



Movement Disorders

日本語版 Vol.2 No.2 May 2014

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



Movement Disorders

Editors-in-Chief

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Susan Bressman

New York, New York, USA

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Connie Marras

Toronto, Ontario, Canada

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Maria Stamelou

Athens, Greece

Scientific Perspectives Editor

David Standaert

Birmingham, Alabama, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

International Editorial Board

Alberto Ascherio

Cambridge, Massachusetts

Maren E. Bodden

Rotterdam, The Netherlands

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Brian Day

London, United Kingdom

Bogdan Draganski

Lausanne, Switzerland

John Duda

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Jeffrey Hausdorff

Tel Aviv, Israel

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Henry Houlden

London, United Kingdom

Stephane Lehericy

Paris, France

Simon JG Lewis

Sydney, Australia

Colum MacKinnon

Minneapolis, MN, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831;

E-mail: julie@jeditorial.com

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Erwin Montgomery

Birmingham, Alabama, USA

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Lynn Rochester

Newcastle, United Kingdom

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Cristina Sampaio

Lisbon, Portugal

Susanne A. Schneider

Kiel, Germany

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier

Chicago, Illinois, USA

Gordon Sze

New Haven, Connecticut, USA

Ryosuke Takahashi

Kyoto, Japan

Enza Maria Valente

Rome, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA

WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2013 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

Japanese edition 2014

ISSN 1881-901X

© 2014 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等がございましたら、上記のメールアドレス (ProductionJapan@wiley.com) へご連絡下さい。

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.2 No.2 May 2014

監修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍児 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

| | |
|---|----|
| 歩行障害の分類：持続性変化と突発性変化の鑑別..... | 2 |
| パーキンソン病におけるバランス障害の構成要素..... | 3 |
| 歩行の神経生理学的所見：脊髄から前頭葉まで..... | 4 |
| 画像研究：パーキンソン歩行について何が言えるのか？..... | 6 |
| パーキンソン病におけるすくみ足の特徴：突発性現象のモデル..... | 8 |
| パーキンソン病における病的賭博：経済的意思決定時における視床下核の電位振動現象 (oscillation).... | 10 |
| メタボロミクス解析で特定された3-ヒドロキシキヌレニンおよびその他の パーキンソン病バイオマーカー..... | 12 |
| パーキンソン病における発語の感覚運動適応..... | 14 |
| ロチゴチン-ポリオキサゾリン複合体製剤 SER-214 はパーキンソン病に対して著明かつ持続的に有効.... | 16 |
| パーキンソン病・非定型パーキンソニズム・本態性振戦の拡散テンソル画像..... | 18 |
| シヌクレイノパチーではグリアマーカー YKL-40 が低下している..... | 20 |
| パーキンソン病患者の路上運転試験不合格の原因となる運転技能低下およびその他の障害..... | 22 |
| パーキンソン病患者の嗅覚機能に対する rasagiline の効果..... | 24 |
| Movement Disorders Table of Contents..... | 26 |

歩行障害の分類：持続性変化と突発性変化の鑑別

Classification of Gait Disturbances: Distinguishing Between Continuous and Episodic Changes

Nir Giladi, MD,^{*,**,*} Fay B. Horak, PhD, PT, and Jeffrey M. Hausdorff, PhD

^{*}Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv, Israel

^{**}Department of Neurology, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

^{***}Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Movement Disorders, Vol. 28, No. 11 2013, pp. 1469–1473

歩行および姿勢制御が生活の質や機能的自立に重要な役割を果たすことが認識されるにつれ、多くの研究グループがこれらの運動機能の病態生理、疫学、臨床像、治療法を検討してきた。このトピックの意義はますます高まっており、*Movement Disorders* 誌 Vol. 28 No. 11^{*}では歩行および姿勢制御を特集している。中心的な研究グループが現在までの知見を批評的観点からレビューし、この発展中の分野が今後進むべき方向性を提唱している。

本分野は世界中で盛んに研究されており、統一基準の作成が急務となっている。歩行障害および姿勢反射障害は非常によくみられるため、臨床分類は明快かつ直接的でシンプルなものとすべきである。ここでは、本特別号の序論として、新たな臨床分類体系を提案する。この分

類案は、主要所見に基づいて体系化し、かつ基本的な神経学的検査の結果も考慮したものである。また、持続性および突発性の歩行障害を区別して分類しており、こうした下位分類は身体機能、予後、および発症機序の面で重要な意味をもつと考えられる。

歩行および姿勢制御の研究は、高齢者人口の急激な増加に対応し、運動能力と自立を促進する新たな方法を探索する目的において、今後10年間は盛んに行われるであろう。ここに示した新たな分類法および本特別号の歩行および姿勢制御に関する論文が、この急速に発展する興味深い分野の研究推進に役立つことが期待される。

* 日本語版注釈: onlinelibrary.wiley.com のオンライン版で閲覧可能。

● KEY WORD ● バランス, 歩行, 分類, 転倒, パーキンソン病

Table 1 臨床所見による歩行障害の分類^a

Continuous: Occurs consistently with locomotion (can vary in severity)

Ataxic: Disequilibrium and hypermetria of stance and gait

Somatosensory

Vestibular

Cerebellar

Spastic: Associated with increased postural tone

Hemiparetic

Paraparetic/tetraparetic

Bradykinetic/hypokinetic: slow or small steps and/or slow or small postural responses

Dyskinetic/choreic/dystonic: Involuntary movements

Paretic: Associated with muscle weakness or paralysis

Trunkal: Static, axial postural deformities

Antalgic: Secondary to musculoskeletal or central pain

Higher level (frontal)

“Apractic”

Anxious, fear of falling, cautious

Bizarre

Severely depressed

Psychogenic

Undetermined: Sometimes it may be difficult to classify the continuous nature of the gait disturbance.

Episodic: Occurs intermittently during locomotion (may vary in severity and frequency)

Freezing: Transient inability to create effective stepping

Festination: Unintentional increase in speed, usually with small steps

Disequilibrium: Transient loss of balance

Mixed types: Where a person suffers from more than one continuous disturbance, or continuous and episodic disturbances, for example, are possible

^a 全般的検査および神経学的検査の終了後に分類すること。

パーキンソン病におけるバランス障害の構成要素

Framework for Understanding Balance Dysfunction in Parkinson's Disease

Bernadette Schoneburg, MD,** Martina Mancini, PhD, Fay Horak, PhD, and John G. Nutt, MD

*Department of Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

**Portland VA Medical Center, Portland, Oregon, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 11 2013, pp. 1474–1482

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、進行性の運動障害が認められる。PD 患者の可動性を低下させる歩行動作およびバランスの障害は、身体的・心理社会的機能障害の重要な一因である。臨床医は、バラン

ス障害を、PD 管理において欠かせない要素として認識し、評価する必要がある。本レビューでは、PD 患者のバランス障害の構成要素について説明し、転倒や可動性を損なうリスクの高い患者の識別に役立てる。

● KEY WORD ● バランス, 歩行, 姿勢, パーキンソン病

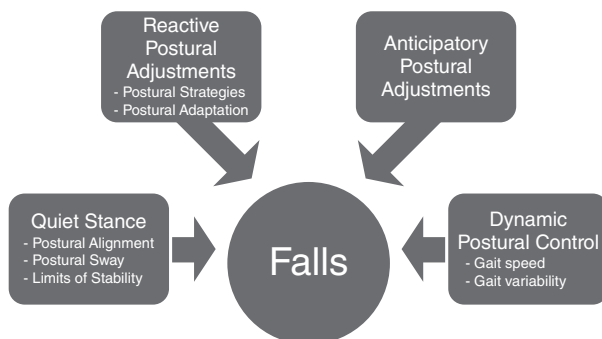


Figure 1 バランス障害の構成要素。ここでは、姿勢安定性に寄与する4つの領域として、静止姿勢、反応性姿勢調節、予測性姿勢調節、動的バランスを提示している。

歩行の神経生理学的所見：脊髄から前頭葉まで

Neurophysiology of Gait: From the Spinal Cord to the Frontal Lobe

Kaoru Takakusaki, MD, PhD***

*The Research Center for Brain Function and Medical Engineering, School of Medicine, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

**Department of Precision Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Movement Disorders, Vol. 28, No. 11 2013, pp. 1483–1491

歩行動作は、意図的かつ目標指向的な行動であり、大脳皮質での随意性プロセッシングまたは辺縁系での情動性プロセッシングのシグナルで開始される。歩行動作の開始が随意性か情動性かにかかわらず、歩行動作には、姿勢筋の緊張および律動性四肢運動の調節といった自動的な運動制御プロセスが関与する。このプロセスには、脳幹および脊髄の感覚-運動統合が重要な役割を果たす。基本的な歩行動作パターンは、中枢パターン発生器（central pattern generator; CPG）とよばれる脊髄介在ニューロン群ネットワークにより生成される。脊髄介在ニューロン群は、固有受容器および皮膚からの求心性神経シグナルを受けると、脳幹および大脳皮質からの下行性神経シグナルと協調して歩行動作パターンを調節する。大脳基底核、小脳、脳幹間の情報プロセッシングにより、自覚的に

意識しなくても、筋緊張および律動性四肢運動が自動制御されると考えられる。しかし、歩行動作中に障害物と遭遇した場合には、身体の位置を意図的に調節して四肢運動を適切に変化させなければならない。こうした意図的な歩行の修正には、前運動野の運動プログラミングが必要となる。この運動プログラムでは、身体図式など個人の身体情報が利用され、この情報は側頭頭頂皮質に保存されていて、常に更新されている。運動プログラムは皮質-網様体脊髄路系で脳幹に伝えられ、これにより姿勢が意図通りに調節される。これらのプロセスを通じ、皮質脊髄路による歩行軌道の生成と正確な足運びが可能となる。運動皮質領域から大脳基底核および小脳に向かうループがこの機能を提供しているだろう。

● KEY WORD ● 中枢パターン発生器、姿勢筋の緊張、皮質-網様体脊髄路系、運動プログラミング、身体図式

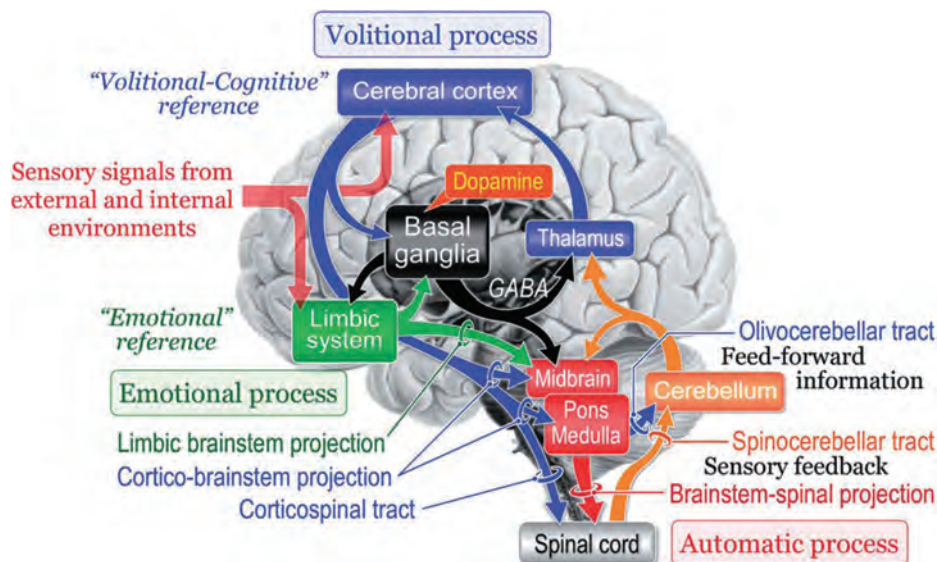


Figure 1 歩行調節に関与する基本的なシグナルの流れ。(A) 歩行調節の基本的なシグナルの流れを示す模式図。大脳皮質および辺縁系に作用する感覚シグナルは、それぞれ「随意的および認知的な歩行のプログラム（reference）」と「情動的な歩行のプログラム（reference）」を生成する。随意性プロセスには大脳皮質での情報プロセッシングが必要である。情動性プロセスは辺縁系から脳幹に向かう投射が担う。自動的プロセスには脳幹（中脳、橋、延髄）と脊髄が関与する。大脳基底核と小脳は、随意的および自動的プロセスを、それぞれ視床皮質投射および脳幹への直接投射によって調節する。

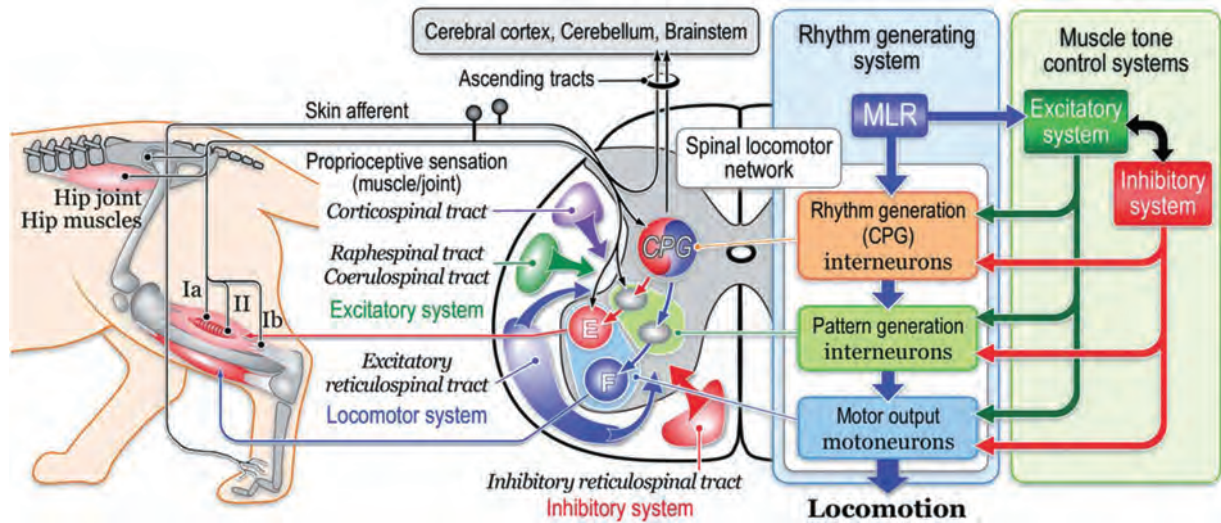


Figure 2 動物における歩行動作調節の脊髄機構。歩行動作のリズムとパターンは脊髄の介在ニューロン回路で生成される。脊髄ニューロンの活動は、皮質脊髄路および脳幹からの下行路により調節される。詳細は本文参照。E = 伸筋運動ニューロン, F = 屈筋運動ニューロン, Ia = Ia 群求心性神経, Ib = Ib 群求心性神経, II = II 群筋求心性神経。

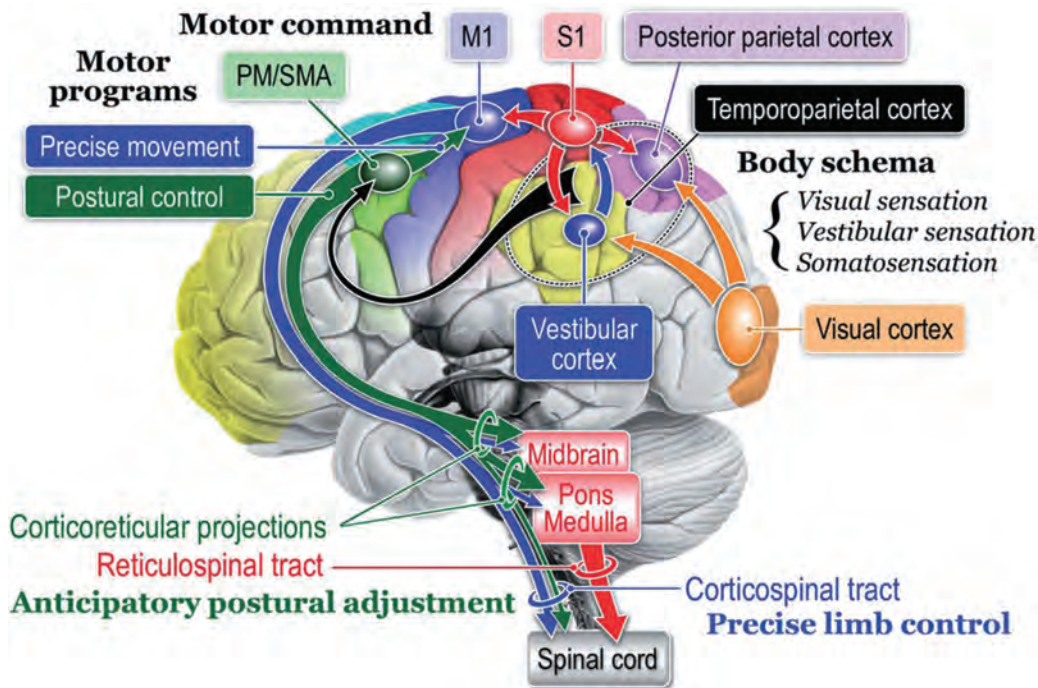


Figure 4 運動の調節に関与する大脳皮質機構。詳細な運動および姿勢制御を可能とする運動プログラムは、前運動野 (premotor area; PM) と補足運動野 (supplementary motor area; SMA) で生成される。これらの領域から皮質網様体投射によって脳幹へと向かう下行性シグナルは、網様体脊髄路の活性化により、意図的、予測的な姿勢調節に関与する。歩行動作中の正確な四肢制御に関する運動命令は、一次運動野 (M1) から生じる皮質脊髄路により伝達される。体性感覚、前庭感覚および視覚情報は皮質の側頭頭頂部および後頭頂部で統合され、身体図式が生成・更新される。この身体情報は PM/SMA に伝えられ、運動プログラムの生成に利用される。S1 = 一次感覚皮質。

画像研究：パーキンソン歩行について何が言えるのか？

Imaging: What Can it Tell Us About Parkinsonian Gait?

Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD,^{*,**,**} and Klaus Jahn, MD

^{*}Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

^{**}Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

^{***}Neurology Service and Geriatric Research, Education, and Clinical Center, VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 11 2013, pp. 1492–1500

神経機能画像検査は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における大脳の歩行調節を検討する際の新たなツールとなっている。まず、血流に関する機能的画像検査により、(前頭)皮質、大脳基底核、脳幹被蓋、小脳を含む、歩行動作の脊髄より頭側のネットワークが同定されている。こうした研究では、PD患者の歩行が認知機能および注意機能に依存的であることも明示されている。また、PDおよび進行性核上性麻痺等のPD関連症候群に伴う歩行障害では、歩行制御に間接的かつ調節的に関与する前頭前皮質-視床下部-大脳脚橋ループに異常があると考えられる。小脳の律動性入力を伴う、一次運動野から脊髄へと向かう直接的および決まり切ったパターンの歩行ループには異常がないと思われるが、これが柔軟性に乏しいパーキンソン歩行パターンに関与する可能性もある。次に、神経伝達物質および蛋白質異常 (proteinopathy) の画像研究により、パーキンソン歩行および姿勢異常の新たな機序が解明されつつある。ドパミン機能画像研究では、パーキンソン病患者が歩行し

たときに、黒質線条系で使用されるのではなく、中脳皮質系で使用されるというエビデンスが示されている。この知見から、以前は自動的に遂行されていた運動課題 (歩行) に際し、注意機能を担う他の脳経路に新たな負荷がかかっている可能性が考えられる。例えば、筆者らのコリン作動性神経に関する予備的な画像研究では、PD患者において新たに前脳領域にコリン作動性脱神経が加わると、歩行速度が有意に低下することが示唆されている。大脳脚橋核とその視床投射のコリン作動性脱神経は、転倒および姿勢反射障害に関連する。また、βアミロイド沈着は、PDの歩行障害に対し、もう一つの非ドパミン作動性機序として関与する可能性がある。これらの知見から、ドパミン補充療法に反応しない歩行障害の発現は、ドパミン欠乏を主体とする病態から、歩行動作の非ドパミン作動性ネットワークを巻き込み、そこに病変を起こす多系統神経変性の病態へと移行したことを意味すると考えられる。

● KEY WORD ● アセチルコリン, アミロイド, 小脳, ドパミン, 歩行, MRI, ネットワーク, SPECT, パーキンソン病, 大脳脚橋核, PET, 進行性核上性麻痺

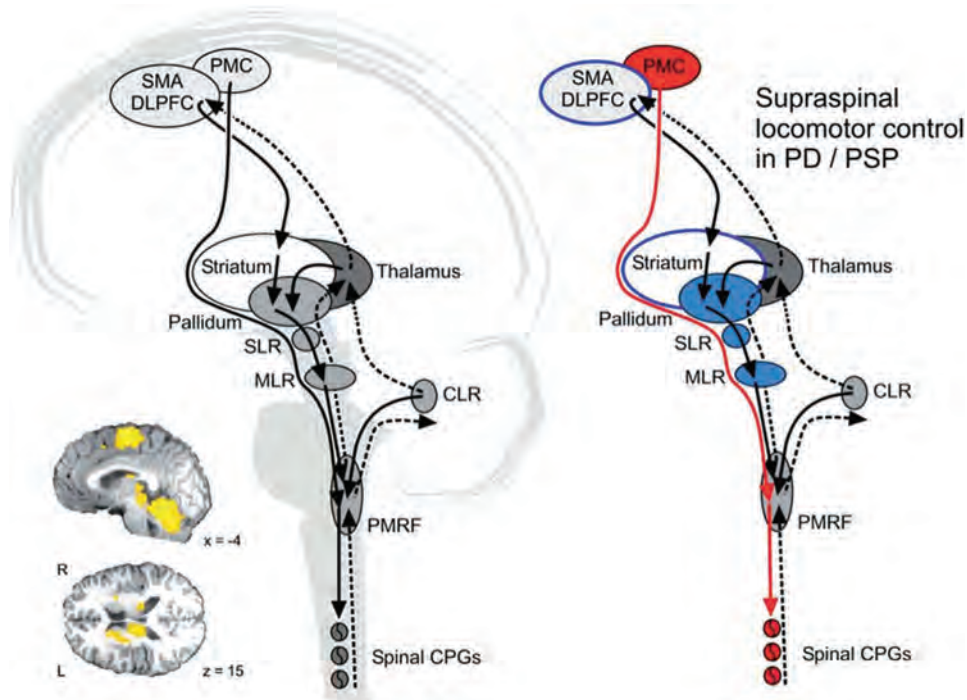


Figure 1 ヒトにおける脊髄より頭側の歩行調節の模式図。(左側) 動物の電気生理学的研究およびヒトの機能的画像検査から推定した健康者の神経ネットワーク。大脳基底核を介して前頭皮質から脳幹の歩行中枢へと向かう間接経路により、外的要件に応じた歩行パターンの調節が可能となる。運動野から脊髄へと向かう直接経路は、歩行動作が妨害されない場合、脳幹中枢を迂回して指令を出せる。両経路とも小脳からのリズム入力は脳幹被蓋部に伝達される。挿入図は、歩行動作を心的イメージした際の血中酸素レベル依存性 (blood oxygen level-dependent; BOLD) シグナル増強部位を示す (Wutte ら¹³ 参照)。(右側) PD 患者にみられる神経ネットワークの変化。直接経路 (赤色で表示) は間接経路の障害を代償するが、環境要件に対して歩行を充分適切に順応させることはできない。PMC = 一次運動野 (primary motor cortex), SMA = 補足運動野 (supplementary motor area), DLPFC = 背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), SLR = 視床下部歩行誘発野 (subthalamic locomotor region), MLR = 中脳歩行誘発野 (mesencephalic locomotor region), CLR = 小脳歩行誘発野 (cerebellar locomotor region), PMRF = 橋延髄網様体 (pontomedullary reticular formation)。[出典: La Fougere ら¹², Jahn ら¹⁶, Zwergal ら²⁴]

※日本語版注釈: Figure 1 の参考文献は下記ご参照ください。

12. la Fougere C, Zwergal A, Rominger A, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage* 2010;50:1589–1598
13. Wutte MG, Glasauer S, Jahn K, Flanagan VL. Moving and being moved: differences in cerebral activation during recollection of whole-body motion. *Behav Brain Res* 2012;227:21–29
16. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Prog Brain Res* 2008;171:353–362
24. Zwergal A, la Fougere C, Lorenzl S, et al. Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2013;80:634–641

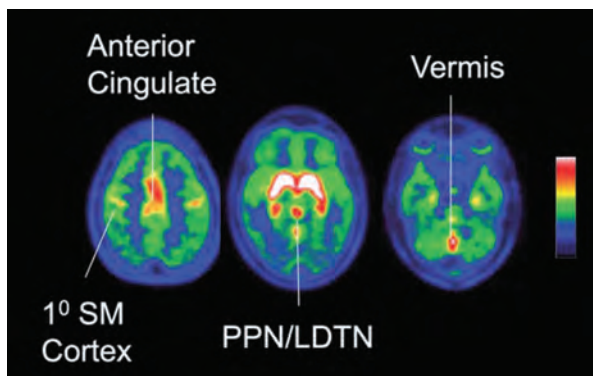


Figure 2 [¹⁸F] fluoroethoxybenzovesamicol リガンドによる小胞アセチルコリントランスポーターの正常な生体分布所見。注意機能および歩行に関連する感覚・運動機能に重要な役割を果たす領域において、顕著な取り込みが認められる。1° SM Cortex = 一次感覚運動野, PPN/LDTN = 大脳脚橋核-背外側被蓋核複合体。

パーキンソン病におけるすくみ足の特徴：突発性現象のモデル

Characterizing Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Models of an Episodic Phenomenon

Alice Nieuwboer, PhD,* and Nir Giladi, MD

*Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium

Movement Disorders, Vol. 28, No. 11 2013, pp. 1509–1519

すくみ足 (freezing of gait; FOG) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる歩行障害であり、日常生活に大きな支障をきたす。FOGを理解するための最も一般的な研究アプローチは、すくみ足を伴う患者と伴わない患者の行動を比較することであり、本稿では最初の目的として、これを方法論的および批判的な観点からレビューした。その結果、従来の多くの研究では、FOGを伴う群/伴わない群が明確に定義されておらず、疾患の重症度やその他の交絡因子も十分に補正されていないことが明らかとなった。これらの問題点により FOG のデータの解釈は困難になっている。2つ目の目的として、突発性現象である FOG の潜在的機序に関する文献を、次の4つのモデルに基づいて要約した。

(1) 閾値モデル：様々な運動障害が積み重なって相互

に強化し合い、運動が途絶するレベルに達すると、FOGが生じるとするモデル。(2) 干渉モデル：認知性・辺縁系・運動性の同時入力処理ができず、歩行動作が中断されて FOG が生じるとするモデル。(3) 認知モデル：競合する反応を適切に処理できず、とるべき行動が決断できないために FOG が生じるとするモデル。(4) 分断モデル：あらかじめ用意された運動プログラムとその時意図した運動反応が連動せず、自動的な運動生成が停止することで FOG が生じるとするモデル。これらの理論的前提には依然として不備があり、これらで FOG を完全に説明することはできない。FOG エピソードの出現には、運動および認知機能の低下や、疾患の進行に伴って複雑化するレボドパへの反応も影響すると考えられる。

● KEY WORD ● すくみ足, パーキンソン病, 遂行機能, 歩行

| Models of FOG | Principle | Prediction of FOG-episodes |
|----------------------------|---|--|
| Threshold ⁶³ | Accumulation of motor deficits until threshold is reached and freeze occurs | Increase motor cycle frequency Decrease amplitude Increase coordination complexity |
| Interference ⁷⁵ | Competition for common central processing resources induces breakdown | Increase number concurrent tasks Increase difficulty level tasks Increase load of external input |
| Cognitive ⁸² | Deterioration in processing of response conflict induces block | Increase incongruency level Increase response speed Increase load on executive function |
| Decoupling ⁹⁰ | Decoupling between motor programs and motor response induces block | Increase strength startle stimuli Increase frequency startle stimuli Increase postural load or instability |

Figure 2 FOG の突発性現象に関する4つのモデル

※日本語版注釈：Figure 2の参考文献は onlinelibrary.wiley.com のオンライン版で閲覧可能。

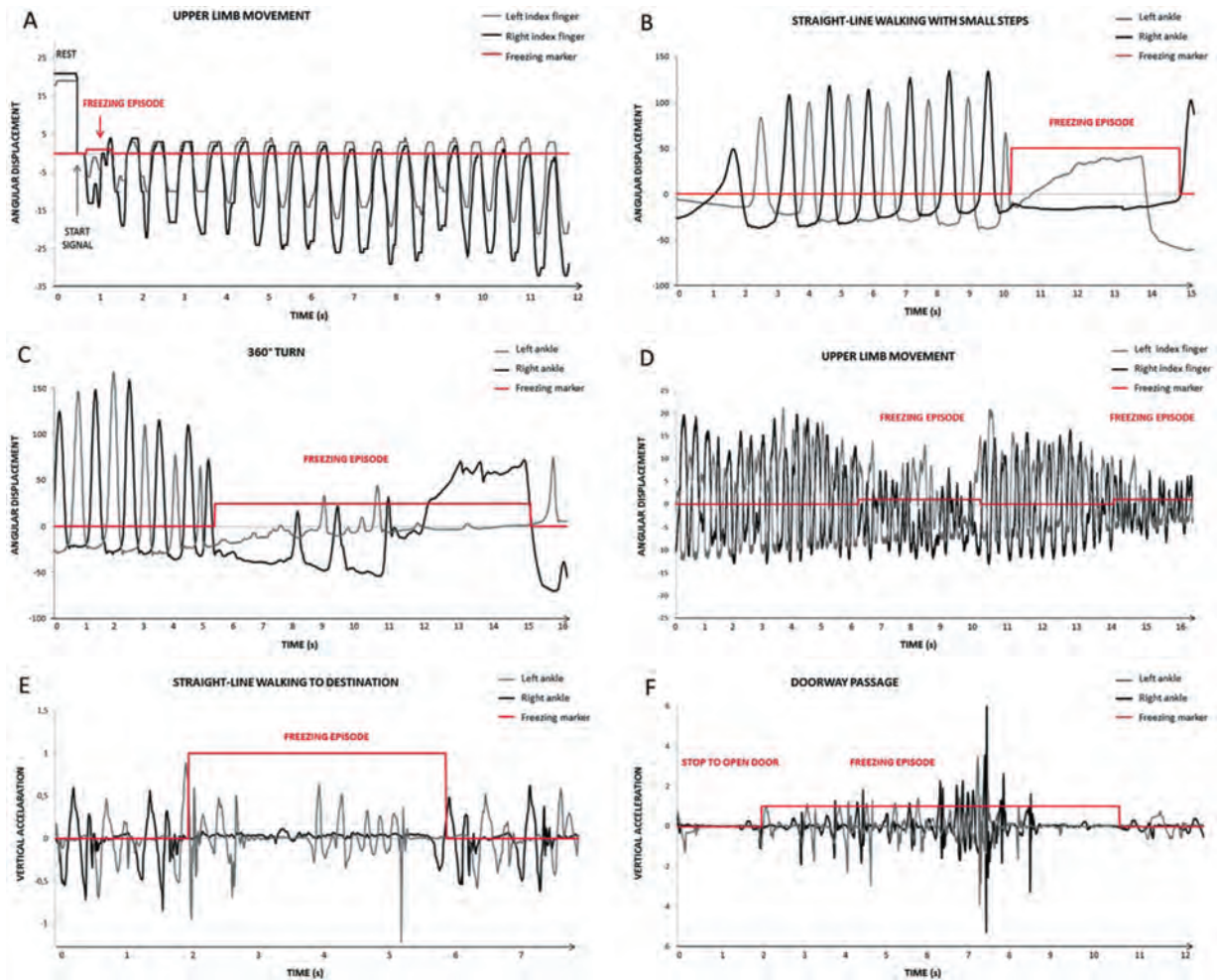


Figure 1 FOGの記録の例。(A)「無動型すくみ現象 (akinetetic freezing)」の一例。両側運動(同相運動)試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の人差し指の角変位を記録した。患者は3テスラのMRI装置に横たわった状態で運動を行い、運動期と安静期を交互に繰り返した。30秒間の試験のうち、最初の12秒間のデータを示す。整形外科用装具の回転軸にシャフトエンコーダを固定し、データを収集した。この装具は人差し指の中指節関節軸に沿って装着した。赤色マーカーは上肢すくみ現象の発現時点を示し、開始シグナルの直後(静止期後に反復運動を始めようとした時点)に認められる(ビデオ記録なし)。(B)「運動型FOG (motor FOG)」の一例。直線歩行試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の足首の角変位を記録した。患者には、障害物のない歩行路を狭い歩幅で歩くよう指示した。10メートルの歩行路に配置したVICONデータ収集システム(Workstation 612; Vicon Motion Systems, Inc., Centennial CO)でデータを収集した。9.5秒後にすくみ現象エピソードが生じ(赤色マーカー)、この間、足首の周期的運動は完全に消失している(ビデオ1参照*)。(C)「運動型FOG (motor FOG)」の一例。歩行および360°回転の試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の足首の角変位を記録した。ここでも10メートルの歩行路に配置したVICONシステムでデータを収集した。患者は3秒後に左側に曲がり始め、歩幅の小さい足踏み運動となった。さらに数秒後、すくみ現象エピソードが生じ(赤色マーカー)、足首の律動的な動きが明らかに失われている。大きな歩幅も間欠的に認められるが、実際に歩行可能となったのは10秒後である(ビデオ2参照*)。(D)「運動型すくみ現象 (motor freezing)」の一例。両側運動(逆相運動)試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の人差し指の角変位を記録した。患者は座位で運動した。30秒間の試験のうち、最後の16秒間のデータを示す。人差し指の回転軸に装着した角度エンコーダでデータを収集した。赤色マーカーは2回の上肢すくみ現象エピソードを示し、異常に小さい動作が急速かつ不規則な頻度で認められた(ビデオ記録なし)。(E)「誘発型FOG (triggered FOG)」の一例。椅子に向かう直線歩行試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の足首における垂直方向の加速度を記録した。左右の足首一膝関節間に装着した加速度計でデータを収集した。バランスを崩した後、すくみ現象エピソードに至っている(赤色マーカー)。患者は2秒間すくみ現象に抵抗しようと試みたが、その後、両側で完全なすくみ現象が認められる。患者は約2秒間、すくみ現象からの離脱を試みている。試験開始後5.8秒の時点で、右下肢の歩幅が大きくなり、正常な歩行が再開されている(ビデオ3参照*)。ビデオと図は同期していない)。(F)「誘発型FOG (triggered FOG)」の一例。椅子に向かう直線歩行試験を行い、右(黒色線)および左(灰色線)の足首における垂直方向の加速度を記録した。左右の足首一膝関節間に装着した加速度計でデータを収集した。トレイを持ちながらドアを開けて通過した後、すくみ現象エピソードが生じている(赤色マーカー)。歩行を続行しようとすると、すくみ現象は増強し、転倒しそうになった(ビデオ4参照*)。ビデオと図は同期していない)。

※日本語版注釈：ビデオ動画は onlinelibrary.wiley.com のオンライン版で視聴可能。

パーキンソン病における病的賭博：経済的意思決定時における視床下核の電位振動現象（oscillation）

Pathological Gambling in Parkinson's Disease: Subthalamic Oscillations During Economics Decisions

Manuela Rosa, MS,* Manuela Fumagalli, PsyD, Gaia Giannicola, MS, Sara Marceglia, MS, PhD, Claudio Lucchiari, PsyD, PhD, Domenico Servello, MD, Angelo Franzini, MD, Claudio Pacchetti, MD, Luigi Romito, MD, PhD, Alberto Albanese, MD, Mauro Porta, MD, Gabriella Pravettoni, PsyD, PhD, and Alberto Priori, MD, PhD

*Centro Clinico per la Neurostimolazione, le Neurotecnologie ed i Disturbi del Movimento, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

Movement Disorders, Vol. 28, No. 12 2013, pp. 1644–1652

病的賭博は、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者の最大8%に認められる。病的賭博の病態生理は依然として不明であるが、大脳基底核回路の機能障害を示唆する知見がいくつか得られている。本研究では、病的賭博における視床下核の役割を明らかにするため、経済的意思決定時の視床下核の活動を検討した。病的賭博を伴うPD患者（8例）および病的賭博を伴わないPD患者（9例）を対象に、葛藤下（リスクを伴う課題）および非葛藤下の経済的意思決定課題を実施し、深部脳刺激用電極で視床下核の局所フィールド電位を記録し解析した。すべてのPD患者で、経済的意思決定時、視床下核の低周波数（2～12 Hz）の活動が亢進していた。病的賭博を伴わないPD患者では、葛藤下と非葛藤下の課題で低周波数の電位振動現象（oscillation）パターンが同様であっ

たのに対し、病的賭博を伴うPD患者では、非葛藤下よりも葛藤下の課題で低周波数の活動が有意に亢進していた。病的賭博を伴うPD患者に認められた低周波数の電位振動現象（oscillation）の特異的なパターンは、意思決定の際に高リスクの選択を行うという視床下核の機能障害を反映している可能性がある。PD患者が経済的意思決定課題の刺激を処理する際には、視床下核の低周波数帯域の活動が亢進する。こうした課題に伴う変化から、経済的意思決定過程を司る認知-感情系に視床下核が含まれることが示唆される。病的賭博を伴うPD患者の葛藤下の意思決定時に特異的な視床下核ニューロン活動が認められたことから、行動戦略および病的賭博の病態生理に視床下核が関与するとの考え方が支持される。

● KEY WORD ● 意思決定, 局所フィールド電位, パーキンソン病, 病的賭博, 視床下核

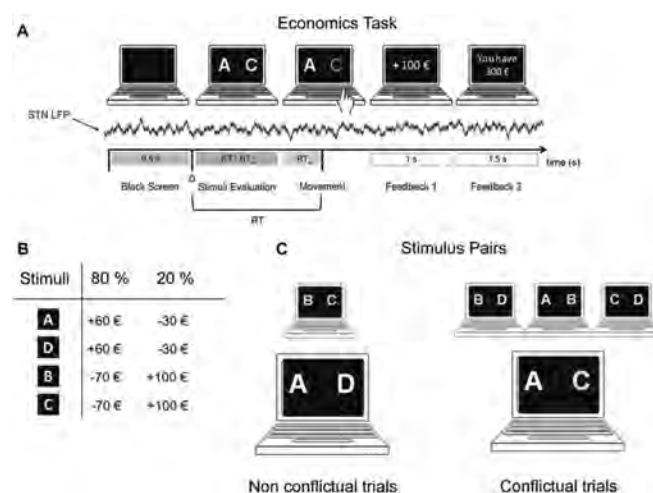


Figure 1 試験プロトコールと経済的意思決定課題。(A) 経済的意思決定課題の実施中、視床下核（subthalamic nucleus; STN）の局所フィールド電位（local field potentials; LFP）を記録した。解析のため、各試験時に3つの相を設定した。「黒色スクリーン」相は、刺激となる文字ペア表示前の0.8秒間である。「動作」相は、キーを押す動作に要した平均反応時間（RT_m）である（オンライン版の Supporting Information 参照）。「刺激評価」相は、経済的意思決定課題に要した反応時間（RT）であり、解析では「動作」相の時間を除外している（RT - RT_m）。この例では、患者は文字Cを選択している。(B) 金銭的フィードバックと各刺激による金銭獲得/損失確率。文字AおよびDはリスクの低い選択肢、文字BおよびCはリスクの高い選択肢である。(C) 非葛藤下および葛藤下の経済的意思決定課題。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]

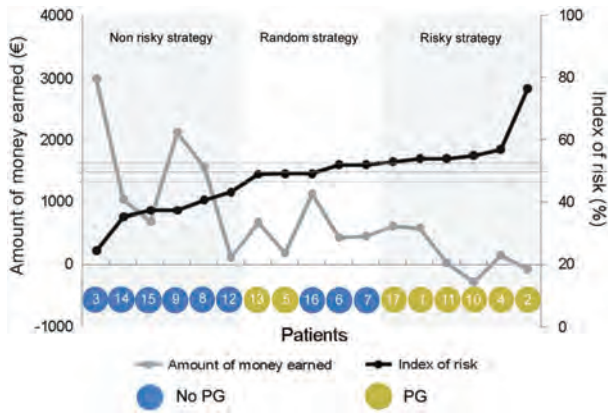


Figure 2 病的賭博 (PG) を伴うまたは伴わない PD 患者 (17 例) の行動結果をリスク指数と総獲得金額で示す。水平線はリスク指数の範囲 ($50\% \pm 3\%$) を示し、リスク指数がこの範囲内の患者は、ランダムに選択する戦略を採用した。リスクをとらない戦略を採用した患者は左側の灰色領域、リスクをとる戦略を採用した患者は右側の灰色領域に示した。左側の灰色領域には PG を伴わない患者 6 例、右側の灰色領域には PG を伴う患者 6 例が認められる。

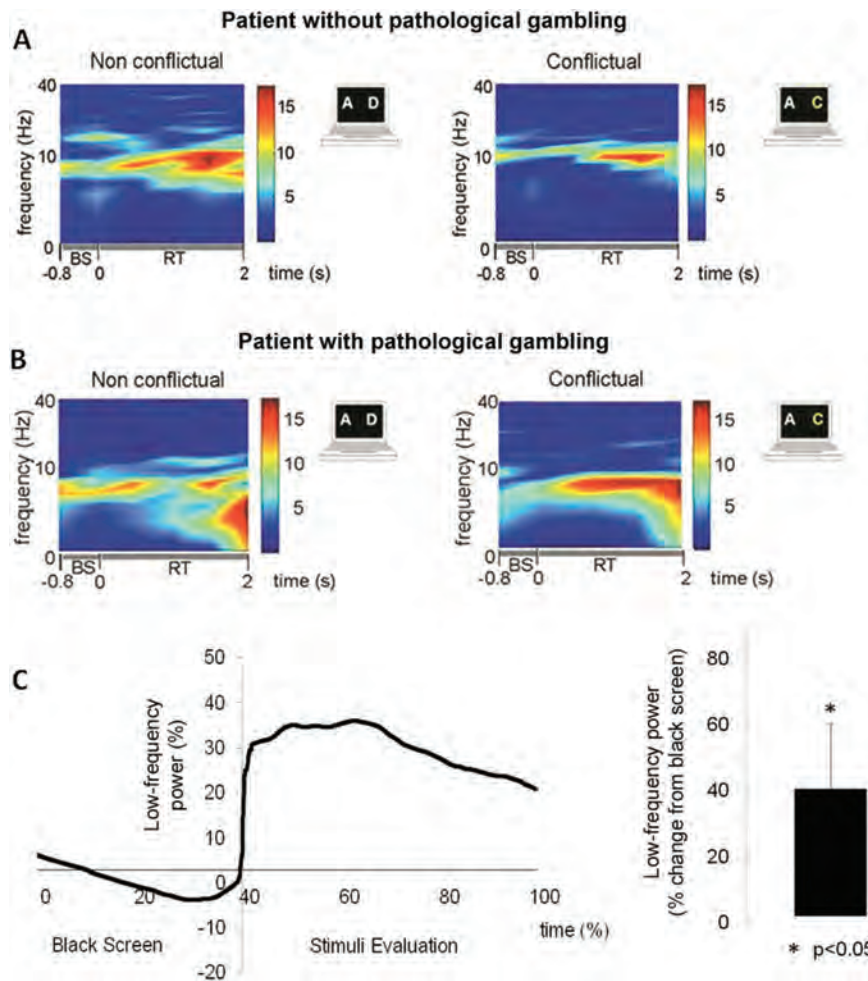


Figure 3 経済的課題実施時における低周波数帯域パワーの変動。(A) 病的賭博 (PG) を伴わない患者 1 例の視床下核 (STN) における代表的な平均局所フィールド電位 (LFP) パワーの時間-周波数プロット。非葛藤下 ($n = 30$) および葛藤下 ($n = 60$) の課題条件について示す。非葛藤下および葛藤下の課題に関し、刺激の文字ペア表示前 0.8 秒 [「黒色スクリーン」(BS) 相] と平均反応時間 (RT) における LFP の変化を示す。(B) PG を伴う患者 1 例の STN における代表的な平均 LFP パワーの時間-周波数プロット。非葛藤下 ($n = 30$) および葛藤下 ($n = 60$) の課題について示す。プロットは A と同様に示している。(C) 左側のグラフは、PG を伴うまたは伴わない全 PD 患者の全課題条件における、BS 相と刺激評価相の低周波数帯域パワー変動の総平均 ($n = 34$) を示す。低周波数帯域パワーの変動は BS 相からの変化率で示し、刺激の文字ペア表示前の 0.8 秒 (BS 相) と、「最終反応時間 (RT) - 動作のための平均 RT ($RT - RT_m$)」(刺激評価相) について推定している。表示の都合上、時間は割合 (%) で示す (Fumagalli ら, 2011⁵)。右側のヒストグラムは、刺激評価相における低周波数帯域パワー変動の平均。エラーバーは推定平均値の 95% 信頼区間。全 PD 患者において経済的意思決定時、STN で低周波数帯域の LFP の同期が生じた。

※日本語版注釈：Figure 3 の参考文献は下記ご参照ください。

5. Fumagalli M, Giannicola G, Rosa M, et al. Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. Soc Neurosci 2011;6:243-256

メタボロミクス解析で特定された3-ヒドロキシキヌレニン およびその他のパーキンソン病バイオマーカー

3-Hydroxykynurenine and Other Parkinson's Disease Biomarkers Discovered by Metabolomic Analysis

Peter A. LeWitt, MD, MMedSc,*** Jia Li, PhD, Mei Lu, PhD, Thomas G. Beach, MD, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Lining Guo, PhD, and the Arizona Parkinson's Disease Consortium

*Department of Neurology, Henry Ford Hospital, West Bloomfield, Michigan, USA

**School of Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 12 2013, pp. 1653–1660

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の治療研究を推進し、その発症機序を理解するにはバイオマーカーが必要と考えられる。メタボロミクス解析は何百もの小分子量化合物を同時に測定する手法であり、個々の化合物や代謝経路の疾患特異的变化を詳細に把握できる。我々は、PD のバイオマーカーについて標的を絞らずに探索するなかで、PD 患者の脳脊髄液では興奮性毒素 3-ヒドロキシキヌレニンの産生が上昇し、抗酸化物質グルタチオン濃度が低下しているとの仮説を立てて検討した。病理学的に診断が確定した PD 患者 48 例、および年齢が同等の対照患者 57 例を対象に、死後 4 時間以内の脳脊髄液を採取した。解析には超高速液体クロマトグラフィー質量分析およびガスクロマトグラフィー質量分析を用いた。生体化学物質濃度の倍率変化 (fold-change) を単変量解析で評価した。誤った結果を排除するため、偽発見率 (false-discovery rate) を算出した。Welch の t 検定で化合物を選択し、サポートベクターマシン

(Support Vector Machine) の手法でデータをモデル化した。分類精度は交差検証法で評価した。構造が特定された生体化合物 243 種類のうち、19 の化合物により、偽発見率 20% で PD 患者と対照患者を鑑別できた。PD 患者では、3-ヒドロキシキヌレニンの平均濃度は 1/3 上昇し、酸化型グルタチオンは 40% 低下していた (それぞれ $p < 0.01$)。PD 患者と対照患者の鑑別が可能であった 19 の化合物のうち、4 つは N-アセチル化アミノ酸であり、N-アセチル化活性の全般的な変化が示唆された。サポートベクターマシンの分類モデルによる群間の鑑別精度は、学習データで感度 83%、特異度 91%、交差検証で感度 65%、特異度 79% であった。本研究では初めて PD 患者の脳脊髄液でメタボロミクス解析を実施し、いくつかの新規バイオマーカーが発見された。本研究は、疾患特異的な生化学的指標の評価における新たな方向性を示している。今回の所見から、PD の発症機序における興奮毒性および酸化的ストレスの関与が示唆される。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 脳脊髄液, メタボロミクス, バイオマーカー

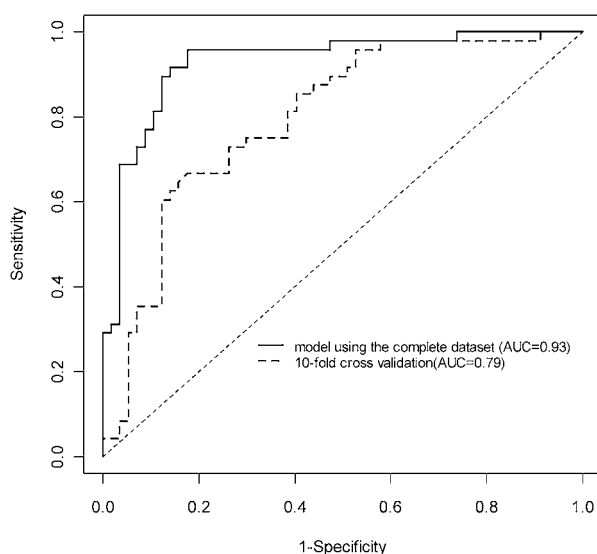


Figure 3 完全データセットおよび交差検証による分類モデルの受信者動作特性 (ROC) 曲線。実線は、完全データセットによる 19 化合物のサポートベクターマシンモデルの ROC 曲線。点線は、データを 10 分割した交差検証による分類モデルの ROC 曲線。交差検証により、19 化合物のサポートベクターマシンモデルに基づき、バイアスのない推定分類精度が得られる。推定 AUC は 0.79。AUC = 受信者動作特性曲線下面積。

Table 1 PD患者群と対照群のメタボロミクス解析結果の比較。倍率変化 (fold-change) と *p* 値を示す。

| Biochemical (or ratio) | Fold change (ratio of PD: control values) | <i>P</i> | <i>q</i> |
|--|---|----------|----------|
| N-Acetyl-β-alanine | 0.72 | 2.67E-06 | 0.000258 |
| N-Acetylhistidine | 0.52 | 2.07E-06 | 0.000258 |
| Succinylcarnitine | 0.75 | .000781 | 0.040295 |
| Trimethylglycine (betaine) | 0.68 | .001473 | 0.056846 |
| 4-Acetamidobutanoate | 0.82 | .002027 | 0.0652 |
| Pipecolate | 0.73 | .00302 | 0.083271 |
| 1,5-Anhydroglucitol | 1.53 | .0052 | 0.083583 |
| Glucose | 0.65 | .004888 | 0.083583 |
| Oxidized glutathione (GSSG) | 0.60 | .005124 | 0.083583 |
| Inosine | 0.77 | .003568 | 0.083583 |
| N-acetylserine | 0.81 | .005275 | 0.083583 |
| N-formylmethionine | 0.81 | .00563 | 0.083583 |
| Cyclo-(leucine-proline) | 0.78 | .006258 | 0.085898 |
| N-acetylglycine | 1.57 | .006676 | 0.085898 |
| 3-Hydroxykynurenine | 1.33 | .008671 | 0.104594 |
| Corticosterone | 0.72 | .009262 | 0.105154 |
| Sebacate (decanedioate) | 1.15 | .011183 | 0.119909 |
| Uridine | 0.87 | .012419 | 0.126152 |
| 5,6-Dihydrothymine | 0.76 | .014891 | 0.143698 |
| Ratio of 3-hydroxykynurenine and kynurenic acid concentrations | 1.64 | .000835 | 0.040295 |

19種類の代謝物と「3-ヒドロキシキノレン:キノレン酸濃度比」それぞれにより、2標本 *t* 検定および偽発見率²⁴ < 0.2で2群を鑑別できた。*q* 値は *p* 値の偽発見率に近似し、当該検定が統計学的に有意と判断できる最小の偽発見率を示している。このデータは Figure 2にも示す。

※日本語版注釈：Table 1の参考文献は下記ご参照ください。

24. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995;57:289-300

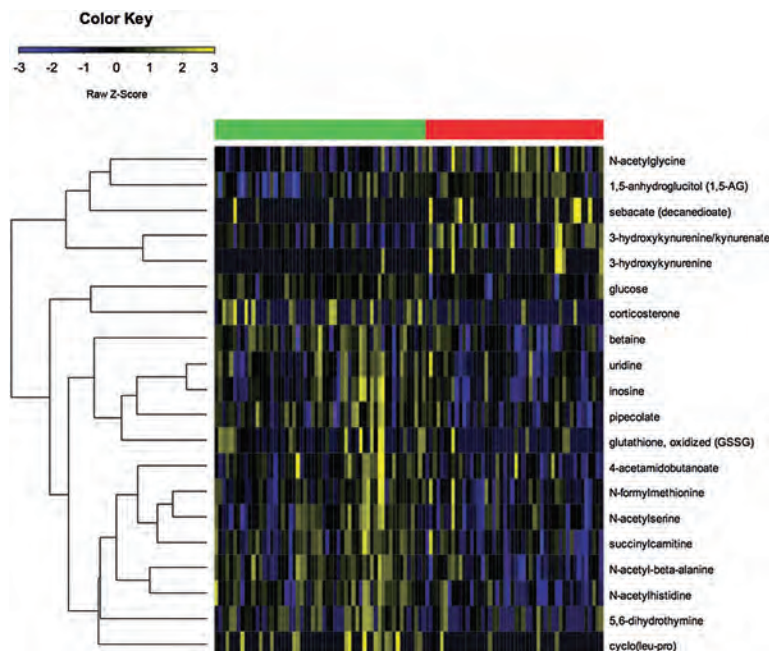


Figure 2 PD患者と対照患者の鑑別に関する脳脊髄液中化合物のメタボロミクス解析のヒートマップ (偽発見率 < 0.2)。各行は19種類の化合物、各列はPD患者48例および対照患者57例の標本を示す。ヒートマップの各セルの色は標準化した発現量を反映しており、発現の最大値は黄色、最小値は青色で示す。図の左側に山型の線で示すように、関連性の高い化合物(行)が隣り合うように配置している。列にある105の標本は、対照群(左側、緑色バー)とPD患者群(右側、赤色バー)に分けて示している。

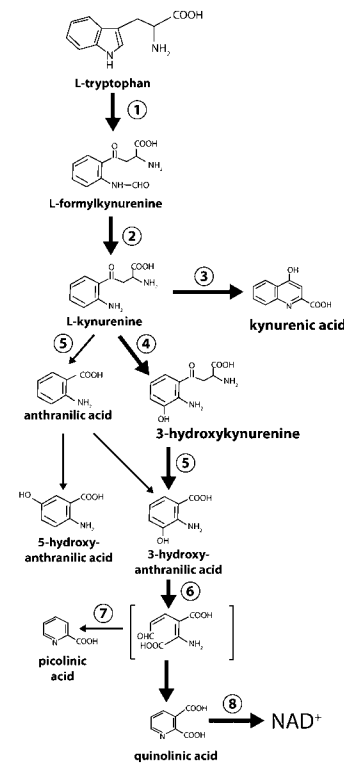


Figure 1 トリプトファン異化経路の主要ステップ。キノレン酸と3-ヒドロキシキノレンの生成。各代謝段階の酵素(数字で表示): ①インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ-1および-2, トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ, ②ホルムアミダーゼ, ③L-キノレニントランスアミナーゼ (I~IV), ④L-キノレニンモノオキシゲナーゼ, ⑤キノレニナーゼ, ⑥3-ヒドロキシアントランイル酸3,4-ジオキシゲナーゼ, ⑦2-アミノ-3-カルボキシムコン酸-6-セミアルデヒドデカルボキシラーゼ, ⑧キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ。NAD⁺ = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド。

パーキンソン病における発語の感覚運動適応

Sensorimotor Adaptation of Speech in Parkinson's Disease

Fatemeh Mollaei, BA,** Douglas M. Shiller, PhD, and Vincent L. Gracco, PhD

*Centre for Research on Brain, Language and Music, Montreal, Quebec, Canada

**School of Communication Sciences and Disorders, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Movement Disorders, Vol. 28, No. 12 2013, pp. 1668–1674

大脳基底核は、様々な行動に関する運動プランの構築に関与する。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、大脳基底核の機能障害による病態の1つである。大脳基底核が障害されると、感覚運動統合および新しい運動系列の獲得が困難となり、結果として運動学習に影響が及ぶ。PD患者の感覚運動統合および感覚運動適応に関するこれまでの研究では、視覚および力場の変化に対する四肢運動の適応が検討されてきた。本研究では、PD患者を対象に感覚運動適応試験を行い、一定かつ予測可能な聴覚フィードバックに対する発語の運動適応能力を検討した。この試験において被験者は、変化する聴覚フィー

ドバックを聞きながら発語した。試験の結果、フィードバック音声の舌位置に一致した発語の変化が認められた。こうした適応の程度は、運動症状の重症度と関連していた。PD患者では、聴覚フィードバックの変化に対する感覚運動適応が認められたものの、適応の程度は、年齢をマッチさせた健常対照被験者よりも低かった。聴覚フィードバックの変化に対する適応能力の低下は、発語に関する感覚運動系の学習 (gain) 抑制と一致する所見である。以前の研究では、PD患者における視覚フィードバック変化に対する四肢運動の適応の低下が報告されており、本試験でもこれと一致する結果が得られた。

● KEY WORD ● 感覚運動適応, 発語, パーキンソン病, 発語運動学習, 聴覚フィードバック

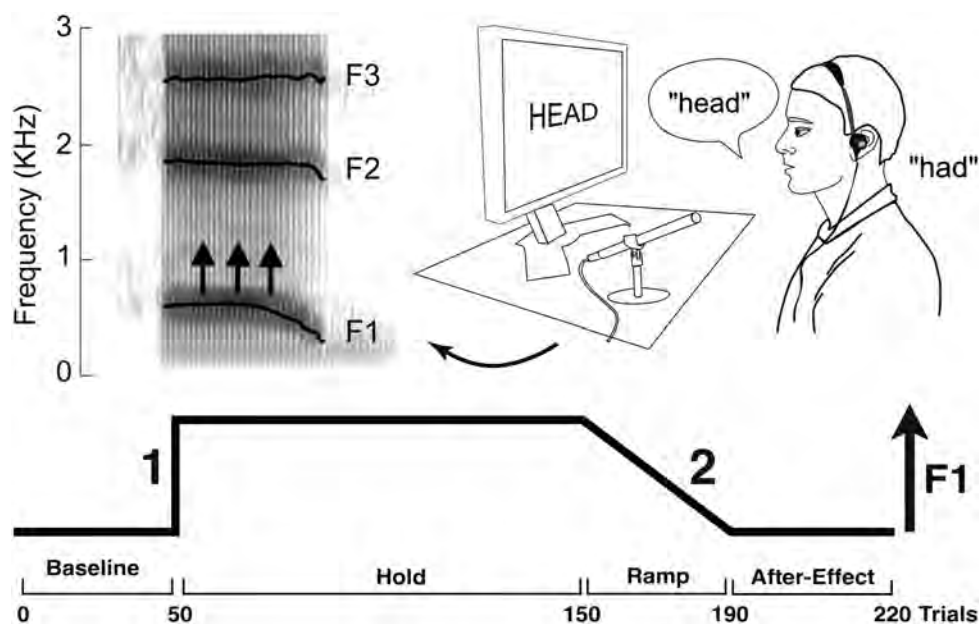


Figure 1 上段：試験手順および聴覚フィードバック操作。下段：被験者は、試験開始時のBaseline相において、未変化の聴覚フィードバックを聞きながらコンピュータ画面の単語を読み上げた(50回)。Hold相では、突然フィードバックを変化させ、被験者はこれを聞きながら100回発語した。続くRamp相では、聴覚フィードバックを徐々に元に戻し(40回)、After-Effect相では、正常な聴覚フィードバック下でさらに30回発語した。フィードバック操作では、各被験者の聴覚フィードバックとして第1フォルムラント(F1)周波数を上昇させたが、これは口腔内における舌の高さと逆相関する。

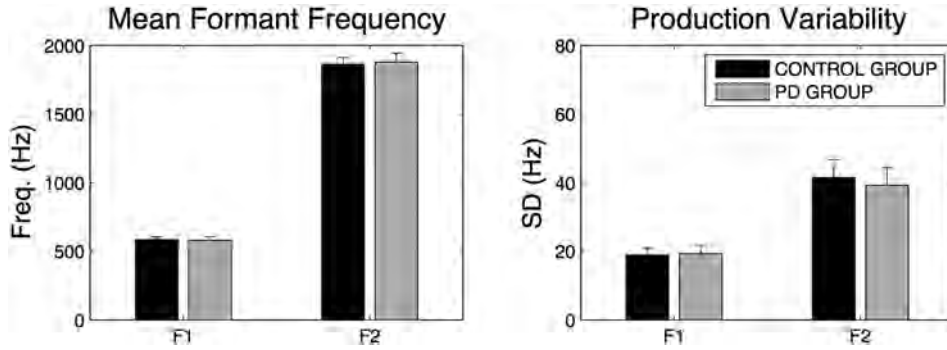


Figure 2 検討した母音 /ε/ の Baseline 相の発声における第 1 フォルマント (F1) と第 2 フォルマント (F2) 周波数の平均値 (左側) および標準偏差 (右側)。単位はヘルツ。パーキンソン病 (PD) 群および対照群について示す。SD = 標準偏差

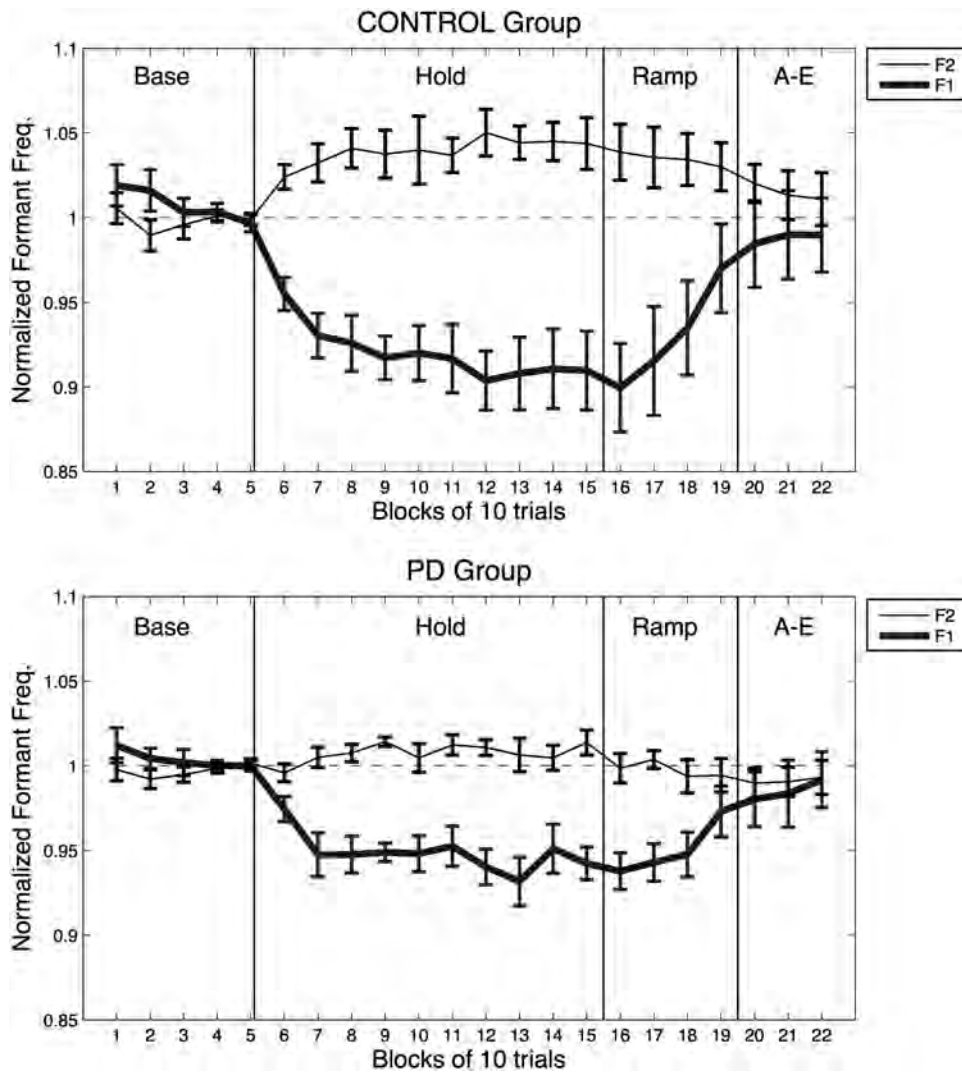


Figure 3 発語適応試験で検討した単語の母音における音響特性 (第 1 フォルマント (F1) と第 2 フォルマント (F2)) の変化。発語 10 回を 1 ブロックとして示す。ブロック 6 の冒頭にフィードバックを変化させ、Hold 相では最大のフィードバック変化の下で 100 回 (10 ブロック) 実施した。さらに Ramp 相ではフィードバックを徐々に元に戻し、After-Effect (A-E) 相では未変化のフィードバックに完全に戻している。Freq. = 周波数

ロチゴチン-ポリオキサゾリン複合体製剤 SER-214 はパーキンソン病に対して著明かつ持続的に有効

Rotigotine Polyoxazoline Conjugate SER-214 Provides Robust and Sustained Antiparkinsonian Benefit

Karen L. Eskow Jaunarajs, PhD,* David G. Standaert, MD, PhD, Tacey X. Viegas, PhD, Michael D. Bentley, PhD, Zhihao Fang, MS, Bekir Dizman, PhD, Kunsang Yoon, PhD, Rebecca Weimer, BS, Paula Ravenscroft, PhD, Tom H. Johnston, PhD, Michael P. Hill, PhD, Jonathan M. Brotchie, PhD, and Randall W. Moreadith, MD, PhD

*Center for Neurodegeneration and Experimental Therapeutics, Department of Neurology, University of Alabama-Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 12 2013, pp. 1675–1682

レボドパやドパミン (dopamine; DA) 受容体アゴニストといった現在利用可能なドパミン作動性薬剤は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状を著しく改善するものの、「wearing-off」現象やジスキネジアといった重大な運動合併症を引き起こすことも少なくない。こうした合併症の原因は、これらの薬剤による間欠的なドパミン作動性刺激にあると考えられている。ポリオキサゾリン (polyoxazoline; POZ) ポリマーとの複合体製剤を利用してドパミン作動性薬剤を連続的に送達することで、運動症状が改善し、副作用の発現も避けられる可能性がある。本研究の目的は、米国食品医薬品局 (FDA) 既承認の DA アゴニストであるロチゴチンと POZ の複合体製剤について、*in vitro* および *in vivo* の薬物動態を明らかにし、確立された PD ラットモデルで効果を評価することである。いくつかのロチゴチン-POZ 複合体 (「速放型」: SER-212, 「中間型」: SER-213, 「徐放型」:

SER-214) の放出プロファイルを *in vitro* 加水分解で評価後、正常オス Sprague-Dawley ラットに急性および慢性投与して薬物動態学的プロファイルを検討した。さらに、別のラット群に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を頭蓋内投与して片側 PD とし、POZ-ロチゴチン複合体製剤の急性投与後、シリンダーテストで回転行動と抗 PD 効果を評価した。POZ-ロチゴチン複合体製剤 SER-213 および SER-214 では、複合体でないロチゴチンに比べ、薬物動態の顕著な改善が認められた。また、SER-214 では、ドパミン神経障害ラットにおいて、投与後最長 5 日間持続する抗 PD 効果が認められた。正常ラットに SER-214 を最長 12 週間、週 1 回反復投与したところ、きわめて再現性の高い薬物動態学的プロファイルが認められた。SER-214 による連続的なドパミン作動性刺激は、PD の治療を大きく進歩させる可能性があり、PD 患者に対する週 1 回投与も実現可能と考えられる。

● KEY WORD ● パーキンソン病, ドパミン, ロチゴチン, 6-hydroxydopamine, ラット

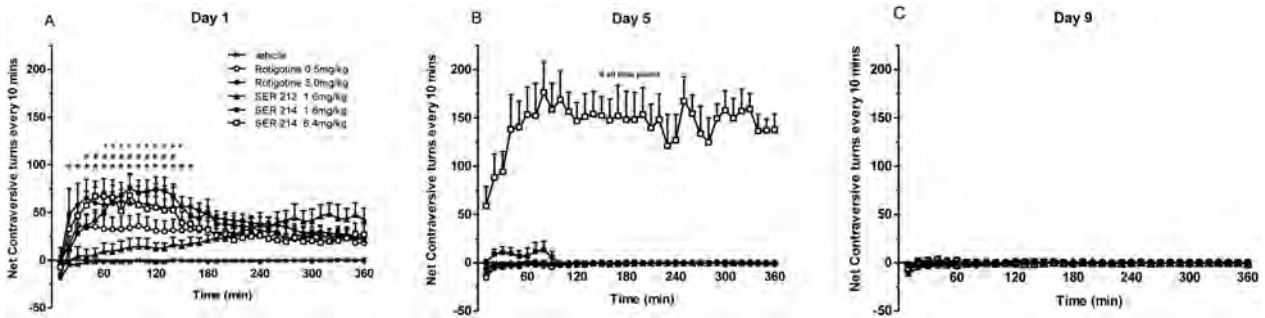


Figure 5 6-OHDA 障害 Sprague-Dawley ラット (オス, 8 匹 / 群) の回転行動のタイムコース。ロチゴチン (0.5 または 3 mg/kg), SER-212 (1.6 mg/kg), または SER-214 (1.6 または 6.4 mg/kg) の単回皮下注射後, (A) 1 日目, (B) 5 日目, (C) 9 日目の結果。6 時間の観察期間にわたり, 6-OHDA 注入側の反対側方向への回転 (contraversive rotation) の正味回数を連続的に計測し, 10 分単位で集計した。データは平均値 ± SEM で示す。* $p < 0.05$, ロチゴチン 3.0 mg/kg と溶媒の比較。+ $p < 0.05$, SER-214 1.6 mg/kg と溶媒の比較。# $p < 0.05$, SER-214 6.4 mg/kg と溶媒の比較。

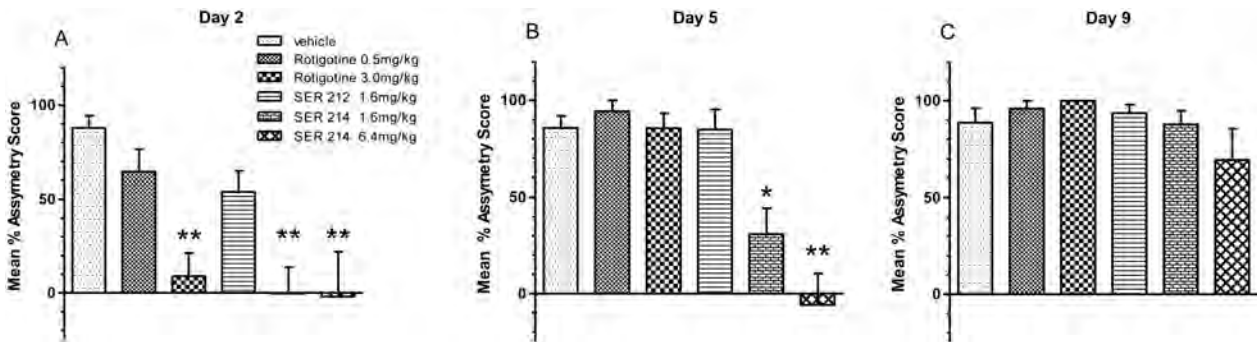


Figure 6 6-OHDA 障害 Sprague-Dawley ラット(オス, 8 匹 / 群)のシリンダーテストにおける左右前肢使用の非対称性。ロチゴチン(0.5 または 3 mg/kg), SER-212 (1.6 mg/kg) または SER-214 (1.6 または 6.4 mg/kg) の単回皮下注射後, (A) 2 日目, (B) 5 日目, (C) 9 日目の結果。各ラットの非対称性スコアを次式で算出した。(6-OHDA 注入側と同側の前肢の使用割合+両側前肢の使用割合)−(6-OHDA 注入側と対側の前肢の使用割合+両側前肢の使用割合) / (6-OHDA 注入側と同側の前肢の使用割合+両側前肢の使用割合) + (6-OHDA 注入側と対側の前肢の使用割合+両側前肢の使用割合)。バーは非対称性スコアの平均値 ± SEM。* $p < 0.01$, 溶媒との比較, ** $p < 0.001$, 溶媒との比較 (一元配置 ANOVA, Dunnett の多重比較検定)。

パーキンソン病・非定型パーキンソニズム・本態性振戦の拡散テンソル画像

Diffusion Tensor Imaging of Parkinson's Disease, Atypical Parkinsonism, and Essential Tremor

Janey Prodoehl, PhD,* Hong Li, PhD, Peggy J. Planetta, PhD, Christopher G. Goetz, MD, Kathleen M. Shannon, MD, Ruth Tangonan, Cynthia L. Comella, MD, Tanya Simuni, MD, Xiaohong Joe Zhou, PhD, Sue Leurgans, PhD, Daniel M. Corcos, PhD, and David E. Vaillancourt, PhD

*Physical Therapy Program, Midwestern University, Downers Grove, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 13 2013, pp. 1816–1822

拡散テンソル画像検査では、複数の脳領域を同時に非侵襲的に評価でき、運動障害の特徴把握に有用であると考えられる。本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、パーキンソン型多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、本態性振戦の患者および健常対照被験者を対象として、大脳基底核および小脳の複数領域を標的とした画像検査法を検討した。被験者 72 例を対象に 3 テスラの拡散テンソル画像検査を実施した。受信者動作特性 (ROC) 解析により各群を直接比較した。感度および特異度は、対照群 対 運動障害群 (感度 92%, 特異度 88%), 対照群 対パーキンソニズム群 (感度 93%, 特異度 91%), PD 群 対非定型パーキンソニズム群 (感度

90%, 特異度 100%), PD 群 対 多系統萎縮症群 (感度 94%, 特異度 100%), PD 群 対 進行性核上性麻痺群 (感度 87%, 特異度 100%), 多系統萎縮症群 対 進行性核上性麻痺群 (感度 90%, 特異度 100%), PD 群 対 本態性振戦群 (感度 92%, 特異度 87%) について算出した。それぞれの比較で脳の標的部位は異なったが、様々な鑑別を通じて最もよく選択された脳領域は黒質、被殻、尾状核、中小脳脚であった。今回の結果から、大脳基底核および小脳の拡散テンソル画像により、PD、非定型パーキンソニズム、本態性振戦の患者を正確に鑑別診断でき、対照被験者とも明確に鑑別可能であることが明らかとなった。

● KEY WORD ● DTI, パーキンソニズム, 本態性振戦, 大脳基底核, 小脳

Table 1 被験者の背景

| | PD (n = 15) | MSAp (n = 14) | PSP (n = 12) | ET (n = 14) | Control (n = 17) | P value |
|--|----------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------------|
| Age (y), mean (SD) | 62.7 (7.7) | 64.3 (8.9) | 70.7 (5.6) | 61.6 (11.0) | 62.9 (9.0) | >.05 ANOVA |
| UPDRS-III, mean (SD) | 30 (8.9) | 39.2 (14.6) | 33.1 (15.5) | na | na | >.05 ANOVA |
| Female sex, total (%) | 2 (13%) | 6 (43%) | 7 (58%) | 8 (53%) | 7 (41%) | >.05 Chi-square |
| First reported symptoms (y), mean (SD) | 10.5 (7.3) | 7.4 (4.0) | 10.5 (2.5) | 28.2 (21.0) | na | <.001 ^a ANOVA |

^a有意差あり。

na = 該当せず

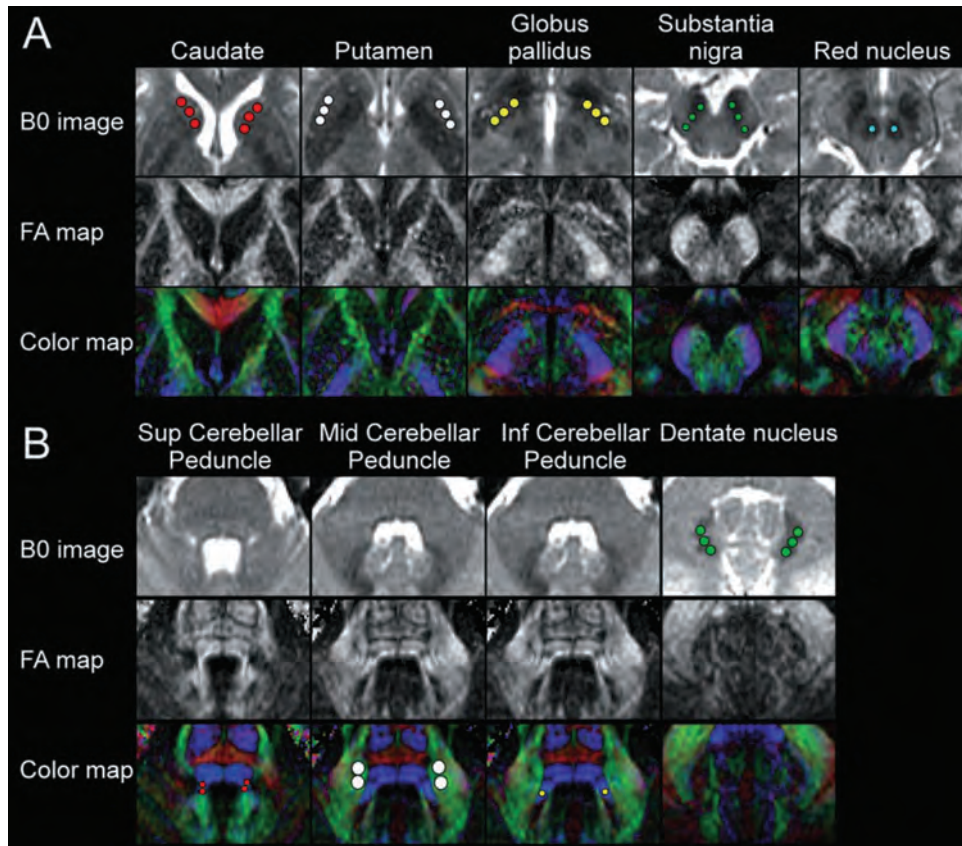


Figure 1 大脳基底核と小脳の関心領域 (ROI)。(A) 拡散テンソル画像解析で得られる 3 種類の画像として、B0 (b = 0) 画像 (T2 強調画像と近似)、拡散異方性比率 (fractional anisotropy; FA) マップ、カラーマップを示す。これらの画像を用い、尾状核 (赤色の円)、被殻 (白色の円)、淡蒼球 (黄色の円)、黒質 (緑色の円)、赤核 (青色の円) の ROI を描出した。各構造が視認できる場合は常に画像上に ROI を設定した。4 種類の拡散テンソル画像測定値はいずれも各 ROI から抽出した。(B) A と同じ画像タイプとして、B0 画像、FA マップ、カラーマップを示す。上小脳脚 (赤色の円)、中小脳脚 (白色の円)、下小脳脚 (黄色の円)、歯状核 (緑色の円) の ROI を示す。各小脳脚の ROI はカラーマップ上に描出されたが、歯状核の ROI は B0 画像上に描出されている。

| Group analysis | AUC | Sen | Spec | Caudate | Putamen | GP | SN | RN | SCP | MCP | ICP | Dentate |
|----------------------------|------|-----|------|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Control vs. ET/PD/MSAp/PSP | 0.98 | 92% | 88% | FA ₂ | | RD ₂ | FA ₁ FA ₃ | LD ₁ | | RD ₁ | RD ₁ | |
| Control vs. PD/MSAp/PSP | 0.99 | 93% | 91% | | FA ₃ | RD ₂ LD ₃ | RD ₃ | MD ₁ | | RD ₂ | | |
| PD vs. MSAp/PSP | 0.99 | 90% | 100% | | LD ₁ LD ₃ | | FA ₃ | | | | | MD ₁ |
| PD vs. MSAp | 0.99 | 94% | 100% | | | | FA ₃ | | RD ₂ | RD ₁ | | |
| PD vs. PSP | 0.96 | 87% | 100% | | LD ₁ | | FA ₃ | | | | | |
| MSAp vs. PSP | 0.97 | 90% | 100% | FA ₃ | | | | | | RD ₂ | | |
| PD vs. ET | 0.96 | 92% | 87% | FA ₃ | | | FA ₃ | | | | | |

Figure 2 ロジスティック回帰分析および受信者動作特性 (ROC) 解析の結果。本研究の主要評価項目は曲線下面積 (AUC) であり、各比較について示している。感度 (Sen) と特異度 (Spec) も示す。濃い灰色の表示は、各比較で検討した脳領域。濃い灰色の各ボックス内には、各比較で検討した従属する測定項目を示す。下付き文字は各領域の ROI 番号 (1: 前部, 2: 中部, 3: 後部)。FA = 拡散異方性比率 (fractional anisotropy), RD = 放射拡散係数 (radial diffusivity), LD = 軸方向拡散係数 (longitudinal diffusivity), MD = 平均拡散係数 (mean diffusivity)

シヌクレイノパチーではグリアマーカー YKL-40 が低下している

The Glial Marker YKL-40 Is Decreased in Synucleinopathies

Bob Olsson, PhD,* Radu Constantinescu, MD, Björn Holmberg, MD, PhD, Niels Andreasen, MD, PhD, Kaj Blennow, MD, PhD, and Henrik Zetterberg, MD, PhD

*Department of Psychiatry and Neurochemistry, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Mölndal, Sweden

Movement Disorders, Vol. 28, No. 13 2013, pp. 1882–1885

背景

ミクログリアは中枢神経系に常在する免疫監視細胞であり、アストロサイトは血流、可塑性、神経伝達物質の制御に重要な役割を果たす。本研究の目的は、脳脊髄液および血清中マーカーから推定したアストロサイトとミクログリアの活性化が、シヌクレイノパチー患者、タウオパチー患者、健常対照被験者で異なるか否かを明らかにすることである。

方法

対照被験者 37 例、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 50 例、パーキンソン・プラス症候群〔進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)〕患者 79 例を

対象に、血清および脳脊髄液中のグリア活性化マーカー YKL-40 および可溶性 CD14 を解析した。

結果

脳脊髄液中 YKL-40 濃度は、対照被験者 ($p < 0.05$)、多系統萎縮症患者 ($p < 0.01$)、タウオパチー患者 ($p < 0.0001$) に比べ、PD 患者で有意に低下していた。また、脳脊髄液中 YKL-40 濃度は、タウオパチー患者と比較してシヌクレイノパチー患者において有意に低かった ($p < 0.0001$)。

結論

脳脊髄液中 YKL-40 濃度の低下から、PD およびシヌクレイノパチー患者の脳では、タウオパチー患者および対照被験者に比べ、グリア活性化が低下していることが示唆される。

● KEY WORD ● パーキンソン病, パーキンソン症候群, ミクログリア, アストロサイト, 脳脊髄液, バイオマーカー

Table 1 患者背景

| Characteristic | Mean ± SD | | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Controls | PD | MSA | PSP | CBD |
| Total no. | 37 | 50 | 37 | 32 | 10 |
| Women: No. (%) | 24 (64.9) | 14 (28) | 23 (62.2) | 18 (56.3) | 4 (40) |
| Age, y | 69.2 ± 7.3 | 60.4 ± 9.6 | 64.6 ± 8.8 | 67.9 ± 8.5 | 71.8 ± 6.4 |
| Duration, y | NA | 11.1 ± 7.4 | 5.3 ± 2.6 | 5.0 ± 2.5 | 5.4 ± 2.6 |
| YKL-40, ng/L | | | | | |
| CSF | 176,098 ± 65,895 | 123,715 ± 45,145 | 177,542 ± 56,539 | 209,742 ± 75,097 | 207,272 ± 29,628 |
| Serum | 48,857 ± 32,755 | 43,588 ± 40,438 | 41,352 ± 36,230 | 57,988 ± 46,844 | 49,480 ± 16,775 |
| sCD14, ng/L | | | | | |
| CSF | 104,505 ± 45,027 | 82,976 ± 35,558 | 91,215 ± 32,007 | 105,836 ± 34,204 | 104,481 ± 27,533 |
| Serum | 1,380,956 ± 195,998 | 1,315,427 ± 330,286 | 1,465,342 ± 422,450 | 1,398,863 ± 442,000 | 1,290,118 ± 334,503 |

SD = 標準偏差, PD = パーキンソン病, MSA = 多系統萎縮症, PSP = 進行性核上性麻痺, CBD = 大脳皮質基底核変性症, NA = 該当せず, CSF = 脳脊髄液, sCD14 = 可溶性単球分化抗原 CD14

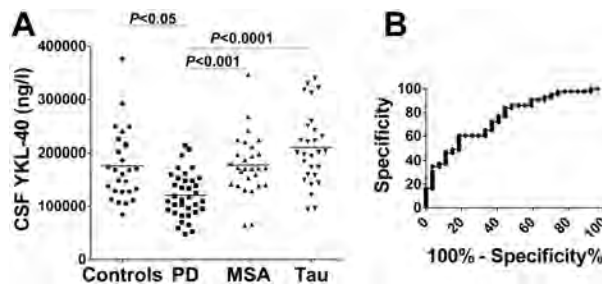


Figure 1 グリアマーカー YKL-40 の脳脊髄液 (CSF) 中濃度と感度および特異度。A : PD 患者, MSA 患者, タウオパチー (すなわち, PSP と CBD) 患者, および対照被験者の YKL-40 濃度。群間差は一般線形モデル (共分散分析) で解析し, 性別と診断を固定変数, 年齢を共変量とした。B : 受信者動作特性 (ROC) 曲線解析。PD 患者および対照被験者間における CSF 中 YKL-40 の感度および特異度を示す。

パーキンソン病患者の路上運転試験不合格の原因となる 運転技能低下およびその他の障害

Driving and Off-Road Impairments Underlying Failure on Road Testing in Parkinson's Disease

Hannes Devos, PhD,**** Wim Vandenberghe, MD, PhD, Mark Tant, PhD, Abiodun E. Akinwuntan, PhD, MPH, Willy De Weerd, PhD, Alice Nieuwboer, PhD, and Ergun Y. Uc, MD

*Department of Rehabilitation Sciences, Katholieke Universiteit (KU) Leuven—University of Leuven, Leuven, Belgium

**National Advanced Driving Simulator, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

***Department of Physical Therapy, Georgia Regents University, Augusta, Georgia, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 14 2013, pp. 1949–1956

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は自動車運転能力に影響を及ぼす。本研究の目的は、PD 患者の路上運転試験不合格の原因となる具体的な運転技能の低下および臨床的特徴に関し、最も重要な要素を明らかにすることである。今回の横断的研究は、運転免許を所持する現役ドライバーの PD 患者 104 例を対象とした。有資格の運転評価専門家が、路上運転の標準化チェックリストを用いて具体的な運転技能を評価し、合格/不合格を包括的に判定した。路上運転以外にも、被験者の背景因子、疾患の特徴、運動機能、視覚、認知機能を評価した。多変量ステップワイズ回帰分析を用い、運転技能およびその他の評価項目について、合格/不合格の結果の最も重要な予測因子を特定した。路上運転評価の結果は 86 例 (65%) が合格、36 例 (35%) が不合格であった。不合格者は、すべての路上運転評価項目で成績が不良であっ

た。年齢と性別で補正したところ、低速における横方向位置の維持、高速での速度適応、左折操作の成績不良により、合格/不合格判定を決定する最良モデルが得られた ($R^2 = 0.56$)。不合格群は、運動機能、視覚、認知機能に関するすべての検査で成績が不良であった。視覚的走査、運動障害の重症度、PD サブタイプ、視力、遂行機能、分配性注意の評価項目は、多変量モデルにおける合格/不合格判定の独立予測因子であった ($R^2 = 0.60$)。本研究の結果、PD 患者の路上運転試験不合格は、特定の運転技能の低下を原因とし、運動機能、視覚、遂行機能、視空間機能の低下に関連することが明らかになった。今回の所見から、PD のドライバーを対象とした多面的リハビリテーションプログラムで標的としうる、特定の運転技能の低下およびその他の障害が示唆される。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 自動車運転, 認知評価, 視力, 姿勢反射障害・歩行障害

Table 5 路上運転の合格/不合格判定に関する運転以外の評価項目の多変量ロジスティック回帰分析

| Variable | Unit increase | Odds ratio | 95% CI | P |
|---------------------------------|---------------|------------|--------------|--------|
| Age ^a | 1 y | 1.168 | 1.034-1.320 | 0.01 |
| Gender, M versus F ^a | | 0.390 | 0.028-5.397 | 0.48 |
| Visual scanning | 1 ms | 1.003 | 1.001-1.005 | 0.002 |
| UPDRS III <i>on</i> | 1 point | 1.168 | 1.053-1.296 | 0.003 |
| Motor subtype | | | | |
| TD vs IND | | 0.113 | 0.001-8.601 | 0.32 |
| PIGD vs IND | | 1.256 | 0.889-1.364 | 0.68 |
| PIGD vs TD | | 24.483 | 2.334-54.895 | 0.0009 |
| Binocular acuity | 1 point | 0.319 | 0.133-0.764 | 0.01 |
| UFOV divided attention | 2.5% | 0.758 | 0.582-0.987 | 0.04 |
| Incompatibility | 1 error | 0.841 | 0.714-0.991 | 0.04 |

^a本モデルでは年齢と性別を強制投入している。

CI = 信頼区間, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), *on* = 薬剤「on」時, TD = 振戦優位型, IND = 不確定, PIGD = 姿勢反射障害・歩行障害, UFOV = 有効視野

Table 2 合格者群と不合格者群の背景因子, 疾患の特徴, 路上運転以外の評価の違い

| Off-road variables | Pass (n = 68) | Fail (n = 36) | P |
|---|------------------------|----------------------|----------------------|
| Demographic and disease characteristics | | | |
| Gender, male, n (%) | 57 (84) | 30 (83) | 0.95 ^a |
| Age, y | 63 (53–69) | 72 (65–75) | <0.0001 ^b |
| Education, y | 14 (11–16) | 12 (11–15) | 0.39 ^b |
| Driving history, y | 41 (32–48) | 46 (41–53) | 0.008 ^b |
| Annual mileage, 1 × 10 ³ km | 10 (7–19) | 8 (5–10) | 0.007 ^b |
| Traffic tickets in last 5 y, n | 0 (0–1) | 0 (0–0) | 0.14 ^b |
| Crashes in last 5 y, n | 0 (0–0) | 0 (0–1) | 0.12 ^b |
| Disease duration, y | 5 (3–9) | 6 (5–10) | 0.03 ^b |
| Hoehn and Yahr <i>on</i> , 5-point scale (↓) | 2 (2–3) | 3 (2–3) | 0.0007 ^b |
| Epworth Sleepiness Scale, 27-point scale (↓) ^c | 5 (4–8) | 5 (3–8) | 0.84 ^b |
| Clinical Dementia Rating, 3-point scale (↓) ^c | 0 (0–0) | 0.50 (0–0.50) | <0.0001 ^b |
| UPDRS II, 48-point scale (↓) ^c | 7 (4–11) | 12 (8–14) | 0.0002 ^b |
| L-Dopa equivalent dosage, mg/day | 463 (290–763) | 433 (268–600) | 0.54 ^b |
| Use of amantadine, yes, n (%) | 6 (9) | 4 (11) | 0.74 ^d |
| Use of anticholinergics, yes, n (%) | 6 (9) | 2 (6) | 0.71 ^d |
| Use of MAO-B inhibitors, yes, n (%) | 24 (35) | 12 (33) | 0.84 ^a |
| Motor tests, n (%) | | | |
| Motor subtype (PIGD/TD/IND) ^c | 32 (54)/27 (93)/8 (67) | 27 (46)/2 (7)/4 (33) | 0.001 ^d |
| UPDRS III, 108-point scale (↓) ^c | 20 (13–25) | 35 (26–43) | <0.0001 ^b |
| 4-choice motor reaction time, ms (↓) ^c | 274 (226–338) | 390 (304–427) | <0.0001 ^b |
| Visual tests | | | |
| Binocular visual acuity, 10-point scale (↑) | 10 (8–10) | 8 (8–8) | <0.0001 ^b |
| Kinetic vision, 9-point scale (↑) ^c | 7 (6–8) | 6 (5–7) | 0.004 ^b |
| Contrast sensitivity, 2.25-point scale (↑) | 1.80 (1.65–1.95) | 1.65 (1.50–1.65) | <0.0001 ^b |
| Executive function and attention tests | | | |
| 4-choice decision time, ms (↓) ^c | 377.50 (345–425) | 416 (383–467) | 0.001 ^b |
| Executive control, omissions (↓) | 1 (0–2) | 4.50 (2–8) | <0.0001 ^b |
| Incompatibility, errors (↓) | 1 (1–2) | 2.50 (0–7) | 0.04 ^b |
| UFOV total score, % (↓) | 7.50 (0–12.50) | 27.50 (7.50–40) | <0.0001 ^b |
| UFOV speed of processing, % (↓) | 0 (0–0) | 0 (0–0) | 0.01 ^b |
| UFOV divided attention, % (↓) | 0 (0–0) | 5 (0–11.50) | <0.0001 ^b |
| UFOV selective attention, % (↓) | 7.50 (0–12.50) | 17.50 (7.50–25) | 0.0007 ^b |
| Divided attention, omissions (↓) | 1.50 (0–3) | 3.50 (1–5) | 0.0006 ^b |
| Visuospatial tests | | | |
| ROCF, 36-point scale (↑) | 35.50 (34–36) | 34 (31–35) | 0.0003 ^b |
| Visual scanning, ms (↓) | 3343 (2795–4105) | 5001 (4027–5736) | <0.0001 ^b |

特に明記しない限り, 中央値 (第1四分位数 ~ 第3四分位数) を示す。上向き矢印 (↑) は, スコアが高いほど成績が良好, 下向き矢印 (↓) は, スコアが高いほど成績が不良であることを示す。

^ap 値は χ^2 検定で算出した。

^bp 値は Wilcoxon 順位和検定で算出した。

^c4 例でデータ欠落。

^dp 値は Fisher の直接確率検定で算出した。

on = 薬剤「on」時, UPDRS II = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (日常生活動作), MAO-B = モノアミンオキシダーゼ B (monoamine oxidase B), PIGD = 姿勢反射障害・歩行障害 (postural instability and gait disorder), TD = 振戦優位型 (tremor dominant), IND = 不確定 (indeterminate), UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), UFOV = 有効視野 (useful field of view), ROCF = Rey-Osterrieth 複雑図形検査 (Rey-Osterrieth complex figure)

パーキンソン病患者の嗅覚機能に対する rasagiline の効果

Effects of Rasagiline on Olfactory Function in Patients With Parkinson's Disease

Antje Hachner, MD, PhD,* Thomas Hummel, MD, PhD, Martin Wolz, MD, Lisa Klingelhöfer, MD, Marcike Fauser, MD, Alexander Storch, MD, PhD, and Heinz Reichmann, MD, PhD

*Smell & Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, University of Dresden Medical School, Dresden, Germany

Movement Disorders, Vol. 28, No. 14 2013, pp. 2023–2027

背景

嗅覚機能の障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動症状としてよく知られている。本研究の目的は、MAO-B 阻害剤 rasagiline が PD 患者の嗅覚を改善するか否かを検討することである。

方法

PD 患者 34 例を対象に、今回の単施設による前向き無作為化比較二重盲検試験を実施した。患者 17 例を rasagiline 投与群、17 例をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。Rasagiline またはプラセボ投与前および

120 日間投与後、鼻腔から感知される嗅覚 (orthonasal olfactory testing), 口腔を通じて感知される嗅覚 (retronasal olfactory testing) を検査し、事象関連電位を計測した。

結果

試験開始時と 120 日間投与後の嗅覚スコアの差を 2 群間で比較したところ、有意差は認められなかった。

結論

本研究の主要評価項目について 2 群間で有意差は認められず、PD 患者の嗅覚機能に対する rasagiline の特定の効果は実証されなかった。

● KEY WORD ● 嗅覚, 匂い, rasagiline, パーキンソン病

Table 1 試験開始時における各投与群の患者背景・臨床的特徴と、試験開始時および rasagiline/プラセボ 120 日間投与後の平均嗅覚スコア

| | Rasagiline group (n = 17) | Placebo group (n = 17) | P value |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------|
| Mean age (\pm SD), y | 62.4 \pm 7.6 | 55.8 \pm 9.2 | 0.02 |
| Sex (n), female/male | 6/11 | 4/13 | 0.58 |
| Duration of disease (\pm SD), y | 2.9 \pm 2.3 | 2.8 \pm 1.2 | 0.84 |
| Mean Hoehn & Yahr stage (range) | 1.8 (1–2) | 1.7 (1–3) | 0.68 |
| Mean UPDRS score (\pm SD) | 18.4 \pm 6.0 | 20.3 \pm 11.5 | 0.57 |
| MMSE score (\pm SD) | 28.8 \pm 1.5 | 28.5 \pm 1.8 | 0.67 |
| Baseline mean TDI (\pm SD) | 16.98 \pm 6.1 | 18.26 \pm 5.9 | 0.39 |
| 120 days mean TDI (\pm SD) | 19.82 \pm 7.2 | 19.36 \pm 6.4 | 0.93 |
| Mean TDI difference | 2.84 \pm 3.5 | 1.12 \pm 5.6 | 0.09 |
| Mean threshold difference | 0.60 \pm 3.8 | 0.53 \pm 3.5 | 0.95 |
| Mean discrimination difference | 1.18 \pm 2.8 | 0.38 \pm 2.7 | 0.41 |
| Mean identification difference | 1.06 \pm 2.1 | 0.19 \pm 2.4 | 0.28 |
| Mean retronasal difference | 0.18 \pm 1.9 | -1.5 \pm 3.1 | 0.07 |

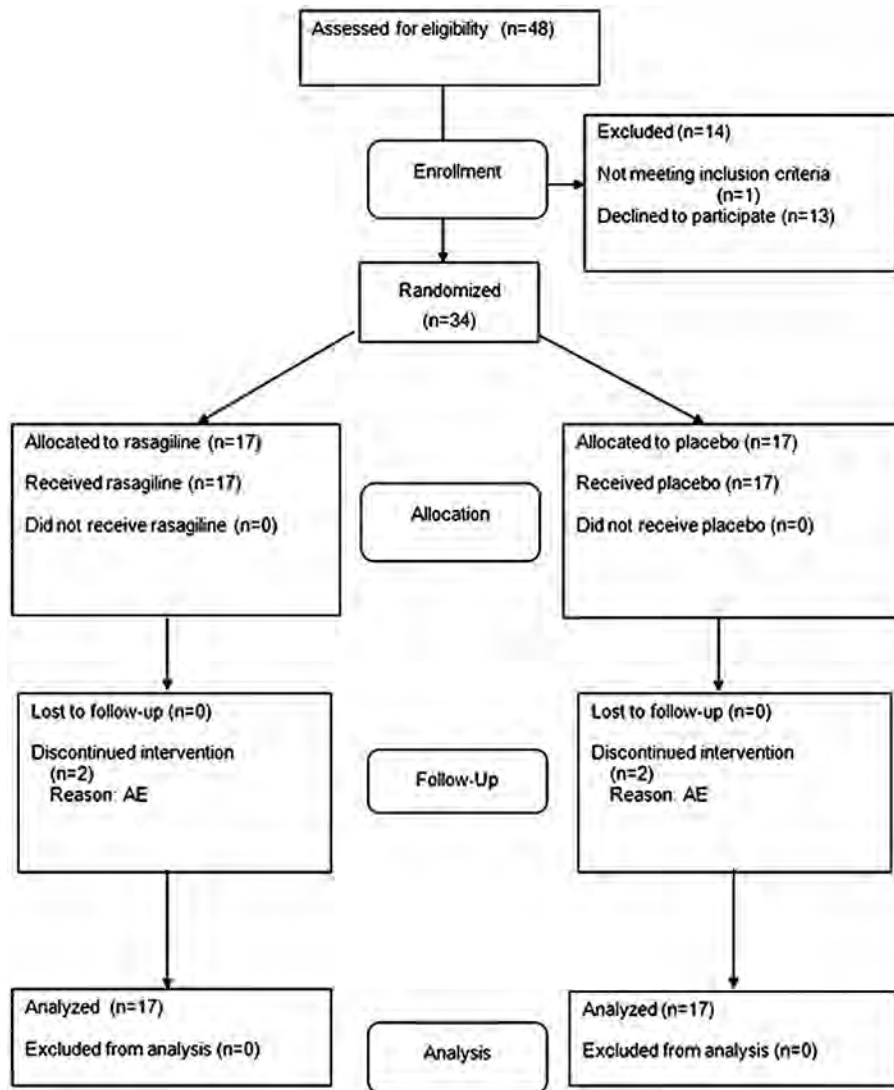


Figure 1 CONSORTに基づくフローチャート

Movement Disorders Vol. 28 No. 11**Review**

★ Classification of gait disturbances: Distinguishing between continuous and episodic changes

Nir Giladi, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1469–1473

Reviews

★ Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease

Bernadette Schoneburg, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1474–1482

★ Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe

Kaoru Takakusaki

Movement Disorders September 2013 28:1483–1491

★ Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait?

Nicolaas I. Bohnen and Klaus Jahn

Movement Disorders September 2013 28:1492–1500

Dynamic control of posture across locomotor tasks

Gammon M. Earhart

Movement Disorders September 2013 28:1501–1508

★ Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon

Alice Nieuwboer and Nir Giladi

Movement Disorders September 2013 28:1509–1519

Cognitive contributions to gait and falls: Evidence and implications

Marianna Amboni, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1520–1533

Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach

Sue Lord, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1534–1543

Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors

Fay B. Horak and Martina Mancini

Movement Disorders September 2013 28:1544–1551

Clinical syndromes: Parkinsonian gait

Georg Ebersbach, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1552–1559

Higher-level gait disorders: An open frontier

John G. Nutt

Movement Disorders September 2013 28:1560–1565

Gait ataxia—specific cerebellar influences and their rehabilitation

Winfried Ilg and Dagmar Timmann

Movement Disorders September 2013 28:1566–1575

Emerging therapies for gait disability and balance impairment: Promises and pitfalls

Walter Maetzler, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1576–1586

Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease

Nicolien M. van der Kolk and Laurie A. King

Movement Disorders September 2013 28:1587–1596

Virtual reality and motor imagery: Promising tools for assessment and therapy in Parkinson's disease

Anat Mirelman, et al.

Movement Disorders September 2013 28:1597–1608

Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease

Monika Pötter-Nerger and Jens Volkmann

Movement Disorders September 2013 28:1609–1615

Movement Disorders Vol. 28 No. 12**Viewpoint**

Functional (psychogenic) symptoms in Parkinson's disease

Isabel Pareés, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1622–1627

Review

Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease

Walter Maetzler, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1628–1637

Hot Topics

Are substantia nigra neurons subject to mitochondrial dysfunction in early life more able to adapt?

Claude Vital and Anne Vital

Movement Disorders October 2013 28:1638

CLARITY or the invisible brain

Mohamed Jaber

Movement Disorders October 2013 28:1639

Clinical Vignettes

Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease

Janina Neuneier, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1640–1641

Commentary

Jens Volkmann

Movement Disorders October 2013 28:1642

Medical Images

Darkening of white hair following levodopa therapy in a patient with Parkinson's disease

Tomoko Komagamine, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1643

Featured Article

★ Pathological gambling in Parkinson's disease: Subthalamic oscillations during economics decisions

Manuela Rosa, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1644–1652

Research Articles

★ 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis

Peter A. LeWitt, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1653–1660

Acute complications of movement disorders surgery: Effects of age and comorbidities

Anand I. Rughani, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1661–1667

★ Sensorimotor adaptation of speech in Parkinson's disease

Fatemeh Mollaei, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1668–1674

★ Rotigotine polyoxazoline conjugate SER-214 provides robust and sustained antiparkinsonian benefit

Karen L. Eskow Jaunaraajs, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1675–1682

Fall risk and gait in Parkinson's disease: The role of the LRRK2 G2019S mutation

Anat Mirelman, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1683–1690

Striatal parvalbuminergic neurons are lost in Huntington's disease: implications for dystonia

Anton Reiner, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1691–1699

Short sleep duration heralds essential tremor: A prospective, population-based study

Julián Benito-León, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1700–1707

Disruption of visual and motor connectivity in spinocerebellar ataxia type 7

Carlos R. Hernandez-Castillo, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1708–1716

Unified Huntington's disease rating scale for advanced patients: Validation and follow-up study

Katia Youssouf, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1717–1723

Brief Reports

Specific splice variants are associated with Parkinson's disease

Jose A. Santiago, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1724–1727

Altered inhibitory modulation of somatosensory cortices in paroxysmal kinesigenic dyskinesia

Wan-Yu Hsu, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1728–1731

Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination

Hirohisa Watanabe, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1732–1736

Genetic variability related to serum uric acid concentration and risk of Parkinson's disease

Isabel González-Aramburu, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1737–1740

Population-specific frequencies for LRRK2 susceptibility variants in the genetic epidemiology of Parkinson's disease (GEO-PD) consortium

Michael G. Heckman, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1740–1744

Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Huntington's disease

Shea Gluhm, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1744–1747

Movement Disorders Vol. 28 No. 13

Viewpoint

The endophenotype and the phenotype: Temporal discrimination and adult-onset dystonia

Michael Hutchinson, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1766–1774

Reviews

Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin

Juan Ramirez-Castaneda, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1775–1783

Future of brain stimulation: New targets, new indications, new technology

Marwan Hariz, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1784–1792

Task force report: Scales for screening and evaluating tremor: Critique and recommendations

Rodger Elble, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1793–1800

Hot Topics

Motor cortex acquires a pivotal role in Levodopa-induced dyskinesia pathophysiology

Matthieu F. Bastide

Movement Disorders November 2013 28:1801

Subthalamic nucleus and striatum: The red and green signals to regulate the traffic of basal ganglia circuitry

Kaviraja Udupa and Susan H. Fox

Movement Disorders November 2013 28:1802

Focused ultrasound thalamotomy improves essential tremor

Marwan Hariz

Movement Disorders November 2013 28:1803

Clinical Vignettes

Cortical limb myoclonus in pathologically proven progressive supranuclear palsy

Sharon Kemp, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1804–1806

Commentary

Anthony E. Lang

Movement Disorders November 2013 28:1806–1807

Medical Images

A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1

Jianfang Ma, Ling Tan, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1808

Obituary

In Memoriam: Roy A.E. Bakay, MD

Jeffrey H. Kordower

Movement Disorders November 2013 28:1809–1810

Featured Articles

More than meets the Eye—Myelinated axons crowd the subthalamic nucleus

Abraham Mathai, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1811–1815

Research Articles

★ Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism, and essential tremor

Janey Prodoehl, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1816–1822

Phase II safety, tolerability, and dose selection study of isradipine as a potential disease-modifying intervention in early Parkinson's disease (STEADY-PD)

Parkinson Study Group

Movement Disorders November 2013 28:1823–1831

Dementia in Parkinson's disease: Usefulness of the pill questionnaire

Pablo Martinez-Martin

Movement Disorders November 2013 28:1832–1837

AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study

Fabrizio Stocchi, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1838–1846

Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder

Eric M. McDade, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1847–1853

Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls

Elan D. Louis, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1854–1859

Alterations of motor cortical excitability and anatomy in Unverricht-Lundborg disease

Nils Danner, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1860–1867

Clinical diagnosis of propriospinal myoclonus is unreliable: An electrophysiologic study (pages)

Roberto Erro, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1868–1873

Brief Reports

Pallidal stimulation for cervical dystonia does not correct abnormal temporal discrimination

Anna Sadnicka, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1874–1877

Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: A long-term follow-up study

Chunyan Cao, et al.

Movement Disorders November 2013 28:1877–1882

- ★ The glial marker YKL-40 is decreased in synucleinopathies
Bob Olsson, et al.
Movement Disorders November 2013 28:1882–1885
- Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging
Giovanni Rizzo, et al.
Movement Disorders November 2013 28:1886–1890
- Task-specific tremor in violinists: Evidence of coactivation in the 3 to 8 Hz frequency range
André Lee, et al.
Movement Disorders November 2013 28:1890–1892
- Analysis of genome-wide association study-linked loci in Parkinson's disease of Mainland China
Jun Liu, et al.
Movement Disorders November 2013 28:1892–1895

Movement Disorders Vol. 28 No. 14

Viewpoint

Should impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome be indications for deep brain stimulation and intestinal levodopa?

Michael S. Okun and Daniel Weintraub

Movement Disorders December 2013 28:1915–1919

Reviews

Dopamine overdose hypothesis: Evidence and clinical implications

David E. Vaillancourt, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1920–1929

Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease

Nancy A. Pachana, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1930–1934

Hot Topics

Genetic correction will be a standard method for the patient-derived ips cell research?

Ryosuke Takahashi and Hodaka Yamakado

Movement Disorders December 2013 28:1935

The function of parkin: Revisited

Hodaka Yamakado and Ryosuke Takahashi

Movement Disorders December 2013 28:1936

Clinical Vignettes

A novel presentation of DYT 16: Acute onset in infancy and association with MRI abnormalities

Monica E. Lemmon, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1937–1938

Commentary

Commentary

Allison Brashear

Movement Disorders December 2013 28:1939

Medical Images

Unilateral hyperhidrosis improved by subthalamic nucleus deep brain stimulation

Bilge Kocer, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1940

Featured Articles

Impact of specific executive functions on driving performance in people with Parkinson's disease

Maud Ranchet, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1941–1948

★ Driving and off-road impairments underlying failure on road testing in Parkinson's disease

Hannes Devos, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1949–1956

Research Articles

MPTP-induced dopamine neuron degeneration and glia activation is potentiated in MDMA-pretreated mice

Giulia Costa, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1957–1965

Parkinson disease phenotype in Ashkenazi jews with and without *LRRK2 G2019S* mutations

Roy N. Alcalay, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1966–1971

Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease

Jennifer G. Goldman, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1972–1979

Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale experiences in daily living: Longitudinal changes and correlation with other assessments

Anthony E. Lang, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1980–1986

A systematic review and meta-analysis of clinical variables used in Huntington disease research

Sonia Franciosi, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1987–1994

The unified huntington's disease rating scale for advanced patients: Validation and follow-up study

Katia Youssov, et al.

Movement Disorders December 2013 28:1995–2001

Striatal dopamine D1-like receptor binding is unchanged in primary focal dystonia

Morvarid Karimi, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2002–2006

Brief Reports

Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease

María José Catalán, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2007–2010

Clinical presentation and early evolution of spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay

Antoine Duquette, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2011–2014

Assessing apathy in everyday clinical practice with the short-form Lille Apathy Rating Scale

Kathy Dujardin, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2014–2019

Persistent figure-eight and side-to-side head shaking is a marker for rhombencephalosynapsis

Hannah M. Tully, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2019–2023

★ Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease

Antje Haehner, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2023–2027

Intraoperative dopamine release during globus pallidus internus stimulation in Parkinson's disease

Raquel C.R. Martinez, et al.

Movement Disorders December 2013 28:2027–2032