

퇴행성 뇌질환 환자에서 나타나는 보행동결

김용욱 · 김준엽

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

Freezing of Gait in Patients with Neurodegenerative Disease

Yong Wook Kim, M.D., Ph.D. and June Yop Kim, M.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

Abstract

Freezing of Gait (FOG) is a disabling condition in elderly people. It is common in the neurodegenerative disease, such as Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. The assessment of this condition poses challenges due to its episodic and transient nature and its frequent association with cognitive dysfunction. FOG can be experienced on turning, in narrow spaces, whilst reaching a destination, and in stressful situations. The pathophysiology of FOG is complex and poorly understood. Morphological neuroimaging study is of limited value in the evaluation of FOG, and functional imaging techniques are currently being developed to study the phenomenon. Treatment of FOG includes rehabilitation with behavioral approach, medication, and surgical treatment. The treatment of off' time FOG in PD is relatively straight forward, but on time freezing in PD and FOG associated with other conditions may be difficult to treat. A comprehensive team therapy is essential for optimum management.

Key Words

Freezing of gait, Neurodegenerative disease, Comprehensive team therapy

접수일 : 2011년 8월 17일

게재 승인일 : 2011년 12월 2일

교신저자 : 김용욱

주소 : 서울특별시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 재활의학교실

Tel : 82 2 2228 3710

Fax : 82 2 363 2795

e-mail : ywkim1@yuhs.ac

서론

노인에서 보행장애는 65세에서 약 15%부터 85세에는 40%까지 이르며,¹ 낙상 및 심한 손상의 중요 원인이 된다. 낙상 후 발생하는 보행에 대한 두려움은 일상생활 동작 수행 시 독립성을 떨어뜨리고, 심한 경우 지속적인 침상생활을 하도록 만든다. 또한, 대부분의 노인에서 보행장애가 발생하면 보상적인 보행양상을 습득하는데 이는 의료진으로 하여금 보행장애와 그 원인을 찾아내기 어렵게 만든다. 이처럼, 노인에서

높은 유병률을 보이고 심한 합병증을 유발할 수 있는 보행장애의 치료는 반드시 포괄적인 접근을 통해 치료가 이루어져야 한다. 노인에서 나타나는 보행장애의 가장 많은 원인은 뇌졸중, 골관절염, 척추증, 퇴행성 뇌질환 및 뇌손상 등이 있다. 이 중 보행동결(freezing of gait)¹은 퇴행성 뇌질환 환자에서 가장 많이 나타나는 보행장애로 본 논문에서는 보행동결의 정의, 임상적 특징, 병태생리, 보행의 특징, 영상의학적 검사 및 치료에 대해 알아보려고 한다.

본론

보행동결의 정의

보행동결이란 걷기 시작할 때, 걷는 도중, 또는 걷다가 돌아설 때 보행을 지속적으로 유지할 수 없는 단기간 동안 나타나는 동작의 억제를 말한다.^{2,3} 대부분의 환자는 보행동결 발생 시 '발이 땅바닥에 붙어 있는 듯한 느낌'을 가지며 심한 경우 움직임이 전혀 없는 보행 중단까지 보일 수 있어 보행동결은 파킨슨병 환자에서 낙상의 중요한 원인인자로 작용한다.⁴⁻⁶ 이러한 보행동결은 파킨슨병 이외에 순보행동결증후군(pure freezing syndrome), 혈관성파킨슨증(vascular parkinsonism), 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy), 정상압수두증(normal pressure hydrocephalus), 다계통위축증(multiple system atrophy) 등에서도 흔하게 나

타난다(Table 1).⁷

보행동결의 임상적 특징

보행동결은 다양한 환경에서 발생한다. 걷는 도중 방향을 전환하거나(turning hesitation), 걷기를 시작할 때(starting hesitation) 가장 많이 나타나며,⁸ 좁은 공간을 지나갈 때(tight quarters hesitation), 목적지에 도착하기 직전(destination hesitation) 등에서도 많이 나타난다(Table 2, Fig. 1). 또한 많은 환자에서 위에 언급한 여러 종류의 보행동결이 공존하여 발생한다(Table 3). 보행동결은 시간 및 공간적으로 제한이 있는 상황에서 심해지는데, 예를 들면 신호가 바뀌려고 하는 신호등을 건널 때, 문이 닫히고 있는 엘리베이터를 탈 때, 벨이 울리는 전화기를 받으러 갈 때 등의 상황에서 더욱 악화된다.⁹ 이와는 반대로, 환자의 발 앞에 있는 선

Table 1. The Frequency of Freezing of Gait in Parkinsonism

Diagnosis	Frequency
Primary progressive freezing of gait	Always present
Progressive supranuclear palsy	Very common
Vascular parkinsonism	Very common
Normal pressure hydrocephalus	Common
Parkinson's disease	Common
Multiple system atrophy	Relatively common

Table 2. Subtype of Freezing of Gait According to the Triggering Clinical Situations

Subtypes	Clinical situations
Turning hesitation	During turning More frequent during 360° or 540° than 180° turning
Start hesitation	At initiation of gait
Tight-quarter hesitation	During passing through the narrow space
Destination hesitation	Immediate before reaching a destination

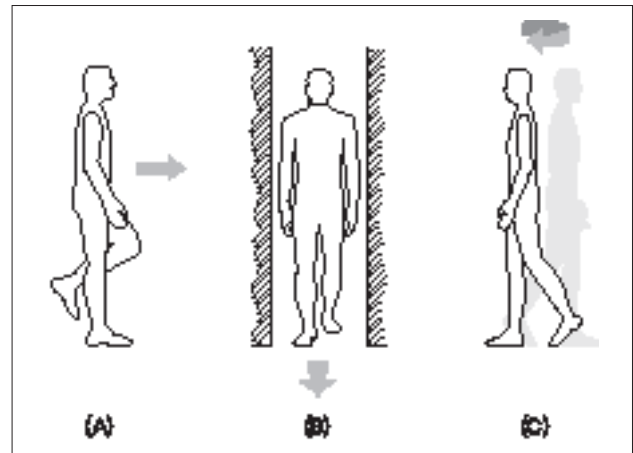


Fig. 1. Subtypes of freezing of gait according to the clinical situations. (A) Start hesitation, (B) Tight-quarter hesitation, (C) Turning hesitation.

Table 3. Coexistence of Different Types of Freezing of Gait

Coexistence of freezing of gait	Percent (%)
Only 1 type	18
Two types	18
Three types	27
Four types	37

을 넘어가는 경우 보행동결이 사라지고 정상보행으로 전환되는데 이를 ‘역설운동(kinesia paradoxa)’라고 한다.¹⁰ 일반적으로 시간 및 공간에 대한 스트레스가 가중된 상황에서 보행동결은 악화되지만, 적당한 수준의 스트레스 상황에서는 종종 보행동결이 호전되며(이러한 상황은 보행동결을 보이는 환자가 진료실에 내원하였을 때 가장 많이 나타난다), 이와는 정반대로 집에서 생활할 때 보행동결은 가장 많이 일어난다. 보행동결의 위와 같은 특성으로 인해 환자들이 외래 진료실에 내원하였을 때 관찰하기 어렵고 집에 가서는 심해지는 악순환을 반복하게 된다. 그러므로, 만약 보행동결이 의심된다면 집에서 생활할 때 나타나는 보행장애 동영상을 촬영하여 가져오도록 하여 진단하는 데 도움을 받을 수 있다.¹¹ 보행시 인지기능을 필요로 하는 업무수행이 동반되든가, 또는 이중업무를 수행하는 경우(예를 들면, 걸으면서 언어유창성 검사를 시행하거나 또는 100에서부터 순차적으로 7을 빼는 업무를 같이 수행하는 경우) 보행동결을 관찰할 수 있고 보행동결이 있는 환자의 경우 그 정도를 악화시킬 수 있다.⁷ 또한 이중업무 수행은 보행동결을 보이는 파킨슨병 환자에게 보행수를 증가시켜 보행의 효율성을 떨어뜨린다.¹² 보행시 이중업무를 수행하는 것은 인지기능의 사용이 필요하며, 특히 집중력과 관련이 있어 보행동결을 보이는 환자의 전두엽 기능부전이 연관성이 있을 것이라고 알려져 있다.¹²

파킨슨병 환자에서의 보행동결(Freezing of gait in Parkinson's disease)

보행동결은 일반적으로 진행된 파킨슨병 환자에서 많이 나타나는데, Hoehn-Yahr 제3-4병기에 있거나, 발병 후 약 10년 이상이 경과한 파킨슨병 환자에서 많이 나타난다.¹³ 또한, wearing off phenomenon에 있는 환자의 약 67%에서, 운동이상증(dyskinesia)이 있는 환자의 약 45%에서 보행동결이 관찰된다.^{7,13} 운동요동(motor fluctuation), 레보도파 또는 도파민 길항제의 장기간 사용이 보행동결의 위험인자로 알려져 있다.⁹ 보행동결은 종종 레보도파를 사용하지 않는 초기 파킨슨병 환자에서도 나타나는데 정도의 보행장애를 보이며 일과성으로 나타나는 경우가 많다.⁷ 만약, 심도의 보행동결이 초기 파킨슨병 환자에서 관찰되는 경우 다른 진단명을 고려해야 하며, 순보행동결증후군, 진행성핵상마비 등을 의심해볼 수 있다.⁷ Gilardi 등은 초기의 파킨슨병 환자를 대상으로 보행동결의 자연경과 및 위험인자를 연구하였다.⁸ 파킨

슨병 발병 시 보행동결의 위험인자로는 진전이 없거나 초기부터 보행장애가 나타나는 경우가 해당되며, 파킨슨병의 진행 경과 중 보행동결이 발생하는 경우는 균형장애 및 언어장애의 유·무가 매우 밀접하게 연관되어 있다.⁸ 그러나 서동이 심해지거나 경직의 악화되는 경우는 보행동결 발생과는 연관성이 없어, 보행동결의 발생이 파킨슨병의 병기와 연관성이 있다고 하였다.⁸ 또한, Lamberti 등¹⁴은 무동증형(akinetic form) 파킨슨병 환자에서 보행동결이 빈번하게 나타나지만 진전형(tremor form) 파킨슨병 환자에서는 거의 나타나지 않음을 보고하였고, Bartel 등¹⁵은 서동 증상은 보행동결과 연관성이 없음을 보고하였다.

파킨슨병 환자가 약물복용 중 wearing off phenomenon을 보이는 경우, 보행동결은 off-state 시에 더 빈번하게 발생한다. Schaafsma 등¹⁶은 보행동결을 보이는 19명의 파킨슨병환자를 대상으로 연구한 결과, turning hesitation을 보이는 환자 중 95%에서 on-state에서 off-state로 전환될 때 보행동결을 보였고, 34%에서는 on-state 시에도 보행동결이 관찰되었다고 하였다. 또한, start hesitation, tight-quarters hesitation, destination hesitation의 경우도 on-state시 보다는 off-state 시에 많이 관찰된다고 하였다. 이러한 결과는, 회전동작(turning)이 보행동결을 유발하는 매우 강력한 인자임을 시사한다. 보행동결 시 나타나는 다리의 움직임과 관련한 연구¹⁶에서, ‘small steps’과 ‘trembling in place’의 양상은 on-state 및 off-state 시에 모두 관찰되었지만, ‘total akinesia’는 단지 off-state 시에만 관찰되었고, 보행동결의 기간은 off-state 시보다는 on-state 시 의미 있게 짧게 나타났다. 이에 레보도파치료는 대부분의 파킨슨병 환자에서 보행동결을 감소시키는 효과적인 치료라고 알려져 있다. 그러나, 일부 다른 연구¹⁷는 고용량의 레보도파 치료는 약물치료 시작 후 수년 내에 오히려 보행동결을 악화시키는 요인으로 보고하고 있는데 이는 1960년대 및 1970년대 고용량의 레보도파치료를 하던 시기에 발표되었던 논문이다. 최근에는 고용량의 레보도파를 사용하지 않고 저용량을 사용하고 있어 고용량 복용으로 인한 부작용은 매우 드물다.

보행동결의 병태생리

현재까지 보행동결의 병태생리 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 많은 연구에서 신경전달물질의 부족이 보행동결의 발생 및 진행에 관여하는 것으로 밝혀져 있고 이를 바탕으로 한

치료적 접근법이 시도되고 있다.¹⁸ Tohgi 등¹⁹은 39명의 파킨슨병 환자와 25명의 대조군을 대상으로 연구한 결과, 보행동결을 보이는 환자의 경우 뇌척수액 내의 노르에피네프린 수치가 의미 있게 저하되어 있어 연관성이 있음을 보고하였다. 또한, 보행동결이 레보도파 치료에 충분한 반응을 하지 않는 이유도 뇌척수액 내에 도파민 이외에 노르에피네프린 수치가 감소되어 있는 것과 연관성이 있을 것이라고 보고하여 도파민 이외의 다른 신경전달물질이 연관되어 있다고 하였다. Gilardi 등⁸은 세레질린(selegiline) 치료가 보행동결의 발생을 의미 있게 감소시켰는데, 이는 MAO-B 활성의 억제효과로 뇌척수액 내에 노르에피네프린 등이 증가되어 나타난 결과라고 하였다. 또한, Tohgi 등²⁰은 16명의 파킨슨병 환자를 대상으로 연구한 결과, 파킨슨병의 다른 증상보다 보행동결이 혈청 세로토닌 수치와 역상관계가 있음을 보고하여 세로토닌 신경전달물질도 보행동결과 연관성이 있다고 하였다.

보행동결 환자의 보행 특징

성인에서의 정상보행 시 하지 근육의 움직임은 굴곡근과 신전근의 율동적이며 상호적인 움직임에 의해 일어난다. 즉, 굴곡근이 수축한 경우 신전근은 이완하고, 신전근이 수축한 경우 굴곡근은 이완된다. 그러나, 보행동결을 보이는 환자의 경우, 보행 시 신전근 및 굴곡근이 상호적수축(reciprocal contraction) 이외에 동시적수축(simultaneous contraction)을 할 때가 있다. 즉, 족관절 굴곡근 및 족관절 신전근이 상호적인 수축을 하는 경우 'trembling'형 보행동결이 나타나며, 일부에서는 근전도 검사에서 동시적 수축을 보일 수 있다. Nieuwboer 등²¹은 보행동결을 보이는 환자에서 보행 시 근전도 검사를 시행한 결과, 보행동결이 나타나기 전 전유각기(preswing phase) 동안 전경골근(tibialis anterior)의 수축이 먼저 일어나고 오히려 유각기 동안의 수축은 짧아져 있으며(이러한 현상은 족관절 신전근에서도 동일하게 나타남), 보행동결이 나타나기 전 정상보행주기 동안에도 걸음거리가 감소하는 현상이 나타나 disturbance of central gait cycle timing (gait dysrhythmicity)과 관련이 있다고 하였다.²² Hausdorff 등^{23,24}은 보행분석을 통해 보행동결을 보이는 파킨슨병 환자가 보행동결을 보이지 않는 환자에 비해 걸음거리의 변동성(stride-to-stride variability) 및 보행비대칭(gait asymmetry)이 증가되어 있고 협응보행(coordinated gait)이 손상되어 있음을 관찰하였다. 또한, 파킨슨병 환자는

보행 시 리듬운동(rhythmic movement)장애를 보이는데 이는 임상적으로 hastened response로 나타난다. Nakamura 등은 파킨슨병 환자에서 나타나는 hastened response가 보행동결 시 관찰되는 trembling movement와 유사함을 관찰하였고 이를 hastening phenomenon (disturbance of rhythm formation)이라고 하였다.^{25,26}

보행동결 환자의 기능적 뇌영상검사

보행동결 환자의 기능적 뇌영상검사 연구는 현재까지 다양한 결과들을 보이고 있고 최근에도 많은 연구가 시행되고 있다. Fabre 등은 보행동결을 보이는 파킨슨병 환자에서 정상휴지기에 단일광전자방출전산화단층촬영(SPECT)검사를 시행한 결과 정상전두엽관류를 보였다고 하였다. 그러나, Matsui 등²⁷은 단일광전자방출전산화단층촬영검사 결과를 3-dimensional stereotactic surface projection으로 분석한 결과 양측 orbitofrontal cortex의 브로드만 영역 11에서 관류감소가 관찰되며 이는 인지기능 및 실행능력의 저하와 연관되어 나타났을 것이라고 해석하였다. Hanakawa 등²⁸은 파킨슨병 환자에서 답차운동(treadmill exercise)을 하는 동안 뇌관류를 측정하고, 좌측 내전두엽영역(left medial frontal area), 우측 췌기앞소엽(right precuneus), 및 좌측 소뇌(left cerebellar hemisphere)에서 활성도가 저하되어 있으며 좌측 띠이랑피질(left cingulate cortex) 및 소뇌 충부(cerebellar vermis)에서 활성도가 증가되어 있음을 관찰하였다. 또한, 이들은 보행주기 동안 시각신호를 주었을 때 나타나는 역설운동 시 우외측 전운동피질에 활성도가 증가됨을 관찰하였다.²⁹

보행동결의 치료

보행동결은 치료가 매우 어려운 보행장애이다. 현재까지 감각자극을 이용한 보행치료, 약물치료 및 수술적 치료가 시도되고 있지만 그 효과에 대해서는 아직 이견이 많다.

감각자극을 통한 보행훈련은 보행동결을 예방하고 발생 시 정도를 줄여주는 치료법으로 자극은 시각 또는 청각을 이용한다. Stern 등¹⁰은 61명의 보행동결을 보이는 환자들을 대상으로 연구한 결과, 청각자극(메트로놈을 이용하여 일정간격의 소리가 나오면 걷는 연습을 하는 방법) 및 시각자극(바닥에 선을 그어 넘어가게 하는 방법)을 이용한 보행훈련이 보행동결을 줄

이는 데 매우 효과적인 방법이라고 보고하였고, 이후 많은 연구에서 시각 자극, 청각자극 및 보행보조도구의 사용은 보행동결의 치료에 효과적임이 증명되었다.³⁰⁻³⁵ 일반적으로 보행동결은 약물효과가 저하된 off-state 시에 많이 나타난다. 이는 레보도파에 의한 도파민 효과가 저하되는 것과 연관성이 있을 것으로 생각되므로 용량을 증가시켜 보행동결을 줄여줄 수 있다. 그러나, on-state에 나타나는 보행동결인 경우 발생비율은 적으나 오히려 도파민 약물효과가 상승되어 나타나는 증상으로 생각되어 약물의 용량을 감소시키는 것이 적용될 수 있다.¹³ Gilardi 등^{8,36}은 파킨슨 약물치료 약제 중 하나인 세레질린(selegiline)과 아만타딘(amantadine)의 효과에 대해 보고하였는데, 세레질린은 초기 파킨슨병 환자에서 나타나는 보행동결의 위험을 줄여주고, 아만타딘(amantadine)은 보행동결의 발생을 감소시킨다고 하였다. 이밖에도 노르에피네프린 전구물질인 L-threo-DOPS가 사용되고 있는데, 이는 진행된 파킨슨병에서 나타나는 무동증(akinesia)이 노르에피네프린의 저하와 관련되어 있음에 근거를 두고 있으며 보행동결을 호전시키는 효과가 있는 것으로 보고되지만 약물 사용 시 부작용이 고려되어야 한다.^{37,38} 수술적 치료로는 심부뇌자극술(deep brain stimulation)이 보행동결의 증상을 호전시키는 것으로 되어 있다.³⁹ 현재까지 가장 효과적으로 알려져 있는 수술법은 단측 또는 양측 시상하핵자극술로 일반적으로 양측 자극술이 단측 자극술보다 효과적이다.^{39,40} 수술적 치료는 off-state에 나타나는 보행동결에 효과적이지만 on-state에 나타나는 보행동결에는 아직 효과가 알려져 있지 않다. 수술적 치료에 있어서 가장 중요한 점은 대상환자군의 선정이며 이에 관하여는 아직도 많은 연구가 진행 중이다.

Table 4. Treatment of Freezing of Gait

1. Rehabilitation therapy with behavioral approach
- Education of freezing interruption strategy
- Gait training with walking aid
- Sensory (visual and auditory) stimulation
2. Pharmacotherapy
- Dopaminergic treatment: increase or decrease
- Others: amantadine, L-threo-DOPS
3. Stereotactic neurosurgery
- Deep brain stimulation

결론

본 논문에서는 보행동결의 정의, 병태생리기전 및 임상적 특징, 치료에 관해 알아보았다. 현재까지 보행동결에 대한 연구는 많이 진행되고 있지만 발병기전 및 치료법에 대해서 명확하게 알려져 있지 않은 것이 현실이다. 최근 파킨슨병 환자의 유병기간이 길어지면서 이로 인한 보행동결의 발생은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 이에 파킨슨병 환자의 진료 시 보행동결과 연관된 운동증상의 변동, 보행장애 및 언어장애에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다. 보행동결을 보이는 대부분의 환자의 경우 언급한 많은 증상 이외에 활동저하로 인한 근력감소 및 균형장애는 반드시 동반되므로 이와 관련된 운동치료는 지속적으로 시행하여야 하며, 보행동결이 진단된 경우 운동치료, 약물치료 및 수술적 치료 등의 포괄적인 치료법이 적용되어야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Sudarsky L. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 1990;322:1441-1446
2. Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol*. 1995;67:53-63
3. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997;12:302-305
4. 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;19:871-884
5. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L, et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2005;20:169-182
6. Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P, et al. Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:621-632

7. Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(Suppl 2):VII27-32.
8. 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;56:1712-1721
9. Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(Suppl 1):S426-430
10. Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1980:137-141
11. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6:165-170
12. Camicioli R, Oken BS, Sexton G, Kaye JA, Nutt JG. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 181-185
13. Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 2001;87:191-197.
14. 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
15. 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;10:584-588
16. 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;10:391-398
17. Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation--a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973;288:1113-1115
18. Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 2004;22:S53-S62
19. 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
20. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Takahashi J, Hamato H. Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid of parkinsonian patients and their relations to the severity of symptoms. *Neurosci Lett* 1993;150:71-74
21. 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;16:1066-1075
22. 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;127:1650-1660
23. 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* 2003;149:187-194
24. 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
25. Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H. Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Percept Mot Skills* 1978;46:63-75
26. Nagasaki H, Nakamura R, Taniguchi R. Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part II. a forced oscillation model. *Percept Mot Skills* 1978;46:79-87
27. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamaura A, Oda M, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1272-1277
28. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M,

- Hayashi T, Kimura J, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain* 1999;122:1271-1282
29. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999;45:329-336
 30. Cubo E, Moore CG, Leurgans S, Goetz CG. Wheeled and standard walkers in Parkinson's disease patients with gait freezing. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:9-14
 31. 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;10:507-510
 32. Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord* 1990;5:243-247
 33. Ferrarin M, Brambilla M, Garavello L, Di Candia A, Pedotti A, Rabuffetti M. Microprocessor-controlled optical stimulating device to improve the gait of patients with Parkinson's disease. *Med Biol Eng Comput* 2004;42:328-332
 34. Jiang Y, Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2006;20:36-45
 35. Kompoliti K, Goetz CG, Leurgans S, Morrissey M, Siegel IM. "On" freezing in Parkinson's disease: resistance to visual cue walking devices. *Mov Disord* 2000;15:309-312
 36. 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* 2001;108:53-61
 37. Ogawa N, Kuroda H, Yamamoto M, Nukina I, Ota Z. Improvement in freezing phenomenon of Parkinson's disease after DL-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine. *Acta Med Okayama* 1984;38:301-304
 38. Narabayashi H. Three types of akinesia in the progressive course of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:18-24
 39. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1092-1099
 40. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:461-464