

# Congelamento da marcha e de membros superiores na doença de Parkinson

## *Freezing of gait and upper limbs in Parkinson's disease*

Thiago da Silva Rocha Paz, PT, MSc<sup>1</sup>; Ana Elisa Lemos Silva, PT, MSc<sup>2</sup>; Núbia Isabela Macedo Martins, OT, MSc<sup>1</sup>; Vera Lúcia Santos de Brito, PT, MSc<sup>1</sup>; Marco Antônio Araújo Leite<sup>2</sup>, MD, PhD; Clynton Lourenço Correa, PT, MSc, PhD<sup>1,2</sup>

### RESUMO

O fenômeno do congelamento é considerado um sintoma incapacitante para indivíduos acometidos pela doença de Parkinson, gerando impactos negativos na mobilidade, funcionalidade e qualidade de vida. O congelamento pode acometer membros inferiores (congelamento da marcha) e/ou membros superiores, sendo caracterizado por súbita incapacidade de iniciar ou manter a amplitude dos movimentos. A fisiopatologia do congelamento ainda não é compreendida, porém atribui-se às alterações em diferentes estruturas neuroanatômicas, tais como: núcleo pedúnculo-pontino, locus ceruleus, circuitaria dos núcleos da base, pedúnculo cerebelar e córtices cerebrais e sistema límbico. Fatores que contribuem para o surgimento do congelamento são: tempo de duração da doença, idade avançada, subtipo acinético-rígido da doença, ansiedade ou depressão, perfil de tratamento farmacológico. Sugere-se que o congelamento da marcha e dos membros superiores compartilhem das mesmas características espaço-temporais. A avaliação clínica do congelamento da marcha é melhor estabelecida quando comparada com a avaliação do congelamento dos membros superiores. Estratégias para minimizar o fenômeno do congelamento são descritas no presente artigo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Membros superiores; Congelamento da Marcha, Congelamento de membros superiores, Avaliação

### ABSTRACT

The phenomenon of freezing is a disabling symptom for subjects with Parkinson's disease, causing impairment in mobility, functionality and quality of life. Freezing may affect lower limbs (freezing of gait) or upper limbs, and is characterized by sudden inability to initiate or maintain range of motion. The pathophysiology of freezing is not yet understood, but it is attributed to changes in different neuroanatomical structures, such as: pedunclopontine nucleus, locus ceruleus, basal ganglia circuitry, pedunclocerebellar and cerebral cortices and limbic system. Factors that contribute to the appearance of freezing are: advanced age, akinetic-rigid subtype of the disease, anxiety or depression, pharmacological treatment strategies. It is suggested that the freezing of gait and upper limbs share the same spatiotemporal characteristics. The clinical evaluation of freezing of gait is better established when compared to the freezing of upper limbs. Strategies to minimize the phenomenon of freezing are described in this article.

Key words: Parkinson's disease; Upper limbs; Freezing of gait, Freezing of upper limbs, Assessment

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Universidade Federal Fluminense, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Clynton Lourenço Corrêa, MSc, PhD Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, CCS Laboratório de Neurobiologia Comparativa e do Desenvolvimento Av. Carlos Chagas Filho, 373 Bloco G, Sala G2-001 CEP21941-902, e-mail: clyntoncorrea@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O congelamento da marcha é um fenômeno de origem desconhecida, comum nos estágios avançados da doença de Parkinson (DP). É considerado o sintoma motor mais incapacitante da doença<sup>1,2</sup> e um preditor significativo de quedas<sup>3</sup>. O termo congelamento da marcha é uma tradução do inglês (*freezing of gait*, FOG), consiste em uma forma de acinesia<sup>4</sup> e é caracterizado pela súbita incapacidade de iniciar ou manter a amplitude dos passos. O relato comum dos pacientes é de que os pés parecem estar fixados ao chão.

O FOG ocorre geralmente no início da marcha, na mudança de direção durante a caminhada, na passagem através de espaços estreitos e/ou imediatamente antes de alcançar um destino<sup>5</sup>. Quanto à duração, os episódios de FOG não costumam ultrapassar 10 segundos<sup>6</sup>. A prevalência na DP varia de 21% nos estágios iniciais a cerca de 80% nos estágios mais avançados da doença<sup>4,7,8</sup>. Quando, nos casos iniciais, a dificuldade em iniciar a marcha dá lugar a passadas normais, o diagnóstico pode não ser de DP. Essa situação, descrita como falha de ignição da marcha, pode ser verificada na paralisia supranuclear progressiva, no parkinsonismo vascular e na hidrocefalia de pressão intermitente<sup>9,10</sup>.

Episódios de congelamento dos membros superiores também foram identificados em pacientes com DP<sup>11</sup> e descritos primariamente em inglês como *freezing of upper limbs* (FOUL)<sup>2</sup>. Estes são caracterizados pela súbita cessação do movimento de um ou ambos os membros durante uma sequência de ação, com duração superior a 1 segundo, precedida pelo declínio da amplitude e aumento da frequência de movimento<sup>12</sup>. Este fenômeno ocorre principalmente durante execução de tarefas repetitivas e de pequena amplitude como o tamborilar os dedos e durante atividades funcionais como a escrita, a escovação dos dentes<sup>2,13</sup>.

Desse modo, o congelamento pode ter uma influência mais abrangente no dia-a-dia dos indivíduos além do comprometimento da marcha<sup>14</sup>, impactando negativamente na funcionalidade e qualidade de vida<sup>3,6,15,16</sup>.

Considerando que este ainda é um tema desafiador, o objetivo do presente estudo é apresentar o estado da arte sobre o fenômeno do congelamento na DP, enfatizando aspectos clínicos relacionados à motricidade.

## FISIOPATOLOGIA DO CONGELAMENTO

A fisiopatologia do congelamento ainda não é bem

definida, porém existem algumas hipóteses. Thevathasan et al. (2012) defendem que o FOG possa surgir decorrente de alterações neuroanatômicas no tronco cerebral, incluindo o núcleo pedúnculo-pontino e o *locus ceruleus*, estruturas que compõem o centro mesencefálico motor e os circuitos de controle postural. Uma segunda hipótese apontada pela literatura seria uma anormalidade de circuitarias entre os núcleos da base e os córtices cerebrais<sup>17,18</sup>. A terceira hipótese aponta que o sistema límbico também estaria envolvido na etiologia dessa disfunção. Esta última hipótese sugere que demandas motoras e límbicas, simultâneas, provocariam uma grave depleção dopaminérgica para as vias eferentes dos núcleos da base, prejudicando a ativação da via motora direta e inativação da via motora indireta<sup>19,20</sup>.

Vercruysse et al. (2015) encontraram através de fasciculografia, alterações na substância branca do cérebro, na via estriatofrontal, globo pálido, núcleo subtalâmico e em conexões do pedúnculo cerebelar com o núcleo subtalâmico e o núcleo pedúnculo-pontino bilateralmente. Os autores concluíram que o congelamento está associado às alterações da substância branca envolvendo informações córtico-cortical, corticofugal motora e vários fascículos estriatofrontais, além do comprometimento cerebelo-pontino<sup>21</sup>.

Estudos sugerem algumas possibilidades de manifestação do FOG, divididas em quatro tipos, a saber: 1) *modelo iniciante* hipotetiza ser o FOG consequência do acúmulo de vários déficits motores reforçam um ao outro até a um ponto de colapso; 2) *modelo de interferência* propõe que o fenômeno representa uma inabilidade de lidar com tarefa concorrente cognitiva, límbica e *input* motor, causando uma interrupção da locomoção; 3) *modelo cognitivo* aborda o FOG como uma falha em processar conflitos de respostas, levando a uma indecisão motora; 4) *modelo de dissociação*, considera o FOG como uma desconexão entre programação preparatória e a resposta motora pretendida como um resultado do qual o movimento automático sofreria interrupções<sup>20</sup>.

Em relação ao membro superior, segundo Vercruysse et al. (2014), o FOUL não estaria associado a prejuízos nessas estruturas do tronco cerebral atingidas no FOG. As alterações estariam presentes em áreas motoras corticais e córtex pré-frontal anterior (hiperativação) e no estriado (hipoativação). Durante o FOUL associado a uma dupla tarefa cognitiva, Scholten et al. (2015) encontraram aumento da atividade cortical da área sensoriomotora,

áreas frontal e parietal direita.

## FATORES ASSOCIADOS AO FENÔMENO DE CONGELAMENTO

O congelamento tem sido apontado como um sintoma motor relacionado à gravidade da DP no entanto este fenômeno não pode ser atribuído exclusivamente à progressão da doença uma vez que não são todos os indivíduos com DP que apresentam o congelamento<sup>4,22</sup>.

O estudo de Zhang et al. (2016) apontou alguns fatores de risco para o desenvolvimento do congelamento em pacientes ainda nos estágios iniciais da doença, a saber: idade avançada; subtipo acinético-rígido da doença; ansiedade ou depressão; uso precoce de levodopa; não fazer uso de amantadina, selegilina e agonistas de receptores da levodopa; manifestação inicial da doença nos membros inferiores; e distúrbios do sono<sup>23</sup>. Estes resultados estão de acordo com o estudo prospectivo desenvolvido por Giladi et al. (2001) que investigou fatores associados ao desenvolvimento do FOG durante a evolução da doença. Nos estágios iniciais, o subtipo clínico tremor dominante não teve correlação com o desenvolvimento do FOG, contudo as manifestações iniciais do subtipo clínico distúrbio da marcha e instabilidade postural foram diretamente relacionadas ao desenvolvimento do FOG. Já no decorrer da doença, o FOG mostrou forte associação com o desenvolvimento de distúrbios do equilíbrio e da fala e, em menor grau, com a progressão da bradicinesia. Ademais não foi encontrada associação do FOG com a rigidez. Reforçando o estudo citado anteriormente, outro fator apontado como protetor foi o uso de selegilina na ausência de levodopa<sup>22</sup>.

A literatura disponível sobre fatores preditores de desenvolvimento do FOG sustenta a ideia de que o fenômeno é principalmente um problema motor<sup>24</sup>. No entanto, alguns autores sugerem que o congelamento é tipicamente desencadeado em resposta às demandas motoras, cognitivas e límbicas<sup>20,25</sup>. Esta hipótese encorajou estudos que verificaram associações entre o FOG e uma combinação de déficits motores, além de prejuízos na função executiva<sup>26,27</sup>.

Vercruyse et al. (2012) assim como Nieuwboer et al. (2009) correlacionaram a ocorrência de maior dificuldade para a realização de tarefas manuais em pacientes que apresentavam o FOG, comparado com indivíduos sem FOG. O grupo que possuía a característica de congelar durante a marcha apresentou pior controle manual. Ainda, episódios de congelamento de membros superiores tam-

bém foram correlacionados à maior gravidade do FOG<sup>2,28</sup>.

Delval et al. (2016) acompanharam indivíduos com DP por 2 anos e encontraram correlações positivas entre o número de episódios FOUL e o escore da *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) parte II (após 2 anos) e III (na avaliação inicial e após 2 anos), isto é, quanto maior o número de episódios FOUL, maior a pontuação na UPDRS. Os autores encontraram correlação negativa entre o escore da *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e o número de episódios FOUL (apenas na avaliação inicial), ou seja, quanto maior a pontuação na MoCA, menor o número de episódios FOUL. Similarmente, Heremans et al. (2019) identificaram que pacientes com DP e FOUL tiveram um perfil cognitivo significativamente pior do que aqueles sem FOUL conforme pontuação obtida pela MoCA.

Evidências apontam que FOG e FOUL são provocados especialmente por restrições motoras, movimentos de pequena amplitude e inserção de demanda cognitiva como uma forma de interferência na tarefa motora<sup>11,12,25,28</sup>. Além disso, é sugerido que os fenômenos FOG e FOUL apresentam as mesmas características espaço-temporais, isto é, ambos são precedidos por diminuição da amplitude e aumento da frequência do movimento<sup>11,12,28</sup>. No entanto, ainda não está claro se ambos compartilham dos mesmos mecanismos fisiopatológicos<sup>29</sup>.

## AVALIAÇÃO DO CONGELAMENTO

O fenômeno do congelamento é frequentemente relatado pelos indivíduos com a DP<sup>4</sup> e já foi apontado como um fator de risco para quedas, além de causar prejuízo na execução das atividades de vida diária impactando negativamente na funcionalidade e qualidade de vida destes indivíduos<sup>3,15,30</sup>. Desta forma, é de grande importância a identificação de episódios de congelamento no dia-a-dia dos indivíduos com DP e os fatores associados ao fenômeno, a fim de direcionar a melhor abordagem de tratamento e educar essas pessoas quanto às estratégias compensatórias para superar o bloqueio motor<sup>30</sup>.

A detecção do congelamento por meio de observação clínica ou medidas objetivas nem sempre é possível pois, pode ser influenciada pelo efeito da medicação e o respectivo estado (ON/OFF) ou a complicação motora do tipo flutuação ON/OFF em que o indivíduo se encontra no momento da avaliação. Além disso, tentativas de provocação do congelamento podem suprimir o fenômeno<sup>31-33</sup>. Por isso, a identificação do fenômeno por meio de questionário

se torna mais simples<sup>32,34</sup> e útil para a prática clínica.

A UPDRS<sup>35</sup> e sua versão reformulada pela Sociedade do Transtorno do Movimento, do inglês *Movement Disorders Society* (MDS-UPDRS)<sup>36</sup> apresentam, em suas seções de avaliação das atividades de vida diária (parte II), dois itens (item 14 da UPDRS e item 2.13 da MDS-UPDRS) que permitem perguntar ao paciente sobre a ocorrência e gravidade do FOG, tanto no estado ON quanto OFF da medicação. No entanto, esses itens fornecem apenas informação sobre o impacto do FOG na vida diária mas não caracterizam o fenômeno<sup>32</sup>.

Além da UPDRS e MDS-UPDRS, o questionário que investiga e aponta o grau de dificuldade para deambular, relacionado diretamente ao congelamento da marcha é o *Freezing of Gait Questionnaire* (FOGQ), já validado e criado especificamente para o rastreamento dessa condição na população com DP, inclusive validado para a versão brasileira<sup>5</sup>. Essa ferramenta classifica o sujeito com congelamento ou não da marcha. O FOGQ é umas das poucas ferramentas válidas disponíveis para avaliar subjetivamente o FOG. Consiste em um questionário com 6 itens: 4 dos itens avaliam a gravidade do FOG; 2 dos itens avaliam a marcha. As respostas a cada item usam uma escala de intervalo de 5 pontos variando de 0 = ausência de sintomas para 4 = estágio mais grave. A pontuação total varia de 0 a 24, e os escores mais altos correspondem a FOG mais grave. Orienta-se aplicar o questionário durante a fase ON da medicação. A pergunta mais importante é a 3: “Você sente que seus pés estão grudados no chão enquanto você anda, vira ou quando tenta começar a andar (congelamento)?”. Caso o indivíduo responda “não” para a terceira pergunta, ele é considerado não congelante, e a avaliação é finalizada nessa pergunta. O paciente é orientado a responder os itens 1, 2, 4, 5 e 6 com base na experiência na última semana ou na presença geral de FOG durante o dia inteiro. O avaliador deve administrar a avaliação, e o avaliador deve demonstrar como seria um episódio de FOG ao indivíduo<sup>1,5</sup>. O FOGQ apresenta excelente confiabilidade teste-reteste (ICC = 0,84); excelente consistência interna (0,94)<sup>37</sup>.

Delval et al. (2016) avaliaram indivíduos com DP em estágios iniciais da doença (<5 anos de diagnóstico), no período OFF da medicação (12 horas sem tomar a medicação), buscando identificar o FOG durante tarefas de sentar e levantar e caminhar, contendo possíveis tarefas motoras que geram o congelamento como curvas de 360° e 540° para a direita e esquerda, andar por corredores estreitos, e dupla tarefa. O avaliador contava o número de

episódios de FOG e a duração desses períodos. Também foram avaliadas tarefas de diadococinesia para membros inferiores, membros superiores e orofaciais. Foram encontrados resultados positivos para congelamentos nas diversas atividades em pacientes considerados não FOG, mostrando que o FOGQ não detecta o congelamento em diferentes contextos vivenciados pelos pacientes, sendo uma avaliação subjetiva para confirmar ou não a presença do fenômeno do congelamento em pacientes com DP<sup>31</sup>.

Para superar as limitações apresentadas pelo FOGQ, foi desenvolvido o *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q). A nova versão inclui um vídeo explicando o episódio do FOG e nela foram adicionados itens que abordam a gravidade do FOG em relação à frequência, intensidade e duração dos episódios, além do seu impacto na qualidade de vida e atividades de vida diária. Em relação à qualidade do instrumento, o NFOG-Q apresentou adequada validade e confiabilidade para avaliar o FOG<sup>32,38</sup>. Contudo, o NFOG-Q ainda não é validado para o português.

Apesar de ser menos estudado, o fenômeno do congelamento também acomete os membros superiores. Avaliações de padrões de movimento durante tarefas bimanuais alternadas constataram bloqueios motores dos membros superiores semelhantes ao FOG. Estes episódios de FOUL foram correlacionados com alterações da marcha. A maioria dos indivíduos que apresentava FOG foi diagnosticada como FOUL, apenas 1 indivíduo não FOG apresentou FOUL<sup>2</sup>. Heremans et al. (2015) mostraram que indivíduos com congelamento em membros superiores apresentaram dificuldades nos parâmetros de amplitude de movimento para desempenhar tarefas relacionadas à escrita. Esses indivíduos apresentavam congelamento na escrita quando foram exigidos a diminuir o tamanho das letras gradativamente e quando foram orientados a escrever continuamente num padrão menor de tamanho<sup>13</sup>.

Diferente do FOG que é uma atividade bilateral, também foi detectada a presença de FOUL unilateralmente por meio da: flexão e extensão do dedo indicador, bater dos dedos (indicador e polegar) e tarefa do funil (escrita)<sup>13,31,39,39-41</sup>. A tarefa do funil consiste em uma trajetória de 13 cm de comprimento, na qual duas linhas azuis de 2 mm de largura delimitam as áreas onde os indivíduos devem alternar movimentos de escrita para cima e para baixo com uma caneta. As áreas de escrita incluem partes de 2 cm de largura, alternadas com partes de 0,6 cm, aumentando gradualmente de 0,6 a 2 cm e diminuindo gradualmente

de 2 a 0,6 cm<sup>13</sup>. Contudo, ainda não existe um instrumento padronizado para identificar o fenômeno do FOUL<sup>41</sup>. Na prática clínica, a abordagem mais amplamente utilizada para a avaliação de episódios de FOUL é a seção de avaliação motora (parte III) das escalas UPDRS (itens 23 e 25) e MDS-UPDRS (itens 3.4 e 3.8). A tarefa do funil, se executada em velocidade mais rápida, pode ser uma ferramenta efetiva para eliciar o FOUL na prática clínica<sup>41</sup>.

## ESTRATÉGIAS PARA DIMINUIR O CONGELAMENTO

Tanto a natureza do FOG quanto FOUL convergem para um envolvimento do circuito dos núcleos da base. Tradicionalmente, a depleção de dopamina afeta inicialmente o putâmen posterior dando origem aos sintomas motores, enquanto o estriado ventral (cognitivo) é “preservado” e supera assim os déficits motores, gerando uma dependência atencional para guiar o comportamento<sup>12,42</sup>. Neste sentido, estudos buscaram avaliar o efeito de pistas externas no congelamento e sugerem que, indivíduos que apresentam o fenômeno, tanto FOG quanto FOUL, se beneficiam de pistas visuais, refletindo positivamente em melhor desempenho motor<sup>2,28,43</sup>.

Rahman et al. (2008) identificaram alguns fatores que diminuiriam a presença de FOG, por meio de autorrelato de pacientes com DP. Alguns dos fatores mais utilizados por eles durante a caminhada foram: prestar atenção a cada passo dado; dar passos mais longos; realizar uma contagem silenciosamente ou em voz alta; cantarolar uma marcha militar ou uma música; seguir linhas imaginárias no chão. Quando o congelamento surgia, alguns dos fatores usados para superá-lo foram: alterar a distribuição do peso corporal; de forma consciente elevar um membro inferior do chão; dar um passo para o lado; mudar de direção; ultrapassar uma linha imaginária no chão. Contudo, tais fatores não foram estatisticamente comprovados como estratégias que atenuassem o congelamento<sup>44</sup>.

O tratamento farmacológico pode ser muito útil. Há evidência de nível B com o uso da levodopa, níveis A a D com os agonistas dopaminérgicos e nível A com os inibidores da monaminoxidase (selegilina e rasagilina)<sup>45</sup>. Há também citações de benefícios com amantadina, metilfenidato e droxidopa<sup>46</sup>.

Vercruyse et al. (2012) avaliaram a presença de episódios de FOUL e constataram que indivíduos com FOG foram beneficiados com uso de pistas auditivas externas durante os movimentos dos membros superiores. Eles também concluíram que apesar desse benefício auxi-

liar no desempenho das tarefas, ao retirar a pista auditiva o ganho não permanece, o que sugere uma dependência dos pacientes com DP das pistas auditivas para superar o congelamento. Além das pistas auditivas, pistas visuais podem ser úteis para minimizar o congelamento<sup>2,28</sup>.

Evitar a fadiga também parece minimizar a presença de congelamento em membros superiores<sup>11</sup>. A utilização de técnicas de conservação de energia, a organização da rotina com programação das atividades que serão realizadas e adaptação do ambiente podem ser estratégias utilizadas para evitar essa fadiga<sup>47</sup>. Contudo, são necessários estudos que abordem essas questões para confirmar ou refutar essa hipótese.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fisiopatologia do fenômeno do congelamento na DP ainda é pouco compreendida. Do ponto de vista clínico, o congelamento da marcha possui instrumentos de identificação que permitem o rastreamento e a classificação da gravidade, o que não ocorre ainda para os membros superiores. São necessários mais estudos que investiguem instrumentos de avaliação clínica, bem como, estratégias terapêuticas para a minimização do congelamento da marcha e de membros superiores.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, et al. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(3):165-170.
- Nieuwboer A, Vercruyse S, Feys P, et al. Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2009;29(7):1422-1430.
- Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, et al. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(2):116-124.
- Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2001;108(1):53-61.
- Baggio JAO, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V. Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):599-603.
- 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 Off J Mov Disord Soc*. 2004;19(8):871-884.
- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, et al. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci*. 2003;10(5):584-588.
- Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Ianssek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(7):1159-1165.
- Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol*. 2002;59:1778-1783.
- Taskapilioglu O, Karli N, Erer S, Zarifoglu M, Bakar M, Turan F. Primary gait

- ignition disorder: report of three cases. *Neurol Sci.* 2009;30:333-337.
11. Barbe MT, Amarell M, Snijders AH, et al. Gait and upper limb variability in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *J Neurol.* 2014;261(2):330-342.
  12. Vercruyse S, Gilat M, Shine JM, et al. Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;43:213-227.
  13. Heremans E, Nackaerts E, Vervoort G, Vercruyse S, Broeder S, Strouwen C, et al. Amplitude manipulation evokes upper limb freezing during handwriting in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142874.
  14. Giladi N, Fahn S. Freezing phenomenon, the fifth cardinal sign of parkinsonism. In: *Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases.* Springer; 1998. p. 329-335.
  15. 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(15):2192-2195.
  16. Heremans E, Nackaerts E, Broeder S, et al. Handwriting impairments in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(10):911-919.
  17. Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, et al. Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain.* 2012;135(1):148-160.
  18. 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.* 2009;132(8):2151-2160.
  19. Martens KAE, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? *Plos One.* 2014;9(9):e106561.
  20. Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord.* 2013;28(11):1509-1519.
  21. Vercruyse S, Leunissen I, Vervoort G, et al. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):567-576.
  22. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001;56(12):1712-1721.
  23. Zhang H, Yin X, Ouyang Z, et al. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e4056.
  24. Herman T, Shema-Shiratzky S, Arie L, Giladi N, Hausdorff JM. Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: findings from a 5-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:98-104.
  25. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):734-744.
  26. Heremans E, Nieuwboer A, Vercruyse S. Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(6):350.
  27. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Park Dis.* 2012;2012.
  28. Vercruyse S, Spildooren J, Heremans E, et al. Abnormalities and cue dependence of rhythmical upper-limb movements in Parkinson patients with freezing of gait. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(6):636-645.
  29. Vercruyse S, Spildooren J, Heremans E, et al. Freezing in Parkinson's disease: a spatiotemporal motor disorder beyond gait. *Mov Disord.* 2012;27(2):254-263.
  30. Capato TT, Nonnekes J, Barbosa ER, Bloem BR. Internal and external compensation strategies to alleviate upper limb freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;
  31. Delval A, Defebvre L, Tard C. Freezing during tapping tasks in patients with advanced Parkinson's disease and freezing of gait. *PLoS One.* 2017;12(9):e0181973.
  32. Barthel C, Mallia E, Debû B, Bloem BR, Ferraye MU. The practicalities of assessing freezing of gait. *J Park Dis.* 2016;6(4):667-674.
  33. Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, et al. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23(S2):S468-S474.
  34. Sawada M, Wada-Isoe K, Hanajima R, Nakashima K. Clinical features of freezing of gait in Parkinson's disease patients. *Brain Behav.* 2019;e01244.
  35. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Dev Park Dis.* 1987;
  36. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, 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.* 2007;22(1):41-47.
  37. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24(5):655-661.
  38. Nieuwboer A, Rochester L, Herman 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(4):459-463.
  39. Scholten M, Klotz R, Plewnia C, et al. Neuromuscular correlates of subthalamic stimulation and upper limb freezing in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):610-620.
  40. Broeder S, Heremans E, Pereira MP, et al. Does transcranial direct current stimulation during writing alleviate upper limb freezing in people with Parkinson's disease? A pilot study. *Hum Mov Sci.* 2018;
  41. Heremans E, Broeder S, Nieuwboer A, et al. When motor control gets out of hand: Speeding up triggers freezing in the upper limb in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;
  42. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(11):760.
  43. Lim I, van Wegen E, de Goede C, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2005;19(7):695-713.
  44. 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(3):127-136.
  45. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol.* 2015.
  46. Zhang LL, Canning D, Wang, X-P. Freezing of Gait in Parkinsonism and its Potential Drug Treatment. *Current Neuropharmacology.* 2016;14:302-306.
  47. Ghahari S, Leigh Packer T, Passmore AE. Effectiveness of an online fatigue self-management programme for people with chronic neurological conditions: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2010;24(8):727-744.