle Erfassung der Freezing-Schwere erlaubt. Der Score geht hierfür einen neuen Weg, bei dem die Schwere nicht über Inertialmaße, sondern über die Manifestationsform operationalisiert wird. Grundlage hierfür sind die umfangreichen Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen, die den engen Zusammenhang von

Festination zu *Trembling-in-Place* und akinetischem Freezing stützen. Festination wird auch deswegen als geringere Form der Störung angesehen, da ein Weggewinn weiterhin möglich ist. Die Arbeit legt in sich schlüssige Daten vor und harmonisiert mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, insbesondere zu Drehungen und Dual-Tasking Situationen. Für die Untergruppe der zweimalig erfassten Patienten wird zum ersten Mal mittels klinischer Beobachtung ein Medikamenten-Effekt auf Freezing parametrisiert. Dies erlaubt die Darstellung temporär flüchtiger Effekte. Der Score wird inzwischen durch zahlreiche Arbeitsgruppen zur Messung von Freezing eingesetzt und die Ergebnisse hochrangig publiziert, z.B. (Weiss et al., 2013; Dagan et al., 2018). Die Skalenkommission der Movement Disorder Society schlug 2016 die Verwendung des FOG-Scores als klinisches Instrument vor, um Freezing-Effekte zu erfassen (Bloem et al., 2016).

3

Sensoren-gestütztes Assessment

Veröffentlicht unter

Niazmand K, Tonn K, Zhao Y, **Fietzek UM**, Schroeteler F, Ziegler K, et al. Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes. In: 2011 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). 2011. p. 201–204. doi: 10.1109/BioCAS.2011.6107762

Zhao Y, Anhalt F, **Fietzek UM**, D'Angelo LT. Multi-Cue Unit: An independent device and actuator of a wearable system for gait-support in Parkinson patients. In: 2013 IEEE International Conference on Microwaves, Communications, Antennas and Electronic Systems (COMCAS 2013). 2013. a. p. 1–5. doi: 10.1109/COMCAS.2013.6685287

Zhao Y, Ramesberger S, **Fietzek UM**, D'Angelo LT, Lüth TC. A novel wearable laser device to regulate stride length in Parkinson's disease. In: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2013. b. p. 5895–5898. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610893

Zhao Y, Tonn K, Niazmand K, **Fietzek UM**, D'Angelo LT, Ceballos-Baumann A, et al. Online FOG Identification in Parkinson's disease with a time-frequency combined Algorithm. In: Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics. 2012. p. 192–195. doi: 10.1109/BHI.2012.6211542

3 Sensoren-gestütztes Assessment von Freezing

3.1 Miniaturisierung der Sensor- und Speichertechnologie

Während um die Jahrtausendwende noch aufwändige, d.h. vor allem auch schwere und damit immobile Apparaturen notwendig waren, um Sensordaten, beispielsweise EMG, Akzelerometrie-, oder Gyroskopiesignale zu verstärken und zu speichern, entstand in den ersten zehn Jahren des neuen Jahrhunderts eine neue miniaturisierte Technologie, die eine patientennahe Aufnahme von Sensordaten ermöglichte (Espay et al., 2016). Sowohl die Sensoren, die Verstärkungsmethoden als auch die Speichermedien erfuhren eine teils dramatische Reduktion der Größe, aber auch der Kosten. So ist ein modernes Smartphone heute leistungsfähiger als so mancher Großrechner der 90er Jahre. Für die Parkinsonforschung bedeutete dies auch, dass sich die Forschung aus dem Labor weg, hin zum Lebensumfeld der Patienten hin entwickelte (Del Din et al., 2016; Maetzler et al., 2016, Rodríguez-Martín et al., 2017b).

In München entwickelte seit 2010 das Institut für Mikroelektronik und Medizingerätetechnik (MiMed) der Technischen Universität München (TUM) eine Serie von intelligenten Kleidern, die mit Sensoren bestückt das Ziel hatten, direkt am Körper gemessene Daten zu generieren (Niazmand et al., 2010). In einer Kollaboration mit unserer Arbeitsgruppe entstanden mehrere Arbeiten mit zum Teil höchst innovativen Gedanken. Leider wurde die Kollaboration aufgrund einer Neuorientierung des MiMed zu Nicht-Parkinson-Themen nicht über das Jahr 2012 hinweg fortgeführt.

3.2 FOG Erkennung durch „intelligente Kleidung“

Für die Detektion von Freezing-of-Gait wurde eine Jogginghose, die MiMed-Pants, mit insgesamt fünf triaxialen Beschleunigungssensoren (Akzelerometern) bestückt (Oberschenkel und Schienbein rechts wie links sowie am Nabel), die per Kabel mit einem Mikrocontroller verbunden waren, der die Daten entweder an eine SD micro card oder eine an einen PC sendete, wo die Daten algorithmisch verarbeitet wurden. Die Sampling Frequenz betrug 20 Hz. Siehe auch Abbildung 16. Nach unserem Verständnis war dies die erste Freezing-Detektionshose, die in der Literatur publiziert ist.

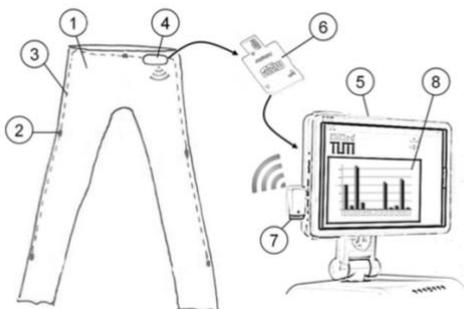


Abb. 11 Die MiMed Pants

Das System besteht aus einer normalen Jogginghose (1), fünf triaxialen Akzelerometern (2), dem Kabelbaum (3), der Transmissions- und Beurteilungseinheit (4), der Sende- und Empfangseinheit (6,7) sowie dem PC (5). Die Batterie hat eine Laufzeit von ca. 20 h. Der Algorithmus für die Freezing Detektion läuft auf dem PC. Das elektronische System (Sensoren, Kabel, Controller) wiegt etwa 110 g und ist in der Hose integriert.

Zur Validierung der Hose wurden Daten von Gangbewegungen von Patienten aufgenommen, und die Ergebnisse der algorithmischen Bestimmung mit der händischen Auswertung durch einen medizinischen Experten verglichen.

Der Hybrid-Algorithmus, mit dem Freezing detektiert wurde, ist technisch in Abbildung 17 dargestellt. Er basierte auf der grundsätzlichen Idee, dass Gang mit Freezing höhere Frequenzen beinhaltet als regulärer Gang, was durch zahlreiche Studien bestätigt wurde (Bächlin et al., 2009, Moore et al., 2013b). Als Berechnungsgrundlage diente hierbei der Absolutwert der Akzeleration (Niazmand et al., 2011b). Durch die Kombination mit Unteralgorithmen zur Detektion von Stand und Bewegung sollte die Sensitivität und Spezifität verbessert werden. Details sind in der Legende zu Abbildung 17 genannt. Programmiert wurde der Algorithmus in Matlab 7.6.0 (Matworks, USA).

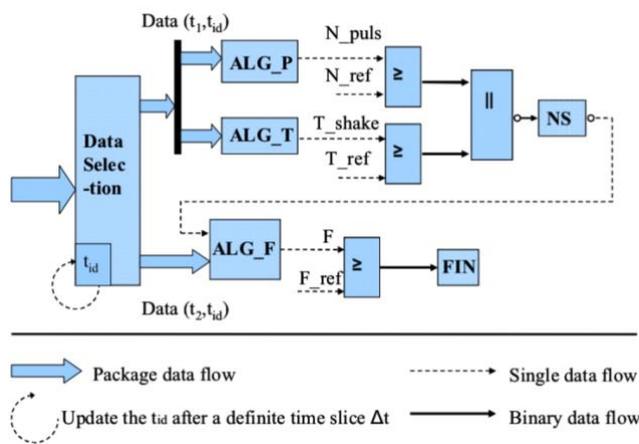


Abb. 12 Der offline Hybrid-Algorithmus beinhaltet drei Unteralgorithmen ALG_P, ALG_T und ALG_F. ALG_P erkennt die Schrittzahl anhand des pulsatischen Akzelerometersignals, ALG_T erkennt die Zeitdauer der Vibration (shake) des Ganges und ALG_F bestimmt die dominante Frequenz eines 2-Sekunden Datenfensters. Durch logische Kombination dieser drei Informationen werden Freezingepisodes selektiert und erkannt. T_{id} ist der Zeitpunkt, an dem die FOG-Episode erkannt wird.

Mit Hilfe des Algorithmus konnten so bei sechs PD+FOG Patienten Freezingepisodes bestimmt werden. Der Algorithmus erreichte im Vergleich zum Bewegungsstörungsexperten, dessen Meinung als Goldstandard fungierte, eine Sensitivität und Spezifität von 88% und 85%. Wir diskutierten diese Zahlen kritisch, und sahen Defizite in den folgenden Bereichen.

Erstens können Fehler der Detektion auftreten, z.B. indem Freezing-Episoden aufgrund ihrer Kürze nicht erkannt werden können. Immerhin benötigt der Frequenzalgorithmus zwei Sekunden an Daten, um Freezing zu erkennen.

Zweitens ist der Goldstandard kein echter Goldstandard. Der Experte beurteilt seinen visuellen Eindruck, doch ist dieser anfällig für Interpretation und Bias (Morris et al., 2012). Zudem existiert keine allgemein gültige Definition der Freezingepisode in Bezug auf Zeit und Intensität (Nutt et al., 2011).

Drittens besteht ein grundsätzliches Problem bei der klinischen Beurteilung von Freezing, nämlich dass ein willkürliches Stehenbleiben des Patienten nicht anhand der beobachtbaren Bewegung des Patienten - weder vom Experten noch vom Sensor - von einem akinetischen Freezing sicher zu unterscheiden ist.

Obwohl diese Zahlen also zunächst sehr vielversprechend klingen, bestanden doch zahlreiche methodischen Schwierigkeiten, unter anderem war die lokale Versendung der Daten über das drahtlose Netzwerk fehleranfällig. Daher wurde das System technisch weiterentwickelt.

3.3 Ein online-Algorithmus zur Erfassung von Freezing

Ein wichtiges Manko des oben vorgestellten Detektionsansatzes war die aufwendige off-line Analyse der Daten. Das Ziel des neuen Projektes war daher, eine online Lösung zu programmieren, die bereits im Mikrocontroller der Hose eine Freezingepisodenerkennung vornehmen kann. Hierfür musste der bestehende und oben vorgestellte Algorithmus weiter optimiert werden, insbesondere hinsichtlich der geforderten Verzögerungstoleranz.

Die Lösung hierzu ist in Abbildung 18 dargestellt (Zhao *et al.*, 2012), bei der ein neuer Ansatz der Frequenz- und Zeitanalyse programmiert wurde. Kernelemente des Algorithmus sind die Berechnungen der PSD (Power Spectral Density; dt. spektrale Leistungsdichte) anhand von 4 Sekunden-Datenfenstern (80 Datenpunkte) sowie der Zeit und Peakanalyse (Shake-Analyse) in 1,5 Sekundenfenstern (30 Datenpunkte), wobei letztere in 0,5 Sekunden-Schritten seriell berechnet wurde.

Dabei dient die Zeit-Peak-Analyse als „Suchtest“ für verdächtige Shake Bewegungen, so dass die rechenaufwändige PSD nicht für jeden Datenpunkt durchgeführt werden muss. Als verdächtig erwies sich ein empirisch bestimmter Wert der Shake-Dauer von 0,85 Sek. Zeigte sich eine verdächtige Episode wurde mit einem Cut-Off von 3 Hz mit einer 80-Datenpunkt PSD das Vorhandensein von Freezing bestimmt. Der online Algorithmus wurde mit Visual Studio 2003 von Microsoft und der QT-Library von TrollTech programmiert. Das System wurde an acht Parkinsonpatienten mit FOG validiert.

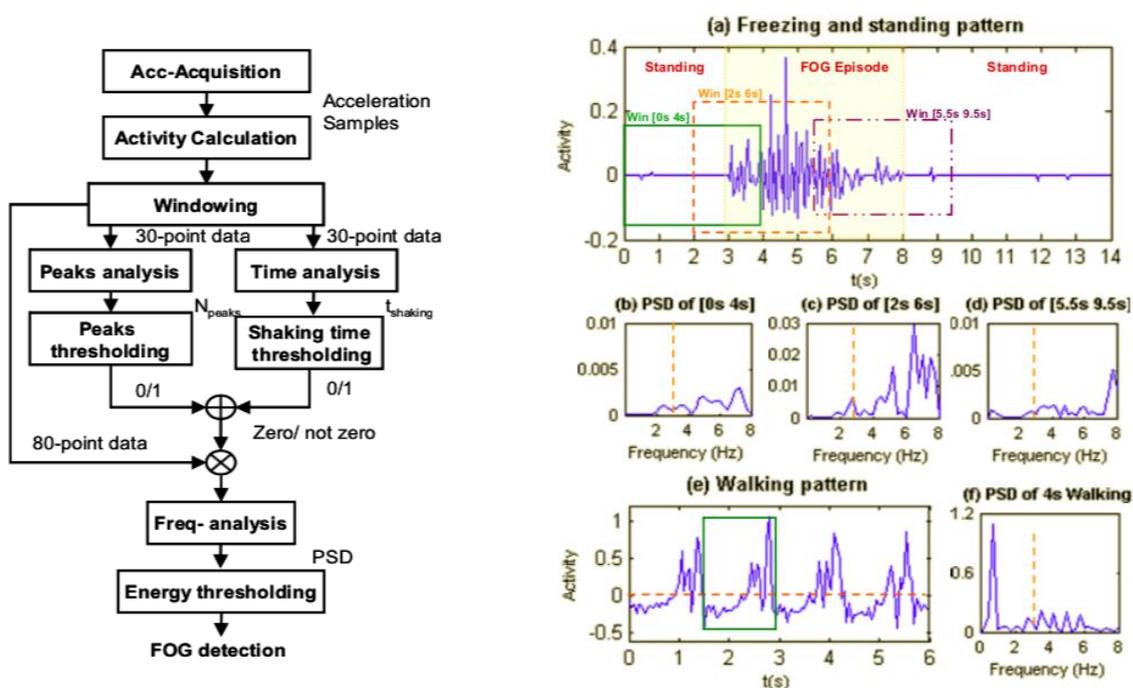


Abb. 13 Neuer online Algorithmus mit Erkennung des Bewegungsmusters Gehen vs. Stehen. Links wird der Datenfluß gezeigt, in dem ein 30 Datenpunkte-Paket auf Peaks und Vibration geprüft wird, und ein 80 Datenpunkte-paket Eingang in die Frequenzanalyse findet. Rechts in (a) ein typisches Datenpaket eines Patienten mit einer Freezingepisode, dessen PSD in b), c) und d) berechnet sind. In (e) und (f) sind Rohdaten und PSD des Ganges ohne Freezing dieses Patienten zu sehen.

Insgesamt wurden mit dem Algorithmus 54 min Gangaufzeichnung evaluiert und 82 FOG-Episoden bestimmt. Mit dem online Algorithmus konnte eine gegenüber der offline Version niedrigere, aber noch vergleichbare Sensitivität erreicht werden, die nun bei 81% lag. Die Detektion der FOG-Episoden stimmte meist bis auf wenige Sekunden genau mit der Beschreibung des klinischen Experten überein. Siehe auch Abbildung 19. Dennoch zeigten sich auch eine Reihe von kritischen Aspekten, die einer Übertragung des Ansatzes in den klinischen Alltag entgegen standen.

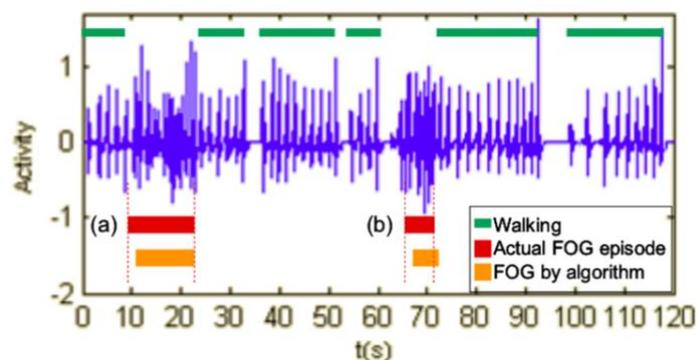


Abb. 14 Präzision der FOG-Erkennung anhand eines zweiminütigen Sample mit Gehen und Stehen und zwei FOG-Episoden. Die Datenableitung erfolgte am Schienbein des Patienten.

Kritisch gegenüber dieser proof-of-concept Studie ist die zu kleine – und damit ungenügende – Fallzahl der Validierungsdaten anzumerken. Freezing hat neben dem akinetischen Freezing noch andere Manifestationsformen als Festination und *trembling-in-place*. Freezing auf die Dimension der Frequenzen der Beinbewegungen zu reduzieren, reduziert den Blick und verstellt ihn für andere Phänomene. Eine Lösung, um willkürliches Stehen von Freezing zu unterscheiden, gelang unserer Arbeitsgruppe (wie auch anderen) nicht. Es zeigte sich in der Auswertung der Daten, dass die Messungen zu reliableren Ergebnissen führte, wenn die Sensoren nicht frei in der Kleidung hängen, sondern mit Velcro-Bändern an die Beine fixiert waren, was dem Konzept einer „intelligenten Kleidung“ nicht grundsätzlich entsprach.

3.4 Closed-loop Therapie mittels Sensor-Aktuator-System

In einer weiteren Arbeit der Arbeitsgruppe wurde der Versuch unternommen, die Erkennung von Freezing-Episoden mit einem Cueing im Sinne eines geschlossenen Regelkreises, sog. closed-loop, zu kombinieren (Zhao *et al.*, 2013d). Die oben vorgestellte MiMed-Hose diente dabei zur Erfassung von Freezing-Episoden. Eine Multi-Cue Unit (MuCU) war als Effektor vorgesehen. Das Besondere der MuCU war, dass Cueing über verschiedene Kanäle angeboten werden konnte, entweder als Audiosignal über Kopfhörer oder Lautsprecher oder über ein taktiles Feedback mit einem vibrierenden Device. Siehe auch Abbildung 20.

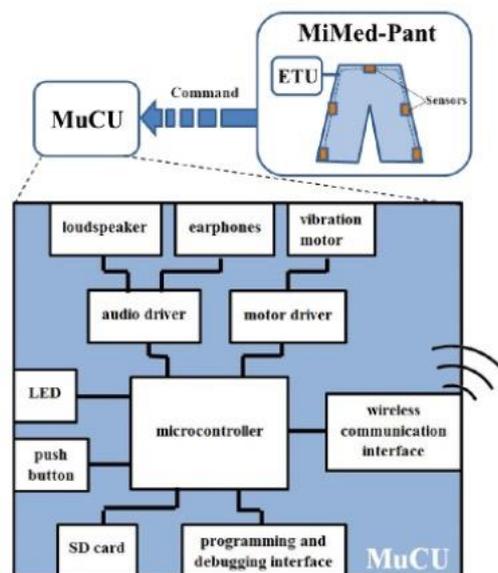


Abb. 15 Strukturmodell der Multi-Cue Einheit (MuCU)

Die logische Verschaltung des Cueing wurde in einem Flow-Diagramm festgelegt, das in Abbildung 21 dargestellt ist. Es war möglich, zwischen kontinuierlichem Cueing sowie situationsabhängigem Cueing zu wählen. Die Lautstärke des auditorischen Cueing konnte adaptiert werden, ebenso wie die Frequenz des Cueing-Signals.

Evaluert wurde der Prototyp des Gerätes bei sechs Patienten, die das Gerät an zwei Tagen

testeten und anhand einer visuellen Analogskala sowie einer globalen Beurteilungsskala eine subjektive Einschätzung abgaben.

Es zeigte sich, dass das Handgelenk der präferierte Ort, war, an dem das Gerät getragen wurde. Die Option des Kopfhörers wurde von der Hälfte der Patienten nicht genutzt. Die Nutzung wurde als einfach beschrieben. Obwohl das Gerät als leicht wahr genommen wurde, erlebten es auch als beeinträchtigend erlebt.

Der Effekt auf die Gangstörung bestand erwartungsgemäß in einer lediglich situativen Fazilitierung des Ganges. Die zugrunde liegende Gangstörung blieb unbeeinflusst. Die Patienten berichteten aber eher, dass das situative Cueing die präferierte Modalität war.

Konkludierend zeigt sich die MuCU als potentielle Therapieoption bei Freezing of Gait, das auf auditorisches oder taktiles Cueing positiv respondiert. Dass dieser Weg zu Therapieerfolgen führen kann, wurde inzwischen durch Arbeiten der Gruppe von Horak mit einem ähnlich konzipierten Device gezeigt (Harrington et al., 2016; Mancini et al., 2018).

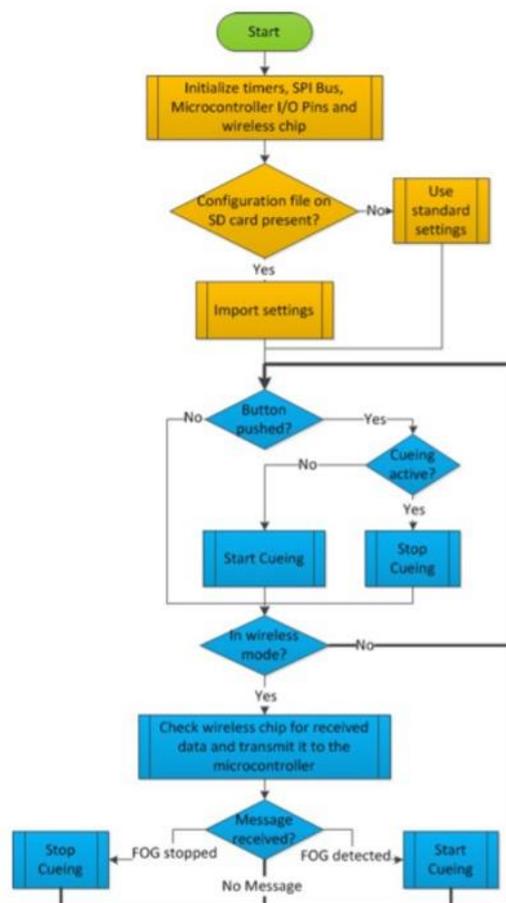


Abb. 16 Flow-chart der Programmierung des Cueing Algorithmus

3.5 Therapie zum Erhalt der Schrittlänge bei Parkinson mit Laser-Gerät

Im Rahmen der Kooperation mit dem MiMed wurde eine weitere Therapieidee geboren, bei der visuelle Cues mittels eines Laser-Systems vom Fuss auf den Boden vor den Patienten projiziert werden (Zhao *et al.*, 2013b).

Laser-Pointer waren als one-off cueing Strategie bereits beschrieben worden (Donovan *et al.*, 2011) und werden in der Praxis von Patienten gerne als Hilfsmittel eingesetzt. Wir hatten erkannt, dass Laserpointer, die vom Patienten mit der Hand getragen werden, um dann in einer Freezing-Episode ein visuelles Cue zu erzeugen, doch zahlreiche Nachteile haben. So bindet der Pointer eine Hand und verändert das oftmals bereits beeinträchtigte Gleichgewicht des Patienten zusätzlich negativ. Bei einem Sturz ist zudem die Pointer-tragende Hand gebunden, und kann nicht helfen, den Körper abzufangen. Weiterhin ist das Laser-Signal, das von der Hand auf den Boden geschickt wird, unter Tageslicht meist zu schwach, um gut wahrgenommen zu werden.

Wir erarbeiteten daher ein am Schuh tragbares Laser-System, bei dem ein visueller Cue in Form eines roten Laser-Striches auf den Boden projiziert wird. Parkinsonpatienten mit hypometrischer Schrittlänge können so per externem Hinweisreiz an eine für sie günstigere Schrittlänge ankoppeln. Siehe Abbildung 22.

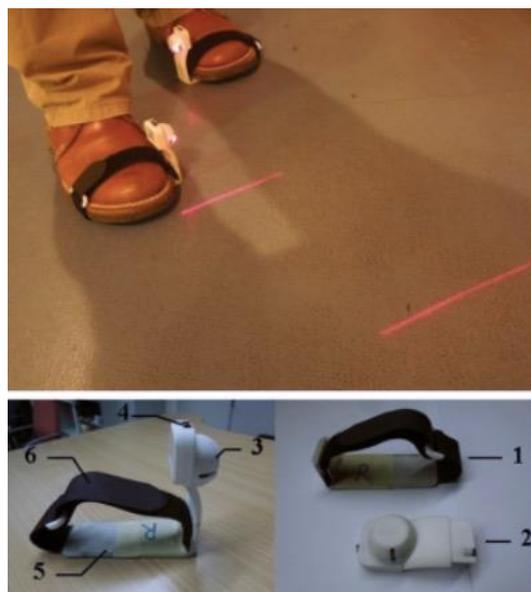


Abb. 17 Laser-Gerät Prototyp

Die klinische Evaluation des Laserschuhs erfolgte an gesunden Probanden und ohne besondere Beachtung des Freezing. Der Prototyp wurde mittels 3D-Printing erstellt und war nicht für einen Dauerbetrieb ausgelegt und hätte einer klinischen Prüfung bei zahlreichen Patienten nicht Stand gehalten. Anhand der positiven Beobachtungen sprechen wir konklusiv die Weiterverfolgung des therapeutischen Einsatzes zur Behandlung von Freezing vor.

Für unsere Ideen spricht, dass sie Jahre später von einer anderen Arbeitsgruppe therapeutisch effektiv umgesetzt werden konnte (Barthel *et al.*, 2018a, c).

3.6 Zusammenfassung

Die Arbeiten dieses Zeitraums haben eine Reihe von frühen Trends erkannt und erste Ergebnisse beisteuern können. Wir zeigen, dass FOG mittels am Körper getragener Sensoren mit vernünftigen Sensitivitäts- und Spezifitätsgrößen erkennbar ist, ohne die technischen Möglichkeiten bis zum Letzten auszureizen. Wir zeigen, dass durch Optimierungen des Erkennungsalgorithmus FOG autonom erkannt werden kann. Und wir präsentieren therapeutische Ideen, die inzwischen von anderen Arbeitsgruppen weiter umgesetzt wurden.

Letztlich führten die pragmatischen Aspekte der Arbeit mit den *smart clothes* dazu, dass die Entwicklung durch die Ingenieure eingestellt wurde. Hierzu zählten z.B. die Notwendigkeit, die Sensoren mit Velcro am Körper zu fixieren, was für Alltagskleidung keine Option darstellt, sowie die Notwendigkeit, die Kleider zu waschen, oder auch die Notwendigkeit, für Männer und Frauen die richtige Größe vorzuhalten.

Die Idee der *body-worn sensors* aber war geboren und wird heute insbesondere durch direkt an Bein oder Arm befestigten Sensorbändern, z.B. der Apple-Watch oder Microsoft-Band, FitBit oder kommerziell für diesen Zweck hergestellten medizinischen Sensoren wie dem Opal System von APDM weiter geführt.

4

Die unterschätzte Rolle von Levodopa zur Therapie des Freezing

Veröffentlicht unter

Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013; 19: 894–896.

doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.004

4 Die unterschätzte Rolle von Levodopa zur Therapie des Freezing

4.1. Vorarbeiten anderer und Motivation dieser Studie

Ambani und van Woert publizierten im Jahr 1973 die erste Arbeit zu Freezing (Ambani and Van Woert, 1973). Sie beschrieben Patienten, die im Mittel vier Gramm L-DOPA einnahmen und darunter eine bis dahin nicht beobachtete Gangstörung mit Freezing entwickelten. Sie interpretierten das Freezing als Nebenwirkung des Levodopa. Möglicherweise ist es vielleicht so, dass diese heute aufgrund des Einsatzes von peripheren Dopa-Decarboxylasehemmern nicht mehr verwendeten Dosen ein Supra-ON-Freezing ausgelöst haben (Espay *et al.*, 2012). Dennoch ist diese damalige Interpretation rückblickend mit dem klinischen Wissen von heute ungünstig gewesen, da sie den Blick auf die günstigen therapeutischen Wirkungen von L-DOPA über einen sehr langen Zeitraum verstellte.

Erst 2003 differenzierten Schaafsma *et al.* Freezing entsprechend den von Fahn vorgeschlagenen Auslösebedingungen (Start, Drehung, Engstelle, Zielerreichung und offener Raum) und Manifestationsformen (Festination, Trembling in Place, akinetisches Freezing) und untersuchen Episodenzahl und Dauer in den beiden Medikamentenbedingungen ON und OFF. Sie erkannten und beschrieben im ON dramatisch verringerte Freezingepisodenzahlen und auch kürzere Episoden in allen Untersuchungsbedingungen und Manifestationsformen (Schaafsma *et al.*, 2003).

Auch Bartels *et al.* beschrieben Effekte auf Freezing im Medikamenten ON und OFF an 19 Parkinsonpatienten mit OFF-Freezing. L-DOPA hatte einen deutlichen Effekt auf die Häufigkeit, mit der Freezing in den Provokationssituationen des 50 m langen Parkour von drei Ratern beobachtet wurde. Im OFF bzw. ON gab es 190 bzw. 47 Freezingepisoden. Im Durchschnitt erlitt jeder Patient $10,0 \pm 7,6$ Episoden im OFF und $2,5 \pm 4,7$ Episoden im ON. Für die Auswertung wurde eine prozentuale Darstellung gewählt, dergestalt, dass die Patienten in 44% der Provokationssituationen im OFF Freezing erlebten, aber nur 9% im ON. Diese Veränderung korrelierte mit der Veränderung des Items Schreiben sowie des Items Sprechen und auch mit der Veränderung des Tremors, aber nicht mit der Veränderung der Bradykinese und des Rigors.

Dieser Aspekt soll daher hier betont werden, da die Arbeit von Bartels *et al.* immer dann zitiert wird, wenn es darum geht, Freezing von Bradykinese abzugrenzen. Dabei sind Zweifel erlaubt, ob ein reines Zählen von Episoden Freezing tatsächlich sinnvoll parametrisiert, oder ob nicht doch Lerneffekte und Gewöhnungseffekte so wirksam werden, dass die (fehlende) Korrelation zu anderen Symptomen eben doch keinen direkten Vergleich der Dopaminresponsivität erlaubt. Unzweifelhaft zeigen Bartels *et al.* in ihrer Studie, dass L-DOPA wirksam Einfluss auf Freezing nimmt (Bartels *et al.*, 2003).

Zwischen 2002 und 2003 untersuchte das ELLDOPA Trial über 40 Wochen vier Behandlungsgruppen unter Placebo, 150mg, 300mg und 600 mg L-DOPA/d in neu erkrankten Parkinsonpatienten (Fahn *et al.*, 2004). Das Auftreten von Freezing wurde interessanterweise als Nebenwirkung erfasst, so als gehöre Freezing nicht inhärent zu Parkinson dazu, bzw. so als ob L-DOPA das Freezing kausal bewirke. In der Placebogruppe wurde Freezing bei 14,4%, in der 150

mg Gruppe bei 9,8%, in der 300 mg Gruppe bei 6,8% und in der 600 mg Gruppe bei 5,5% der Patienten beobachtet. Nominal wurde folglich in der Gruppe mit der höchsten L-DOPA Dosis Freezing am seltensten beobachtet. Dieser Trend wurde als nicht signifikant abgetan ($p < 0,15$). Dies erscheint dem Autor allerdings statistisch unzulänglich aufbereitet was der Ähnlichkeit der drei Behandlungsgruppen geschuldet sein könnte

Mindestens zwei große Zulassungsstudien der Dopaminagonisten im Vergleich mit L-DOPA reportieren die Inzidenzzahlen von Freezing im Rahmen der Studienlaufzeit. So führte die Behandlung mit Pramipexol im Vergleich zu L-DOPA zu einem erhöhten Risiko, Freezing zu erleben (Hazard Ratio 1,7; 95%-Konfidenzintervall 1,11-2,59; $p < 0,01$) (Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009).

In der Studie mit Ropinirol war die Zeitdauer, bis 25% der Patienten eine Verschlechterung von Freezing erlebten 166 Wochen in der Ropinirol-Gruppe und 207 Wochen in der L-DOPA Gruppe. Dies entspricht ca. 10 Monaten. Auch die relative Anzahl der Patienten, die eine Verschlechterung des Freezings erlebten, war in der Ropinirol-Gruppe höher (32% vs. 25%) (Rascol *et al.*, 2000).

Eine Studie, die primär den Effekt von L-DOPA auf einen spezifischen klinischen Score, der von einem Spezialisten erfasst wird, untersucht, war bislang nicht durchgeführt worden. Unsere Arbeitsgruppe war entsprechend motiviert, die Wirkung von L-DOPA auf Freezing mit dem neu geschaffenen FOG-Score zu beschreiben.

Eine Reihe von offenen Fragen blieb durch die bisherigen Studien zum Effekt von L-DOPA auf Freezing offen:

- (1) Gelingt der Einsatz des Scores im klinischen Alltag und lassen sich mit dem FOG-Score rasche pharmakologische Effekte auf Festination und Freezing abbilden?
- (2) Wie ist die Effektstärke von L-DOPA auf Freezing in einem klinischen Score?
- (3) Lassen sich sowohl Festination sowie akinetisches Freezing mit L-DOPA behandeln?

4.2 Der Effekt von L-DOPA auf Freezing ist klinisch einfach zu erfassen

Wir rekrutierten daher 20 Patienten mit Parkinson und Freezing, und untersuchten sie mit dem FOG-Score sowie weiteren klinischen Tests im praktischen OFF nach 12 h Medikamentenpause (über Nacht) sowie 30 Minuten nach Einnahme ihrer Standard Morgendosis L-DOPA in einem offenen Studiendesign. Die Kohorte hatte ein medianes Alter von 69 Jahren, die im Mittel 770 mg L-DOPA am Tag einnahmen. Nach L-DOPA Einnahme verbesserten sich die Patienten im Mittel von 49,8 auf 27,7 Punkte im Teil III der MDS-UPDRS. Bei allen Patienten gestaltete sich die Erhebung des FOG-Scores als unproblematisch.

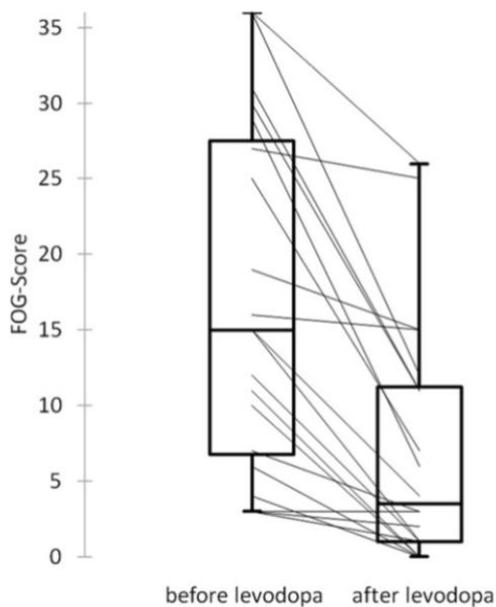


Abb. 18 Boxplots mit den FOG-Score Werten im OFF und ON

jedenfalls sprechen für einen engen Zusammenhang.

Dies wird deutlich aus der Betrachtung der gepaarten Item-Scores vor und nach L-DOPA, also die Betrachtung wie sich die einzelne Beurteilung vor und nach L-DOPA systematisch verhält. Hierzu wurden insgesamt 240 Wertepaare miteinander verglichen.

Bei 57,6% der Paarungen kam es zu einer Verbesserung, bei 40% blieb das Ergebnis gleich und bei 3% zeigte sich eine Verschlechterung der Beurteilung. Hierbei wurde ein Ansprechen von etwa 80% für vor-L-DOPA Werte von 1,2 oder 3 beobachtet. Dabei war die Höhe der vor-L-DOPA Werte prädiktiv für die Beurteilung nach L-DOPA. Für vor-L-DOPA Werte von 1,2 und 3 wurden entsprechend geringere nach-L-DOPA Häufigkeiten für ein Rating von 0 vergeben, 75%, 55% und 25%. Entsprechend waren die beobachteten Häufigkeiten für ein Rating von mindestens 2 nach-L-DOPA 1%, 5%, 16% und 25% bei vor-L-DOPA Beurteilung von 3,2,1 und 0. Diese Korrelation der vor-zu nach-L-DOPA Beurteilung war signifikant ($p < 0,0001$). Siehe auch Abbildung 25.

Diese systematischen Beziehungen sprechen für die enge pathophysiologische Verbingung von Festination und Freezing in und gegen die Vorstellung voneinander unabhängiger Entitäten. Ebenso vereinbar mit der Beobachtung wäre die Vorstellung, dass Festination im zeitlichen Verlauf der Parkinsonerkrankung eine Vorstufe von Freezing sein könnte oder eine hinreichende Vorbedingung.

L-DOPA hatte einen deutlichen Effekt auf Freezing und veränderte den FOG-Score von im Median 15 Punkten auf 3,5. (Cochrans Q 3,84; $p < 0.0001$). Die Effektstärke kann als groß bezeichnet werden, das Cohen's d lag bei 0,87. Die Behandlung führte aber nicht zu einer vollständigen Befreiung von Festination und Freezing. Nur bei 20% der Patienten kam es zu einer Symptomfreiheit von Festination oder Freezing.

4.3 Wirkt L-DOPA unterschiedlich auf Festination und Freezing?

Zur differentiellen Rolle, die L-DOPA auf Festination und Freezing ausübt, wurden nur wenige Studien durchgeführt, und ob Festination und Freezing gleichsinnig auf dopaminerge Therapie ansprechen, ist nicht schlussendlich geklärt. Die vorliegenden Daten dieser Arbeit

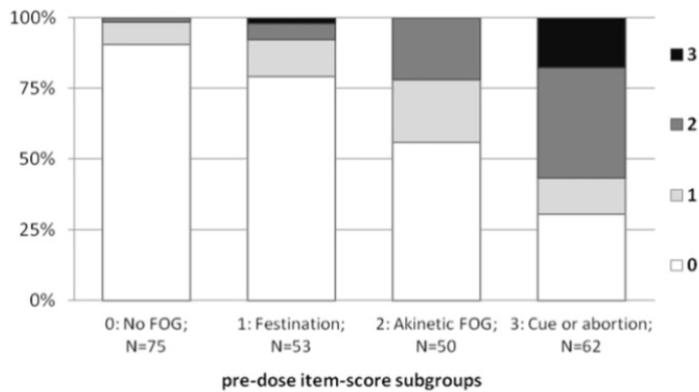


Abb. 19 Verteilung der ON-Werte (nach L-DOPA) in Abhängigkeit der OFF-Werte (vor L-DOPA).

Es zeigt sich eine lineare Abhängigkeit der ON-Beurteilung von der OFF-Beurteilung, die für einen pathophysiologischen Zusammenhang von Festination und Freezing spricht.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass (1) L-DOPA sowohl Festination und Freezing unzweifelhaft und deutlich verbessert, (2) dass sich eine pharmakologische Freezing-Therapie, die einen schnellen Effekt auf Freezing hat, in einem einfachen Test klinisch sicher und einfach erkennen lässt, (3) dass in der Interpretation der Daten Festination und akinetisches Freezing in systematisch ähnlicher Weise auf L-DOPA ansprechen und daher einen gemeinsamen Pathomechanismus teilen könnten, wie das durch zahlreiche Arbeiten angeregt wurde (Nieuwboer et al., 2001; Iansek et al., 2006, Delval et al., 2010b).

5

Cueing für die Therapie des Freezing

Veröffentlicht unter

Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, Zwosta J, Ceballos-Baumann AO. Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation* 2014; 28: 902–911
doi: 10.1177/0269215514527299

5 Cueing für die Therapie des Freezing

5.1 Bisherige Ansätze zum Einsatz von Cueing bei Freezing bleiben erfolglos

Wie in Kapitel 1.6.3 Behaviorale Ansätze auf Seite 38 umfangreich ausgeführt wurde, liegen zahlreiche Studien zur Wirksamkeit von Hinweisreizen auf Freezing vor. Die folgenden kritischen methodischen Probleme hatten sich gezeigt:

- (1) Aufgrund des Fehlens eines einfach durchführbaren klinischen Tests, hatte bislang kaum eine der Studien einen Freezing-Parameter als primären Zielpunkt gewählt. Vielmehr wurde Freezing zumeist als sekundäres oder tertiäres Ziel explorativ untersucht (Nieuwboer *et al.*, 2007b).
- (2) Wenn Freezing untersucht wurde, dann zumeist mit dem FOG-Questionnaire, der allerdings als Erfassungsinstrument zum Erkennen von kurzfristigen Effekten wenig geeignet ist, da er das Freezing über den Zeitraum der letzten Woche abfragt (Giladi *et al.*, 2009).
- (3) Die Stichprobengröße der Studien war häufig klein, und daher möglicherweise nicht repräsentativ.
- (4) Eine verblindete Durchführung der Therapie zur Qualitätssicherung der Ergebnisse ist bei der offenen Physiotherapie grundsätzlich nicht möglich. Alternativ kann aber eine Beurteilerverblindung durchgeführt werden.
- (5) Für die Effekte von L-DOPA, dass ja lange als unwirksam gegenüber Freezing galt, wurde im experimentellen Design nicht ausreichend kontrolliert. Konkret wurde nicht darauf geachtet, ob Freezing nur im OFF auftrat oder im OFF wie im ON. Dies ist wichtig, da ohne die konsequente Beachtung des Medikationsstatus, Dopamineffekte eine verzerrende Wirkung entfalten können.
- (6) Die beobachteten Therapieeffekte waren nur kurzfristig nachweisbar und hielten nicht vor.
- (7) Frühere Studien hatten gezeigt, dass die Bindung der Aufmerksamkeit, die bestimmte Formen des Cueing erfordern, für Freezer sogar negative Folgen auf das Gangverhalten haben kann.

Um diesen Schwierigkeiten zu begegnen, wählten wir in für die hier gezeigte Studie ein dezidiertes methodisches Vorgehen, das einige, allerdings nicht alle, der genannte Probleme berücksichtigen sollte.

Wir hatten den FOG-Score als spezifisches Instrument entwickelt, und setzen ihn nun als primären Zielparameter ein. Der FOG-Q wurde als sekundäres Studienziel verwendet.

Wir inkludierten N=23 PD+ON-FOG, die trotz einer suffizienten L-DOPA Therapie im ON-Zustand Freezing hatten. Somit wollten wir verhindern, dass wir versehentlich L-DOPA Effekte erfassen. Aufgrund der Seltenheit von Patienten mit ON-Freezing entschieden wir uns für die Durchführung einer Cross-over Studie mit einem Wartelistendesign. Dieses Vorgehen ermöglicht eine

statistische Aussage aus kleinen Populationen, da intraindividuelle Effekte betrachtet werden (Hills and Armitage, 2004). Siehe auch Tabelle 5.

5.2 Individuelles intensives Beüben verbessert Freezing

Die therapeutische Arbeit mit den von Freezing betroffenen Patienten hatte gezeigt, dass sich Patienten individuell mit unterschiedlichen Hilfsmitteln wohl fühlen. Diese Beobachtung hatte ja Stern schon 1980 beschrieben (Stern *et al.*, 1980). Als Studien-Intervention ließen wir die Patienten daher aus verschiedenen Cueing Devices jenes herausuchen, womit sie sich spontan am wohlsten fühlten. In einer ersten Sitzung von insgesamt sechs wurden jene Situationen definiert, in denen es zu den meisten Freezingepisoden kam. Diese Freezing-auslösenden Situationen wurden dann mit dem gewählten Cue hochrepetitiv beübt. Dabei wurde die Schwierigkeit an das Niveau des Patienten angepasst (*shaping*). Die Intervention wurde über zwei Wochen durchgeführt. Dabei war die Idee, eine Intervention zu definieren, die sich im Alltag des deutschen Gesundheitssystems auch umsetzen lassen könnte.

Die Kohorte war ausgeglichen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Cross-Over Statistik, bei der im Gegensatz von einer Parallelgruppen-Studie keine Baselinedaten in die Berechnung von Behandlungs-, Perioden- und Carry-Over-Effekten eingehen (Wellek and Blettner, 2012). Die Cross-Over Statistik sollte daher als intraindividuelles Versuchsdesign gewertet werden. Siehe auch Tabelle 4.

Variable	Group 1 N = 14	Group 2 N = 8	Group 1 vs. Group 2 p
Clinical data			
Gender	9 M:5 F	7 M:1 F	0.24
Hoehn & Yahr stage	3 (2-3)	3 (2-3)	0.50
Age (years)	69.8 ± 6.52	64.2 ± 5.88	0.06
Disease duration (years)	12.1 ± 6.40	13.3 ± 3.58	0.66
Levodopa daily dose (mg)	664 ± 242.9	556 ± 195.4	0.30
Efficacy variables/safety			
Freezing score	11.5 ± 7.30	11.6 ± 4.75	0.97
Freezing questionnaire	13.5 ± 3.74	15.6 ± 2.39	0.17
PDQ-39 (mobility domain)	13.7 ± 8.04	13.5 ± 9.30	0.96
MDS-UPDRS question 11	1 (0;2)	1.5 (0.75;2)	0.79
Falls during period 1	0.8 ± 1.8	0.6 ± 1.2	0.85
Therapy modality chosen (only for N>2)			
Metronome	11 of 14	6 of 8	0.85
Walking stick	3 of 14	3 of 8	0.42

Shown are mean ± standard deviation, and median (interquartile range).

PDQ-39: Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Tabelle 4 Kohortendeskription

Als Ergebnis zeigte sich eine signifikante Reduktion des FOG-Score in Höhe von drei Punkten. Siehe Tabelle 5. Dabei konnte das Vorliegen eines Periodeneffektes (d.h. die Reihenfolge der Behandlung ist relevant), bzw. eines Carry-Over-Effektes (d.h. die Zweitbehandlung addiert sich

zu den Effekten der Erstbehandlung auf) mit einem Alphafehler von 10% (konservativ!) ausgeschlossen werden.

Erwartungsgemäß zeigte sich für die Ergebnisse des FOG-Questionnaire ein Carry-Over-Effekt, da mit dem Instrument der Zeitraum einer Woche abgefragt wird. Für diesen Fall des Nachweises eines Carry-Over Effektes, sieht die Cross-over Analyse die Betrachtung der ersten Behandlungsperiode als Parallelgruppen-Design vor (Wellek and Blettner, 2012). In der ersten Behandlungsperiode zeigte sich dann für den FOG-Questionnaire ein signifikanter Behandlungseffekt ($p < 0,05$).

Zahlreiche große Studien hatten für die Evaluation das UPDRS-Item zu Freezing ausgewertet. Daher führten wir für dieses Item auch eine explorative Betrachtung durch. Dieses Item des zweiten Teils der UPDRS, das vom Patienten selber ausgefüllt wird, veränderte sich im Median von 1 auf 0 ($p < 0,05$).

Auf den Lebensqualitätsfragebogen-Unterscore Mobilität (PDQ-39 mobility) hatte die zweiwöchige Intervention keinen signifikanten Einfluss.

In der Follow-up Untersuchung vier Wochen nach der Intervention konnten wir in keiner der eingesetzten Instrumente Effekte gegenüber der Baseline feststellen.

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie eine der wenigen positiven Studien für die Therapie von Freezing mit Cueing-Methodik. Hervor zu heben ist das experimentelle Design der Studie, das sich den Nachweis eines Effektes auf Freezing zum primären Studienziel setzte, weiterhin die relativ kurze Interventionsdauer von 14d mit insgesamt sechs Therapieeinheiten, die eine Umsetzung in den Alltag gegenüber einem monatelangen Projekt erleichtert, sowie der personalisierte Ansatz, bei dem die individuellen Bedürfnisse und Vorstellungen des Patienten berücksichtigt werden können.

5.3 Rezeption der Studie

Die Studie wurde in mehrerlei Hinsicht kritisiert. Ein Aspekt der Kritik bezog sich auf die uneinheitliche Definition der Intervention, die für jeden Patienten individuell durchgeführt wurde. Hier wurde moniert, dass so keine Aussage über den eigentlich wirksamen Aspekt der Intervention erreicht werden kann. Für einen höheren Evidenzgrad wäre eine größere Fallzahl sinnvoll gewesen. Nach 18 Monaten mussten wir die Rekrutierung abbrechen, da wir auf finanzielle Ressourcen zu achten hatten, und das Projekt im Rahmen der Förderung abzuschließen war.

Weiterhin kontrollierte die Studie die kognitiven Leistungen der Patienten nur wenig. Es wäre interessant gewesen, den Zusammenhang von kognitiver Reserve mit dem Therapieerfolg zu korrelieren. Eine solche Korrelation wäre eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit der Intervention. Hilfreich wäre auch gewesen, die möglichen Untergruppen präziser zu definieren, multizentrisch zu arbeiten und mittels sensor-basierter objektiver Freezing-Detektion einen unbestechlichen Messparameter für Freezing mitzuführen.

Die Stärke der Studie ist der innovative Ansatz der personalisierten und repetitiven Therapie, ein

Konzept, das ähnlich auch von Plotnik et al. erfolgreich in der Behandlung von Freezing umgesetzt wurde (Plotnik et al., 2014). Auch Elke Heremans Vortrag „Rehabilitation: early intervention or if all fails“ auf dem Freezing-Kongress 2018 im belgischen Löwen in der Session „Treatment options and where the field is heading next“ nimmt den Gedanken der individualisierten Therapie auf und basiert ihr Zukunftsmodell der Behandlung des Freezing hierauf.

Primary outcome measure – freezing score					
	Period 1	Period 2	Period 1 – –Period 2	Treatment – no treatment	Period 1 + Period 2
Tested effect			Treatment	Period	Carry-over
Group 1	4.3 ± 4.9	6.5 ± 5.6	–2.2 ± 2.8	–2.2 ± 2.8	10.8 ± 10.1
Group 2	9.3 ± 7.1	5.5 ± 3.3	3.8 ± 6.7	–3.8 ± 6.7	14.8 ± 8.7
P			p = 0.008	p = 0.455	p = 0.365
Secondary outcome measure – freezing questionnaire					
	Period 1	Period 2	Period 1 – –Period 2	Treatment – No Treatment	Period 1 + Period 2
Tested effect			Treatment	Period	Carry-over
Group 1	11.7 ± 3.6	11.0 ± 3.8	–0.7 ± 3.1	0.7 ± 3.1	22.7 ± 6.7
Group 2	15.0 ± 2.3	11.9 ± 1.9	–3.1 ± 1.8	–3.1 ± 1.8	26.9 ± 3.8
P	p = 0.032		p = 0.059	p = 0.005	p = 0.125
Exploratory variables					
	Week 0	Week 4	Week 8		p
MDS-UPDRS question 11	1 (0;2)	0 (0;1)			p = 0.028
PDQ-39 mobility	13.6 ± 8.3		14.4 ± 8.9		p = 0.504
Safety variable					
	In Period 1	In Period 2			p
Falls					
Within Group 1	0.8 ± 1.8	0.5 ± 1.1			p = 0.149

Shown are mean ± standard deviation, and median (interquartile range).

PDQ-39: Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Tabelle 5 Ergebnisse der Studie zu Cueing bei ON Freezing

6

Die wichtige Rolle von Drehungen zum Erkennen von Freezing

Veröffentlicht unter

Fietzek UM, Stuhlinger L, Plate A, Ceballos-Baumann A, Bötzel K.
Spatial constraints evoke increased number of steps during turning
in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128: 1954–
1960.

doi: [10.1016/j.clinph.2017.07.399](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.399)

6 Die wichtige Rolle von Drehungen zur Erkennung von Freezing

6.1 Drehungen sind die wichtigste Auslösesituation für Freezing

Schaafsma et al. hatten als erste Arbeitsgruppe experimentelle Daten vorgelegt, die zeigten, dass vor allem Drehungen sowohl im OFF wie im Medikamenten ON Freezing und Festination provozierten (Schaafsma et al., 2003). Auch Patienten selber erleben Drehungen als stärksten Auslöser für Freezing (Rahman et al., 2008b). Entsprechend hatten Snijders et al. vorgeschlagen, schnelle Drehungen als kritischen klinischen Test für Freezing zu benutzen (Snijders et al., 2012a).

Eine Reihe neurophysiologischer Studien hatte sich des Themas bereits angenommen. Huxham et al. und Hong et al. zeigten, dass Parkinsonpatienten "en bloc" drehen, also die Drehung nicht über eine kranio-kaudale Kette einzelner Körpersegmente sequentiell anbahnen, sondern Schultern, Rumpf und Hüfte verstärkt gleichzeitig bewegen (Hong et al., 2008; Huxham et al., 2008). McNeely und Earhart hatten bei Freezern gezeigt, dass sie für Drehungen mehr Schritte brauchen und langsamer sind (McNeely and Earhart, 2011). Bhatt et al. liessen N=10 PD+FOG, N=10 PD-FOG und N=10 gesunde Kontrollen verschiedene Drehungen mit 0°, 90°, 120° und 180° Drehwinkel gehen. Bei Freezern verschlechterte die Enge des Drehwinkels die Schrittvariabilität und provozierte zudem Freezingepisoden. Zudem verbreiterten die Freezer nicht ihre Gangspur, wie es die anderen Gruppen taten, und benötigten wesentlich mehr Zeit (Bhatt et al., 2013).

Dennoch blieben Fragen unbeantwortet.

- (1) Bisherige Studien hatten methodisch nie die Schritte gezählt, wenn Freezer während der Drehung in eine festinierende Situation kommen. Dabei können immens hohe Kadenzen erreicht werden, die mit dem Auge nicht beurteilt werden können. Letztlich wurde damit der Beitrag der Festination als wesentlicher Aspekt der Drehstörung unbeachtet gelassen.
- (2) Zudem wurde die Grundfläche, auf der die Patienten die Drehung durchführen sollten nicht systematisch variiert, obgleich ein Effekt des umgebenden Raumes auf Drehungen beschrieben war (Martens and Almeida, 2012).

Wir entwickelten daher ein experimentelles Design, bei dem die Schrittzahl objektiv gezählt werden kann und bei dem wir die Unterstützungsfläche systematisch variieren konnten.

6.2 Räumliche Enge verschlechtert und verlangsamt den Gang dramatisch

Wir inkludierten daher N=21 PD+FOG und N=19 PD-FOG sowie N=16 gesunde Kontrollen für eine nicht-interventionelle Diagnostikstudie, bei der wir die Patienten um 360° in beide Richtungen drehen ließen (Fietzek et al., 2017). Freezing war als operationalisiert als positive Antwort auf Frage 3 des FOG-Q und zusätzlicher Beobachtung von Freezing durch die Untersucher (Snijders et al., 2012a). Die Untersuchungen wurden im Medikamenten-ON nach Einnahme der verordneten Standarddosis von L-DOPA durchgeführt. Die Patienten trugen dabei Akzelerometer, die an den Schienbeinen befestigt waren. Die Aufzeichnung erfolgte auf einen Datenchip, der off-line ausgelesen wurde. Mit den aufgezeichneten Beschleunigungsdaten wurden kinematische Gangdaten mittels einer inzwischen publizierten Methodik errechnet (Bötzel

et al., 2018). Die Anzahl der Schrittitierungen wurde per Wavelet Analyse der Rohdaten geschätzt. Siehe auch Abbildung 25.

Die Kohorte der Parkinsonpatienten waren bis auf die Freezingparameter FOG-Score und FOG-Q, den motorischen Teil der UPDRS und die Krankheitsdauer vergleichbar. Die Freezer nahmen mit 1037 eine höhere Levodopaäquivalenzdosis ein als die Nicht-Freezer mit 616 ($p < 0,08$). Für weitere vergleichende Informationen siehe Tabelle 6.

Cohort characteristics.

Clinical data	PwP	HC	p-value	PwP w/ FOG	PwP w/o FOG	p-value
N	40	16	-	21	19	-
Age	67.0 (50.5–79.9)	63.4 ± 4.8	0.179	67.0 ± 8.8	67.0 ± 8.4	0.877
Disease Duration	8.1 ± 5.0	-	-	9.1 (2.1–16.2)	6.1 (0.1–22.1)	0.036
FOG Score	1.0 (0.0–36.0)	-	-	10.0 (0.0–36.0)	0.0 (0.0–5.0)	0.000
FOG Questionnaire	7.0 (0.0–23.0)	-	-	13.1 ± 5.2	4.0 ± 2.3	<0.0001
MDS-UPDRS part III	30.3 ± 12.7	-	-	34.4 ± 13.1	25.7 ± 10.8	0.031
Hoehn & Yahr	2.0 (1.0–4.0)	-	-	2.5 (2.0–4.0)	2.0 (1.0–3.0)	0.219
LED	650.0 (0.0–2467.0)	-	-	1037.5 (249.0–2467.0)	616.5 (0.0–2437.5)	0.088
MoCA	27.0 (16.0–30.0)	30.0 (28.0–30.0)	<0.0001	25.5 ± 4.3	26.5 ± 3.0	0.579

Values represent mean ± SD or median (IQR). Abbreviations: FOG, freezing of gait; LED, Levodopa equivalent dose; MDS-UPDRS, Movement Disorders Society sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment.

Tabelle 6 Studienkohorte

Das wesentliche Ergebnis der Studie war der Nachweis, dass Patienten mit Freezing in räumlich engen Situationen wesentlich mehr Schritt-Initiierungen machen und wesentlich mehr Zeit brauchen. Dieses Ergebnis konnte einem gemischten linearen Modell anhand der signifikanten Interaktion der Faktoren Gruppe und räumliche Enge bestätigt werden.

Während gesunde Kontrollen und Parkinsonpatienten ohne Freezing mit räumlicher Enge verhältnismäßig einfach zurechtkamen, waren Drehungen an sich, aber insbesondere enge Drehungen für Parkinsonpatienten mit Freezing verheerend. Dabei verhielten sich Schrittzahl und Dauer der Drehung gleichsinnig.

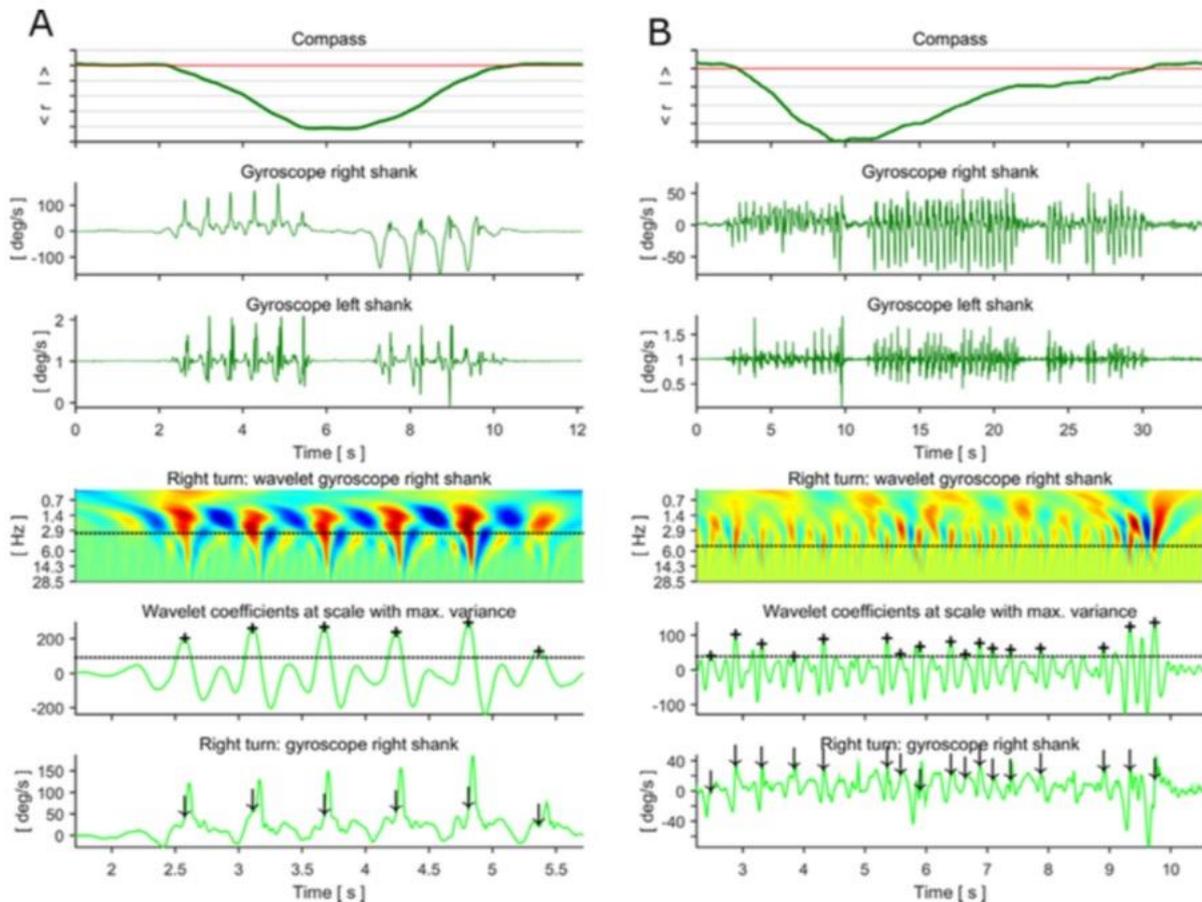


Abb. 20 Kinematische Auswertung der Gangdaten bei Kontrolle (A) und Patient mit Freezing (B). Von oben nach unten werden Magnetometerdaten, Gyroskopdaten, die Wavelet-Transformation, die Wavelet-Koeffizienten und die abgeleitete Gangfrequenz bzw. Schrittzahl gezeigt. Beachte den Verlust sinnvoller Schrittmuster sowie die Erhöhung der Kadenz bei dem Freezing-Patienten.

6.3 Interpretation und Bedeutung für die Praxis

Für die Praxis ergeben sich mit der Arbeit mehrere Implikationen. Zunächst unterstützt die Arbeit die Einschätzung, dass Drehungen im klinischen Alltag der wichtigste Test sind, um Festination und Freezing verlässlich zu provozieren (Snijders et al., 2007).

Wir zeigen zudem, dass die Größe der Unterstützungsfläche, auf der man Patienten dabei drehen lässt, für das Ergebnis in Bezug auf Schrittereignisse und Drehdauer mit entscheidet.

Für klinische Studien wäre es daher sinnvoll, sich auf eine Standardfläche von z.B. 40 cm Innenmaß der Bodenmarkierung zu einigen, so dass vergleichbare Ergebnisse erfasst werden (Ziegler et al., 2010). Die gegenwärtige Praxis und auch die Testanweisung der MDS-UPDRS sehen diese Differenzierung derzeit nicht vor (Goetz et al., 2008).

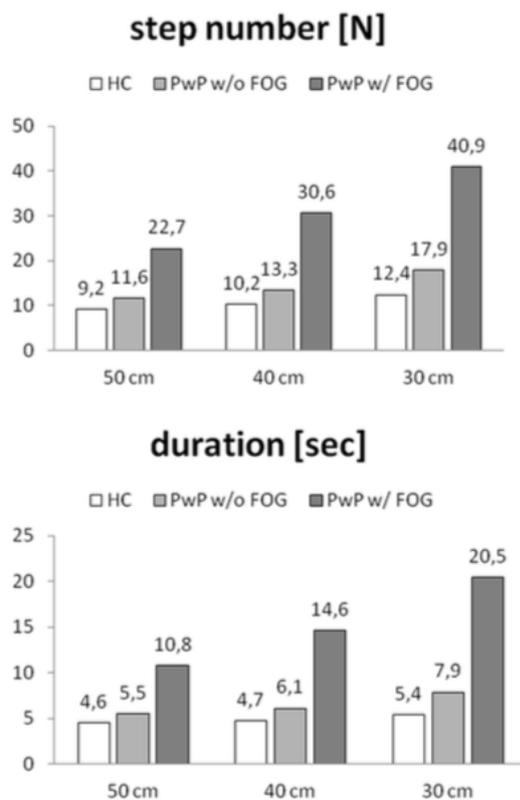


Abb. 21 Hauptergebnis der Studie bzgl. Schrittzahl und Dauer von 360° Drehungen

Drehungen zu vollziehen.

Da sogar wir Gesunde unter solchen Bedingungen ins „Stolpern“ geraten können, unterstützt die Studie das sog. Schwellenmodell, das eine individuelle Schwelle postuliert, wann der automatisierte Gang zusammen bricht, und es zu Festination und Freezing kommt. Die Pathophysiologischen Veränderungen der Parkinsonpatienten senken in diesem Modell die Schwelle ab, so dass es schon im Alltag zu Festination und Freezing kommt.

Therapeutisch ergibt sich die Konsequenz, dass bei repetitiver Übungsbehandlungen mit Shaping der Freezing-auslösenden Situation, diese Adaptation an das Niveau des Patienten über eine geänderte Einstellung der Größe der Unter-stützungsfläche erfolgen kann. Auf diese Weise kann für den Patienten relativ einfach eine Übungssituation geschaffen werden, die seinem Leistungsniveau entspricht.

Prinzipiell validiert die Studie die Bedeutung von Drehungen für Festination und Freezing bei Parkinsonpatienten, auch als Screening-Instrument, um Festination und Freezing zu detektieren. Die Daten unterstützen die These, dass Festination und Freezing bei Parkinsonpatienten eine enge pathophysiologische Beziehung haben und nur artifiziell zu trennen sind. Ob ein Parkinsonpatient ein festinierendes Gangbild zeigt, hängt offensichtlich auch damit zusammen, ob man ihn zwingt, auf genügend kleinen Unterstützungsflächen genügend schnelle

7

Zwei Phänotypen der Festination

Veröffentlicht unter

Nonnekes J, Giladi N, Guha A, **Fietzek UM**, Bloem BR, Ruzicka E.
Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes.
Journal of Neurology. 2019; 266: 426-430.
doi: 10.1007/s00415-018-9146-7

7 Zwei Phänotypen der Festination

7.1 Historisches

Beim Blick zurück in die Geschichte wird der Leser, wie ich in den einleitenden Sätzen zu dieser Arbeit ausgeführt habe, eher auf Festination als die charakterisierende Gangstörung bei Parkinsonpatienten treffen, denn auf Freezing, das ja als Wort erst 1972 durch Barbeau eingeführt wurde.

James Parkinson selbst schrieb: *„The propensity to lean forward becomes invincible, and the patient is thereby forced to step on the toes and fore part of the feet, whilst the upper part of the body is thrown so far forward as to render it difficult to avoid falling on the face. In some cases, when this state of malady is attained, the patient can no longer exercise himself by walking in his unusual manner, but is thrown on the toes and forepart of the feet; being, at the same time, irresistibly impelled to make much quicker and short steps, and thereby to adopt unwillingly a running pace. In some case it is found necessary entirely to substitute running for walking; since otherwise the patient, on proceeding only a very few paces, would inevitably fall“* (Parkinson, 1817a).

Jean-Martin Charcot stellte in seiner leçon V die Frage, ob der festinierende Gang tatsächlich nur von dem nach vorne verlagerten Gewicht herrühre, oder nicht einen eigenen Mechanismus habe: *„... You have seen some of our patients get up slowly and laboriously from their seats, hesitate for some seconds to step out, then, once started, go off in spite of themselves at a rapid rate. Several times they threatened to fall heavily forward. Does this irresistible tendency to adopt a running pace depend exclusively on the centre of gravity being displaced forward by the inclination of the head and body? This explanation, which may, perhaps be admissible in some instances, will not serve for all. ...“*(Charcot, 1877)

So wurde folglich schon in den ersten Schilderungen der Krankheit die Möglichkeit bedacht, dass verschiedene Mechanismen zu der beobachteten Gangstörung beitragen könnten. Diesen Gedanken griffen wir in einer Arbeit auf.

7.2 Zwei Phänotypen der Festination

Die Literatur zu Festination, obgleich seit Erstbeschreibung der Krankheit konzeptionell verankert, ist sehr überschaubar. Eine methodisch unsichere Studie beschrieb Festination bei 32% der befragten Patienten, die im Mittel 8,5 Jahre erkrankt waren (Giladi et al., 2001b). Immerhin beschrieben in dieser Kohorte mehr als die Hälfte der Patienten die Festination als behindert und ein Drittel erachtete sie als Grund für Stürze. In der gemeinsamen Arbeit von Nonnekes et al. schlagen wir zwei Typen von Festination vor. Siehe Abbildung 27.

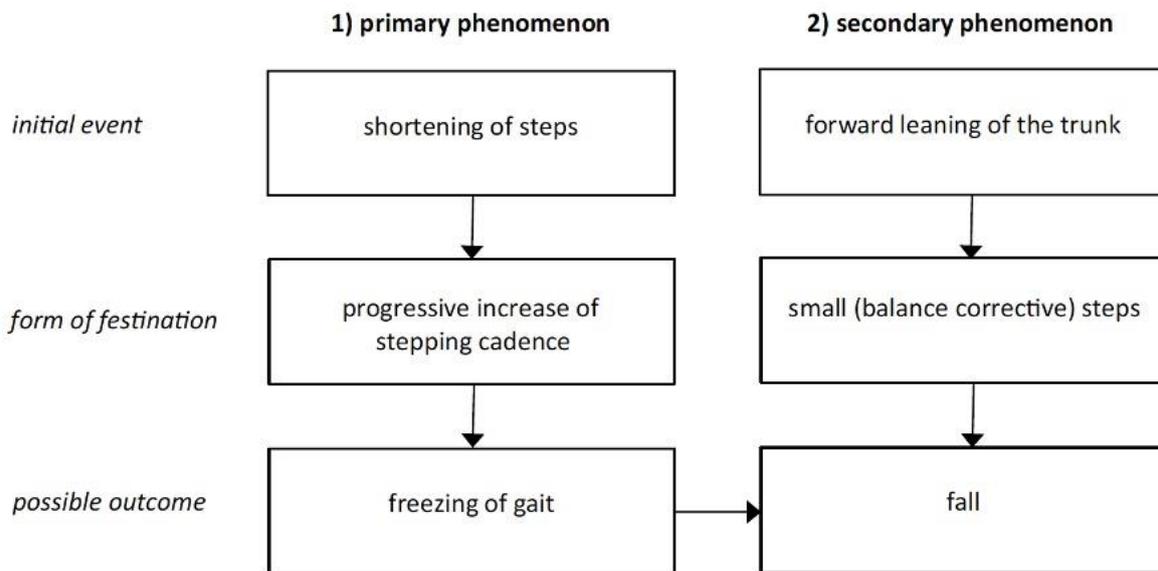


Abb. 22 Zwei Phänotypen der Festination

Der erste Phänotyp basiert auf dem weiter oben dezidiert ausgeführten Sequenzeffekt (Morris et al., 1998; Iansek et al., 2006). Schlüsselement dieser Störung ist die zunehmende, inkrementelle Verkürzung der Schrittlänge gepaart mit einer Erhöhung der Kadenz. Dies kann meistens beim Start oder bei Drehungen beobachtet werden. Es besteht eine ausgesprochen enge Beziehung zu Freezing, bzw. zu trembling-in-place als Zwischenform. Da aber Freezing auch aus anderen Quelle, insbesondere Störungen des lokomotorischen corticalen Netzwerkes entstehen kann, ist die Festination keine notwendige Bedingung, um Freezing beobachten zu können (Ehgoetz Martens et al., 2018a). Gleichzeitig ist es unsere Beobachtung, dass läsions-induziertes Freezing sich meist ohne Festination präsentiert (Fietzek et al., 2018a). Hierzu liegen aber noch unzureichend Studiendaten vor.

Der zweite Phänotyp ist keine primäre Lokomotionsstörung, sondern eher ein sekundäres Phänomen, das aus der posturalen Störung der Patienten gepaart mit insuffizienten Korrekturschritten her rührt. Eine Verschiebung des Gleichgewichtszentrums nach vorne würde wohl zu einem Sturzereignis führen, wenn es nicht zu korrektiven Schritten käme. Diese Auslenkung des Schwerpunktes kann durch externe Faktoren herbeigeführt werden, oder sie entsteht beim Gehen selber in einer zu zunehmenden selbst verstärkenden Art und Weise.

Festination ist nicht auf Gang beschränkt, sondern läßt sich bei Parkinsonpatienten auch bei anderen motorischen Tätigkeiten beschreiben (Logigian et al., 1991; Freeman et al., 1993; Konczak et al., 1997). Hier vermuten wir die Mechanismen des ersten Phänotypes am Werk, da Amplitudenreduktion und Frequenzerhöhung typische Beobachtungen bei dieser Art von Störung ist.

7.3 Mechanismen

Der erste Phänotyp der Festination erklärt sich aus der speziellen Dysfunktion der Basalganglien, deren Aufgabe darin gesehen wird, motorische Aufgaben automatisiert durchzuführen, und jeder Komponente des motorischen Ablaufs den richtigen Zeitpunkt zuzuweisen (Motor Cue Produktion) (Berardelli et al., 2001). Im durch Parkinson betroffenen Gehirn besteht diese Funktion gestört, wodurch der o.g. Sequenzeffekt entsteht. Zusätzlich besteht womöglich eine cerebelläre Störung, da das Intervall-Timing nicht nur striär, sondern auch cerebellär organisiert ist (Buhusi and Meck, 2005). Hierzu passend ist die Beobachtung, dass sich Gang von Parkinsonpatienten mit einer Theta-Burst-Stimulation beschleunigen lässt (Janssen et al., 2017). Zudem zeigt sich bei läsions-induziertem Freezing ein charakteristischer Zusammenhang zu dem cerebellären Netzwerk (Fasano et al., 2017).

Der zweite Phänotyp erklärt sich als Zusammenspiel einer nach vorne gebeugten Haltung in Kombination mit zu kleinen, hypokinetischen Korrekturschritten. Die gebeugte Haltung ist ein häufiges Problem bei Parkinson und variiert von einer milden Brustkyphose bis zur schweren Camptocormie (Fietzek et al., 2018b). Dabei spielt die Schwere der Haltungstörung für den zweiten Phänotyp keine entscheidende Rolle. Auch leichte gebeugte Haltungen können zu einer relevanten Verlagerung des Schwerpunktes führen. Entsprechend zeigt nicht jeder camptocorme Patient einen festinierenden Gang, da hierfür noch die unterschaltierten Korrekturschritten hinzu kommen müssen. Deren Ätiologie ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise besteht aber ein enger Zusammenhang zur hypokinetischen Gangstörung, so dass eine nigrostriatale Ätiologie ebenso wahrscheinlich erscheint (Nonnekes et al., 2016).

7.4 Therapieimplikationen

Aufgrund der großen pathophysiologischen Nähe der Festination vom ersten Phänotyp zu Freezing, kann sich die Therapie dieser Störung an die für Freezing beschriebenen Strategien anlehnen (Nonnekes et al., 2015). Da pathophysiologisch die dysfunktionale Cue Produktion eine wichtige Rolle spielt, sind entsprechende Cues auch für Festination effektiv.

Der zweite Phänotyp erfordert eine vorrangige Therapie der posturalen Störung. Während die leicht vornübergebeugte Haltung meist gut auf L-DOPA anspricht, herrscht Konsens darüber, dass camptocorme Patienten nur wenig von dopaminergem Therapie profitieren. Studien hierzu liegen allerdings keine vor. In unserer Klinik haben wir hin und wieder erstaunlich positive Beobachtungen durch eine höher dosierte L-DOPA Therapie kombiniert mit dem Absetzen von Dopaminagonisten gemacht, welche eine Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit hervorrufen können. Das hochrepetitive Beüben von Schutzschritten ist in einer Arbeit von Jöbkes et al. mit dem Nachweis von positiven Effekten untersucht worden (Jöbges et al., 2004).

8

Ausblicke

8. Ausblicke

8.1 Konzeptioneller Ausblick

8.1.1 Koordinierte Aktivierung des direkten und indirekten Pfads initiiert Bewegung

Unser Verständnis der Basalganglienfunktionen basiert wesentlich auf den neurophysiologischen Forschungen am MPTP-Tiermodell (DeLong, 1990), die durch Beobachtungen im Kontext der tiefen Hirnstimulation und elektrophysiologische Forschung beim Menschen erweitert werden konnten (Berardelli *et al.*, 2001; Volkmann *et al.*, 2010). Diesen rudimentären Modellen liegt eine quantitative Vorstellung der neuronalen Aktivität zugrunde, dergestalt, dass Kerngebiete hyper- oder hypoaktiviert sind, und dass striatonigrale, überwiegend mit D1-Rezeptoren ausgestattete Pfad und der striatopallidale, auch mit D2-Rezeptoren besetzte Pfad entgegengesetzte Funktionen ausüben (Alexander *et al.*, 1990; Alexander, 1994).

Neuere Arbeiten zeigen nun, dass auch qualitative Aspekte neuronaler Aktivität für Bewegungsinitiierung und Durchführung relevant sein können (Tecuapetla *et al.*, 2016). Hierzu setzte die Gruppe um Costa *et al.* Methoden der Optogenetik ein, bei der mittels Laserimpulsen Neuronenpopulationen in dezidierten anatomischen Regionen manipuliert werden können. Diese Manipulationen führen zu motorischen Veränderungen im Verhalten der beobachteten Testmäuse, so dass sich hieraus Rückschlüsse über die Funktion der Neuronenpopulationen treffen lassen.

Die Autoren kommen so zu dem Ergebnis, dass sowohl der direkte striatonigrale wie der indirekte striatopallidale Pfad für die Ausführung erlernter motorischer Sequenzen relevant sind. Manipulationen des striatonigralen Pfades verlangsamten die Bewegungen. Manipulationen des striatopallidalen Pfades ließen sie abbrechen. Eine Inhibierung beider Pfade nach Bewegungsinitiierung störte eine normale Ausführung. Subtile Aktivierungen des striatonigralen Systems waren mit einer Durchführung der Bewegungen vereinbar, während solche subtilen Aktivierungen der striatopallidalen Neurone die Bewegungen abbrechen liessen.

Die Autoren argumentieren für ein Modell, bei dem beide Pfade in koordinierter Weise Bewegung unterstützen, und gegen die Vorstellung, dass die Menge der Aktivität im jeweiligen Pfad über Bewegungsinitiierung und Durchführung entscheidet. Für die Konstruktion eines Verständnisses für Freezing zeigen sich so auf neuronaler Populationsebene Mechanismen, die mit den klinischen Beobachtungen von Starthemmung und Bewegungsunterbrechung vereinbar erscheinen.

8.1.2 Angst als wichtige Ursache für Freezing

In einer Serie von aufeinander aufbauenden Arbeiten zeigten Ehgoetz Martens *et al.* ein neues Verständnis für die Wichtigkeit von Angst für Freezing auf (Ehgoetz Martens *et al.*, 2015c, 2017, 2018d, b, e). Die Idee baut auf der Beobachtung auf, dass viele Situationen, in denen Freezing auftritt, angstbesetzt sind, z.B. räumliche Enge oder Passage durch eine sich schliessende Tür. Hierauf weisen auch klinische Daten. Bei Rahman *et al.* hatten über 30% der befragten Patienten

emotionale Faktoren als ursächlich für Freezing beschrieben (Rahman et al., 2008b).

Ehgoetz Martens et al. hatten während ihrer experimentellen Arbeiten im dunklen Raum erkannt, dass Angst neben sensorischer Deprivation eine relevante Rolle spielen muss (Lebold and Almeida, 2010, Ehgoetz Martens et al., 2013b). Hierauf aufbauend erstellte die Arbeitsgruppe ein neues Paradigma mit virtueller Bedrohung im Scanner, um Freezing zu untersuchen (Ehgoetz Martens et al., 2015c).

Ohne sämtliche Details dieser Forschungsrichtung weiter aufzuschlüsseln, zeigt sich hier ein überzeugender Ansatz, weitere Differenzierungen des Freezing-Phänomens vorzunehmen, die auch für therapeutische Möglichkeiten relevant werden könnten. Neben motorischen und kognitiven Aspekten kommt auch dem limbischen System eine Rolle zur Genese des Freezing zu. Entsprechend spekulieren die Autoren, dass beispielsweise eine supramaximale Therapie mit L-DOPA deswegen bei Freezing wirksam sein könnte, da solche Dosen die Angststörung behandeln könnten (Ehgoetz Martens et al., 2015b).

8.1.2 Aus dem Interferenzmodell entsteht eine Netzwerkhypothese

Im Jahr 2008 hatten Lewis et al. ein Modell vorgeschlagen, bei dem corticale Kontrollmechanismen um Zugriff auf die ausführenden Gangmechanismen nehmen. Freezing war als Interferenzproblem dargestellt worden, also als Schwierigkeit in anspruchsvollen, ggf. mit konkurrierenden Informationen versehenen Situationen eine integrative Lösung zu erreichen (Lewis and Barker, 2009). In einer bemerkenswerten Brain Arbeit stellen Ehgoetz-Martens et al. eine Netzwerkhypothese des Freezing vor, die diese Vorstellung mit erstaunlichem Detailreichtum füllt (Ehgoetz Martens et al., 2018b).

Hierzu definierten die Autoren corticale und subcorticale Targets als Ziel und betrachteten Freezingepisoden im Kontrast zum normalen Episoden mit Fusstippen als Surrogat normalen Gehens. Die fMRT Daten werden mittels Kopplungsanalyse evaluiert.

Es zeigte sich in der Freezing-Episode ein dysfunktionales Muster, bei der die motorischen Netzwerke von der Gangachse abgekoppelt sind. Für weitere Details siehe hierzu auch Abbildung 25.

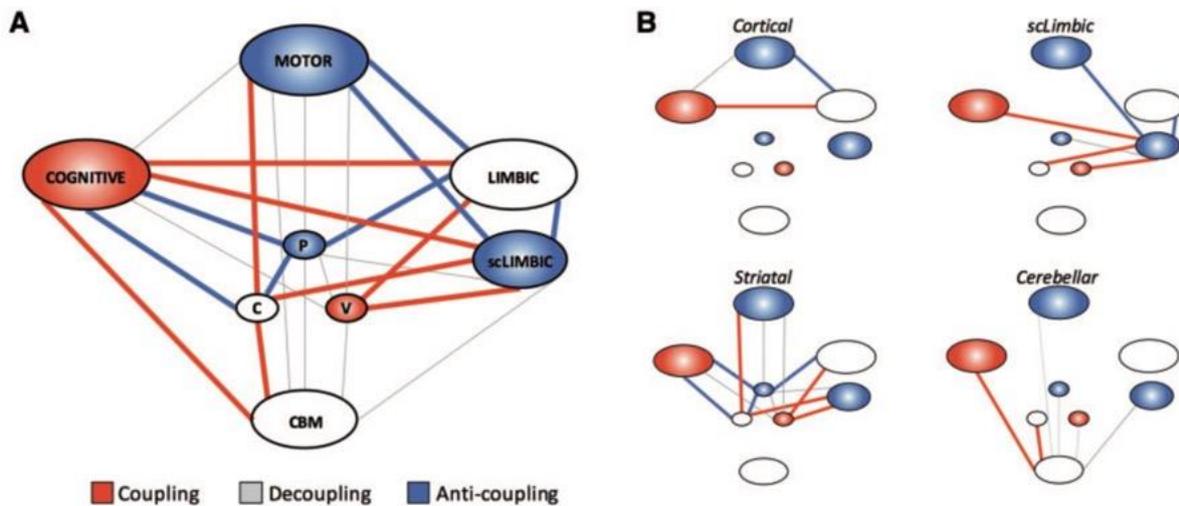


Abb. 23 Dekomposition der Freezing Signatur nach Ehgoetz Martens et al. (2018b)
 In den Freezing-Episoden ist die funktionelle Konnektivität zwischen Striatum und dem kognitivem Kontrollnetzwerk sowie dem motorischem Netzwerk im Vergleich zu Episoden mit Fusstippen unterbrochen. Gleichzeitig läßt sich zwischen limbischen Netzwerk und dem Striatum funktionelle Konnektivität nachweisen, wenn Freezing-Episoden zum Episonem mit Fußtippen kontrastiert wurden. Grafik A zeigt alle Kopplungen, Grafik B zeigt die gleichen Kopplungen, aber isoliert für jede Struktur separat. Abkürzungen: C = caudate; CBM = cerebellum; P = putamen; scLimbic = subcortical limbic; V = ventral striatum.

Synopsis konzeptioneller Ausblick

Neue methodische Ansätze wie die Optogenetik werden die neurophysiologischen Mechanismen der Basalganglien besser erklären helfen und in Kombination mit elektrophysiologischen Therapien möglicherweise neue Behandlungsoptionen hervorbringen, z.B. als closed-loop Therapie. Neben motorischen und kognitiven Netzwerken ist das limbische System in der Genese von Freezing involviert und bietet ein therapeutisches Target. Die umfassendste Theorie der Freezingepisode, die Netzwerkhypothese wurde eindrucksvoll bildgebend untermauert. Für das Freezing des Parkinsonpatienten stellt sich zunehmend die Frage nach Freezing-Prodromi bzw. dem Zusammenhang von Festination und Freezing.

8.2 Diagnostischer Ausblick

8.2.1 Verbesserung des FOG-Scores

Durch die Skalenkommission der MDS wurde der FOG-score mit einer eingeschränkten Empfehlung (suggested use) versehen (Bloem et al., 2016). Diese Beurteilung wurde vergeben, da der Score in den letzten Jahren durch zahlreiche andere Forscher für die Erfassung von Freezing eingesetzt worden war, z.B. (Weiss et al., 2013; Mazilu et al., 2015; Dagan et al., 2018).

8.2.2 Sensoren werden FOG objektiv im Alltag erkennen

Zwar gibt es bislang keine validierte technische Lösung, die Freezing im Alltag des Patienten mit hoher Spezifität und Sensitivität (>95%) erfasst. Aber es ist anzunehmen, dass dies in naher Zukunft gelingen wird. Grund hierfür sind die zunehmend besseren Verfahren des maschinellen Lernens, mit denen Datenmuster erkannt und quantifiziert werden können (Kubota et al., 2016; Esteva et al., 2019). Für eine aktuelle Zusammenfassung darf hier auf Rodríguez-Martín et al. verwiesen werden (Rodríguez-Martín et al., 2017a).

Synopsis diagnostischer Ausblick

Die Zukunft der Freezing Diagnostik gehört den am Körper getragenen Sensoren, deren Daten mittels Verfahren des maschinellen Lernens ausgewertet werden. Die rasante Entwicklung dieser Technologie lässt hoffen, dass somit eine neue Ära in der Freezing-Forschung beginnen wird, die durch eine objektive Messung des Phänomens gekennzeichnet ist.

8.3 Therapeutischer Ausblick

Freezing ist ein dringliches klinisches Problem und einer der wesentlichen Gründe für den Verlust von Lebensqualität (Walton et al., 2015). Die mächtigste gegenwärtige therapeutische Herangehensweisen ist die dopaminerge Pharmakotherapie bei dopa-sensitivem Freezing. Für nicht auf Dopamin ansprechendes Freezing sind die gegenwärtigen Verfahren aus klinischer Perspektive unzureichend (Nonnekes et al., 2015). Aus deswegen sind zahlreiche neue Ideen in der Entwicklung und machen Hoffnung auf eine verbesserte symptomatische Therapie (Gilat et al., 2018b).

8.3.1 Pharmakotherapie

Wie oben ausgeführt, gibt es für Patienten mit Parkinson bereits eine Anti-Freezing-Pille, das L-DOPA, zumindest dann, wenn das Freezing im Medikamenten-OFF auftritt. Neue retardierte Galeniken von L-DOPA verbessern Fluktuationen, und senken damit das Risiko für den Patienten, im Medikamenten-OFF Freezing zu erleben. Auf eine eigene Überblicksarbeit zur Pharmakotherapie der Parkinsonkrankheit, die insbesondere diese neuen Darreichungsoptionen von L-DOPA vorstellt, kann hier verwiesen werden (Fietzek and Ceballos-Baumann, 2018).

Gleichzeitig besteht ein wesentlicher Nachteil der L-DOPA-Therapie im späten Stadium der Erkrankung, in der Stürze eine zunehmend wichtige Rolle spielen (Bloem et al., 2004). Hier ist es so, dass die klinisch ungewünschte antriebssteigernde Wirkung der dopaminergen Therapie dem positiven Effekt auf das Freezing entgegen steht. Wenn die Patienten folglich im Sinne einer Optimierung der motorischen Leistungen eingestellt sind, beobachtet man oft ein zu riskantes Gangverhalten angesichts der weiterhin eingeschränkten Gangleistung. Entsprechend ereignen sich die meisten der Stürze im Medikamenten-ON. Dieser Zusammenhang wurde in einer Arbeit prospektiv nachgewiesen (Okuma et al., 2018). Therapeutische Lösungen in dieser schwierigen

Situation sind Mangelware. Oft bleibt nichts anderes übrig, als die Mobilität des Patienten durch Dopaminrestriktion einzuschränken, um einer Eigengefährdung vorzubeugen.

8.3.2 Nicht-invasive neuronale Stimulation

Die transkranielle DC-Elektrostimulation (tDCS, transcranial direct current stimulation) wurde 2000 durch Nitsche und Paulus erstmalig beschrieben (Nitsche and Paulus, 2000). Die tDCS weist eine Polaritätsspezifität auf, dergestalt, dass die anodale Stimulation eine facilitierende und die kathodale Stimulation eine inhibierende Wirkung auf den Kortex ausübt. Die anodale tDCS führt darüber hinaus zu umfassende Veränderungen des arteriellen zerebralen Blutflusses, so dass sowohl direkt elektrische wie auch indirekte perfusionelle Mechanismen für die Wirkungen der tDCS bedacht werden sollten (Amadi *et al.*, 2014).

Valentino *et al.* berichteten über ein cross-over Experiment bei Parkinsonpatienten mit ON-Freezing, denen über fünf Tage eine anodale tDCS des Motorkortex bzw. Sham-Stimulation appliziert wurde. Freezing wurde während eines Stand-Walk-Sit-Tests als Episodenzahl und Episodendauer erfasst. Die Autoren beschrieben einen positiven Effekt der tDCS, der über vier Wochen anhielt (Valentino *et al.*, 2014).

Auch Dagan *et al.* reportieren ein cross-over Protokoll, bei dem sie 20 Parkinsonpatienten mit Freezing an drei Tagen mit einer 20 minütigen des primären und präfrontalen Cortex (MULTI-TARGET), nur des primären Motorcortex (M1) oder mit Sham-Stimulation (SHAM) behandelten (Dagan *et al.*, 2018). Die Arbeitsgruppe setzte als primären Zielparameter den von uns beschriebenen FOG-Score ein. Es zeigte sich eine Überlegenheit der MULTI-TARGET tDCS gegenüber den anderen beiden Bedingungen, wobei die M1-tDCS lediglich einen Trend zur Wirksamkeit gegenüber SHAM zeigte. Auch die sekundären Endpunkte, Gangparameter und Exekutivleistungstests, unterstützten die Annahme einer spezifischen Wirksamkeit der tDCS. Die Autoren zeigen, dass die Studienteilnehmer zu gleichen Anteilen überzeugt waren, die echte Behandlung zu erhalten, unabhängig davon, welcher Gruppe sie zugeteilt waren.

8.3.3 Internet-of-Things (IoT)-unterstützte Therapie

- Real-time open-loop und closed-loop Feedback Therapie

Mit der Möglichkeit der objektiven Erfassung von Freezing-Episoden mittels Sensorik und Mikrocontrollern, die noch am Körper des Patienten eine algorithmische Bearbeitung Daten ermöglichen, stellte sich die Frage, ob das Erkennen von Freezing in Echtzeit nicht in eine closed-loop Therapie umgesetzt werden kann.

Das Cupid Projekt hatte einen Prototypen entwickelt, der mittels zweier Akzelerometer, die über den Schnürsenkeln angebracht wurden, eine Ganganalyse in real-time vornehmen kann ('Cupid Project Home | CuPiD'). Abschliessender Teil des Projektes war die Durchführung einer multi-zentrischen Studie an N=40 (N=24 PD+FOG; N=16 PD-FOG) Parkinsonpatienten, die randomisiert einer Intervention bzw. der Kontrolltherapie zugeordnet wurden (Ginis *et al.*, 2016). Erstere bestand aus einer mittels direktem Feed-back gestützten Gangübung über 30 Minuten.

Die Patienten wurden über die Dauer von sechs Wochen drei Mal pro Woche beübt. Die beiden primären Zielpunkt der Studie waren die Ganggeschwindigkeit unter single-task und dual-task Bedingungen. Die 24 Patienten mit Freezing wurden mit dem von uns entwickelten Score evaluiert. Die Studie endete ohne Nachweis eines Unterschiedes zwischen den Gruppen, die beide stark profitierten.

Allerdings liegt bereits vor der Intervention ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen mit 0,05 m/s vor (1,11 vs. 1,16 m/s). Die Kontrollgruppe verbessert sich nochmalig um 0,06 m/s, also fast um den Wert, um den sich die Gruppen unterscheiden. Die Frage der klinischen Signifikanz der Ergebnisse bleibt somit unbeantwortet.

Erfolgreicher erscheint der Ansatz von Mancini et al., die ebenso direkt von den Füßen abgeleitete Sensor-Signale nutzen, um Freezing zu erkennen, um dann reaktiv (closed-loop), oder bereits vor Einsatz einer Freezing-Episode proaktiv (open-loop) ein taktiles Cueing-Signal zu verabreichen, das den Patienten helfen soll, die Episode zu überwinden, bzw. gleich ganz zu vermeiden (Mancini et al., 2018).

Bei N=25 Parkinsonpatienten mit Freezing berichten die Autoren über positive Effekte auf die % time-spent-frozen und die FOG-ratio (Mancini et al., 2017). Das Bild des verkabelten Studienpatienten, der 6 Sensoren und zwei Effekteinheiten am Körper trägt, zeigt aber, dass diese Technologie noch nicht in der Klinik angekommen ist (Harrington et al., 2016).

- Laser-Schuhe als Cueing-Device

Wir hatten in unserer Arbeit über die Schrittlängenregulierung mit einem am Schuh angebrachten Lasergerät als Schlußsatz mit dem Vorschlag einer Umsetzung des Therapieprinzipes für die Freezing Störung geendet (Zhao et al., 2013b). Diese Idee wurde konkret in einer Studie von Barthel et al. In die Tat umgesetzt (Barthel et al., 2018c). Mit Hilfe einer Start-Up Firma konnte ein Laser-Device gebaut werden, bei dem der grüne Lichtbalken jeweils vor den kontralateralen Fuss bei Fersenkontakt des Standbeines projiziert wird. Hierdurch wird dem Patienten ein visueller Cue angeboten, der ihm über eine potentiell auftretende Freezing-Episode hinweghelfen soll.

Einer der Koautoren der Studie, Bas Bloem, berichtete auf der Freezing Konferenz in Leuven allerdings, dass die Studienärzte bei einem der erfolgreichsten Studienteilnehmer beobachten konnten, dass er überhaupt nicht auf die Lichtbalken auf dem Boden schaute, aber deutlich gebessert gehen konnte. Auf die Nachfrage, warum er nicht auf den Boden zu den Lichtsignalen schaue, antwortete er, dass er das doch gar nicht brauche, da er durch die Laser-Schuhe deutlich weniger Angst habe, so dass er nicht mehr zu freezeen brauche.

Es ist also noch einige Grundlagenarbeit zu leisten, bis wir Studien durchführen werden, bei denen wir das eigentliche Problem von Menschen mit Freezing tatsächlich und vollständig erkannt haben.

Synopsis therapeutischer Ausblick

Neben der Pharmakotherapie des Freezing, deren wichtigstes Wirkprinzip auch im Jahr 2019 die dopaminerge Ersatztherapie ist, gibt es zahlreiche neue Ideen für die symptomatische Therapie des Freezing. Diese setzen auf elektrophysiologischer Ebene an, z.B. die tiefe Hirnstimulation des

Zielgebietes PPN oder die tDCS, oder nutzen die neuen Technologien der Echtzeiterkennung von Freezing, z.B. als closed-loop Therapie mit taktilen Reizen, oder die Miniaturisierung, z.B. Lasergeräte am Schuh. Spannend wird der Moment, in dem eine unkomplizierte kontinuierliche L-DOPA Therapie vorgehalten werden kann, da sich erst so der vollständige Benefit dieses Medikamentes auf Freezing erschließen lassen wird. Bis eine kurative Therapie der Parkinsonerkrankung vorliegt bleibt eine der größten klinischen Herausforderungen der Parkinsontherapie das Freezing trotz optimierter L-DOPA Therapie. Inwieweit hier technische Lösungen auch klinische Erfolge bringen werden, muss noch in sorgfältiger Forschung gezeigt werden.

9

Zusammenfassung

9 Zusammenfassung

Die vorliegende Habilitationsschrift kumuliert eigene Arbeiten über das Thema Festination und Freezing, eines der relevantesten Symptome der Parkinsonkrankheit.

Die Arbeit benennt im ersten Teil (Überblick) den historischen Abriss des Themas. Dies erschien notwendig, da sich zeigte, dass Festination und Freezing wiederholt fehlgedeutet wurden, beispielsweise einschränkend nur auf die Startbedingung als *start hesitation*, unter Verkennung wichtigerer Triggersituationen, oder als Nebenwirkung der L-DOPA Therapie.

Es folgt die Aufstellung der Klinik der Festination und des Freezing, der epidemiologischen Daten, Risikofaktoren, Auslösefaktoren und der Phänomenologie.

Die Pathophysiologie wird anhand der methodischen Herangehensweise aufgeschlüsselt. Es werden neuropharmakologische Konzepte, neurophysiologische Studien, die Bildgebung des Freezing sowie behaviorale Studien detailliert beschrieben. Ein eigenes Unterkapitel widmet sich Freezing bei nicht-Parkinson Erkrankungen. Die gegenwärtigen übergreifenden Modelle werden genannt, beschrieben und zusammen gefasst.

Die Beschreibung und Messung von Festination und Freezing wird in den Aspekten Patientensicht, Expertensicht und Sensorerfassung gegliedert vorgestellt.

Die Therapie von Festination und Freezing wird für die Bereiche Pharmakotherapie, Neurostimulation und behaviorale Konzepte gegliedert und zusammengefasst.

Im kumulativen Teil zweiten Teil der Arbeit werden die eigenen Beiträge zum Thema vorgestellt, u.a. die Neuentwicklung eines klinischen Instrumentes zur Erfassung der Schwere von Festination und Freezing, den Einsatz von Sensoren für die Identifikation von Freezing sowie die Idee einer closed-loop Therapie mit einem Effektor im Form eines Lasersignals, die Beschreibung der Wirkung von L-DOPA auf Freezing im Bild des neuen FOG-Scores, die Entwicklung und Beschreibung einer kurzen klinischen Intervention zur Behandlung des Freezing, die Untersuchung der wichtigsten Triggersituation, des Drehens, auf die Auswirkung des Bodenmarkers, die erste Beschreibung von Freezing bei einer an MS erkrankten Patientin sowie der Vorschlag, Festination in zwei unterschiedliche Typen zu differenzieren.

Die Arbeit wird beschlossen mit einem kurzen Ausblick über neue konzeptionelle Aspekte, über diagnostische Neuerungen sowie therapeutische Innovationen.

10

Motivation und Dank

10 Motivation und Dank

Zunächst sind persönliche Motive zu berichten. Angeregt durch den New York begeisterten Florian Heinen hatte ich mich 1997 für eine Famulatur an der Columbia University in der Movement Disorder Sektion des Columbia Presbyterian Medical Center mit Hilfe von Prof. Hufschmidt, Franz-Xaver Glocker und Prof. Lücking beworben. Mir imponierte die Sprechstunde von Stan Fahn, Paul Greene und Susan Bressman und die gemeinsame Diskussion um Videofälle, die aus ganz USA den Weg nach Manhattan fanden. Jeden Tag konnte man neue wissenschaftliche Thesen mit Kollegen wie Timothy Lynch, Sylvain Chouinard, Seth Pullman, Rachel Saunders und vielen anderen diskutieren, die alle auf ihren Feldern brillierten. Einerseits herrschte eine unglaubliche Geschäftigkeit, das neue DYT Gen! Das neue BoNT/F! Gleichzeitig kamen immer wieder Patienten, reich und arm, aus aller Herren Länder in die Abteilung, die immer freundlich, teilweise herzlich begrüßt wurden. Dies schien mir ein lohnendes Betätigungsfeld zu sein. Ich bin Prof. Lücking, Prof. Hufschmidt, Franz-Xaver Glocker und Florian Heinen daher zu Dank verpflichtet, dass Sie mir die Möglichkeit gaben, mich auf diese Reise zu schicken, und mir nach meiner Rückkehr die Möglichkeit gaben, mich weiter in diesem Feld betätigen zu können.

Ähnliche Erfahrungen machte ich in Kiel, wo die Kollegen um Prof. Deuschl mit Paul Krack, Jens Volkmann, Jan Raethjen, Roland Wenzelburger, Henning Stolze, Gunnar Wasner, Jan Herzog, Frank Steigerwald, Florian Kopper, Stephan Klebe, Christine Daniels, Delia Lorenz und den Neurochirurgen Wolfgang Hamel, Dieter Weinert und Bettina Schrader mit die ersten Patienten mit der tiefen Hirnstimulation in Deutschland behandelten. Viele Ideen wurden hier geboren.

Wohl deshalb fiel es mir leicht im Januar 2006 bei Prof. Andres Ceballos-Baumann in München am damaligen Neurologischen Krankenhaus München, einer Spezialklinik für Bewegungsstörungen und Parkinson, anzufangen, wo diese Arbeit in einem besonderen Freiraum, den mir Prof. Ceballos-Baumann gewährte, entstehen konnte. Für diese Großzügigkeit sowie seine Denkschärfe und wohlwollende Kritik möchte ich mich herzlich bedanken.

Daneben steht die inhaltliche Motivation für diese Arbeit. Parkinson ist über die typische Gangstörung charakterisiert, deren schillerndstes Symptom das Freezing ist. Dies ist in den Schriften von James Parkinson selber bereits erkenntlich, der bei vier seiner sechs Patienten ausführlich über diese besondere Symptom berichtet. Die Faszination zieht sich als roter Faden durch die Vorträge von Charcot über Buzzard, Kinnier Wilson, Barbeau und Marsden bis in die heutige neurologische und kulturelle Welt. Welches andere Symptom schafft es sonst in Romane, Hollywoodfilme oder in die New York Times?

Freezing ist aber nicht nur Phänomen. Es ist Krankheitssymptom und Verursacher der meisten Stürze der Parkinsonpatienten. So ist verständlich, dass Freezing einer der entscheidenden Prädiktoren der Lebensqualität bei Parkinson darstellt. Dopamin-insensitives Freezing ist eine der Herausforderungen im klinischen Alltag der Parkinsonmedizin.

Vieles ist noch unverstanden. Viele Mythen begleiten die Geschichte des Freezing. Eugen von

Malaisé, der Initiator der Stiftung "Heck'scher Heil- und Forschungsanstalt (...)" arbeitete vor etwa 100 Jahren in Schwabing am "*marche a petit pas*". Er hätte sich gefreut, sein Werk zu den kleinen Schritten weiter getragen zu sehen. An dieser Stelle einen beruflichen und wissenschaftlichen Schwerpunkt zu setzen, schien mir ein lohnendes Unterfangen.

Diese Arbeit wäre ohne den Austausch mit meinen Kollegen nicht möglich gewesen. Von Beginn an haben Frauke Schroeteler und Kerstin Ziegler mir ihre physiotherapeutische Kompetenz zur Seite gestellt. Prof. Ceballos-Baumann hat die Arbeit über die Jahre begleitet und immer wieder inhaltliche Schwerpunkte gesetzt. Michael Messner und Mario Paulig haben mit mir Patienten diskutiert und mir so Ideen gegeben. Hendrik Voss hat die Geschichte der Klinik beforscht. Ohne ihn wüsste ich nicht um Eugen von Malaisé und sein Habilitationswerk, und vieles wäre im staubigen Speicher verborgen geblieben. Franz Pfister ist ein Begleiter in die große Welt der IT und Datenwissenschaft. Kai Bötzel hat mich in die Welt der Sensoren und antizipatorischen posturalen Anpassungen eingeführt, mit Yan Zhao kam die Sensortechnik in Form intelligenter Hosen daher. Ohne Einführung würde man sich dort nicht wohl fühlen, mit war es neues spannendes Feld, das eine neue Perspektive bot. Prof. Deuschl hat mir im Anstieg auf Masada am Toten Meer eine wichtige Frage gestellt, die mich lange nachdenken ließ, ob ich die Festination und das Freezing als eines oder zwei Phänomene betrachten soll. Alfonso Fasano hat mir den Unterschied zwischen PPFG und der PAFG gelehrt, neben vielem anderen. Bastiaan Bloem hat mir geholfen, den Wert von Fahrradfahren (fietsen!) bei Freezing zu erkennen. Jorik Nonnekens brachte die Idee von zwei Varianten der Festination auf. Jan Marinus hat mir Reliabilität schmackhaft gemacht. Sylvain Chouinard hat mir André Barbeaus Arbeiten aus der Bibliothek in Montreal geschickt. Ihnen allen möchte ich hier danken.

Besonderer Dank gilt den Doktoranden Jens Zwosta, Dorothea Luderböck, Kristina Mosburger, Lisa Orthober, Galina Kavaldjieva, Katja Schwermann, Daniel Pfeufer, Simon Schulz, Daniel Pichler, Kian Abedinpour, Anna von Schumann und Josefa Bemetz, deren Arbeit die wissenschaftlichen Ergebnisse hervorgebracht hat.

Ich danke meinen Eltern Michael und Dorothee Fietzek, dass sie mir die Medizin als Berufsfeld vorgelebt und mit Hingabe eröffnet haben, und meinen Geschwistern Christopher Fietzek und Kathrin Schweizer, die sich über die Jahre eine Menge zu Parkinson anhören lassen mussten, und es dabei nie versäumten, ihren Bruder in seinen Höhenflügen Realismus abzuverlangen. Ulrike Riedl-Zwink und Helmut Riedl möchte ich für die eine und andere Trainerstunde auf dem Tennisplatz sowie das eine oder andere Leibgericht danken. Gabriella Benecke für ihre Begleitung auf der Lebensstrecke, in der diese Arbeit entstanden ist.

Zuletzt und zuvorderst möchte ich mich bei meiner Partnerin und Lebensgefährtin Lina Maria Theresia Riedl, Mutter von Veit Philomen, dem Spätz, bedanken, mit der ich durch ein wunderbares und erfülltes Leben gehe, und die mich durch die Zeit begleitet hat, mit Rat, mit Tat, mit Tadel - vor allem aber mit liebevoller Unterstützung.

11/12

Literatur

Abbildungsverzeichnis

11 Literatur

- Achiron A, Ziv I, Goren M, Goldberg H, Zoldan Y, Sroka H, et al. Primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 1993; 8: 293–7.
- Alexander GE. Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 420–31.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119–46.
- Almeida QJ, Bhatt H. A Manipulation of Visual Feedback during Gait Training in Parkinson's Disease. *Park Dis* 2012; 2012: 508720.
- Almeida QJ, Frank JS, Roy EA, Patla AE, Jog MS. Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007
- Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, Stagg CJ. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *NeuroImage* 2014; 88: 155–161.
- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation—a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973; 288: 1113–1115.
- Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 800–802.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23: 395–400.
- Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One* 2010; 5: e9675.
- Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2006; 26: 2424–2433.
- Atchison PR, Thompson PD, Frackowiak RS, Marsden CD. The syndrome of gait ignition failure: a report of six cases. *Mov Disord* 1993; 8: 285–92.
- Bächlin M, Hausdorff JM, Roggen D, Giladi N, Plotnik M, Tröster G. Online Detection of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Patients: A Performance Characterization. In: Proceedings of the Fourth International Conference on Body Area Networks. ICST, Brussels, Belgium, Belgium: ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering); 2009. p. 11:1–11:8
- Baezner H, Hennerici M. From trepidant abasia to motor network failure—gait disorders as a consequence of subcortical vascular encephalopathy (SVE): review of historical and contemporary concepts. *J Neurol Sci* 2005; 229–230: 81–8.
- Baezner H, Oster M, Henning O, Cohen S, Hennerici MG. Amantadine increases gait steadiness in frontal gait disorder due to subcortical vascular encephalopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial based on quantitative gait analysis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 235–44.
- Baker K, Rochester L, Nieuwboer A. The immediate effect of attentional, auditory, and a combined cue strategy on gait during single and dual tasks in Parkinson's disease. *Arch Phys Rehabil* 2007; 88: 1593–1600.
- Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005; 252: 1310–5.
- Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1815–1820.
- Barbeau A. The clinical physiology of side effects in long-term L-DOPA therapy. *Adv Neurol* 1974; 5: 347–365.
- Barbeau A. Letter: Diphasic dyskinesia during levodopa therapy. *Lancet Lond Engl* 1975; 1: 756.
- Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33: 333–338.
- Barbeau A, Mars H, Botez MI, Joubert M. Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. *Can Med Assoc J* 1972; 106: 1169–1174.
- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 584–8.
- Barthel C, van Helvert M, Haan R, Janssen AM, Delval A, de Vries NM, et al. Visual cueing using laser shoes reduces freezing of gait in Parkinson's patients at home. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018; 33: 1664–1665.
- Barthel C, Nonnekes J, van Helvert M, Haan R, Janssen A, Delval A, et al. The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 90: e164–e171.
- Barthel C, Nonnekes J, van Helvert M, Haan R, Janssen A, Delval A, et al. The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 90: e164–e171.
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2001; 124: 2131–2146.
- Bhatt H, Pieruccini-Faria F, Almeida QJ. Dynamics of turning sharpness influences freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 181–185.
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Valkenburg WV. 'Stops walking when talking' does not predict falls in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 48: 268.
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 950–8.
- Bloem BR, Grimbergen YAM, van Dijk JG, Munneke M. The

- 'posture second' strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 196–204.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871–84.
- Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2016; 31: 1342–1355.
- Bötzel K, Olivares A, Cunha JP, Górriz Sáez JM, Weiss R, Plate A. Quantification of gait parameters with inertial sensors and inverse kinematics. *J Biomech* 2018; 72: 207–214.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 Suppl 3: III/1–5.
- Bühner M. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. 3., aktualisierte. München Harlow Amsterdam Madrid Boston San Francisco Don Mills Mexico City Sydney: Pearson Studium; 2010
- Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 755–765.
- Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64: 485–491.
- Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2008; 23: S570–S579.
- Calabresi P, Pisani A, Rothwell J, Ghiglieri V, Obeso JA, Picconi B. Hyperkinetic disorders and loss of synaptic downscaling. *Nat Neurosci* 2016; 19: 868–875.
- Canning CG, Ada L, Johnson JJ, McWhirter S. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 371–375.
- Charcot J-M. On Paralysis Agitans (lecture V). In: *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. London: New Sydenham Society; 1877. p. 129–156
- Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Iansek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain J Neurol* 2009; 132: 2151–2160.
- Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture* 2017; 51: 25–35.
- Compta Y, Valdeoriola F, Tolosa E, Rey MJ, Martí MJ, Valls-Solé J. Long lasting pure freezing of gait preceding progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2007; 22: 1954–1958.
- Coria F, Cozar-Santiago M del P. Rasagiline improves freezing in a patient with primary progressive freezing gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23: 449–451.
- Crémers J, Phan Ba R, Delvaux V, Garraux G. Construction and validation of the Dynamic Parkinson Gait Scale (DYPAGS). *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 759–764.
- Cubo E, Leurgans S, Goetz CG. Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the 'on' state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 507–10.
- Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG. Movement-related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995; 118 (Pt 4): 935–50.
- Dagan M, Herman T, Harrison R, Zhou J, Giladi N, Ruffini G, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018; 33: 642–646.
- Danoudis M, Iansek R, Simpson P. Freezing of gait in Parkinson's disease: further insights into pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 543–547.
- Del Din S, Hickey A, Hurwitz N, Mathers JC, Rochester L, Godfrey A. Measuring gait with an accelerometer-based wearable: influence of device location, testing protocol and age. *Physiol Meas* 2016; 37: 1785–1797.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281–5.
- Delval A, Moreau C, Bleuse S, Guehl D, Bestaven E, Guillaud E, et al. Gait and attentional performance in freezers under methylphenidate. *Gait Posture* 2015; 41: 384–388.
- Delval A, Rambour M, Tard C, Dujardin K, Devos D, Bleuse S, et al. Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2016; 31: 1837–1845.
- Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N, et al. Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 1684–1693.
- Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N, et al. Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1684–1693.
- Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 407–421.
- Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 470–5.
- Devos D, Moreau C, Delval A, Dujardin K, Defebvre L, Bordet R. Methylphenidate : a treatment for Parkinson's disease? *CNS Drugs* 2013; 27: 1–14.
- Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord* 1990; 5: 243–7.
- van Dijksseldonk K, Wang Y, van Wezel R, Bloem BR, Nonnekes J. Provoking Freezing of Gait in Clinical Practice: Turning in Place is

- More Effective than Stepping in Place. *J Park Dis* 2018; 8: 363–365.
- Donovan S, Lim C, Diaz N, Browner N, Rose P, Sudarsky LR, et al. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 240–245.
- Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS One* 2014; 9: e106561.
- Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Anxiety-provoked gait changes are selectively dopa-responsive in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2015; 42: 2028–2035.
- Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Anxiety-provoked gait changes are selectively dopa-responsive in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2015; 42: 2028–2035.
- Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Virtually-induced threat in Parkinson's: Dopaminergic interactions between anxiety and sensory-perceptual processing while walking. *Neuropsychologia* 2015; 79: 322–331.
- Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain J Neurol* 2018; 141: 1145–1160.
- Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain J Neurol* 2018; 141: 1145–1160.
- Ehgoetz Martens KA, Lefavre SC, Beck EN, Chow R, Pieruccini-Faria F, Ellard CG, et al. Anxiety provokes balance deficits that are selectively dopa-responsive in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2017; 340: 436–444.
- Ehgoetz Martens KA, Lukasik EL, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Walton CC, et al. Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018; 33: 128–135.
- Ehgoetz Martens KA, Pieruccini-Faria F, Almeida QJ. Could sensory mechanisms be a core factor that underlies freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS One* 2013; 8: e62602.
- Ehgoetz Martens KA, Pieruccini-Faria F, Silveira CRA, Almeida QJ. The contribution of optic flow to freezing of gait in left- and right-PD: different mechanisms for a common phenomenon? *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 1046–1048.
- Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, et al. Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018; 33: 1174–1178.
- Ehgoetz Martens KA, Silveira CRA, Intzandt BN, Almeida QJ. Overload From Anxiety: A Non-Motor Cause for Gait Impairments in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2018; 30: 77–80.
- Enzensberger W, Oberlander U, Stecker K. [Metronome therapy in patients with Parkinson disease]. *Nervenarzt* 1997; 68: 972–7.
- Espay AJ, Bonato P, Nahab FB, Maetzler W, Dean JM, Klucken J, et al. Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities. *Mov Disord* 2016; 31: 1272–1282.
- Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, Gaines L, Vaughan JE, Maddux BN, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 2011; 76: 1256–1262.
- Espay AJ, Fasano A, van Nuinen BFL, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. 'On' state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 2012; 78: 454–457.
- Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019; 25: 24–29.
- Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2008; 23: S431–S438.
- Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol* 1995; 67: 53–63.
- Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006: 419–426.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kiebertz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508.
- Fasano A, Herman T, Tessitore A, Strafella AP, Bohnen NI. Neuroimaging of Freezing of Gait. *J Park Dis* 2015; 5: 241–254.
- Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011; 26: 844–851.
- Fasano A, Laganieri SE, Lam S, Fox MD. Lesions causing freezing of gait localize to a cerebellar functional network. *Ann Neurol* 2017; 81: 129–141.
- Ferreira JJ, Rocha J-F, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 815–825, e56.
- Fietzek UM, Ceballos-Baumann AO. Update Pharmakotherapie bei Parkinson. *Nervenheilkunde* 2018; 37: 233–242.
- Fietzek UM, Paulig M, Fischer P, Ceballos-Baumann AO, Neuhaus O. Freezing of gait as a complication of multiple sclerosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 54: 121–122.
- Fietzek UM, Schroeteler FE, Hahn L, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Body height loss characterizes camptocormia in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2018; 125: 1473–1480.
- Fietzek UM, Stuhlinger L, Plate A, Ceballos-Baumann A, Bötzel K. Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1954–1960.
- Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 894–896.
- Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in

- Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 894–896.
- Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2009; 24: 1139–1143.
- Freeman JS, Cody FW, Schady W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1078–1084.
- Fukada K, Endo T, Yokoe M, Hamasaki T, Hazama T, Sakoda S. L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 2013; 80: 209–212.
- Galna B, Lord S, Burn DJ, Rochester L. Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2015; 30: 359–367.
- Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 2001; 87: 191–7.
- Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23 Suppl 2: S482-488.
- Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 173–6.
- Giladi N, Huber-Mahlin V, Herman T, Hausdorff JM. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2007; 114: 1349–1353.
- Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997; 12: 302–5.
- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712–21.
- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333–9.
- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S423-5.
- Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2001; 7: 135–138.
- Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2009; 24: 655–661.
- Giladi, Shabtai, Simon, Biran, Tal, Korczyn. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6: 165–170.
- Gilat M, Lígia Silva de Lima A, Bloem BR, Shine JM, Nonnekes J, Lewis SJG. Freezing of gait: Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 52: 7–16.
- Gilat M, Lígia Silva de Lima A, Bloem BR, Shine JM, Nonnekes J, Lewis SJG. Freezing of gait: Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 52: 7–16.
- Ginís P, Nieuwboer A, Dorfman M, Ferrari A, Gazit E, Canning CG, et al. Feasibility and effects of home-based smartphone-delivered automated feedback training for gait in people with Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: 28–34.
- Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2007; 22: 41–47.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129–70.
- Goetz L, Píallat B, Bhattacharjee M, Mathieu H, David O, Chabardès S. On the Role of the Pedunculopontine Nucleus and Mesencephalic Reticular Formation in Locomotion in Nonhuman Primates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2016; 36: 4917–4929.
- Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 405–15.
- Hallett M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S439-43.
- Harrington W, Greenberg A, King E, McNames J, Holmstrom L, Horak FB, et al. Alleviating Freezing of Gait using phase-dependent tactile biofeedback. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2016; 2016: 5841–5844.
- Hashimoto T. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Park Relat Disord* 2006; 12: S55–S62.
- Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1998; 13: 428–437.
- Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch* 2003; 149: 187–94.
- Helmich RC, Aarts E, de Lange FP, Bloem BR, Toni I. Increased dependence of action selection on recent motor history in Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2009; 29: 6105–6113.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–9.
- Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability

- of dementia at 20 years. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23: 837–844.
- Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPOND): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 249–258.
- Heremans E, Nieuwboer A, Spildooren J, Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, et al. Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2013; 120: 543–557.
- Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Auriel E, Gurevich T, Giladi N, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease: do they explain the disparity between the postural instability gait difficulty and tremor dominant subtypes? *PLoS One* 2013; 8: e55193.
- Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. 1979. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: S703-716; discussion S717-719.
- Hong M, Perlmutter JS, Earhart GM. A Kinematic and Electromyographic Analysis of Turning in People With Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 23: 166–176.
- Huxham F, Baker R, Morris ME, Iansek R. Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23: 1391–1397.
- Iansek R, Huxham F, McGinley J. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord* 2006; 21: 1419–24.
- Iseki K, Fukuyama H, Oishi N, Tomimoto H, Otsuka Y, Nankaku M, et al. Freezing of gait and white matter changes: a tract-based spatial statistics study. *J Clin Mov Disord* 2015; 2: 1.
- Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, et al. Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *NeuroImage* 2010; 49: 1659–1666.
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 2009; 215: 334–341.
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain J Neurol* 1995; 118 (Pt 4): 913–933.
- Janssen AM, Munneke MAM, Nonnekes J, van der Kraan T, Nieuwboer A, Toni I, et al. Cerebellar theta burst stimulation does not improve freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2017; 264: 963–972.
- Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1682–1687.
- Keijsers NLW, Admiraal MA, Cools AR, Bloem BR, Gielen CC a. M. Differential progression of proprioceptive and visual information processing deficits in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 239–248.
- Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. James Parkinson's Chimera: syndrome or disease? *J R Coll Physicians Edinb* 2017; 47: 190–195.
- Kempster PA, O'Sullivan S, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain J Neurol* 2010; 133: 1755–1762.
- King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Preparation for compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 1332–1338.
- Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 710–2.
- Knutsson E. An analysis of Parkinsonian gait. *Brain J Neurol* 1972; 95: 475–486.
- Konczak J, Ackermann H, Hertrich I, Spieker S, Dichgans J. Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1997; 12: 665–676.
- Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: Concepts, promises, pitfalls, and futures. *Mov Disord* 2016; 31: 1314–1326.
- Lebold CA, Almeida QJ. Evaluating the contributions of dynamic flow to freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Dis* 2010; 2010: 732508.
- Lee M-S, Kim H-S, Lyoo C-H. 'Off' gait freezing and temporal discrimination threshold in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 670–674.
- Lee SJ, Yoo JY, Ryu JS, Park HK, Park HK, Chung SJ. The effects of visual and auditory cues on freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 2–11.
- Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 333–338.
- LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology* 2016; 86: S3–S12.
- Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005; 19: 695–713.
- Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38: 937–945.
- Logigian E, Hefter H, Reiners K, Freund HJ. Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1991; 30: 172–179.
- Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. 'Stops walking when

- talking' as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 1997; 349: 617.
- Luria AR. *The Nature of Human Conflicts*. 1st edition. New York: Liveright; 1976
- Macht M, Kaussner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Kruger HP, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 953–6.
- Maetzler W, Klucken J, Horne M. A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1263–1271.
- von Malaisé E. Studien über Wesen und Grundlagen seniler Gehstörungen. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh* 1910; 46: 902–1008.
- Mancini M, Smulders K, Cohen RG, Horak FB, Giladi N, Nutt JG. The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2017; 343: 222–228.
- Mancini M, Smulders K, Harker G, Stuart S, Nutt JG. Assessment of the ability of open- and closed-loop cueing to improve turning and freezing in people with Parkinson's disease. *Sci Rep* 2018; 8: 12773.
- Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1989; 4 Suppl 1: S26–37.
- Marsden CD, Parkes JD. 'On-off' effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292–296.
- Martens KAE, Almeida QJ. Dissociating between sensory and perceptual deficits in PD: more than simply a motor deficit. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2012; 27: 387–392.
- Martin JP. *The basal ganglia and posture*. Philadelphia: Lippincott; 1967
- Matsuura K, Kajikawa H, Tabei K-I, Satoh M, Kida H, Nakamura N, et al. The effectiveness of istradefylline for the treatment of gait deficits and sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2018; 662: 158–161.
- Mazilu S, Blanke U, Hardegger M, Tröster G, Gazit E, Hausdorff J. GaitAssist: A Daily-Life Support and Training System for Parkinson's Disease Patients with Freezing of Gait [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1145/2556288.2557278>
- Mazilu S, Calatroni A, Gazit E, Mirelman A, Hausdorff JM, Tröster G. Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's From Physiological Wearables: An Exploratory Study. *IEEE J Biomed Health Inform* 2015; 19: 1843–1854.
- McDowd JM. An overview of attention: behavior and brain. *J Neurol Phys Ther JNPT* 2007; 31: 98–103.
- McNeely ME, Earhart GM. The effects of medication on turning in people with Parkinson disease with and without freezing of gait. *J Park Dis* 2011; 1: 259–270.
- Michalowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. *Funct Neurol* 2005; 20: 163–8.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex 'Frontal Lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 2000; 41: 49–100.
- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2007; 22: 2192–2195.
- Moore ST, Dilda V, Hakim B, Macdougall HG. Validation of 24-hour ambulatory gait assessment in Parkinson's disease with simultaneous video observation. *Biomed Eng Online* 2011; 10: 82.
- Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG. Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 2008; 167: 340–348.
- Moore ST, Yungheer DA, Morris TR, Dilda V, MacDougall HG, Shine JM, et al. Autonomous identification of freezing of gait in Parkinson's disease from lower-body segmental accelerometry. *J Neuroengineering Rehabil* 2013; 10: 19.
- Moore ST, Yungheer DA, Morris TR, Dilda V, MacDougall HG, Shine JM, et al. Autonomous identification of freezing of gait in Parkinson's disease from lower-body segmental accelerometry. *J Neuroengineering Rehabil* 2013; 10: 19.
- Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 589–596.
- Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J. Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1998; 13: 61–69.
- Morris M, Iansek R, McGinley J, Matyas T, Huxham F. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005; 20: 40–50.
- Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech Bristol Avon* 2001; 16: 459–470.
- Morris ME, Iansek R, Galna B. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23 Suppl 2: S451–460.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 1994; 117 (Pt 5): 1169–1181.
- Morris TR, Cho C, Dilda V, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG, et al. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease [Internet]. *Parkinsonism Relat Disord* 2012[cited 2012 Apr 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445248>
- Naismith SL, Shine JM, Lewis SJG. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 1000–1004.
- Nanhoe-Mahabier W, Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Overeem S, Bloem BR. The possible price of auditory cueing:

- influence on obstacle avoidance in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2012; 27: 574–578.
- Nanhoe-Mahabier W, Snijders AH, Delval A, Weerdesteyn V, Duysens J, Overeem S, et al. Walking patterns in Parkinson's disease with and without freezing of gait. *Neuroscience* 2011; 182: 217–224.
- Narabayashi H. Clinical analysis of akinesia. *J Neural Transm Suppl* 1980: 129–136.
- Narabayashi H. [L-threo-DOPS therapy and parkinsonism]. *Nō Shinkei Brain Nerve* 1986; 38: 60–62.
- Narabayashi H, Kondo T, Yokochi F, Nagatsu T. Clinical effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in cases of parkinsonism and pure akinesia. *Adv Neurol* 1987; 45: 593–602.
- Niazmand K, Jehle C, D'Angelo LT, Lueth TC. A new washable low-cost garment for everyday fall detection. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Conf 2010*; 2010: 6377–6380.
- Niazmand K, Tonn K, Zhao Y, Fietzek UM, Schroeteler F, Ziegler K, et al. Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes. In: 2011 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). 2011. p. 201–204
- Niazmand K, Tonn K, Zhao Y, Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, et al. Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes. San Diego, CA, USA; 2011
- Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23 Suppl 2: S475-481.
- Nieuwboer A, Baker K, Willems A-M, Jones D, Spildooren J, Lim I, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 831–836.
- Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieuws S, Broens-Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1066–75.
- Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Janssens L, Stijn V. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2004; 127: 1650–1660.
- Nieuwboer A, Giladi N. The challenge of evaluating freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2008; 22 Suppl 1: S16-8.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 134–40.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 134–140.
- Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenbergh W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 2009; 30: 459–463.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527 Pt 3: 633–639.
- Nonnekes J, Bloem BR. Deliberate gait scissoring to overcome freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 91: 97.
- Nonnekes J, Giladi N, Guha A, Fietzek UM, Bloem BR, Růžička E. Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes [Internet]. *J Neurol* 2018[cited 2018 Dec 20] Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-9146-7>
- Nonnekes J, Janssen AM, Mensink SHG, Oude Nijhuis LB, Bloem BR, Snijders AH. Short rapid steps to provoke freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 2014; 261: 1763–1767.
- Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol* 2015; 14: 768–778.
- Nonnekes J, Timmer MHM, de Vries NM, Rascol O, Helmich RC, Bloem BR. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2016; 31: 1602–1609.
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011; 10: 734–744.
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43: 268–79.
- Oertel W, Eggert K, Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Trenkwalder C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2017
- Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hiraoka K. Abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Park Dis* 2011; 2011: 202937.
- Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hiraoka K. Variable initial swing side and prolonged double limb support represent abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Front Neurol* 2011; 2: 85.
- Okuma Y, Silva de Lima AL, Fukae J, Bloem BR, Snijders AH. A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46: 30–35.
- Owens E, Josephs KA, Savica R, Hassan A, Klassen B, Bower J, et al. The clinical spectrum and natural history of pure akinesia with gait freezing. *J Neurol* 2016; 263: 2419–2423.
- Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani F, Ferrara N, et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 767–773.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and

- Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1767–83.
- Park HK, Kim JS, Im KC, Oh SJ, Kim MJ, Lee J-H, et al. Functional brain imaging in pure akinesia with gait freezing: [18F] FDG PET and [18F] FP-CIT PET analyses. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2009; 24: 237–245.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563–570.
- Peterson DS, King LA, Cohen RG, Horak FB. Cognitive Contributions to Freezing of Gait in Parkinson Disease: Implications for Physical Rehabilitation. *Phys Ther* 2016; 96: 659–670.
- Picconi B, De Leonibus E, Calabresi P. Synaptic plasticity and levodopa-induced dyskinesia: electrophysiological and structural abnormalities. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2018; 125: 1263–1271.
- Plate A, Klein K, Pelykh O, Singh A, Bötzel K. Anticipatory postural adjustments are unaffected by age and are not absent in patients with the freezing of gait phenomenon. *Exp Brain Res* 2016; 234: 2609–2618.
- Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 2005; 57: 656–663.
- Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2007; 181: 561–570.
- Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1999–2006.
- Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S444-50.
- Plotnik M, Shema S, Dorfman M, Gazit E, Brozgol M, Giladi N, et al. A motor learning-based intervention to ameliorate freezing of gait in subjects with Parkinson's disease. *J Neurol* 2014; 261: 1329–1339.
- Pollak L, Dobronevsky Y, Prohorov T, Bahunker S, Rabey JM. Low dose methylphenidate improves freezing in advanced Parkinson's disease during off-state. *J Neural Transm Suppl* 2007: 145–148.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25–42.
- Quinn NP, Perlmutter JS, Marsden CD. Acute administration of DS ThreoDOPS does not affect the freezing phenomenon in parkinsonian patients. *Neurology* 1984; 34: 149.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008; 23: 1428–34.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2008; 19: 127–36.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–1491.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–54.
- Rochester L, Baker K, Hetherington V, Jones D, Willems A-M, Kwakkel G, et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res* 2010; 1319: 103–111.
- Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, et al. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1578–85.
- Rodríguez-Martín D, Pérez-López C, Samà A, Català A, Moreno Arostegui JM, Cabestany J, et al. A Waist-Worn Inertial Measurement Unit for Long-Term Monitoring of Parkinson's Disease Patients. *Sensors* 2017; 17
- Rodríguez-Martín D, Samà A, Pérez-López C, Català A, Moreno Arostegui JM, Cabestany J, et al. Home detection of freezing of gait using support vector machines through a single waist-worn triaxial accelerometer. *PLoS One* 2017; 12: e0171764.
- Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148–60.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391–8.
- Schlenstedt C, Mancini M, Horak F, Peterson D. Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued, and Compensatory Stepping in Healthy Older Adults and Patients With Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 1316-1324.e1.
- Shine JM, Moustafa AA, Matar E, Frank MJ, Lewis SJG. The role of frontostriatal impairment in freezing of gait in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 61.
- Shine JM, Ward PB, Naismith SL, Pearson M, Lewis SJG. Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2011; 18: 807–810.
- Smulders K, Esselink RA, Bloem BR, Cools R. Freezing of gait in Parkinson's disease is related to impaired motor switching during

- stepping. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2015; 30: 1090–1097.
- Snijders AH, Bloem BR. Images in clinical medicine. Cycling for freezing of gait. *N Engl J Med* 2010; 362: e46.
- Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 149–154.
- Snijders AH, van Kesteren M, Bloem BR. Cycling is less affected than walking in freezers of gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 575–576.
- Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S468–74.
- Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, et al. Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol* 2016
- Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6: 63–74.
- Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenbergh W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 2563–2570.
- Spildooren J, Vercruyse S, Meyns P, Vandenbossche J, Heremans E, Desloovere K, et al. Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Neuroscience* 2012; 207: 298–306.
- Steiger MJ, Thompson PD, Marsden CD. Disordered axial movement in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 645–8.
- Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1980: 137–141.
- Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Iansek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 1159–1165.
- Tay A, Yen SC, Lee PY, Wang CY, Neo A, Phan SW, et al. Freezing of Gait (FoG) detection for Parkinson Disease. In: 2015 10th Asian Control Conference (ASCC). 2015. p. 1–6
- Tecuapetla F, Jin X, Lima SQ, Costa RM. Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell* 2016; 166: 703–715.
- Terashi H, Ishimura Y, Utsumi H. Regional cerebral blood flow patterns in patients with freezing of gait due to lacunar infarction: SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. *Int J Neurosci* 2012; 122: 423–430.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996; 11: 193–200.
- Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain J-S, et al. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain J Neurol* 2012; 135: 1446–1454.
- Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery* 2011; 69: 1248–1253; discussion 1254.
- Tohgi H, Abe T, Takahashi S. The effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the total norepinephrine and dopamine concentrations in the cerebrospinal fluid and freezing gait in parkinsonian patients. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 27–34.
- Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2014; 29: 1064–1069.
- Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 356.
- Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 765–773.
- Vercruyse S, Spildooren J, Heremans E, Vandenbossche J, Wenderoth N, Swinnen SP, et al. Abnormalities and cue dependence of rhythmical upper-limb movements in Parkinson patients with freezing of gait. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 636–645.
- Vercruyse S, Spildooren J, Heremans E, Wenderoth N, Swinnen SP, Vandenbergh W, et al. The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. *Cereb Cortex N Y N 1991* 2014; 24: 3154–3166.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–1326.
- Volkman J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 487–498.
- Walton CC, Shine JM, Hall JM, O'Callaghan C, Mowszowski L, Gilat M, et al. The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol* 2015; 262: 108–115.
- Weiss A, Sharifi S, Plotnik M, van Vugt JPP, Giladi N, Hausdorff JM. Toward Automated, At-Home Assessment of Mobility Among Patients With Parkinson Disease, Using a Body-Worn Accelerometer. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 810–818.
- Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain J Neurol* 2013; 136: 2098–2108.
- Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 276–281.
- Willems A-M, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R,

- Rochester L, et al. Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2007; 22: 1871–1878.
- Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011; 26: 2496–2503.
- Yener GG, Kaya GC, Oztürk V, Akdal G. Improvement in Tc-99m HMPAO brain SPECT findings during donepezil therapy in a patient with pure akinesia. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 607–609.
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 337–341.
- Zhao Y, Anhalt F, Fietzek UM, D'Angelo LT. Multi-Cue Unit: An independent device and actuator of a wearable system for gait-support in Parkinson patients. In: 2013 IEEE International Conference on Microwaves, Communications, Antennas and Electronic Systems (COMCAS 2013). 2013. p. 1–5
- Zhao Y, Ramesberger S, Fietzek UM, D'Angelo LT, Luth TC. A novel wearable laser device to regulate stride length in Parkinson's disease. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2013; 2013: 5895–5898.
- Zhao Y, Ramesberger S, Fietzek UM, D'Angelo LT, Lüth TC. A novel wearable laser device to regulate stride length in Parkinson's disease. In: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2013. p. 5895–5898
- Zhao Y, Tonn K, Niazmand K, Fietzek UM, D'Angelo LT, Ceballos-Baumann A, et al. Online FOG Identification in Parkinson's disease with a time-frequency combined Algorithm. In: Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics. 2012. p. 192–195
- Zhao YS, Anhalt F, Fietzek UM, D'Angelo LT. Multi-Cue Unit: An independent device and actuator of a wearable system for gait-support in Parkinson patients. 2013 IEEE Int Conf Microw Commun Antennas Electron Syst COMCAS 2013 2013: 1–5.
- Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010; 25: 1012–1018.
- Cupid Project Home | CuPID [Internet]. [cited 2019 Jan 12] Available from: <http://www.cupid-project.eu/home>

12 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Inzidenz Parkinson erkrankter mit und ohne Freezing (modelliert nach Giladi et. al 1992)</i>	9
<i>Abb. 2 Klassifikation der Gangsyndrome nach Nutt et al. (1993)</i>	10
<i>Abb. 3 Für Freezing relevante Neurotransmittersysteme (adaptiert aus Devos et al., 2010)</i>	15
<i>Abb. 4 Breaking point bei Gangbeschleunigung (adaptiert aus Morris et al., 1998)</i>	19
<i>Abb. 5 Visualisierung der Gangasymmetrie bei Parkinsonpatienten mit Freezing (Plotnik et al., 2005)</i>	19
<i>Abb. 6 Kognitive Störungsdynamik bei Patienten mit Freezing</i>	25
<i>Abb. 7 Typische PSD bei normalem Gehen und bei Freezing (aus Niazmand et al., 2011)</i>	35
<i>Abb. 8 Trick-Manöver zur Überwindung von Freezing nach Stern (1980)</i>	38
<i>Abb. 9 Der Parkour des FOG-Score nach Ziegler et al.; 2010</i>	47
<i>Abb. 10 Mittelwerte der Item Ratings in den drei Task Ebenen und den vier Situationen</i>	50
<i>Abb. 11 Die MiMed Pants</i>	53
<i>Abb. 12 Der offline Hybrid-Algorithmus</i>	54
<i>Abb. 13 Neuer online Algorithmus mit Erkennung des Bewegungsmusters Gehen vs. Stehen.</i>	56
<i>Abb. 14 Präzision der FOG-Erkennung anhand eines zweiminütigen Sample mit Gehen und Stehen</i>	56
<i>Abb. 15 Strukturmodell der Multi-Cue Einheit (MuCU)</i>	57
<i>Abb. 16 Flow-chart der Programmierung des Cueing Algorithmus</i>	58
<i>Abb. 17 Laser-Gerät Prototyp</i>	59
<i>Abb. 18 Boxplots mit den FOG-Score Werten im OFF und ON</i>	64
<i>Abb. 19 Verteilung der ON-Werte (nach L-DOPA) in Abhängigkeit der OFF-Werte (vor L-DOPA)</i>	65
<i>Abb. 20 Kinematische Auswertung der Gangdaten bei Kontrolle (A) und Patient mit Freezing (B)</i>	74
<i>Abb. 21 Hauptergebnis der Studie bzgl. Schrittzahl und Dauer von 360° Drehungen</i>	75
<i>Abb. 22 Zwei Phänotypen der Festination</i>	78
<i>Abb. 23 Dekomposition der Freezing Signatur nach Ehgoetz Martens et al. (2018b)</i>	83

Anmerkung: Die originär gezeigten Abbildungen anderer Autoren (Abb. 4, Abb. 5 und Abb. 23) werden unter erteilter Lizenzierung der zuständigen Lizenzstellen abgebildet.