

帕金森病运动症状研究进展

王洁, 高中宝, 侍相君, 王振福

解放军总医院 南楼神经内科, 北京 100853

摘要: 帕金森病(Parkinson disease, PD)是以一组以典型运动症状为主要临床特征的神经退行性疾病。典型临床运动症状除了四主征:震颤、强直、少动(akinesia)和运动迟缓(bradykinesia)、姿势步态不稳之外,还有相对次要的运动症状,如精确抓握障碍、手写障碍、语言功能受损及构音障碍。临床对四主征较为熟悉,但对次要运动症状认识不足,本文通过阐述不同运动症状的临床特征、神经机制及不同症状的相互关系,进一步归纳不同症状对药物及手术治疗反应不同的原因,为不同临床表现亚型PD的深部脑刺激术靶点选择以及PD的脑网络研究提供参考。

关键词: 帕金森病;运动症状;神经机制;治疗

中图分类号:R 742.5 文献标志码:A 文章编号:2095-5227(2017)04-0364-04 DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.020

网络出版时间:2017-02-23 10:59 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170223.1059.004.html>

Research progress in motor symptoms of Parkinson's disease

WANG Jie, GAO Zhongbao, SHI Xiangjun, WANG Zhenfu

Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Zhenfu. Email: zhenfuw@sina.com

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by a range of motor symptoms. Besides the cardinal symptoms such as akinesia, bradykinesia, tremor, rigidity, postural and gait disturbance, it also has secondary symptoms, including: micrographia, hypophonia, dysarthria and decline in fine motor skills such as precision grip. Clinicians usually are familiar with cardinal motor symptoms rather than those seemingly secondary ones. We provide an extensive review of the clinical features, underlining neuromechanism and their relationship, paving the way for further insight into how medical or surgical treatment improve motor symptoms, eventually facilitating overall management of unified motor systems, and providing evidence for appropriate DBS target choice and brain network study in different PD subtypes.

Keywords: Parkinson disease; motor symptom; neural mechanism; therapy

帕金森病(Parkinson disease, PD)是常见于中老年人的神经退行性疾病,其典型临床特征除了核心运动四主征:震颤、强直、少动(akinesia)和运动迟缓(bradykinesia)、姿势步态不稳之外,还有相对次要的运动症状,如精确抓握障碍、手写障碍、语言功能受损及构音障碍等。PD的主要神经机制为以背侧纹状体为主的基底核的多巴胺水平降低,然而各个主要运动症状有着不同的神经受累区域^[1]。有研究认为运动症状仅由纹状体多巴胺耗竭所致^[2-3],但也有许多研究显示另外一些神经结构(前额叶皮质区和小脑)和神经化学系统(包括胆碱能、5-羟色胺能、谷氨酸能)也参与了运动症状的发生^[4-5]。本文对各运动症状特征、潜在共性机制进行综述,为提高运动症状整体综合管理水平打下理论基础。

收稿日期:2016-12-14

基金项目:国家“973”重点基础研究发展规划项目(2016YFC1306600);北京市科技计划(Z151100004015206)

Supported by National “973” Program for Basic Research of China(2016 YFC1306600); Beijing Science and Technology Program(Z151100004015 206)

作者简介:王洁,女,在读硕士,主治医师。研究方向:帕金森病与运动障碍疾病。Email: karen159753@163.com

通信作者:王振福,博士,主任医师,主任。Email: zhenfuw@sina.com

1 核心运动症状

1.1 震颤 约70%的PD可出现震颤。1998年运动障碍协会共识认为PD有3种类型的震颤综合征,并在今天仍广泛使用:1)静止性震颤,或称静止性和相同频率的姿势/动作性震颤,由于再发的震颤和静止性震颤频率相同,认为二者病理生理机制类似,这种震颤在随意运动时被抑制,且在保持某一姿势或运动时以同样频率再出现,称再发性震颤;2)静止性震颤和频率不同的姿势/动作性震颤,但姿势/动作性震颤比静止性震颤频率高1.5 Hz;3)孤立姿势/动作性震颤(频率为4~9 Hz),“静止性”震颤在不同环境下有很大的异质性^[6]。还有一种较特殊的姿势依赖性直立性震颤(伴或不伴静止性震颤)在PD中有不同频率(4~6 Hz、8~9 Hz或13~18 Hz)^[7]。PD主要病理改变为黑质致密部尤其是腹外侧层多巴胺能细胞缺失,导致纹状体尤其是背外侧壳核多巴胺耗竭,与运动迟缓、少动、强直高度相关,但与震颤是否相关尚不明确^[8]。2013年Rosenberg-Katz等^[9]发现震颤为主型PD较非震颤为主型PD的灰质损伤轻,且前额叶皮质的激活程度更高^[10]。小脑在运动过程中的激活可能是皮质纹状体运动环路功能受损的交互和代偿机制^[11]。多巴胺能药物对少动、运动迟缓效果强于动作、姿势性震颤,一些研究基于多巴胺仅对部分震颤类型有效的发现,认为静止性震颤可能与多巴胺的缺乏有关联,而动作性和姿势

性震颤则为多巴胺依赖性。也有研究认为左旋多巴可以有效控制静止性震颤,而对动作性、姿势性震颤无效甚至会加重其症状。

1.2 强直 临床医生可通过被动牵拉患肢评估强直的程度。强直不仅与丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)放电频率有关,也可能与脑网络的广泛功能改变有关。一项研究认为临床医师评估的上肢强直对安慰剂有反应与STN放电频率下降有关,轻-中度PD病人根据外在提示及回忆执行动作时强直的严重度与小脑、运动区、颞、枕叶皮质及尾状核的功能连接有关^[12]。但一项研究发现未服药的新发PD病人完成精确抓握的动作时,基底核、丘脑、皮质运动区(主要运动皮质和辅助运动区SMA)激活与强直并不显著相关。

1.3 少动和运动迟缓 运动迟缓是诊断原发PD的必备特征。计算机及生物模型表明,少动的机制不仅是间接通路的纹状体神经元过度兴奋导致的运动抑制、启动困难,也包括缺乏D2受体的刺激导致的异常学习过程^[13]。功能磁共振(fMRI)的研究发现,辅助运动区(supplementary motor area, SMA)和膝状体前部皮质的许多脑区活动度降低也可能与少动有关。多巴胺制剂可改善少动和运动迟缓,但不能使运动速度完全恢复正常,且对运动迟缓、强直症状的改善与STN的局部区域电位震荡能量抑制有关。丘脑底核深部脑刺激术(subthalamic nucleus-deep brain stimulation, STN-DBS)对震颤的改善效果比对少动、运动迟缓的改善效果好,可能与病理性STN异常震荡的改善有关^[14]。STN-DBS还可提高右运动前区、小脑的葡萄糖代谢使晚期PD运动症状得以改善,术后左侧肢体静止性震颤、强直的减轻与右运动前区脑葡萄糖代谢升高有关^[15]。苍白球内侧部和STN DBS对运动迟缓疗效差不多,虽然苍白球内侧部不同部位的DBS也对运动症状改善效果不同。与药物治疗一样,STN-DBS也仅能改善运动迟缓而非完全纠正。丘脑的DBS对改善震颤有效,而对少动和强直则效果不明显。

1.4 步态异常 进行性姿势不稳和步态异常在PD中很常见,常表现为走路拖拽,也可在正常步态中出现短暂的中断导致平衡障碍甚至跌倒,称为冻结步态(freezing of gait, FOG)。冻结步态与运动迟缓等其他运动症状并无明显关系。走路等常规活动在健康人不耗用认知资源的机械活动,但患者需要调用更多的认知资源参与到机械性动作的执行,导致常规活动时对周围环境反应的灵活度下降,多个认知领域总体功能下降,而非具体某一认知领域功能异常。除脊髓控制下肢运动外的水平,步态与认知的调控系统均很大程度上相互重叠,同时出现的认知和步态障碍也可能是步态障碍的代偿机制。纹状体多巴胺能神经元退变可引起PD步态障,此外胆碱能系统的异常^[16]、5-HT能缺乏亦参与PD的步态障碍的形成^[17]。做一些困难的任務或应对复杂的空间环境中时FOG症状加重,摆动加速的急动度(Jerk)检测是区别新发未治疗PD和健康对照的姿势稳定性较敏感的手段^[18-19]。PD病人的步伐节律和语言节律指数偏低,药物和STN-DBS改善不明显。语言和步态的障碍在基本的运

动减少和节律改变方面有着类似的表现,提示这两种症状可能有共同的病理生理学机制。

2016年Rosenberg-Katz等^[20]测量姿势障碍与步态不稳型(PIGD)的PD病人杏仁核及苍白球灰质,发现苍白球的退行性变与PIGD的严重性呈正相关,壳核体积下降与FOG分值提示的严重性呈正相关,海马体积与步速相关。静息态功能磁共振(rs-fMRI)的研究表明,左顶叶岛盖部皮质和主要体感代表区及听觉代表区在半球间的连接下降与FOG严重度呈正相关^[21]。提示顶叶岛盖部静息态功能连接的异常可能是FOG的机制,而大脑半球间连接改变可能是下肢运动控制和协调功能受损的原因;FOG或也与额-顶叶执行功能区和颞-枕叶视觉网络连接下降有关^[22]。脑MRI形态学研究也证实,FOG同健康对照组及非FOG的PD组相比,左侧楔叶、楔前叶、舌回、扣带回后部的灰质体积下降明显,且FOG的临床严重度与后部脑区的灰质改变高度相关^[23]。Shine等^[24]发现PD病人在面临选择冲突(是走还是停止)的时候步态冻结与辅助运动前区、STN的异常活动有关。丘脑底核深部脑刺激术后可改善冲突环境下的步态。

1.5 不同PD亚型 基于主要的运动症状PD可有以下几种亚型:震颤为主型(tremor-dominant, TD)、轴性症状为主的姿势与步态不稳(PIGD)型、少动为主(也称少动-强直型, akinesia-rigid, AR)型。此外还有分为TD型和非震颤为主(NTD)型,青年起病型PD和快速进展型。2013年MDS用MDS-UPDRS亚组评分将TD/PIGD ≥ 1.15 归为TD型, ≤ 0.90 则为PIGD型^[25]。

各PD亚型进展速度不同。1967年Hoehn和Yahr发现非震颤起病的PD患者残疾、死亡率高,提出TD是相对进展慢的良性临床病程和行为学表现的标志,随后的尸检研究也相继证实TD型HY分级、残障程度低,比非TD型平均晚5~8年,PIGD型较TD症状发展快且生存期短,在疾病早期TD型和AR型在起病年龄、病程长短、需左旋多巴的剂量与用UPDRS III量表评定的病情严重程度等并无差异^[26],但随着病情进展,AR型比TD型进展到HY IV级的速度快^[27]。也有认为在疾病早期TD型就进展更慢,但是后期这种优势不明显。但总体上TD型比非TD型认知功能更好^[28],更少发展为痴呆。TD与非TD型总生存期差不多,但也有研究认为TD的患者生存期更长。AR型比TD型的纹状体和苍白球多巴胺水平更低,也有相反的结论认为TD型比AR型多巴胺神经元损伤更重。研究PD相关药物及手术效果时不仅应区分各亚型以精准观察疗效,还应该注意初发时PD的亚型随病程延长有变化的可能,2015年Von Coelln等^[29]发现15%~38%的初发型TD之后可变为混合型,46%~50%的TD则转为AR型。

2 次要运动症状

2.1 语言缺陷 大部分PD患者可在不同阶段出现语言和声音的问题,往往表现为发音过低(hypophonic)、语音单调和(或)冻结(过快而难以听清)语言。语言生成与帕金森综合征中的轴性症状、少动、运动迟缓有关,也与基底核功能异常有关^[30-31]。在伴有冻结步态的PD病人可发现步速越

快,语言生成的延迟时间越短;步伐节律和语句重复的次数呈负相关,步幅、步距均与语速呈正相关,提示步态和语言有共同的神经机制^[32]。重复性语言(repetitive speech)也与冻结步态有关,是PD加重的标志,但与病程无关,而语言不流利(dysfluency)是运动性语言的控制功能受损,可能二者有着共同的机制^[33]。

2003年Lee等^[34]用fMRI下的血氧水平研究局部脑活动,发现正常老年人和PD病人左颞叶后外侧、额叶腹前部与语法的处理相关。同时健康老年人左额叶背部下方区域、右颞叶后外侧和纹状体区域也与句子处理时认知资源的激活有关;PD患者纹状体,前额叶前内侧,右颞叶活动度明显低于对照,然而右下额叶和左颞顶叶后外侧区却明显激活;该研究认为,PD患者的句子理解障碍是由于处理句子时负责认知资源的大范围脑网络阻断,也提示皮质活动的代偿性上调使轻度PD病人仍可保持相对正常的句子理解能力。2014年Ellfolk等^[35]对发病较早、正在使用左旋多巴治疗的非痴呆PD病人的尾状核灰质体积进行测量并行语音、语义流畅度测试,发现右尾状核灰质体积小的病人在语音而非语义的流畅度测试中表现更差。

2.2 手写障碍 McLennan等^[36]随访800例PD患者6~12个月,发现30%的PD患者有小写征,且在PD确诊前已有5%的病人有小写征表现,比其他运动症状早3~4年。近年来将小写征进一步分两类:持续小写(constant micrographia, CM)和渐小征(progressive micrographia, PM)。CM是指病人的平均字体大小比对照组小2个标准差,PM指的是病人字体大小逐渐减小至均值小2个标准差水平。

目前认为小写征属于运动迟缓的一部分,与黑质致密部的多巴胺能神经元退变导致的苍白球丘脑信号的输出减少有关。Van Gemmert等^[37]的研究中要求PD病人以不同大小字体重复写单词,在1.5 cm以上达不到指定长度。研究发现在横写时表现的小写征在竖写时不明显,提示字母大小、从左到右、从上到下的写字顺序对于小写征的不同效应;也有研究发现写本国语言(日语)时有小写而写英语则不明显,同时在外界提示时小写征可以明显改善,提示小写征的机制与步态、语言障碍一样也有认知成分的参与。

除小写征外,PD的手写障碍还可表现为手写的轨迹呈锯齿状及速度、加速度的骤变,PD病人较健康组的运动时间延长、速度减慢、速度变异度增大,手写特征如笔画的大小,峰值加速度、笔画持续时间、笔画距离的均值/标准差等均已用于诊断PD^[38]。

手写需要认知、语言、理解力和运动功能的整合,因此很多部位的病变都能导致手写障碍。Broca区是手写产生的主要区域,背外侧和中部运动前区等脑区也有参与,除感觉运动皮质,负责运动计划、执行的左下、背外侧前额叶皮质也影响手写的执行。Poluha等发现左旋多巴可以改善书写速度,但对字体大小的影响不明显。辅助运动皮质的重复经颅磁刺激已被证实可改善帕金森病的手写功能^[39]。高频STN-DBS可改善中晚期PD患者写字质量。目前极少研究STN-DBS、GPi-DBS或其他靶点对于书写的影响,进

一步的研究应着重于STN-DBS的精确位点和DBS的刺激参数对于手写是否有不同的效果。目前的研究认为步态、语言、手写等较为复杂的运动形式是由共同且更基本的运动过程来实现。Broca区是负责语言生成的区域,也参与了手写和步态运动中,提示不同的运动过程有着共同的神经基础。PD的小写征常和运动迟缓、发音过低伴随出现,三者之间可能有着共同的病理生理机制。

2.3 精确抓握缺陷 精确抓握(precision grip, PG)是指用食指和拇指捏住一个小物体。PG任务需要手指力度产生的完美协调,因此也是一项非常有效、敏感的筛查PD运动损害的工具。对某固定质量的物体,握力的变化曲线是由初始状态的0迅速增大到达峰值然后缓慢减小到静态值的过程,涉及握力的上升率、峰值、静态值和安全范围。PD患者可出现握力逐步受损,表现为从抓握到提起的潜伏期延长,达峰时间延长,提起时间的增加,提起高度降低等。

研究证实基底核参与了握力的产生,从而揭示了GPi和STN在募集不同力度水平中的作用,而GPe和壳核、尾状核并没有改变。就健康对照组PG的fMRI研究发现在视觉皮质区域、辅助运动皮质、顶叶、梭状回均有活动性增高的表现^[40]。总之,基底核参与了运动的计划和握力调节,前基底核(尾状核、壳核前部、GPe)计划了最初的握力的产生,而后基底核(壳核后部、GPi和STN)调节了握力的整个动力学过程。

参考文献

- Lewis MM, Du G, Sen S, et al. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2011, 177: 230-239.
- Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials [J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (2): 131-144.
- Xia R, Mao ZH. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28 (1): 39-48.
- Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration [J]. *Neurology*, 2013, 81 (18): 1611-1616.
- Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease [J]. *Drugs*, 2013, 73 (13): 1405-1415.
- Fahn S. Classification of movement disorders [J]. *Mov Disord*, 2011, 26 (6): 947-957.
- Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, et al. Myoclonus or tremor in orthostatism: an under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (14): 2063-2069.
- Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 11): 3206-3226.
- Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes [J]. *Neurology*, 2013, 80 (16): 1476-1484.
- Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, et al. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70 (1): 100-106.
- Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt 3): 696-709.
- Baradaran N, Tan SN, Liu A, et al. Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance [J]. *Front*

- Neurol, 2013, 4 : 67.
- 13 Collins AG, Frank MJ. Opponent actor learning (OpAL): modeling interactive effects of striatal dopamine on reinforcement learning and choice incentive [J]. Psychol Rev, 2014, 121 (3): 337-366.
 - 14 Kuhn AA, Tsui A, Aziz T, et al. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity [J]. Exp Neurol, 2009, 215 (2): 380-387.
 - 15 Nagaoka T, Katayama Y, Kano T, et al. Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study [J]. Neuromodulation, 2007, 10 (3): 206-215.
 - 16 Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease [J]. Brain, 2012, 135 (Pt 9): 2779-2788.
 - 17 Muralidharan V, Balasubramani PP, Chakravarthy VS, et al. A computational model of altered gait patterns in parkinson's disease patients negotiating narrow doorways [J]. Front Comput Neurosci, 2014, 7 : 190.
 - 18 Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? [J]. PLoS One, 2014, 9 (9): e106561.
 - 19 Mancini M, Horak FB, Zampieri C, et al. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17 (7): 557-562.
 - 20 Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Subcortical Volumes Differ in Parkinson's Disease Motor Subtypes: New Insights into the Pathophysiology of Disparate Symptoms [J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10 : 356.
 - 21 Lenka A, Naduthota RM, Jha M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with altered functional brain connectivity [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 24 : 100-106.
 - 22 Tessitore A, Amboni M, Esposito F, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18 (6): 781-787.
 - 23 Tessitore A, Amboni M, Cirillo G, et al. Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33 (9): 1804-1809.
 - 24 Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load [J]. PLoS One, 2013, 8 (1): e52602.
 - 25 Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale [J]. Mov Disord, 2013, 28 (5): 668-670.
 - 26 Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography [J]. Mov Disord, 2011, 26 (3): 416-423.
 - 27 Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46813.
 - 28 Zakaria R, Lenz FA, Hua S, et al. Thalamic physiology of intentional essential tremor is more like cerebellar tremor than postural essential tremor [J]. Brain Res, 2013, 1529 : 188-199.
 - 29 Von Coelln FR, Barr E, Gruber-Baldini A, et al. Motor Subtypes of Parkinson Disease are Unstable Over Time [J]. Neurology, 2015, 84 (14 Supplement S48): 2.
 - 30 Azevedo LL, Reis CA, Souza IS, et al. Prosody and levodopa in Parkinson's disease [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71 (11): 835-840.
 - 31 Skodda S, Visser W, Schlegel U. Gender-related patterns of dysprosody in Parkinson disease and correlation between speech variables and motor symptoms [J]. J Voice, 2011, 25 (1): 76-82.
 - 32 Park HK, Yoo JY, Kwon M, et al. Gait freezing and speech disturbance in Parkinson's disease [J]. Neurol Sci, 2014, 35 (3): 357-363.
 - 33 Ricciardi L, Ebreo M, Graziosi A, et al. Speech and gait in Parkinson's disease: When rhythm matters [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 32 : 42-47.
 - 34 Lee C, Grossman M, Morris J, et al. Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease [J]. Brain Lang, 2003, 85 (3): 347-356.
 - 35 Ellfolk U, Joutsa J, Rinne JO, et al. Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease [J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121 (1): 33-40.
 - 36 McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, et al. Micrographia in Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 1972, 15 (2): 141-152.
 - 37 Van Gemmert AW, Adler CH, Stelmach GE. Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74 (11): 1502-1508.
 - 38 Drotar P, Mekyska J, Rektorova I, et al. Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2014, 117 (3): 405-411.
 - 39 Randhawa BK, Farley BG, Boyd LA. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease [J/OL]. https://www.hindawi.com/journals/pd/2013/751925.
 - 40 Neely KA, Coombes SA, Planetta PJ, et al. Segregated and overlapping neural circuits exist for the production of static and dynamic precision grip force [J]. Hum Brain Mapp, 2013, 34 (3): 698-712.

本刊“病例讨论”栏目征稿

本刊开辟“病例讨论”栏目，属原创性临床论文。

1. 病例选择: 1) 疑难病例，特别是涉及多学科、多领域的疑难病例; 2) 容易误诊、漏诊且有经验教训的病例; 3) 诊断明确，但病情危重、治疗棘手的病例; 4) 罕见病例; 5) 常见病例，但临床表现形式特殊。以上病例均须最终获得明确诊断或成功治疗，临床资料应齐全，能提供实验室、影像学和(或)病理确诊依据。

2. 写作格式: 1) 中英文摘要。无须按“目的”、“方法”、“结果”、“结论”格式，简单介绍病例和诊治要点即可。2) 正文含导语，设“病例摘要”和“讨论”两部分。“病例摘要”: 交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、实验室、影像学及病理学检查结果、临床诊断、治疗方案、治疗结果等。“讨论”: 能较好地体现正确的临床思维，对读者的临床工作有实际借鉴意义; 写清诊断和治疗思路、鉴别诊断要点、治疗上应注意的问题等，若为罕见病例介绍目前国内外的最新进展。3) 列出相关的国内外主要参考文献。