

**Derleme / Review**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2022.1

# Parkinson hastalığında donma fenomeni

## *The freezing phenomenon in Parkinson's disease*

Nazlı Durmaz Çelik<sup>ID</sup>, Serhat Özkan<sup>ID</sup>*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye***ÖZ**

Dopaminerjik tedavilere yanıtı olabilen ya da olmayan iki farklı klinik tabloda karşımıza çıkan donma fenomeni, Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitesini olumsuz etkileyen ciddi bir kısıtlayıcı semptomdur. Bu derlemede, klinisyenlere olası tedavi girişimlerine karar verirken yardımcı olabilmek için, bu motor fenomenin klinik özellikleri, ayırıcı tanısı, sınıflaması ve patofizyolojisi sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Donma fenomeni, motor komplikasyonlar, Parkinson hastalığı.

**ABSTRACT**

The freezing phenomenon, encountered in two different clinical situations with or without response to dopaminergic treatments, is a significant debilitating symptom that adversely affects the daily life activities of Parkinson's patients. In this review, clinical features, differential diagnosis, classification, and pathophysiology of this motor phenomenon are presented to assist clinicians in deciding on possible treatment interventions.

**Keywords:** Freezing phenomenon, motor complications, Parkinson's disease.

Donma fenomeni, Parkinson hastalığının en ağır motor dizabilite nedenlerinden biridir. Epizodik olarak, bazen yürüyüşe başlarken, bazen de yürüyüş sırasında ani oluşan ve hastanın o anda "sanki ayaklarım yere yapışmış ve kaldıramıyorum, sanki yerde bir mıknatıs var ayaklarımı yere çekiyor, adım atamıyorum" gibi ifadelerle tanımlamaya çalıştıkları, ciddi mobilizasyon sorunlarına neden olan bir durumdur. Hastanın ayağı adım atarken yere

yapışır, ayağını yerde sürüterek ilerletebilir (küçük adımlarla) ve bu duruma düşük frekanslı (3-8 Hz) bir titreme eşlik edebilir ya da bazı hastalarda tam bir blok (tam akinezi) gelişir ve hasta hiç adım atamaz halde kalır. Genellikle ayaklarda asimetrik tutuluş bulunmaktadır. Dar aralıklardan geçmek, yürürken dönmeler, yürüyüş sırasında başka bir bilişsel aktivitede bulunmak (konuşmak, başka bir olaya dikkat kesilmek, ani dış uyarana maruz kalmak, vb.)

*İletişim adresi / Correspondence:* Dr. Nazlı Durmaz Çelik, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye.  
e-posta (e-mail): scozkan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08 Şubat 2022 Kabul tarihi: / Accepted: 27 Şubat 2022 Online yayın tarihi / Published online: May 12, 2022

**Atrf:**

Durmaz Çelik N, Özkan S. Parkinson hastalığında donma fenomeni. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2022;25(1):20-27.

donmaların ortaya çıkmasına neden olabilmekte ya da şiddetini artırmaktadır. Donma ağır ve ileri hastalık dönemlerinde tüm yürüyüş süresince devamlı halde gözlenirken, bazen de birkaç saniye içinde çözülebilen anlık donmalar şeklinde görülebilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Mobilizasyon ve günlük yaşam aktivitesinde ciddi bir engel oluşturmasının yanında; ister ani olarak oluştuğunda, ister sürekli olarak bulunduğu, hastaları ciddi düşme riski altında bırakmaktadır.<sup>[3,4]</sup>

### FARKLI KLİNİK ŞEKİLLERİ VAR MIDIR?

Literatürde çok farklı şekillerde tanımlanıp sınıflanmakla birlikte, ilk kez Stanley Fahn tarafından önerilen, donma fenomenini klinik gözlemlerde yürüyüşün hangi aşamasında oluştuğuna göre tanımlayan yaklaşım geleneksel sınıflama yöntemidir.<sup>[5]</sup>

1. Başlama duraksaması; hasta yürüyüşe başlarken gözlenen donma
2. Dönüş duraksaması; dönüşler sırasında ayağın donması
3. Dar geçitlerde belirginleşen duraksama; hasta dar bir alandan geçerken oluşan donma
4. Hedef duraksaması; hasta bir hedefe doğru yürürken hedefe yaklaşıncaya (son 2 metrede) donma
5. Açık alan duraksaması; hastanın belirgin bir uyarıcı olmayan (kapı gibi) açık bir alanda yürürken ani 'spontan' donmalar yaşaması.

Oluşma şekline göre yapılan bu sınıflamada, donmaların en çok görüldüğü klinik tablo dönmeler sırasındadır ve genellikle belli bir yöne dönüşlerde daha fazla görülmektedir. Bu durumda da çoğu hasta hep daha az donma yaşadıkları yöne doğru dönüşlerini yapma eğiliminde olmaktadır.<sup>[6]</sup>

Donmaları tetikleyen faktörler de hastalar arasında farklılık gösterebildiği için, provoke eden faktörlere göre de alt gruplar bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> (i) Motor (yukarıdaki Fahn sınıflamasında yer alan aktiviteler ile), (ii) anksiyete (dış uyaranla oluşan anksiyete verici durumlar, kalabalıkta trafik lambası sarı

yandıığında, asansör kapısı kapanırken, döner kapılar) ya da (iii) dikkat azalması (dikkati dağıtacak aktiviteler, yürürken yapılan bilişsel aktiviteler, hastayı yürürken konuşturmak, vb.) ile oluşan donmalar bu alt gruplar içerisinde incelenebilir. Bu sınıflama, donma fenomeninin altında yatan patolojik süreçlerin hastadan hastaya farklılık gösterebileceğini ve tedavi yaklaşımının da farklı olması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bilişsel yükün artırılması (hastadan belli bir harfle başlayan sözcükler söylemesini istemek, 7'şer 7'şer ileri-geri saymak, vb.) ya donmaların ortaya çıkmasını kolaylaştırır ya da mevcut donmaları kötüleştirir. Zaman kısıtlamasının yanında mekansal kısıtlılık da (dar geçitler, belirli bir hedefe doğru yürümek, vb.) donmaları artıran faktörlerdir. Bu durumlar anksiyeteyi yüksek düzeyde artırarak donmaları olumsuz yönde etkilemesine karşın, ılımlı düzeyde anksiyete ile donmalarda düzelme de görülebilmektedir. Bunun en güzel örneği, hastanın normal hayatında donmalardan çok sık şikayetçi olmasına karşın, klinikte doktor muayenesi sırasında bu durumun gözlenmemesidir. Hastalar çoğunlukla en ciddi donmaları kendi evlerinde yaşamaktadır. Bu nedenle hastanın beyanı ve kendi çekimi video kayıtlar çoğunlukla tanıda en önemli veridir.<sup>[1,8]</sup>

Donmaları klinikte değerlendirirken belki de en önemli gruplama; donmaların dopaminerjik tedaviye verdikleri yanıtı belirtmektir çünkü bu durum tedavi yaklaşımlarını hasta bazında tamamen değiştirecektir. Donma fenomeninin Parkinson hastalarında görülme oranı *off* döneminde daha fazladır. Yapılan bir çalışmada donma tarifleyen tüm hastalar incelendiğinde; hastaların %95'inin *off* döneminde donma yaşadığı, sadece %32'sinin *on* döneminde şikayeti olduğu görülmüştür.<sup>[9]</sup> Başlama duraksaması, dar geçitlerden geçişte duraksama ve hedefe doğru duraksama *on* döneminde daha az görülürken, yürürken tam donma hali sadece *off* döneminde bildirilmiştir. *On* dönemi donmaları daha kısa sürelidir. Aynı hastada hem L-dopa yanıtı hem de yanıtız donmaların birlikte görülebildiği ve tedavide bu durumun akılda tutulması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu gözlemler,

L-Dopa yanıtı donma fenomeninin Parkinson hastalığında daha sık görüldüğünü ve L-Dopa yanıtı donmaların farklı bir patogeneze sahip olabileceğini düşündürmektedir. Altta yatan patofizyolojinin farklılığını düşündüren bir durum da, Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu uygulanan hastalarda L-Dopa yanıtı donmaların daha kötüye gitmesi, yanıtı hastalarda ise düzelme olmasıdır. Bu nedenle stimülasyon hastalarında L-Dopa yanıtı donma varlığı cerrahi için kontrendikasyondur. Ancak hastalarda L-Dopa yanıtı ve yanıtı donmaların bir arada olabilme ihtimali nedeniyle, derin beyin stimülasyonu uygulanacak hastalarda cerrahi öncesi ayrıntılı klinik değerlendirmenin önemi ortadadır.

### NE SIKLIKTA GÖRÜLÜR?

Parkinson hastalığında donma fenomeni görülme sıklığı retrospektif çalışmalarda; ilk iki yılda %7, ilk beş yılda %28, 10 yılda %10, daha ileri dönemde ise %58 olarak bildirilmiştir.<sup>[6,10-12]</sup> Erken evrelerinde dahi karşımıza çıkabilen bu fenomenin görülme sıklığı hastalık ileri evrelere ulaştıkça artmaktadır. Motor komplikasyonların varlığı riski anlamlı düzeyde artıran faktör olarak bildirilmiştir.<sup>[10-12]</sup> Hastalık süresinin yanında L-Dopa tedavisinin süresi de fenomenin oluşmasında anlamlı etkiye sahiptir.

Erken dönem Parkinson hastalığında yaklaşık %10 oranında bildirilen fenomen, genellikle daha kısa süreli ve L-Dopa yanıtıdır. Daha ağır donmalar erken dönemde ortaya çıkarsa diğer Parkinsonizm tablolarını akla getirmelidir. Erken dönemde görüldüğünde sıklıkla konuşma bozuklukları, görme sorunları, kognitif yıkım, ağır bradikinezi ve rijidite ile ilişkilendirilmektedir ve tremor varlığı ile ters orantılıdır.<sup>[13]</sup>

### PARKİNSON HASTALIĞINDAN BAŞKA DONMA FENOMENİ NEDENLERİ DE OLABİLİR Mİ?

Donma fenomeni, parkinsonizm kliniğinin erken döneminde (ilk 5 yıl) görüldüğünde Parkinson hastalığından başka nedenler düşünülmelidir. Progresif Supranükleer Palsi,

Multisistem Atrofi, Kortikobazal Dejenerasyon ve Diffüz Lewy Cisimcikli Demans bu fenomene erken dönemde yol açan nörodejeneratif hastalıklardır. Bu nedenle Parkinson hastalığı dışı nörodejeneratif nedenleri akla getirmelidir.<sup>[1,14]</sup> Parkinson hastalığı dışındaki bu nörodejeneratif Parkinsonizm nedenlerinde donma fenomeni ilk beş yılda yaklaşık %50 oranında bildirilmiştir.<sup>[15]</sup>

Donma fenomeninin öncelikli klinik tabloyu oluşturduğu bir başka tanımlanmış hastalık ise Primer Progresif Donmadır (Primary Progressive Freezing Gait; PPF). İlk olarak 1993 yılında Achiron ve ark.<sup>[16]</sup> tarafından tanımlanan PPF; persistan, ilerleyici donma fenomeni yanında sadece ılımlı düzeyde denge sorunlarının bulunabildiği ancak başka klinik şikayetlerin olmadığı, neden olabilecek tüm hastalıkların laboratuvar incelemelerinin normal olduğu bir hastalıktır. Eşlik eden başka Parkinsonizm bulgusu yoktur ve donmaların L-Dopa yanıtı yoktur. Erken donma fenomeni (3 yıllık öykü), hastaların öncelikli şikayetinin donma fenomeni olması, diğer parkinsonizm bulgularının olmaması, serebrovasküler hastalık gibi diğer nedenleri düşündürecek laboratuvar ve görüntüleme bulgularının olmaması, L-Dopa tedavisi ile motor fluktuasyon olmaması tanı kriterleri olarak önerilmiştir.<sup>[17]</sup> Hastalığın erken evrelerinde donma genellikle yürüyüşe başlama duraksaması şeklindedir. Hasta yatarken ya da otururken yürüyüş hareketlerini taklit edebilir ancak ayağa kalkıp yürümeye çalışıldığında ayaklarında tam bir donma oluşur. Yıllar içinde tabloya postural instabilite ve sık düşmeler eklenebilir.

Donma fenomeninin sık görülen başka bir nedeni ise serebrovasküler hastalıklardır. Sıklıkla çoklu laküner enfarktaların (subkortikal alanları tutan) ve yaygın lökoriazisin varlığında alt ekstremitelerde hakim simetrik donma fenomeni, bradikinezi, rijidite (alt vücut yarısı Parkinsonizm) ile bulgu verir ve vasküler Parkinsonizm olarak adlandırılır.<sup>[18]</sup> Donma fenomeni, başlama duraksaması şeklinde ve ayak yere yapışmış gibi tam bir blok halinde (manyetik ayak) ve genellikle simetriktir.<sup>[19]</sup> Bu şekilde yürüyüş vasküler hastalıklar dışında, postural instabilite, düşmeler, ataksi, idrar

inkontinansı ve ilerleyici demans bulguları ile birlikte olduğunda akla Normal Basınçlı Hidrosefali gelmelidir.<sup>[20]</sup>

Serebrovasküler hastalıklarda, bazen kritik alan enfarktlarında da ani gelişen donma fenomeni görülebilir. Özellikle serebellumun lokomasyon alanı olarak adlandırılan dorsal medial bölgesini ve bu alanın suplemer motor korteks ile bağlantılarını etkileyen (talamus dahil) herhangi bir lezyon genellikle asimetric ani başlayan donma fenomenine neden olabilmektedir.<sup>[21]</sup>

### PATOFIZYOLOJİ

Altta yatan primer hastalığın (genellikle nörodejeneratif) yarattığı patolojik süreç ile birlikte donma fenomenine neden olan patoloji iç içe geçtiği için, donmaya neden olan asıl patolojik sürecin ayırt edilmesi genellikle imkansız gibi gözükmektedir. İzole vasküler lezyonlarda görülen akut donma fenomenleri belli oranda patolojinin lokalizasyonu hakkında önerme sağlayabilmesine karşın (dorsomedial serebellum gibi), donma fenomeninin patofizyolojisi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Yukarıda söz edildiği gibi farklı motor komponentlerin hakim olduğu alt grupların varlığı da tek bir patolojik sürecin sorumlu olmayabileceğini düşündürmektedir.<sup>[22]</sup>

Yürüyüş ve hareket sırasındaki kortikal ve bazal gangliyonlar arasındaki lokomasyon bağlantılarının dinamikleri konusunda oldukça az bilginin olması, donma fenomeni gibi süreçlerdeki değişiklikleri anlamamızı zorlaştırmaktadır. Lokomasyonun supraspinal kontrolünün kortekste suplemer motor alandan başlayıp, bazal gangliyonlar üzerinden mezensefalik lokomotor alana ulaştığı ve burada serebellar bölgelerden gelen inputlar aracılığı ile pontin retiküler formasyon ve spinal korda inmekte olduğu ve hareketi bu bağlantılar ile kontrol ettiği düşünülmektedir.<sup>[23]</sup> Bu bölgelerdeki değişen çevresel faktörlere (temporal, emosyonel, spasyal) göre farklı dinamik osilatuar senkronizasyon ve desenkronizasyonlar hareketin kontrolünü sağlayabilmektedir.<sup>[24]</sup> İşte bu suplemer motor alandan başlayıp medulla spinalis ön

boynuz motor nöronlarında sonlanan normal işlevi kesintiye neden olabilecek herhangi bir patoloji (neörodejeneratif, vasküler, yapısal, vb.) yürüyüş dinamiğini bozabilir ve donma fenomenine neden olabilir. Ayrıca suplemer motor alan ile bazal ganglia bağlantıları sonrası oluşabilecek bir hasarın, L-Dopa yanıtı donma fenomeninin nedeni olabileceği de düşünülebilir. Tartışmalı olsa da, pedunculo-pontine nucleus hedefli derin beyin stimülasyonunun, L-dopa yanıtı hastalarda olumlu etkilerinin görülebilmesi de bu hipotezi destekleyen bir durumdur.<sup>[25]</sup>

Hastalar arasındaki klinik farklılıklar da farklı patofizyolojik süreçleri düşündürmektedir. Bazı hastalarda donma fenomeninin emosyonel strese etkilenmesi, bazen bilişsel süreçlerle tetiklenmesi, bazen de yapısal mekansal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkıyor olması; farklı alt tipte donma fenomenleri ve farklı patofizyolojik değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir.<sup>[26]</sup>

Elektromiyografi ile yapılan incelemelerde, donma fenomeni sırasında bacaklar ve uylukta ekstansör ve fleksör kasların simultane ya da karşılıklı kasılmalar gösterdiği, titreme benzeri atımlar sırasında karşılıklı kasılmaların arttığı; plantar fleksör ve ekstansörlerin ayağın yere sürünmesi sırasında yetersiz aktivasyonunun bulunduğu; basınç kayıtlı yürüyüş kayıtlama laboratuvar incelemelerinde ise, fenomeni olan hastalarda adımlama sırasında bir ayaktan diğerine geçen basınç uygulamasının donma fenomeni sırasında değişiklik gösterdiği, sürekli dalgalandığı, donma öncesinde adım genişliğinin daraldığı şeklinde elde edilen bulgular, santral yürüyüş siklus kontrolü ve ritim oluşturma duygusunda bozukluğa bağlanmıştır.<sup>[27,28]</sup> Periferik ritim verilerek (ses, dokunsal, vibrasyon, vb.) düzelme olması da bu hipotezi desteklemektedir.

### KOLİNERJİK MEKANİZMALAR

Donma fenomeni olan Parkinson hastalarında, olmayanlara kıyasla, serebral pozitron emisyon tomografisinde (PET) azalmış striatal, talamik (lateral genikulat) ve limbik kolinerjik aktivite ve kortikal amiloidopati

daha önce bildirilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Bu da kolinerjik mekanizmaların donmada sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kolinesterazlarla yapılan çalışmalarda (tedavi kısmında tartışılacak) elde edilen olumlu sonuçlar da destekleyici fikir vermektedir.<sup>[31]</sup>

### KLİNİK DEĞERLENDİRME VE SKORLAMA

Fenomenin epizodik olması, artırılmış kognitif yük ya da zorlaştırılmış mekansal (dar geçitler gibi) değişiklikler ile tetiklenerek gözlenebilmesi, hastanın muayene sırasında fazladan çaba göstermesi ve hafif stres ile düzelme görülebilmesi gibi faktörler, değerlendirme sırasında özel dikkat gösterilmesi gerektiğini önermektedir.<sup>[32]</sup> Bu nedenle, hareket bozukluğu olan Parkinson hastalarının yürüyüş paterninin izlemine hastanın bekleme odasından muayene odasına çağrılmasıyla birlikte başlanmalı, mümkünse doktor bu esnada hastaya nezaret etmelidir. Donma fenomeni bazen klinikte gözlenmese dahi, bazen hasta beyanı da tanı için yeterli olmaktadır. Klinik gözlem yapılamadığında hasta ve yakınlarından doğal ortamda yapılacak video çekimleri de istenebilir.

Öykü alırken ilk adım hastanın parkinsonizm şikayetleri ile donma fenomeninin başlaması arasındaki süreyi sorgulamaktır. Erken başlangıç diğer parkinsonizm nedenlerini düşündürmelidir. Donma fenomeninin klinik seyri de sorgulanmalıdır; örneğin akut bir başlangıç vasküler bir nedeni, hızlı progresif seyir yapısal serebral lezyonları (hidrosefali, vb.), iki yıldan uzun izole donma şikayeti PFFG'yi düşündürülebilir. Düşme, ortostatik hipotansiyon, kognitif yıkım, otonomik bulgular da bu amaçla öyküye dahil edilmelidir. Ayrıca Parkinson hastalarında motor fluktuasyonla ilişkisi ve L-Dopa'ya yanıtı mutlaka sorgulanmalıdır.

Klinik muayenede, Hareket Bozuklukları Derneği Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği oldukça yararlı yönlendirme sağlamaktadır.<sup>[33]</sup> Hastayı kalkıp yürümeye başlarken, kapı aralığından geçerken ve düz zeminde yürüyüş sırasında ve dönüşlerde (her iki tarafa da ayrı ayrı) gözlemek gerekmektedir. Ancak bu sırada

duyusal uyaran vermeden, düşme tehlikesi olmadığı sürece desteksiz yürürken ve düz zeminde (çizgili, karolu zeminler değil) muayene edilmesi gerekmektedir. Donma gözlenmiyor ve hastanın herhangi bir şikayeti yok ise yürüyüş sırasında zaman kısıtlaması yaparak stresi artırmak, 100'den geriye doğru saydırmak, yürürken üst ekstremitelere başka aktivite yaptırmak gibi bilişsel ya da stresör faktörler de kullanılabilir.

### TEDAVİ

Ciddi bir dizabilite nedeni olmasından dolayı, donma fenomeninin tedavisi Parkinson hastalarının yaşam kaliteleri için çok önemlidir. Tedavi seçeneği olarak birçok farmakolojik, fizyoterapi, yardımcı cihaz ya da cerrahi tedavi seçeneği olmasına karşın, bu yaklaşımların hiçbiri henüz tam olarak sonuç verebilmiş değildir. Hastaların yukarıda söz edilen fenomenolojik farklılıkları nedeniyle de tedavi yaklaşımı da farklılık göstermektedir. Üzerinde fikir birliğine varılmış bir tedavi protokolü de bulunmamaktadır.<sup>[34]</sup>

Hastanın tedavi yaklaşımında ilk adım, donmanın L-Dopa yanıtı olup olmadığının öykü ve klinik değerlendirme ile tam olarak ortaya konması olmalıdır. L-Dopa yanıtı donma fenomeninde, öncelik hastanın motor fluktuasyonlarını düzeltmek, Parkinson ilaçlarını düzenlemektir. İlaç tedavisi yetersiz kalan hastalarda ise derin beyin stimülasyonu (subtalamik çekirdek) tercih edilecek cerrahi tedavidir. Ancak hastaların %20'sinde L-Dopa yanıtı ve yanıtız (*on* dönemindeki) donmanın birlikte bulunabileceği ve yanıtız fenomenin özellikle subtalamik stimülasyon ile kötüleşebileceği mutlaka akılda tutulmalı, ameliyat öncesi klinik gözlemlerde hasta tedavi düzenlemesi ile takipte tutularak donma fenomeni tiplmesi çok dikkatli yapılmalıdır.<sup>[9,35,36]</sup>

L-Dopa yanıtız donma fenomeninde ise farmakolojik ya da cerrahi tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır. Bazen dopaminerjik ajanların dozlarının azaltılması -motor semptomları optimal düzeyde kontrol edecek düzeyde- *on* dönemi donmalarında fayda sağlayabilir.<sup>[37]</sup>

Rasajilinle yapılan açık uçlu çalışmalarda ve klinik gözlemlerde de ekleme tedavisinin olumlu etkisinin olabileceği bildirilmiştir.<sup>[38,39]</sup> Etkisi incelenen başka bir farmakolojik ajan ise, L-Threo-DOPS, bir noradrenalin prekürsörü, çalışmalarda hafif düzeyde ancak klinik kullanımda önerilemeyecek düzeyde etkili bulunmuştur.<sup>[40]</sup> Aynı klinik yetersiz etkinlik amantadin için de geçerlidir.<sup>[41]</sup> Ayrıca yakın dönemde, asetil kolin esterazlar ile ilgili deneysel veriler umut verici olsa da, henüz klinik düzeyde yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>[42]</sup>

*On* dönemi donma fenomeninde en olumlu sonuç veren yaklaşımlar fizyoterapi, yardımcı cihazlar ve motor/duyusal trik uygulamalarıdır.<sup>[43,44]</sup> Duyusal/motor uyarılar için uygulanan yöntemler arasında, hastanın sesli sayı saymasını istemek, dışarıdan ritm sesi veren kulaklıklar kullanmak, üstünden atlayabileceği cihazlar kullanılmak (L-Baston, lazer ışığı, vb.) sayılabilir. Bunun yanında teknolojik gelişim ile bacaklara hareket hamlesi ile vibrasyon uyarımı ya da duyusal uyarı veren cihazlar da mevcuttur ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[45]</sup>

Cerrahi yaklaşımlar içinde ise ilk denemeler pedunkulopontin çekirdeğe yönelik derin beyin stimülasyonu uygulamaları olmuştur. Açık çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilirken, kontrollü çalışmalardaki etkinlik çok sınırlı düzeyde kalmıştır.<sup>[46]</sup> Hedef olarak çok küçük bir çekirdek olan PPN'in standart stimülasyon parametrelerinin oluşturulamamış olması da bu etki azlığına neden olmuş olabilir. Yakın dönemde gündeme gelen başka bir cerrahi tedavi yaklaşımı ise spinal stimülasyondur. Spinal stimülasyonun etkinliği ilk olarak ağrı nedeniyle uygulanan Parkinson hastalarında yürümede gözlenen olumlu etki ile gündeme gelmiştir. Yapılan açık çalışmalarda umut verici olumlu sonuçlar bulunmaktadır ancak henüz ilaç yanıtı donmayı izole hedefleyen kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[47]</sup>

**Veri Paylaşım Beyanı:** Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

**Yazar Katkıları:** Tüm yazarlar makaleye eşit katkıda bulunmuştur.

**Çıkar Çakışması beyanı:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S426-30.
2. 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.
3. 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.
4. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:116-24.
5. Fahn S. The freezing phenomenon in Parkinsonism. In: Fahn S, Hallett M, Luders HO, Marsden CD, editors. *Negative Motor Phenomena*. *Advances in Neurology*. Vol. 67. Philadelphia: Lip-pincott-Raven Publishers; 1995. p. 53-63
6. Giladi N. Freezing of gait. *Clinical overview*. *Adv Neurol* 2001;87:191-7.
7. 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* 2018;33:1174-8.
8. Thorp JE, Adamczyk PG, Ploeg HL, Pickett KA. Monitoring motor symptoms during activities of daily living in individuals with Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018;9:1036.
9. 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.
10. Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2001;108:53-61.
11. Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, et al. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:297-301.
12. Amboni M, Stocchi F, Abbruzzese G, Morgante L, Onofri M, Ruggieri S, et al. Prevalence and associated features of

- self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:644-9.
13. 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.
  14. Lieberman A, Deep A, Dhall R, Tran A, Liu MJ. Early freezing of gait: Atypical versus typical Parkinson disorders. *Parkinsons Dis* 2015;2015:951645.
  15. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997;12:302-5.
  16. Achiron A, Ziv I, Goren M, Goldberg H, Zoldan Y, Sroka H, et al. Primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 1993;8:293-7.
  17. Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002;59:1778-83.
  18. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci* 2006;248:185-91.
  19. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987;2:1-8.
  20. Molde K, Söderström L, Laurell K. Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *J Neurol* 2017;264:2141-8.
  21. Fasano A, Laganieri SE, Lam S, Fox MD. Lesions causing freezing of gait localize to a cerebellar functional network. *Ann Neurol* 2017;81:129-41.
  22. Ianssek R, Danoudis M. Freezing of gait in Parkinson's disease: Its pathophysiology and pragmatic approaches to management. *Mov Disord Clin Pract* 2016;4:290-7.
  23. Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord* 2017;10:1-17.
  24. Benda J, Longtin A, Maler L. A synchronization-desynchronization code for natural communication signals. *Neuron* 2006;52:347-58.
  25. French IT, Muthusamy KA. A Review of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018;10:99.
  26. 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* 2018;33:1174-8.
  27. 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* 2004;127:1650-60.
  28. Yanagisawa N, Ueno E, Takami M. Frozen gait of Parkinson's disease and parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. In: Shimamura M, Grillner S, Edger-ton VR, editors. *Neurophysiological basis of human locomotion*. Tokyo: Japan Scientific Socie-Ties Press; 1991. p. 291-304.
  29. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Constantine GM, et al. Extranigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An in vivo positron emission tomography study. *Mov Disord* 2014;29:1118-24.
  30. Bohnen NI, Kanel P, Zhou Z, Koeppe RA, Frey KA, Dauer WT, et al. Cholinergic system changes of falls and freezing of gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2019;85:538-49.
  31. Kucinski A, de Jong IE, Sarter M. Reducing falls in Parkinson's disease: Interactions between donepezil and the 5-HT6 receptor antagonist idalopirdine on falls in a rat model of impaired cognitive control of complex movements. *Eur J Neurosci* 2017;45:217-31.
  32. Barthel C, Mallia E, Debû B, Bloem BR, Ferraye MU. The practicalities of assessing freezing of gait. *J Parkinsons Dis* 2016;6:667-74.
  33. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract* 2017;5:54-9.
  34. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: A practical approach to management. *Lancet Neurol* 2015;14:768-78.
  35. Kim R, Kim HJ, Shin C, Park H, Kim A, Paek SH, et al. Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2019;131:1797-804.
  36. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1431-7.
  37. Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 2001;87:191-7.
  38. Cibulcik F, Benetin J, Kurca E, Grofik M, Dvorak M, Richter D, et al. Effects of rasagiline

- on freezing of gait in Parkinson's disease - an open-label, multicenter study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160:549-52.
39. Rahimi F, Roberts AC, Jog M. Patterns and predictors of freezing of gait improvement following rasagiline therapy: A pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;150:117-24.
40. Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S482-8.
41. Malkani R, Zadikoff C, Melen O, Videnovic A, Borushko E, Simuni T. Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:266-8.
42. Kucinski A, de Jong IE, Sarter M. Reducing falls in Parkinson's disease: Interactions between donepezil and the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist idalopirdine on falls in a rat model of impaired cognitive control of complex movements. *Eur J Neurosci* 2017;45:217-31.
43. 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. *Clin Rehabil* 2014;28:902-11.
44. Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1980;16:137-41.
45. Sweeney D, Quinlan LR, Browne P, Richardson M, Meskell P, ÓLaighin G. A technological review of wearable cueing devices addressing freezing of gait in Parkinson's disease. *Sensors (Basel)* 2019;19:1277.
46. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 2018;33:10-20.
47. Fonoff ET, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Monaco BA, Machado B, Pinto de Souza C, et al. Spinal cord stimulation for freezing of gait: From bench to bedside. *Front Neurol* 2019;10:905.