



Movement Disorders

日本語版 Vol.2 No.4 November 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

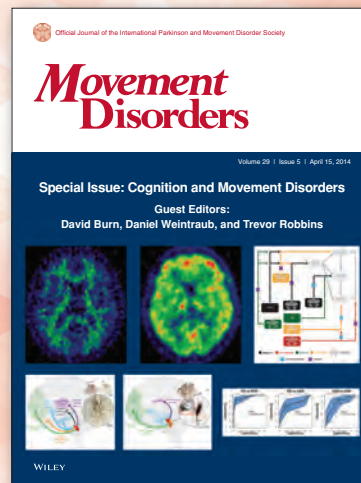
順天堂大学医学部神経学講座 教授

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



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@jjeditorial.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 ©2014 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

Associate Commercial 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.4 November 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

Contents

消化管が解決の鍵？パーキンソン病のバイオマーカーとしての腸管 α シヌクレインの課題.....	2
PD の定義を改める時か？パーキンソン病の定義に関する International Parkinson and Movement Disorder Society 作業部会の予備的見解.....	4
可溶性腫瘍壊死因子受容体の血漿中濃度はパーキンソン病患者の認知機能と関連する.....	5
進行性核上性麻痺における機能障害の悪化率.....	6
進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別に用いられる MRI 測定値に対する加齢の影響.....	8
本態性振戦における皮質可塑性および GABA 作動性調節の低下.....	10
レビー小体病における認知障害のスペクトル.....	12
パーキンソン病における認知障害の神経生物学的基礎.....	14
認知障害を伴うパーキンソン病患者における精神医学的問題.....	16
パーキンソン病における認知障害と認知症：実際的な問題と治療.....	18
代謝型グルタミン酸受容体はパーキンソン病におけるレボドパ誘発性ジスキネジアの 新たな治療標的となるか？.....	19
REM 睡眠行動障害スクリーニング質問票を用いたパーキンソン病患者の筋活動低下（アトニー）を 伴わない REM 睡眠の評価.....	20
パーキンソン病における軽度認知障害のサブタイプの評価.....	22
飲酒とパーキンソン病のリスク：観察研究のメタアナリシス.....	24
Movement Disorders Table of Contents.....	26

消化管が解決の鍵？パーキンソン病のバイオマーカーとしての腸管 α シヌクレインの課題

Alimentary, My Dear Watson? The Challenges of Enteric α -Synuclein as a Parkinson's Disease Biomarker

Naomi P. Visanji, PhD,* Connie Marras, MD, PhD, Lili-Naz Hazrati, MD, PhD, Louis W. C. Liu, MD, PhD, and Anthony E. Lang, MD

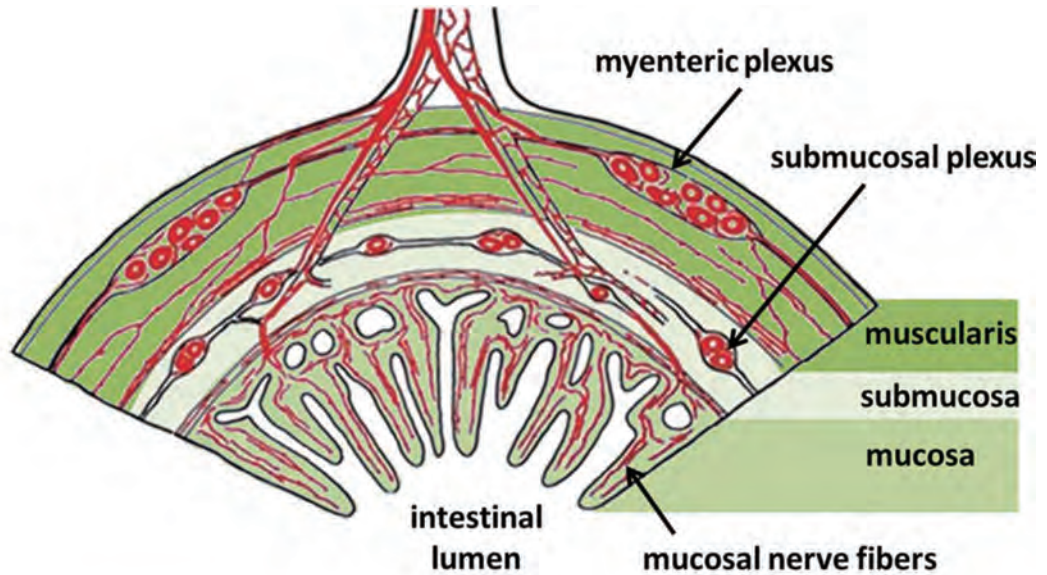
*Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Centre and the Edmund J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 444–450

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の正確な早期診断検査法が切実に必要とされているにもかかわらず、現在はおおむね知識不足の状態にある。近年、独立した複数の研究グループが異なる組織学的手法を用い、結腸生検組織の α シヌクレイン (alpha-synuclein; α -syn) の有無により、生存中の PD 患者と非 PD 患者を鑑別可能であると報告している。また、その後のある研究は、結腸生検組織の α -syn 所見が早期または前駆期の PD 患者でも明確に認められる可能性を示唆している。しかし、これらの知見に基づき、腸管神経系の α -syn 沈着を前駆期 PD の診断バイオマーカーとして活用するには、なお

解決すべき疑問がいくつか残されている。本稿では、腸管 α -syn の存在部位と定量化、現在利用可能な組織学的手法による α -syn の検出、 α -syn 沈着の検出のタイミングに関し、重要な問題を検討する。また、最も重要な点として、腸管 α -syn により、PD 患者と、健常者および他の関連疾患の患者を鑑別できるか否かという問題を検討する。結論として、腸管 α -syn はバイオマーカーとして非常に有望であると考えられる。しかし、腸管の α -syn 沈着が、本分野が切実に探し求める前駆期 PD のバイオマーカーとなりうるか否かを判断するには、さらなる研究が不可欠である。

● KEY WORD ● パーキンソン病, バイオマーカー, α シヌクレイン, 結腸生検, 腸神経系



	author	tissue	observation	PD	control
myenteric plexus	Wakabayashi, 1988 Gold, 2013 Bottner, 2012	post-mortem	Lewy body*	1/7	0/24
			α -syn	10/10	40/77
			α -syn	-	13/13
			phospho- α -syn	-	11/13
submucosal plexus	Lebouvier, 2010 Pouclet, 2012 Gold, 2013 Bottner, 2012	biopsy	phospho- α -syn	21/29	0/10
			phospho- α -syn	4/9	0/10
			α -syn	10/10	40/77
			α -syn	-	13/13
			phospho- α -syn	-	8/13
mucosal nerve fibers	Shannon, 2011 Pouclet, 2012	biopsy	α -syn	9/9	0/23
			phospho- α -syn	3/9	0/10

Figure 1 パーキンソン病 (PD) 患者の結腸組織で α シヌクレイン (α -syn) およびリン酸化 α シヌクレイン (phospho- α -syn) 沈着が認められる部位。*神経突起内封入体はヘマトキシリン・エオジン染色および電子顕微鏡で特定。Furness JB の許可を得て一部改変して取載。The Enteric Nervous System (Wiley-Blackwell; 2005)⁴⁵

PDの定義を改める時か？パーキンソン病の定義に関する International Parkinson and Movement Disorder Society 作業部会の予備的見解

Time to Redefine PD? Introductory Statement of the MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease

Daniela Berg, MD,* Ronald B. Postuma, MD, MSc, Bastiaan Bloem, MD, PhD, Piu Chan, MD, PhD, Bruno Dubois, MD, PhD, Thomas Gasser, MD, Christopher G. Goetz, MD, Glenda M. Halliday, PhD, John Hardy, PhD, Anthony E. Lang, MD, FRCPC, Irene Litvan, MD, Kenneth Marek, MD, José Obeso, MD, PhD, Wolfgang Oertel, MD, C. Warren Olanow, MD, FRCPC, Werner Poewe, MD, Matthew Stern, MD, and Günther Deuschl, MD

*Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research and German Center of Neurodegenerative Diseases, Tuebingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 454–462

新知見の発見に伴い、疾患と疾患の境界線の変更が必要となる場合がある。その程度によっては、疾患の定義を改めることが求められる。International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対する我々の理解・認識に大きな変化が生じていることを受け、PDの再定義を検討する作業部会を立ち上げた。本レビューでは、このテーマを考察し、本作業部会の予備的な見解を提示する。検討の結果、PDの現行定義の妥当性が疑問視されるような重大な問題点が、いくつか明らかになった。1つ目の問題点として、新知見により、古典的な病理学的基準が診断判定において果たしてきた中心的役割が疑問視されている。すなわち、注目すべき新知見として、シヌクレイン沈着を伴わない遺伝子変異症例の存在、症状がないものの剖検で偶然レビー小体 (Lewy body; LB) 沈着が認められる例が多いこと、また、非運動症状がPDの前駆症状となりうることが報告されている。しかし、これらの問題に病理学的判断

基準 (ゴールドスタンダード) を変更するほどの価値があるか否かは依然不明であり、特に代替のゴールドスタンダードにも限界があることを考慮すべきである。2つ目として、PDにおける認知症がますます認識されるようになり、びまん性レビー小体病とPDとの区別に問題が生じている。PD診断の除外基準から認知症を取り除くことも考慮すべきかもしれない。3つ目の問題点として、疾患の不均一性 (heterogeneity) についての認識が高まり、PDのサブタイプを正式に明示する必要性が示唆されている。ただし、現行のサブタイプ分類は十分とは言えず、正式な定義としての頑健性は低いものと考えられる。4つ目の問題点として、PDの前駆症状としての非運動症状が認識されるようになり、早期および前駆期PDの新たな診断基準が必要になっている。本稿では、これらの診断基準に必須となる特徴について提案する。最後に5つ目の問題点として、これらの疾患定義の変更を考慮した、MDSの新たな診断基準を作成する必要性が認められる。

● **KEY WORD** ● PDの再定義, 判断基準 (ゴールドスタンダード), サブタイプ, 疾患の不均一性 (heterogeneity), 前駆症状としての非運動症状, MDSの診断基準



Figure 1 パーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の皮質病変タイプおよび臨床像の相互関連を示す単純化モデル。DLBとPDDでは、シヌクレインパチー (パーキンソン型の病変) と神経突起の (neuritic) アミロイドパチー (アルツハイマー型の病変) という2つの主要病変に関連して認知症が発症する。認知症をさわめて遅い時期に発症したPD患者または認知症未発症のPD患者 (図の最も左側) では、神経突起の (neuritic) アミロイド沈着はごくわずかであり (または全くなく)、皮質病変は α シヌクレイン沈着を主体とする。一方DLB患者では、神経突起の (neuritic) アミロイド沈着を主体とし、 α シヌクレイン沈着はさわめて軽微であり、通常、生前アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) と診断され、臨床的なDLBの特徴は (たとえあったとしても) 後期まで認められない。これらを両端とするスペクトルの範囲内に、PD患者とDLB患者の大半が位置付けられる。この仮説上のスペクトルは他の因子を排除するものではなく、認知症の発症にはその他の因子も重要な役割を果たす可能性がある (例: 「下降型 (top down)」対「上昇型 (bottom up)」の α シヌクレイン沈着、血管病変の程度、等)。

可溶性腫瘍壊死因子受容体の血漿中濃度はパーキンソン病患者の認知機能と関連する

Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors Are Associated With Cognitive Performance in Parkinson's Disease

Natália Pessoa Rocha, MSc,** Antônio Lúcio Teixeira, MD, PhD, Paula Luciana Scalzo, PhD, Izabela Guimarães Barbosa, MD, PhD, Mariana Soares de Sousa, MD, Isabela Boechat Morato, Érica Leandro Marciano Vieira, PhD, Paulo Pereira Christo, MD, PhD, Andrés Palotás, MD, PhD, and Helton José Reis, PhD

*Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

**Laboratório de Neurofarmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 527–531

行動障害、認知機能障害、感情障害などの一連の精神神経障害では、炎症性機序の関与が示唆されている。また、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病態生理に対する炎症性機序の関与を強く示唆するエビデンスも蓄積されつつある。本研究の目的は、炎症性バイオマーカーの血漿中濃度を測定し、認知機能およびPDの他の非運動症状との関連性を評価することである。PD患者および対照被験者を対象に、Mini-Mental State Examination (MMSE)、前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery; FAB)、ベックうつ評価尺度 (Beck's Depression Inventory; BDI) などの精神測定検査を実施した。血漿中バイオマーカー濃度はELISA (Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay) 法で測定した。PD患者は、対照被験者に比べ、MMSEおよびFABの運動プログラミング課題の成績が不良であり、可溶性腫瘍壊死因子受容体 (soluble tumor necrosis factor receptor; sTNFR) の血漿中濃度が高かった。PD患者では、sTNFR1およびsTNFR2の濃度が高いほど、認知機能検査のスコアが不良であった。多重線形回帰分析でも、sTNFR1および学歴は依然としてFABスコアの有意な予測因子であった。今回のデータから、PDは炎症性プロファイルと関連することが示唆される。また、sTNFRはPD患者における認知機能のバイオマーカーであると推定され、sTNFR1濃度上昇により遂行機能不良が予測可能と考えられる。

● KEY WORD ● 認知機能, 炎症, 非運動症状, パーキンソン病, 腫瘍壊死因子

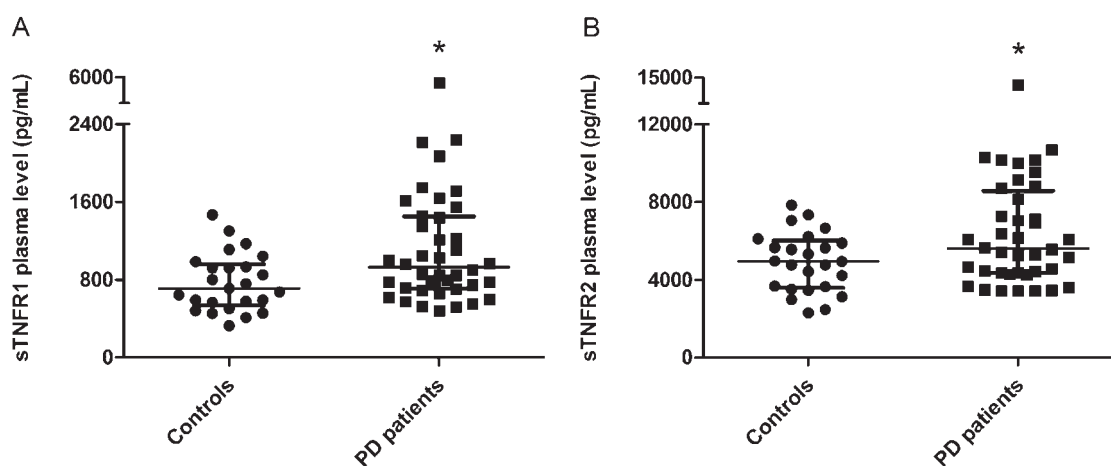


Figure 1 PD患者では、対照被験者に比べ、(A) sTNFR1、(B) sTNFR2の血漿中濃度が高かった。この図では、中央値と四分位範囲を示す。* $p < 0.05$, Mann-Whitney 検定。PD = パーキンソン病, sTNFR = 可溶性腫瘍壊死因子受容体

進行性核上性麻痺における機能障害の悪化率

Rate of Decline in Progressive Supranuclear Palsy

Irene Litvan, MD,* and Maiying Kong, PhD

*Movement Disorders Center, Department of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego, California, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 463–469

患者の機能障害の悪化率を把握することは、疾患修飾薬の臨床試験を適切にデザインするうえできわめて重要である。本研究では、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者 27 例の疾患進行状況を、1 年以上にわたって前向きに定量的に評価し、運動機能、眼球運動機能、神経心理学的機能、精神神経機能の低下率を求めた。National Institute of Neurological Disorders および Society for Progressive Supranuclear Palsy の基準に合致した PSP 患者について、Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSP-RS) および modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) で評価した。認知機能低下の評価には Mini-Mental State Examination (MMSE) および前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery; FAB)、行動の評価には Neuropsychiatric Inventory (NPI)、日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の評価には modified Schwab and England (S&E) ADL scale および UPDRS Part II (ADL) を用いた。各スコアの変化率は、1 年間に悪化したスコ

アで算出した。臨床試験を想定し、検出力および必要なサンプルサイズを推定した。PSP 患者では、1 年の間で PSP-RS および UPDRS の合計・小計スコアに加え、MMSE と ADL 評価尺度である UPDRS Part II (ADL) および S&E ADL scale のスコアに、有意な悪化が認められた。また、PSP の主要症候 (たとえば、眼球運動障害) を反映する各項目スコアにも有意な悪化がみられた。UPDRS スコアに反映された機能障害の悪化率は、PSP-RS スコアにおける悪化率とほぼ等しかった。ADL に関するスコア悪化と、PSP-RS における転倒および眼球運動サブ項目スコアの悪化、また遂行機能障害の悪化との間には、正の相関が認められた。PSP 患者では、運動機能、眼球運動機能および ADL 機能において年単位で有意な低下が認められた。本研究の結果から、今後、治療臨床試験を計画するうえで、眼球運動、姿勢反射障害および ADL に関するより進歩した評価法の活用が有用であることが示唆される。

● KEY WORD ● 進行性核上性麻痺, サンプルサイズの推定, 自然経過

Table 1 患者背景^a

Demographics	Mean \pm SD or count (%)
Age at first visit, years	65.3 \pm 7.9
Age at onset, years	62.2 \pm 8.0
Duration from onset to first visit, years	3.1 \pm 1.7
Gender, M/F	15/12 (56/44)
Education, years	14.7 \pm 3.5
High school	5 (18.5)
High school diploma	6 (22.2)
Technical or trade school diploma	1 (3.7)
College diploma	5 (18.5)
Graduate school diploma	10 (37.0)

^a27 例

M = 男性, F = 女性

Table 4 2 試験群を 1 年間追跡調査する治療試験で 50%および 25%の改善を検出するのに必要とされるサンプルサイズ

	Progression Rate for Control Group (Mean \pm SD)	Scenario 1: 50% of Reduction of the Progression Rate in Treatment Group		Scenario 2: 25% of Reduction of the Progression Rate in Treatment Group		
		Effect Size	Sample Size Per Group	Effect Size	Sample size Per group	
UPDRS Total ADL Score	6.0 \pm 5.5	0.55	54	0.27	213	
UPDRS Total Motor Score	6.3 \pm 9.2	0.35	131	0.17	520	
Total UPDRS Score	11.4 \pm 13.2	0.43	86	0.22	338	
PSP-RS Total History Score	1.5 \pm 3.3	0.27	213	0.14	846	
PSP-RS Total Mentation Score	1.9 \pm 2.2	0.45	77	0.23	305	
PSP-RS Total Bulbar Score	0.6 \pm 1.4	0.21	343	0.11	1,369	
PSP-RS Total Ocular Score	2.8 \pm 1.7	0.82	25	0.41	94	
PSP-RS Total Limb Score	1.1 \pm 1.5	0.40	100	0.20	394	
PSP-RS Total Gait Score	2.6 \pm 3.2	0.41	97	0.20	382	
Total PSP-RS	9.1 \pm 9.4	0.49	67	0.24	264	
S&E ADL	-14.9 \pm 18.8	0.40	100	0.20	396	
UPDRS Dysphagia	0.4 \pm 1.1	0.18	476	0.09	1,901	
UPDRS Salivation	0.4 \pm 0.9	0.22	319	0.11	1,273	
PSP-RS Dysphagia While Eating	0.2 \pm 0.6	0.17	567	0.08	2,262	
UPDRS Freezing of Gait	0.9 \pm 1.2	0.42	92	0.21	363	
Reading	0.5 \pm 0.8	0.37	113	0.19	448	
PSP-RS Ocular Motor Function	Upward	0.7 \pm 0.9	0.44	81	0.22	319
	Downward	0.7 \pm 1.1	0.36	120	0.18	476
	Left	0.6 \pm 0.6	0.50	64	0.25	253
	Right	0.7 \pm 0.7	0.57	50	0.29	194
PSP-RS Falls	0.5 \pm 1.3	0.23	296	0.12	1,181	
UPDRS Falls	0.4 \pm 1.1	0.18	476	0.09	1,901	
MMSE Total Score	-2.1 \pm 1.7	0.65	39	0.32	151	

治療群において機能障害の悪化をそれぞれ 50% (シナリオ 1) および 25% (シナリオ 2) 減速させる 2 試験群の治療試験を想定し、対照群の予測進行率、対照群および治療群の SD、エフェクトサイズ、サンプルサイズを示している。サンプルサイズは、検出力 80%および有意水準 5%で算出。

進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別に用いられる MRI 測定値に対する加齢の影響

Effect of Aging on Magnetic Resonance Measures Differentiating Progressive Supranuclear Palsy From Parkinson's Disease

Maurizio Morelli, MD,* Gennarina Arabia, MD, MSc, Demetrio Messina, MD, Basilio Vescio, PhD, Maria Salsone, MD, Carmelina Chiriaco, PhD, Paolo Perrotta, MD, Federico Rocca, PhD, Giuseppe Lucio Cascini, MD, Gaetano Barbagallo, MD, Salvatore Nigro, PhD, and Aldo Quattrone, MD

*Institute of Neurology, University "Magna Graecia", Germaneto, Catanzaro, Italy

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 488–495

正中矢状面における中脳と橋の面積比（中脳/橋比）や Magnetic Resonance Parkinsonism Index（MRPI）といった画像検査上の測定値により、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy; PSP）とパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）を鑑別可能であることが示唆されている。しかし、PSPを示唆する中脳/橋比の異常は、高齢者およびPD患者でも報告されている。本研究では、脳幹の画像検査で得られる単一の測定値または複数の測定値の組み合わせに対する、加齢の影響を検討した。PD患者152例、PSP患者25例、年齢および性別をマッチさせた健常対照被験者81例を対象に、3テスラのMRI装置を用い、中脳/橋比およびMRPI（正中矢状面における橋と中脳の面積比に対し、中小脳脚と上小脳脚の幅の比を乗じた値）

を算出した。健常対照群において、加齢は、正中矢状面の中脳面積および中脳/橋比と負の相関を示した。PD患者群では、加齢に加え、疾患状態も中脳/橋比に影響した（ $R^2 = 0.23$, $p < 0.001$ ）。MRPIは両群において、加齢または疾患状態の影響を受けなかった。PSP患者群では、中脳/橋比またはMRPIに対する加齢の影響はみられなかった。今回の知見から、MRPIは加齢またはPDにおける疾患関連変化による有意な影響を受けないが、一方、中脳/橋比は影響を受けることが示された。したがって、高齢者集団においてPSP患者とPD患者、健常者を鑑別する際には、画像検査上の測定値として、中脳/橋比よりもMRPIのほうが信頼性が高いと考えられる。

● **KEY WORD** ● Magnetic Resonance Parkinsonism Index, 中脳面積—橋面積比, 加齢, パーキンソン病, 進行性核上性麻痺

Table 1 PD 患者群, PSP 患者群, 健常対照群の背景・臨床・画像データ

Variable	PD Group, n = 152	PSP Group, n = 25	Control Group, n = 81
Sex: No. of men/women ^a	91/61	17/8	42/39
No. with probable/possible disease	108/44	10/15	—
Age at examination: Mean ± SD, y ^b	66.7 ± 8.1	69 ± 5.1	65.4 ± 7.6
Age at onset Mean ± SD, y ^c	60.7 ± 8.5	64.8 ± 5.8	—
Disease duration Mean ± SD, y ^d	6.0 ± 4.6	4.2 ± 2.9	—
UPDRS-ME score: Median [range] ^e	25 [7-57]	38 [21-56]	—
H&Y score: Median [range] ^f	2.0 [1-5]	3.0 [2-5]	—
MMSE score: Median [range] ^g	26 [12-30]	21.5 [11-28]	28 [25-30]
Dopaminergic responsiveness: No. (%) ^h	143 (94)	2 (8)	—
MRI measurements: Mean ± SD			
Pons area, mm ²	536.3 ± 61.6	471.8 ± 58.4	528.8 ± 51.6
Midbrain area, mm ²	133.3 ± 22.5	77.3 ± 14.6	142.4 ± 21.2
MCP width, mm ^k	9.16 ± 0.9	8.25 ± 0.8	9.04 ± 0.8
SCP width, mm ^l	3.83 ± 0.4	2.8 ± 0.5	3.70 ± 0.4

^a $p = 0.29$ (χ^2 検定), ^b $p = 0.097$ (Shapiro-Wilk 検定, 続いて Kruskal-Wallis 検定および Bonferroni の修正による Wilcoxon 検定の対比較), ^c $p = 0.004$ (対応のない t 検定), ^d $p = 0.098$ (Kruskal-Wallis 検定), ^e $p < 0.001$ (Kruskal-Wallis 検定), ^f $p < 0.001$ (Kruskal-Wallis 検定), ^g $p < 0.001$ (Shapiro-Wilk 検定, 続いて Kruskal-Wallis 検定および Bonferroni の修正による Wilcoxon 検定の対比較)。

^hドパミン補充療法への反応性は, レボドパまたはドパミンアゴニストの適切な試験投与に対し, 十分かつ持続的な反応が認められた PD または PSP 患者数 (%) として示す。

ⁱ $p < 0.001$ (橋面積, Shapiro-Wilk 検定, 続いて一元配置分散分析 (ANOVA), Bonferroni の修正による t 検定の対比較), ^j $p < 0.001$ (中脳面積, Shapiro-Wilk 検定, 続いて一元配置 ANOVA, Bonferroni の修正による t 検定の対比較), ^k $p < 0.001$ (MCP の幅, Shapiro-Wilk 検定, 続いて一元配置 ANOVA, Bonferroni の修正による t 検定の対比較), ^l $p < 0.001$ (SCP の幅, Shapiro-Wilk 検定, 続いて一元配置 ANOVA, Bonferroni の修正による t 検定の対比較)。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺, SD = 標準偏差, UPDRS-ME = Unified Parkinson Disease Rating Scale Part III (運動機能), H&Y = Hoehn & Yahr scale, MMSE = Mini-Mental State Examination, MRI = 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging), MCP = 中小脳脚 (middle cerebellar peduncle), SCP = 上小脳脚 (superior cerebellar peduncle)

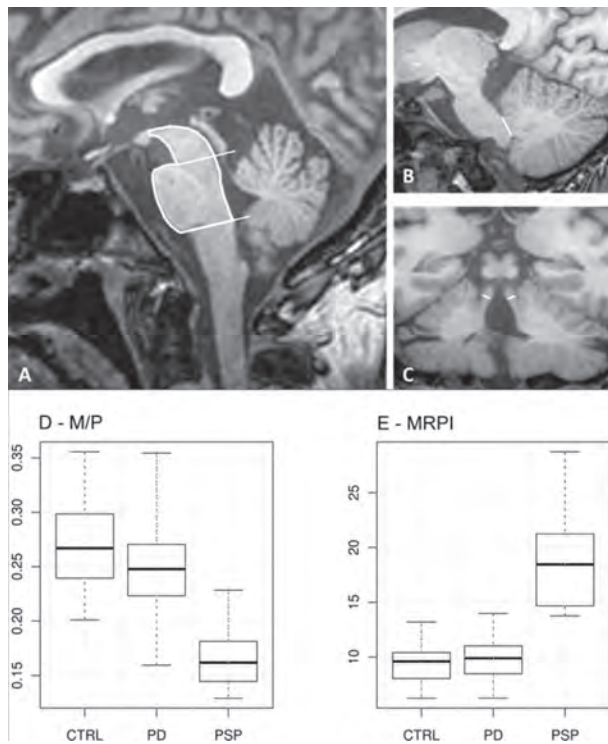


Figure 1 (A-C) MRI による正中矢状面の測定値。健常被験者 1 例における (A) 中脳および橋の面積, (B) 中小脳脚 (MCP) の幅, (C) 上小脳脚 (SCP) の幅。中脳と橋の面積比 (M/P) および Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI) の算出に用いた, 矢状断像および冠状断像の T1 強調 volumetric spoiled gradient-echo 法による MRI 画像。MRPI は, 正中矢状面の橋面積 / 正中矢状面の中脳面積 (P/M) を, MCP の幅 / SCP の幅 (MCP/SCP) で乗じて算出 [(P/M) × (MCP/SCP)]。 (D, E) 健常対照群 (CTRL), パーキンソン病患者群 (PD), 進行性核上性麻痺患者群 (PSP) における (D) M/P および (E) MRPI の箱ひげ図。水平線 (ひげ) は, 認められた低値と高値を示す。箱の下端は 25 パーセンタイル, 上端は 75 パーセンタイルの各点を示す。各箱にある水平線は中央値を示す。

本態性振戦における皮質可塑性および GABA 作動性調節の低下

Reduced Cortical Plasticity and GABAergic Modulation in Essential Tremor

Wen-Li Chuang, MD,^{*,**} Ying-Zu Huang, MD, PhD, Chin-Song Lu, MD, and Rou-Shayn Chen, MD

^{*}Movement Disorder Section, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan

^{**}Neuroscience Research Center, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taoyuan, Taiwan

Movement Disorders, Vol. 29, No. 4 2014, pp. 501–507

本態性振戦 (essential tremor; ET) は成人で最もよくみられる運動障害である。ET の発症機序には小脳の機能障害が関与すると考えられているが、画像所見、電気生理学的研究、臨床観察所見から、大脳皮質も関与する可能性が示唆されている。本研究の目的は、ET 患者の一次運動野と前運動野において連続的シータバースト刺激 (continuous theta-burst stimulation; cTBS) (一過性の可塑的变化を誘導できる手法として知られている) への反応を評価し、ET に対する運動野の関与を検討することである。健常対照群と ET 患者群において、運動誘発電位の振幅、皮質サイレントピリオド (cortical silent period; CSP)、短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition; SICI) といったパラメータを cTBS 実施前後で比較した。その結果、ET 患者では、運動野または前運動野に対する cTBS により、運動野の興奮性への抑制的

効果が認められたが、健常対照群と比較してこの効果の持続時間は有意に短かった。健常対照群では、運動野または前運動野に対する cTBS 実施後、皮質内抑制の測定値に変化がみられたが、ET 患者ではこうした変化が低下、または消失していた。振戦の振幅は、運動野または前運動野に対する cTBS 実施後に有意に低下したが、振戦の周波数に変化はなかった。これらの知見から、ET 患者では、運動野内の抑制性回路に異常があり、可塑性 (modifiable) が低下していることが示唆される。運動野および前運動野に対するシータバースト刺激 (theta-burst stimulation; TBS) への反応において可塑性の低下が認められたことから、ET の発症にガンマアミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) の調節異常が関与するとの理論が支持される。

● KEY WORD ● 本態性振戦, ガンマアミノ酪酸, 前運動, シータバースト刺激, 一次運動野

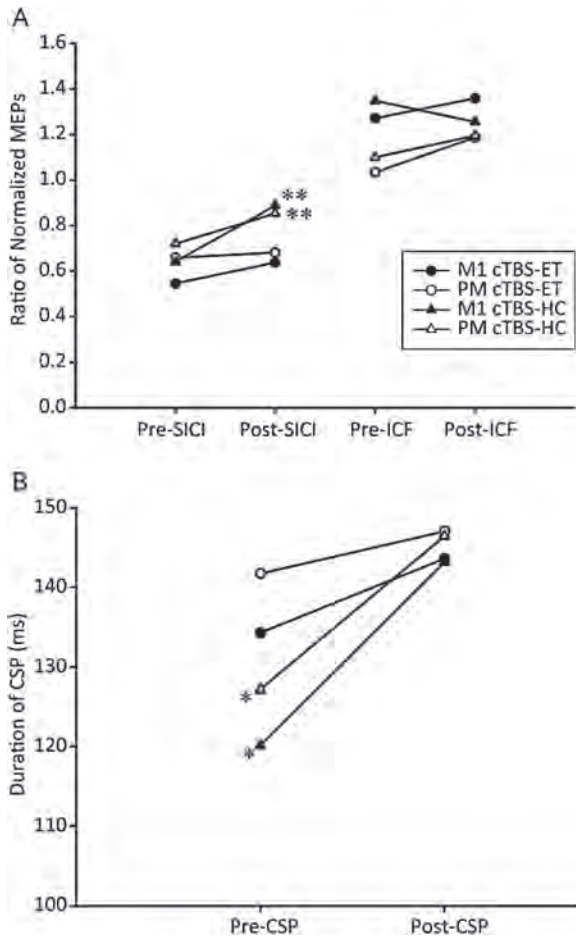


Figure 4 連続的シータバースト刺激 (cTBS) が短間隔皮質内抑制 / 皮質内促通 (SICI/ICF) および皮質サイレントピリオド (CSP) に及ぼす効果。(A) 運動野および前運動野の cTBS により、健常対照 (HC) 群では SICI が有意に低下したが、本態性振戦 (ET) 群では低下がみられなかった。(B) 運動野および前運動野の cTBS 実施後、HC 群では CSP が有意に延長したが、ET 群では延長がみられなかった。MEP は運動誘発電位、M1 は一次運動野、PM は前運動野を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

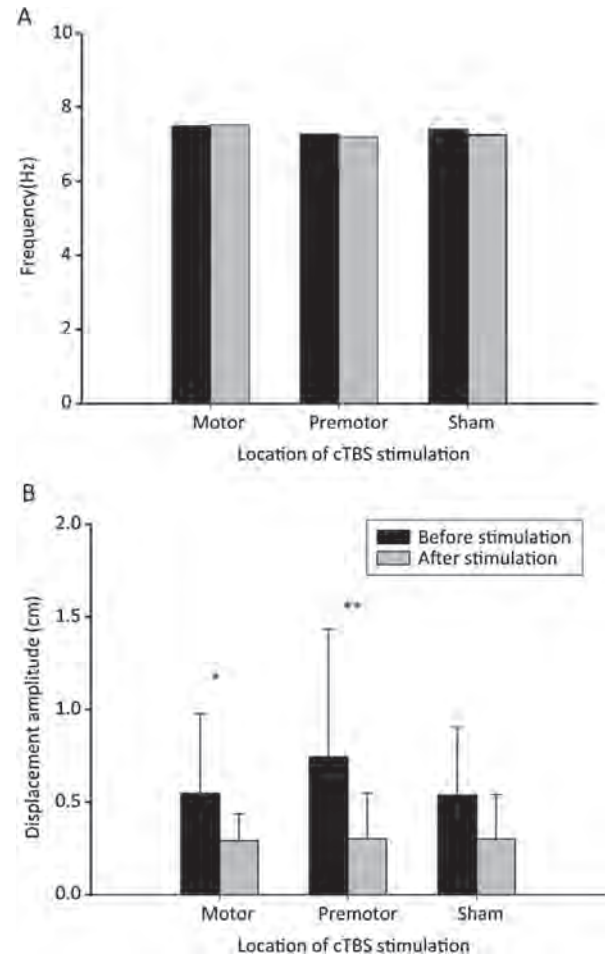


Figure 5 本態性振戦群における連続的シータバースト刺激 (cTBS) 後の振戦の周波数および振幅の変化。(A) 運動野または前運動野に対する cTBS 実施後、振戦の周波数に変化はなかった。(B) 運動野または前運動野に対する cTBS 実施後、振戦の振幅は有意に低下した。振戦の振幅は加速度信号から測定し、変位の単位 (cm) に変換した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ²⁸。

※日本語版注釈：Figure 5 の参考文献は下記をご参照下さい。

28. Vaillancourt D, Sturman M, Metman L, Bakay R, Corcos D. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology* 2003;61:919-925.

レビー小体病における認知障害のスペクトル

The Spectrum of Cognitive Impairment in Lewy Body Diseases

Jennifer G. Goldman, MD, MS,* Caroline Williams-Gray, BMBCh, MRCP, PhD, Roger A. Barker, BSc, MBBS, MRCP, PhD, John E. Duda, MD, and James E. Galvin, MD, MPH

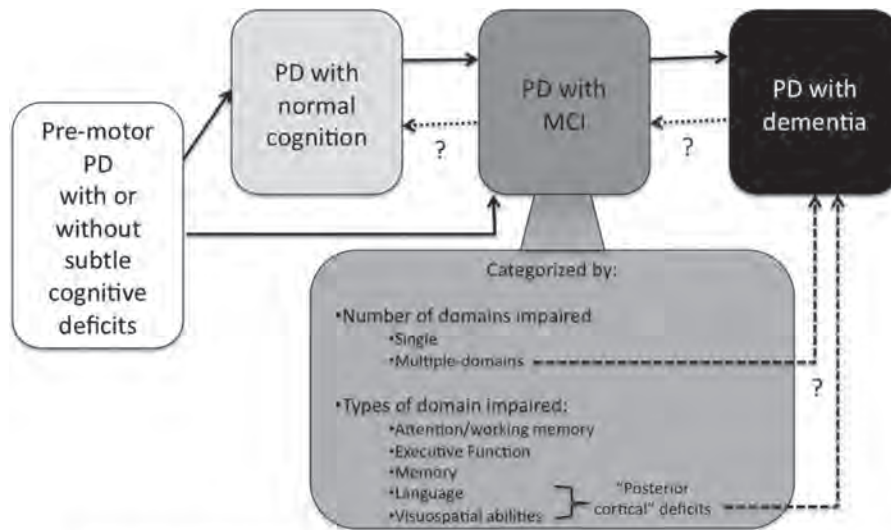
*Department of Neurological Sciences, Section of Parkinson Disease and Movement Disorders, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 5 2014, pp. 608–621

認知障害は、レビー小体病、すなわちパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) およびレビー小体型認知症の臨床症候群として重要であり、本疾患に特徴的な所見であることも多い。これらのレビー小体病でみられる認知障害のスペクトルは広範囲に及び、臨床像、機能障害の重症度、発症時期は様々である。現在では、進行期 PD 患者のみならず、未治療の早期患者、さらには REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) や嗅覚障害といった運動症状発現前の症候群がみられる患者にも、認知機能障害が生じることが知られている。近年、PD にその後移行する状態または PD での認知症発現前の状態を示す概念として、「軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI)」という表現が浮上している。これを受け、PD における軽度認知障害の診断、予

後、背景の神経生物学的機序に関して数多くの研究が実施されているが、この概念の有用性や臨床場面および研究場面での応用については疑問も生じている。また一方では、パーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) が同一の疾患であるのか、それとも異なるのかという難問も、なお未解決である。これらの疾患は、臨床像および病態生理の面で多くの特徴が重複するものの、認知・行動・運動症状の発現時期、薬物療法の効果、神経病理学的所見といった他の要素には違いがある。本稿では、レビー小体病における認知障害のスペクトルおよび進行について検討し、本分野の未解決の問題について、2つの対立的立場から議論するポイント・カウンターポイント法で考察する。

● KEY WORD ● 認知機能, 認知症, 遂行機能, 軽度認知障害, パーキンソン病



Potential modifiers that may contribute to progression, stability, or reversion across PD cognitive categories:

- Demographic
- Biological: susceptibility genes, environmental factors, neuropathology
- Clinical: neuropsychological patterns or PD-MCI subtypes, cognitive test performance, other behavioral features (depression, apathy, sleepiness, etc), medications for motor, cognition, or other non-motor symptoms

Figure 1 PDにおける認知障害のスペクトル。MCI = 軽度認知障害, PD = パーキンソン病

パーキンソン病における認知障害の神経生物学的基礎

The Neurobiological Basis of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Glenda M. Halliday, PhD,* James B. Leverenz, MD, Jay S. Schneider, PhD, and Charles H. Adler, MD PhD

*Neuroscience Research Australia and the University of New South Wales, Sydney, Australia

Movement Disorders, Vol. 29, No. 5 2014, pp. 634–650

近年、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD) の臨床基準が正式に発表され、生物学的関連要因を評価する研究など、このトピックに関する数多くの研究が体系的に整理・把握できるようになった。これらの研究では、PDD の発症の背景には高度のドパミン欠乏があり、認知機能低下の主な病理学的促進因子は、 α シヌクレインとアルツハイマー病病変との相乗効果であることが示されている。これらの病変所見は、辺縁系および皮質に投射するドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンおよびアセチルコリンニューロンの著明な脱落と相関するが、これらの関連性が生じる正確なタイミングはなお不明である。 α シヌクレイン遺伝子の triplication といった遺伝的因子は、PDD のリスクを明らかに上昇させる。しかし一方では、*parkin* 変異のように PDD のリスクを低下させる遺伝的因子もある。ごく最近になって、軽度認知障害を伴うパーキンソン病

(Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI) の臨床基準が正式に発表されているが、現在の生物学的および遺伝学的基礎が推測可能となつたにすぎない。動物モデルを用いた厳密な評価では、霊長類に対する低用量 MPTP の長期投与により、徐々に PD-MCI が再現されることが明らかになっている。この知見から、現在の PD-MCI に関する生物学的概念として、前頭葉-線条体経路における高度のドパミン欠乏と他の神経伝達物質系の関与が裏付けられている。他の動物モデルによるデータでは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の認知障害に対する複数の神経伝達物質の関与が支持されている。これまでのところ、PD での明らかな役割ゆえにドパミン機能障害が注目されてきたが、他の神経伝達物質系、神経変性の病理所見、遺伝的因子が PD-MCI に果たす役割については、なお十分に解明されていない。

● KEY WORD ● パーキンソン病における認知症、遺伝的リスク、神経病理、神経伝達物質、前臨床モデル

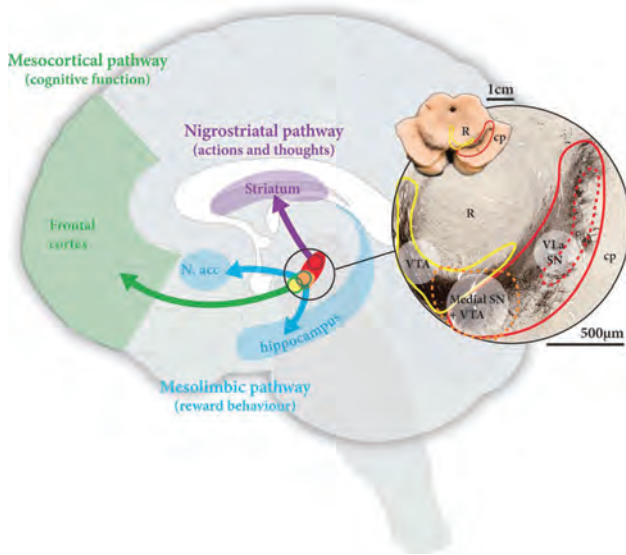


Figure 2 PD および PDD で障害がみられるドーパミン経路。赤色の実線：黒質 (SN) を示す。黒質一線条体投射を生じる黒質緻密部のドーパミンニューロンと、視床に至る黒質網様部の GABA ニューロンを含む。赤色の点線：腹外側 (VLa) SN を示す。PD 患者で選択的な損傷が認められる。黄色の実線：腹側被蓋領域 (VTA)。辺縁系および皮質領域に投射するドーパミンニューロンおよび非ドーパミンニューロンを含む。オレンジ色の点線：内側 SN および VTA。中脳-辺縁系投射を生じ、PDD 患者で障害がみられる。cp = 大脳脚 (cerebral peduncle), N. acc = 側坐核 (nucleus accumbens), R = 赤核 (red nucleus)

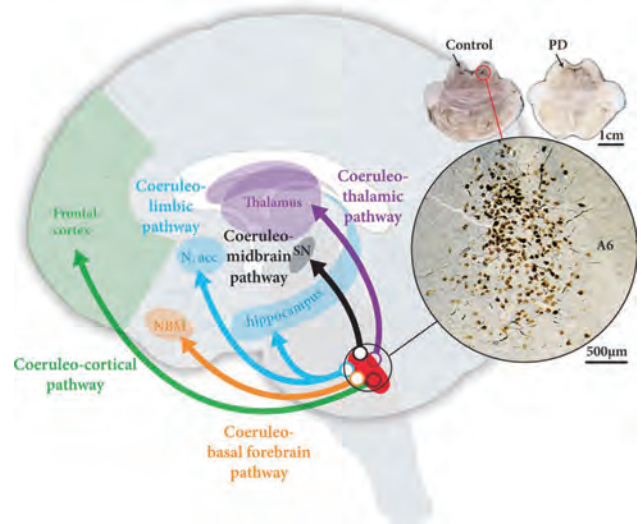


Figure 3 PD および PDD で障害がみられるノルアドレナリン経路。A6 ノルアドレナリンニューロンは脳の大部分に分布する。これには黒質 (SN) および視床 (PD 患者で障害がみられる経路) や、コリン作動性基底核 (cholinergic nucleus basalis; NBM)、辺縁系および皮質領域 (PDD 患者で障害がみられる経路) が含まれる。N. acc = 側坐核

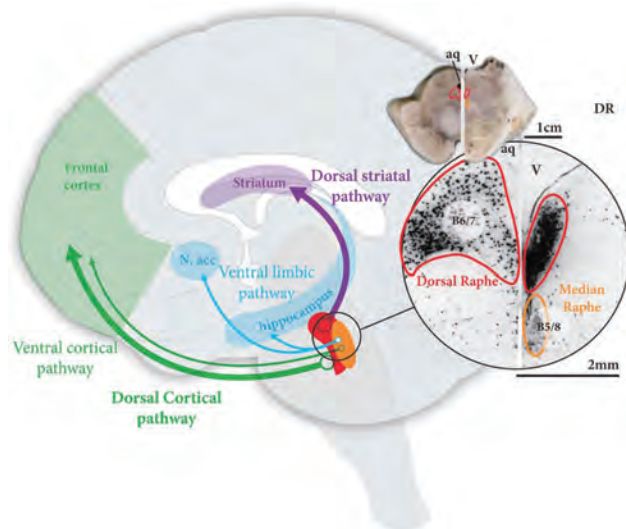


Figure 4 PD および PDD で障害がみられるセロトニン経路。前脳に投射する 2 つの主要なセロトニン神経核として、中脳水道周囲灰白質に位置して B6/7 ニューロンを含む背側縫線核と、橋上部の正中線上に位置して B5/8 ニューロンを含む正中縫線核がある。背側縫線核は線条体と皮質に投射し、正中縫線核は辺縁系領域と皮質に投射する。PD 患者では正中縫線核のみに障害がみられるが、これが認知症と関連するか否かは不明である。Aq = 中脳水道 (aqueduct), N. acc = 側坐核, V = 第 4 脳室 (fourth ventricle)

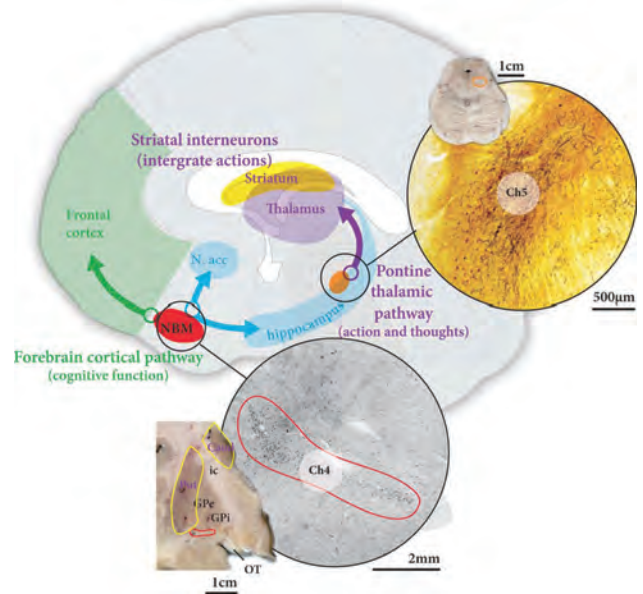


Figure 5 PD および PDD で障害がみられるアセチルコリン (ACh) 経路。前脳に投射する 2 つの主要な ACh 神経核として、前脳基底部に位置して Ch4 ニューロンを含む基底核と、中脳-橋移行部に位置して Ch5 ニューロンを含む大脳脚橋核がある。大脳脚橋核は視床に投射し、PD 患者で障害がみられる。一方、基底核は辺縁系領域と皮質に投射し、PDD 患者で障害がみられる。Caud = 尾状核 (caudate nucleus), GPe = 淡蒼球外節 (external globus pallidus), GPi = 淡蒼球内節 (internal globus pallidus), ic = 内包 (internal capsule), OT = 視索 (optic tract), Put = 被殻 (putamen)

認知障害を伴うパーキンソン病患者における精神医学的問題

Psychiatric Issues in Cognitive Impairment

Dag Aarsland, MD, PhD,^{*,**,*} John-Paul Taylor, MD, PhD, and Daniel Weintraub, MD

^{*}Alzheimer's Disease Research Centre, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

^{**}Centre for Age-Related Medicine, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

^{***}Department of Geriatric Psychiatry, Akershus University Hospital, Oslo, Norway

Movement Disorders, Vol. 29, No. 5 2014, pp. 651–662

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者には、抑うつ、幻覚、apathy といった精神神経症状がよくみられ、生活の質 (quality of life; QOL) の低下を含め、重大な臨床的影響を及ぼす。本レビューでは、PD および関連疾患における精神神経症状の疫学、臨床像、診断法、治療の問題について、認知障害との関連の観点から考察し、特に抑うつ、不安、幻視、apathy、睡眠障害、衝動制御障害、non-motor fluctuation に注目した。精神神経症状の大半は、認知症を伴う PD 患者でより多くみられ、

おそらく認知症と共通の基礎病変が関与すると考えられる。近年の研究では、精神神経症状が PD における軽度認知障害 (特に健忘型) と関連することも示唆されている。精神神経症状を正確に診断することが重要であるが、パーキンソンニズムの運動症状、認知障害、気分障害、apathy との症状の重複および類似により、診断が困難な場合もある。認知障害を伴う PD 患者における精神神経症状の治療に焦点を当てた系統的研究は、ほとんど行われていない。

● KEY WORD ● 精神神経症状, パーキンソン病, 認知障害, 抑うつ, 精神病症状, 不安, apathy

Table 1 認知機能状態別に示した Neuropsychiatric Inventory (NPI) 項目スコアが 0 以外の PD 患者の割合 (%)

Study	Aarsland et al. ¹⁶	Monastero et al. ¹³	Monastero et al. ¹³	Monastero et al. ¹³	Aarsland et al. ⁹
	De novo (n = 175)	Normal cognition (n = 164)	MCI		Dementia (n = 537)
			PD-naMCI (n = 104)	PD-aMCI (n = 142)	
Delusions	1.1	1.2	2.9	7	24.6
Hallucinations	1.2	3	9.6	16.2	43.9
Agitation	5.7	9.1	12.5	16.2	32.6
Depression	34.3	54.9	60.6	70.4	57.5
Anxiety	16.4	54.9	55.8	60.6	49
Euphoria	0	1.8	0	3.8	7
Apathy	27.4	45.1	47.1	54.2	54.3
Disinhibition	4	0.6	1	2.1	3.7
Irritability	8.6	14.6	31.7	38.0	29.7
Abnormal motor activity	2.3	2.4	2.9	8.5	22
Sleep disturbance	17.8	57.3	59.6	66.9	–
Appetite disturbance	14.9	9.8	17.3	19	–
Total score ^a	Median: 1	13.3	11.1	5.8	12.9

数値はスコア > 1 の患者割合 (%) を示す。

^a平均スコア (特に明記しない限り)

aMCI = 健忘型の軽度認知障害 (amnestic mild cognitive impairment), naMCI = 非健忘型の軽度認知障害

※日本語版注釈: Table 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

- Aarsland D, Br_nnick K, Ehrst U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:36-42.
- Monastero R, Di Fiore P, Giusi D, Camarda R, Camarda C. The neuropsychiatric profile of Parkinson's disease subjects with and without mild cognitive impairment. *J Neural transmission (Vienna, Austria)* 1996;120:607-611.
- Aarsland D, Br_nnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:928-930.

Table 2 PDに伴う精神病症状に関する
Movement Disorders Societyの基準

TABLE 1. NINDS-NIMH diagnostic criteria for PD-associated psychosis

Characteristic symptoms
Presence of at least one of the following symptoms:
 Illusions
 False sense of presence
 Hallucinations
 Delusions
Primary diagnosis
 UK Brain Bank criteria for PD
Chronology of the onset of symptoms of psychosis
 The symptoms in Criterion A occur after the onset of PD
Duration
 The symptom(s) in Criterion A are recurrent or continuous for 1 month
Exclusion of other causes
 The symptoms in criterion A are not better accounted for by another cause of parkinsonism such as dementia with Lewy bodies, psychiatric disorders or a general medical condition including delirium

Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Mov Disord 2007;22:1061-1068
 から転載。

Table 3 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 多系統萎縮症における運動症状, 認知症状, 精神神経/行動症状

	Motor symptoms	Cognitive deficits	Neuropsychiatric/behavioral symptoms
Progressive supranuclear palsy	Rigidity (axial), bradykinesia, occasional tremor, postural instability, ophthalmoparesis, swallowing difficulties (late stage)	Executive dysfunction ^{155,161,162} : <ul style="list-style-type: none"> • Fluency both semantic and phonemic) – often more severe than MSA/PD^{154,162} • Initiation & perseveration, slowed cognitive speed and impaired flexibility/set shifting. Memory (although recognition relatively preserved)	Apathy, depression, sleep problems, irritability, disinhibition, bulbar affect, eating problems
Corticobasal degeneration	Unilateral parkinsonism including rigidity, bradykinesia, and occasional tremor. Postural instability Cortical “movement disorders”: <ul style="list-style-type: none"> • apraxia • myoclonus • alien-limb phenomena • cortical sensory loss 	Executive dysfunction: <ul style="list-style-type: none"> • set shifting,¹⁶³ reduced word fluency¹⁶⁴ Constructional apraxia are also usual findings ¹⁶⁵ Episodic memory function deficits Speech difficulties ¹⁶⁶	Depression, apathy, agitation, irritability. Occasionally Kliver-Bucy syndrome.
Multiple system atrophy	Rigidity, bradykinesia, occasional tremor, postural instability	Executive dysfunction ^{155,162} : <ul style="list-style-type: none"> • language deficits (fluency), • initiation & perseveration, cognitive speed/flexibility 	Depression and anxiety are common (perhaps less so than in PSP). ¹⁶⁷ Sleep disorders common as well (perhaps more than in PD for a similar disease duration) ¹⁶⁸

MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)

※日本語版注釈: Table 3の参考文献は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。

パーキンソン病における認知障害と認知症： 実地的な問題と治療

Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: Practical Issues and Management

Murat Emre, MD,* Paul J. Ford, PhD, Başar Bilgiç, MD, and Ergun Y. Uç, MD

*Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Behavioral Neurology and Movement Disorders Unit, Istanbul, Turkey

Movement Disorders, Vol. 29, No. 5 2014, pp. 663–672

認知機能障害および認知症は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の治療に特有の問題をもたらす。患者の意思決定能力の程度に応じ、医師には、医療上の意思決定、臨床試験への参加、公衆の安全確保に関して慎重な倫理的配慮が求められる。医師は、臨床経過のなるべく早い段階で、将来の意思決定方法を患者と話し合っておく必要がある。PD患者は、認知障害、視覚障害および運動障害により、自動車を安全に運転できなくなるおそれがあり、多くの場合、通常より早期に運転を中止することになる。視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法、また、これより程度は低いものの淡蒼球内節 (globus pallidus interna; GPi) のDBS療法に伴い、発話流暢性の低下が一貫して認められている。ただし、患者を厳格に選択した場合には通常、全般的認知機能の重大な低下は認められない。GPi-DBSでは、STN-DBSに比べ、認知機能低下が少ないことを示唆する観察結果もあるが、これについてはさらに研究が必要である。

PDにおける認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) の患者の治療では、薬物療法と非薬物療法の両者を用いる。PDD患者にコリンエステラーゼ阻害薬を投与する際には、期待されるベネフィットと潜在的なリスクを考慮すべきである。精神病症状の治療に向精神薬 (neuroleptics) が必要となる場合もあるが、古典的な向精神薬 (neuroleptics)、リスベリドン、オランザピンは避ける必要がある。有効性に関してはクロザピンで最も強いエビデンスが認められているが、クエチアピンは特別なモニタリングを必要とせず、第一選択薬となる場合がある。PDD患者集団の無作為化比較試験によるエビデンスはないものの、選択的セロトニン再取り込み阻害薬またはセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は、抑うつ症状の治療に用いてもよいと考えられる。クロナゼパムまたはメラトニンは、REM睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) の治療に有用と考えられる。

● KEY WORD ● 意思決定能力, 自動車運転, 認知障害, 認知症, パーキンソン病, 倫理

Table 1 PDD患者に使用可能な薬剤の投与量

Drug	Initial Dose	Titration	Maximum Dose
Rivastigmine	3 mg/day	3 mg/month	12 mg/day
Rivastigmine transdermal patch	5 cm ² /day	5 cm ² /month	10-15 cm ² /day
Donepezil	5 mg/day	5 mg/month	10 mg/day
Quetiapine	12.5-25 mg	25-50 mg steps	Empirically up to 300 mg (in the elderly); 600 mg/day
Clozapine	6.25-12.5 mg	12.5-25 mg steps	Empirically up to 75 mg (in the elderly); 150 mg/day

代謝型グルタミン酸受容体はパーキンソン病におけるレボドパ誘発性ジスキネジアの新たな治療標的となるか？

Targeting Metabotropic Glutamate Receptors as a New Strategy Against Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease?

Barbara Picconi, PhD,* and Paolo Calabresi, MD

*Fondazione Santa Lucia, IRCCS, Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 29, No. 6 2014, pp. 715-719

レボドパ誘発性ジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia; LID) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の治療で誘発される主な運動機能障害の1つである。したがって、現在も、パーキンソニズムを改善すると同時にジスキネジアを抑制または回避できる治療薬の研究開発が進められている。げっ歯類および非ヒト霊長類のモデルは、LIDの基礎を分子およびニューロ

ンレベルで検討する際に有用である。最近検討された様々な治療法の中で、代謝型グルタミン酸受容体を標的とする薬剤が大きな注目を集めている。特に、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5のアンタゴニストに関し、前臨床および臨床試験で有望な成績が認められている。

● KEY WORD ● パーキンソン病, mGluR5, ジスキネジア, レボドパ療法, 動物実験モデル

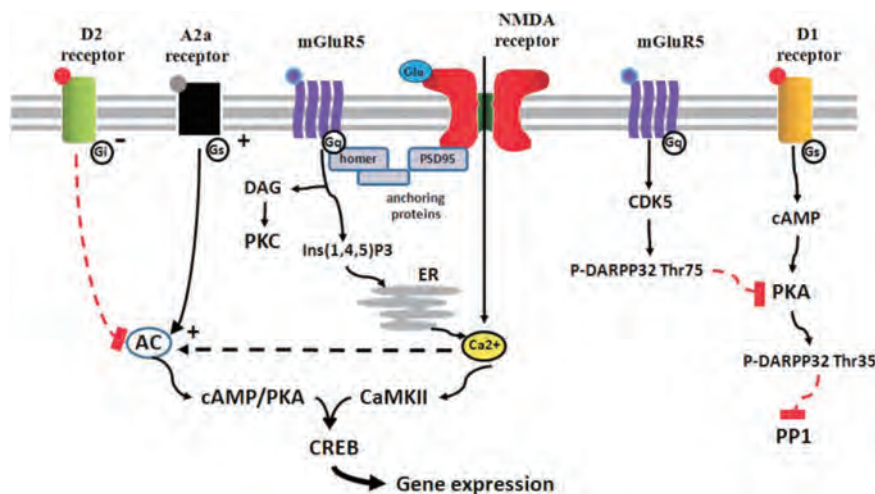


Figure 1 代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) およびドパミン (DA) 受容体間の相互作用。mGluR5 は NMDA 受容体と相乗的に相互作用し、ドパミン作動性 D₂ 受容体のシグナル伝達を弱める。この D₂ 受容体シグナル伝達の調節には、アデノシン A_{2A} のシグナル変換も協働的に関与する。一方、ドパミン D₁ 受容体のシグナル伝達は、Thr75 における DARPP-32 のリン酸化を介した mGluR1 および mGluR5 の活性化により、負の調節を受ける。AC1 = 1 型アデニリルシクラーゼ (adenylyl cyclase type 1), CaMKII = カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II), cAMP = 環状アデノシン一リン酸 (cyclic adenosine monophosphate), CREB = cAMP 応答配列結合蛋白質 (cAMP-responsive element-binding protein), DAG = ジアシルグリセロール (diacylglycerol), ER = 小胞体 (endoplasmic reticulum), Gi/Gq/Gs = G 蛋白質, Ins (1,4,5) P3 = イノシトール 1,4,5 三リン酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate), PKA/PKC = プロテインキナーゼ A および C (protein kinase A and C), PSD-95 = シナプス後膜肥厚蛋白質-95 (postsynaptic density 95), CDK5 = サイクリン依存性キナーゼ 5 (cyclin-dependent kinase 5), P-DARPP-32 = リン酸化 DARPP-32 (phosphorylated DARPP-32), PP1 = プロテインホスファターゼ 1 (protein phosphatase 1)

REM 睡眠行動障害スクリーニング質問票を用いた パーキンソン病患者の筋活動低下（アトニー）を伴わない REM 睡眠の評価

Investigating Rapid Eye Movement Sleep Without Atonia in Parkinson's Disease Using the Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire

Samuel J. Bolitho, M.B.B.S.* Sharon L. Naismith, DPsych, Zoe Terpening, DPsych, Ron R. Grunstein, PhD, Kerri Melchan, MResPSc, Brendon J. Yee, PhD, Alessandra Coeytaux, MD, Moran Gilat, MSc, and Simon J.G. Lewis, MD

*Parkinson's Disease Research Clinic, Brain and Mind Research Institute, The University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia

Movement Disorders, Vol. 29, No. 6 2014, pp. 736–742

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) が高頻度に認められる。これを治療するには正確な診断が不可欠である。また、中年期以降に出現する特発性 RBD は、運動症状発現前の所見として PD の発症を知らせている可能性がある。RBD を特定できる正確かつ信頼性の高い方法があれば、早期介入が可能になると考えられる。本研究では、RBD スクリーニング質問票 (REM sleep behavior disorder screening questionnaire; RBDSQ) および夢体験の行動化 (dream enactment) に着目した 3 種類の質問票により、RBD の神経生理学的特徴である、筋活動低下 (アトニー) を伴わない REM (REM without atonia; RWA) のみられる患者を、正確に特定できるか否かを検討した。PD 患者 46 例を対象に神経学的評価および睡眠評価を実施し、RBDSQ、RBD Single Question (RBD1Q)、Mayo Sleep Questionnaire (MSQ) への回答も

求めた。RWA の客観的評価尺度として、全被験者について REM アトニー指数 (REM atonia index) を算出した。RBDSQ で RBD 陽性と判定された患者群において、ポリソムノグラフィ検査による RWA の増加は認められなかった (感度 80%, 特異度 55%)。一方、夢体験の行動化 (dream enactment) に特化した質問票で RBD 陽性と判定された患者群では、RWA を正確に特定できた割合がより高く、これらの質問票のほうが診断精度が高かった。本研究の結果から、PD における RBD の診断に不可欠である RWA は、RBDSQ により正確に特定されないことが示唆される。また、RWA および RBD の特定精度を高めるには、夢体験の行動化 (dream enactment) に注目した RBD の患者自己評価質問票を用いる必要があると考えられる。今後 PD 患者の治療を改善するには、さらに研究を行い、RBD における RWA を正確に特定・定量化できる手法を開発する必要がある。

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, REM 睡眠行動障害, 筋活動低下 (アトニー) を伴わない REM, REM アトニー指数, REM 睡眠行動障害スクリーニング質問票

Table 2 質問票とREMアトニー指数の比較

	REM Atonia Index Positive	REM Atonia Index Negative	
A. RBD Diagnosis: REM Atonia Index Versus RBDSQ Total (n = 46)			
RBDSQ positive	12	14	PPV = 46%
RBDSQ negative	3	17	NPV = 85%
	Sensitivity = 80%	Specificity = 55%	
B. RBD Diagnosis: REM Atonia Index Versus RBDSQ Subscore (n = 46)			
RBDSQ subscore positive	14	17	PPV = 47%
RBDSQ subscore negative	1	14	NPV = 93%
	Sensitivity = 93%	Specificity = 45%	
C. RBD Diagnosis: REM Atonia Index Versus RBD1Q (n = 46)			
RBD1Q positive	15	16	PPV = 48%
RBD1Q negative	0	15	NPV = 100%
	Sensitivity = 100%	Specificity = 48%	
D. RBD Diagnosis: REM Atonia Index Versus MSQ (n = 31)			
MSQ positive	10	13	PPV = 43%
MSQ negative	0	8	NPV = 100%
	Sensitivity = 100%	Specificity = 36%	

Table 3 質問票と筋電図 (EMG) REM密度の比較

	REM EMG Density	REM EMG Density	
A. RBD Diagnosis: REM EMG Density Versus RBDSQ Total (n = 46)			
RBDSQ positive	20	6	PPV = 77%
RBDSQ negative	7	13	NPV = 65%
	Sensitivity = 74%	Specificity = 68%	
B. RBD Diagnosis: REM EMG Density Versus RBDSQ Subscore (n = 46)			
RBDSQ subscore positive	23	8	PPV = 74%
RBDSQ subscore negative	4	11	NPV = 73%
	Sensitivity = 85%	Specificity = 58%	
C. RBD Diagnosis: REM EMG Density Versus RBD1Q (n = 46)			
RBD1Q positive	25	6	PPV = 81%
RBD1Q negative	2	13	NPV = 87%
	Sensitivity = 93%	Specificity = 68%	
D. RBD Diagnosis: REM EMG Density Versus MSQ (n = 31)			
MSQ positive	19	4	PPV = 83%
MSQ negative	1	7	NPV = 88%
	Sensitivity = 95%	Specificity = 64%	

パーキンソン病における軽度認知障害のサブタイプの評価

Evaluation of Mild Cognitive Impairment Subtypes in Parkinson's Disease

Brenna A. Cholerton, PhD,^{*,****} Cyrus P. Zabetian, MD, MS, Jia Y. Wan, MS, Thomas J. Montine, MD, PhD, Joseph F. Quinn, MD, Ignacio F. Mata, PhD, Kathryn A. Chung, MD, Amie Peterson, MD, Alberto J. Espay, MD, MSc, Fredy J. Revilla, MD, Johnna Devoto, PsyD, G. Stennis Watson, PhD, Shu-Ching Hu, MD, PhD, James B. Leverenz, MD, and Karen L. Edwards, PhD

^{*}Geriatric Research, Education, & Clinical Center, Seattle, Washington, USA

^{****}Department of Psychiatry & Behavioral Science, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 6 2014, pp. 756–764

パーキンソン病における軽度認知障害 (mild cognitive impairment in Parkinson's disease; PD-MCI) はよくみられる所見であり、これにより認知症のリスクは高まる。認知症に最も移行しやすい患者を最終的に予測するうえでは、PD-MCIの区別可能なサブタイプの確立が役立つと考えられる。しかしながら、PD-MCIのサブタイプに関するこれまでの研究では、コホート間で一致する結果は得られていない。本研究では、Pacific Northwest Udall Center Clinical ConsortiumでPD-MCIと診断された被験者において、区別可能な認知障害サブタイプの有無を評価するため、Movement Disorders Society Task Forceの診断ガイドラインを用い、PD-MCI患者95例の認知障害サブタイプ分類を試みた。また、同様の認知障害サブグループが統計学的方法で特定できるか否かを検討するため、精神測定検査のスコアによる主成分因子分

析 (principle components factor analysis; PCFA) を実施した。対象患者の95%が複数領域に及ぶPD-MCIと診断され、様々な認知障害が認められた。因子分析では7つの因子が特定されたが、音素的発話流暢性は2つの因子に関連しており、さらに発話流暢性は視空間認知機能と同じ因子に影響を及ぼしていた。しかし、これらの因子により対象患者を区別可能な認知障害サブタイプに分類することはできなかった。現行のPD-MCI基準や統計学的方法に基づいて異なる認知障害サブタイプを設定しても、PD患者グループの類型化に十分な情報は得られないと考えられる。今後もさらに研究を行い、PD-MCI基準の妥当性を検証し、認知障害に関する複合的なリスク因子 (遺伝的リスク因子など) を明らかにしていく必要がある。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 認知機能, 軽度認知障害, 神経心理学的評価

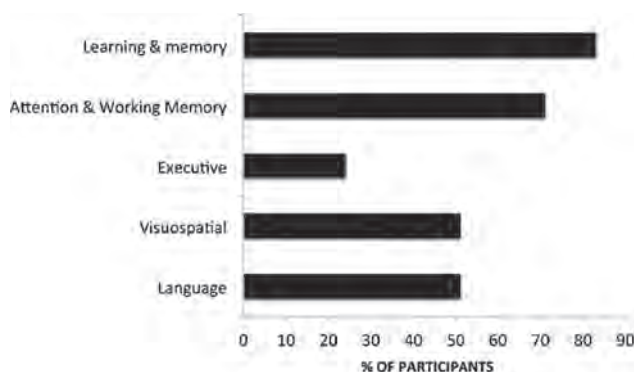


Figure 1 Pacific Northwest Udall Center (PANUC) Clinical ConsortiumのPD-MCIの被験者で異常が認められた認知機能領域 (被験者割合)

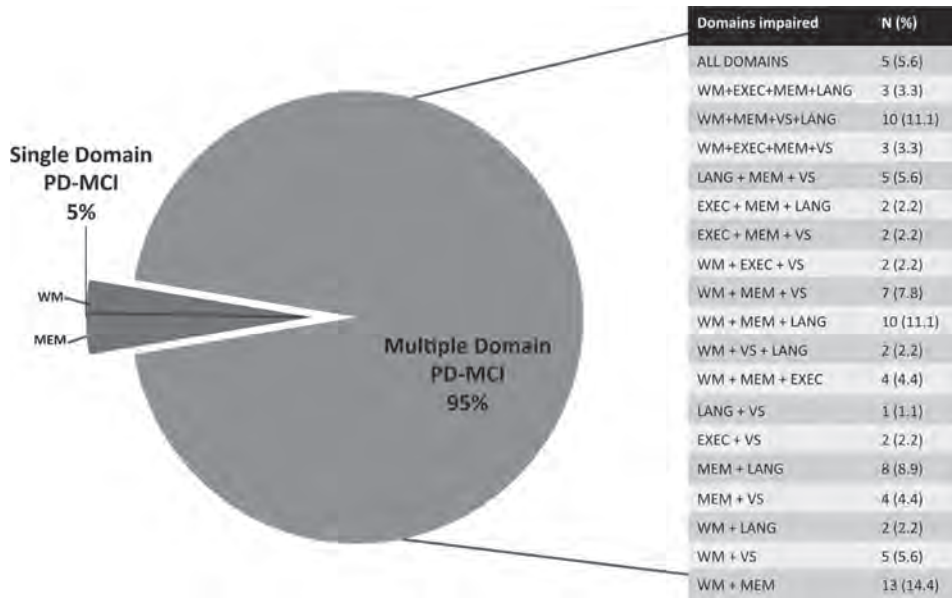


Figure 2 PANUC Clinical Consortiumにおける単一領域および複数領域のPD-MCI サブタイプと診断された被験者数。MEM = 学習/記憶, WM = 注意/作業記憶, EXEC = 遂行機能, VS = 視空間認知機能, LANG = 言語。表中の割合 (%) は、複数領域に及ぶPD-MCIと診断された被験者の総数に基づく。数値は近似値で表示しており、合計は100%とならない。

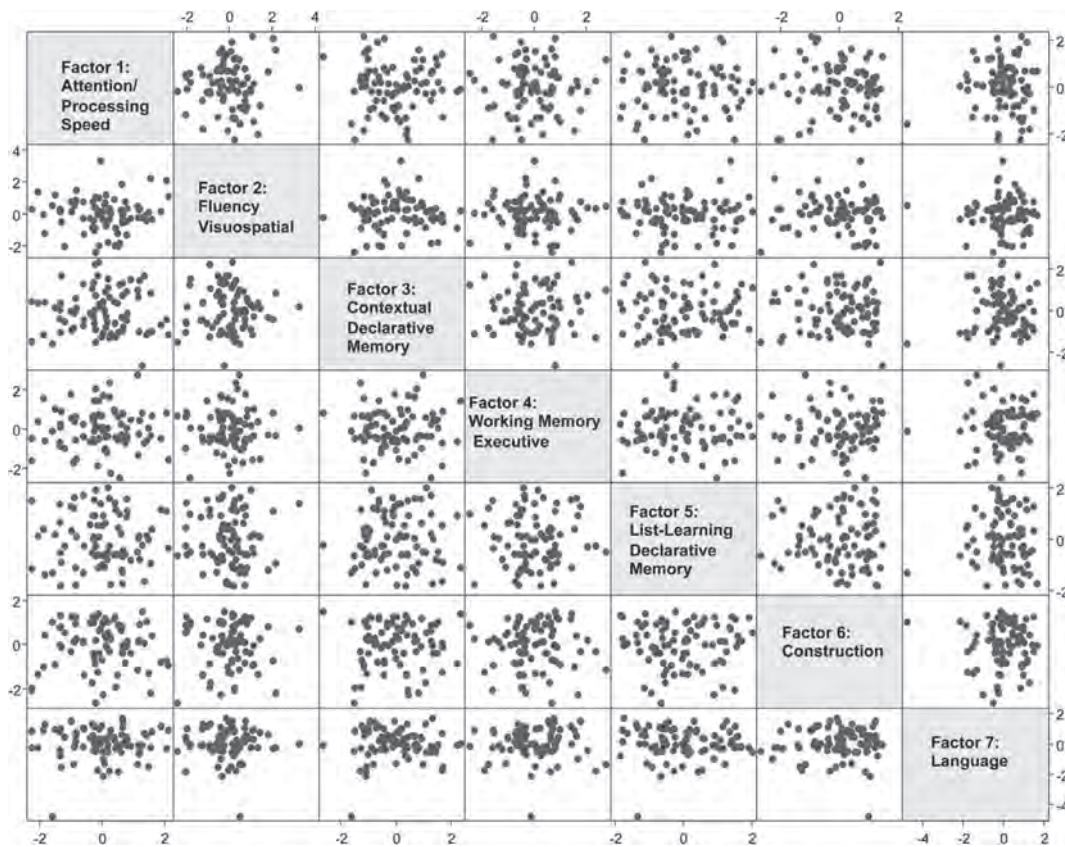


Figure 3 PANUC コホートにおける精神測定検査スコア 17 種類の主成分因子分析 (PCFA)^aに基づく 7 因子のプロット。PCFA で特定された 7 因子のスコアに関し、すべての二次元散布図のマトリクスを示している。各データポイントは、個々の被験者における当該因子のスコアのペアである (横軸および縦軸に基づく)。各因子をペアとした散布図の形状をすべて検討したが、際だった被験者の集団化 (clustering) は存在しなかった。^aPCFA は、受診時年齢、学歴、罹病期間、性別で補正したスコア (素点) の線形回帰で得られた標準化残差について実施した。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]

飲酒とパーキンソン病のリスク：観察研究のメタアナリシス

Alcohol Intake and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies

Dongfeng Zhang, MD,* Hong Jiang, MD, and Junxia Xie, MD

*Department of Epidemiology and Health Statistics, Qingdao University Medical College, Qingdao, P.R. China

Movement Disorders, Vol. 29, No. 6 2014, pp. 819–822

背景

飲酒とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクとの関連性は依然として不明である。

方法

PubMed および EMBASE で関連研究を特定した。統計的な不均一性 (heterogeneity) に基づき、固定効果モデルまたは変量効果モデルを選択した。用量反応関係は、制限三次スプラインモデルで評価した。

結果

被験者 677,550 例 (症例 9,994 例) を含む論文 32 件を検討した。喫煙で補正した PD の相対リスク (relative risk; RR) は、最高レベルの飲酒を最低レベルの飲酒と比較した場合、全体で 0.78 [95% 信頼区間 (confidence interval; CI): 0.67~0.92] であり、前向き研究で 0.86 (95%

CI: 0.75~0.995), matched case-control study で 0.74 (95% CI: 0.58~0.96) であった。アルコールの種類に関し、ビールでは有意な関連性が認められたが (0.59, 95% CI: 0.39~0.90), ワインおよび蒸留酒 (liquor) では認められなかった。また、感度分析後、男性では関連性が認められたが (0.65, 95% CI: 0.47~0.90), 女性では認められなかった。PD のリスクは、飲酒量が 1 杯 (drink)/日 増えるごとに 5% (0.95, 95% CI: 0.89~1.02) 低下し、線形の用量反応関係が認められた (非線形性に関し $p = 0.85$)。

結論

飲酒、特にビールの摂取と PD リスクは逆相関する可能性がある。

● KEY WORD ● 飲酒, パーキンソン病, 観察研究, メタアナリシス

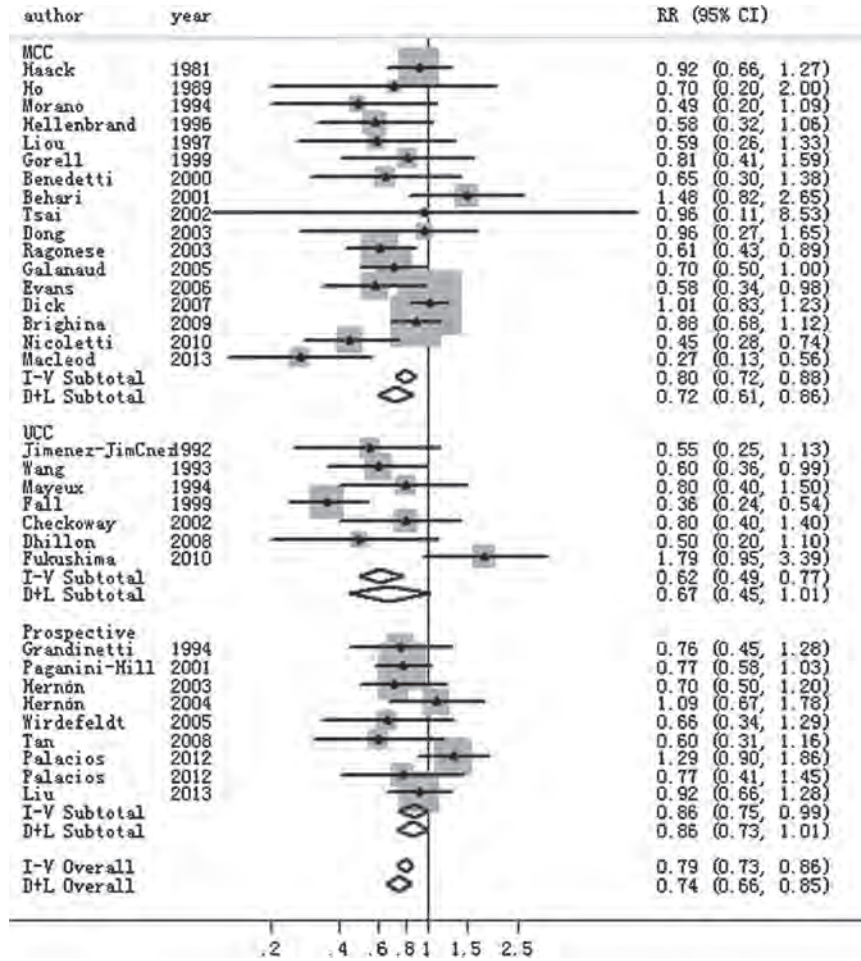


Figure 1 飲酒とPDのリスクに関するフォレストプロット。D + Lは変量効果モデル、I - Vは固定効果モデル、MCCはmatched case-control study、UCCはunmatched case-control studyを意味する。[カラーの図はwileyonlinelibrary.comのオンライン版で閲覧可能]

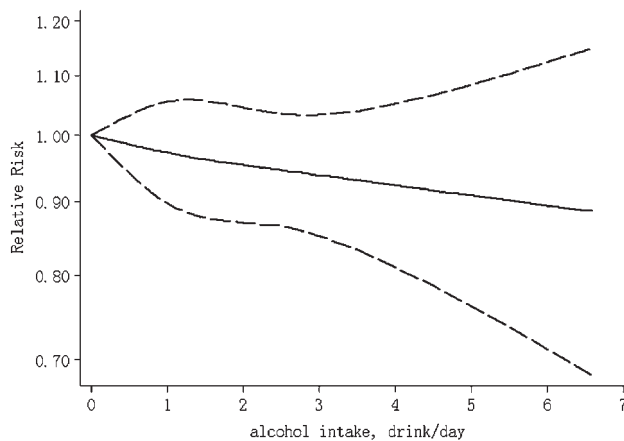


Figure 2 飲酒とPDのリスクとの用量反応解析。実線と点線は、推定相対リスクとその95% CIを示す。

Movement Disorders Vol. 29 No. 4**Viewpoint**

The role of the cerebellum in the pathogenesis of cortical myoclonus

Christos Ganos, et al.

Movement Disorders April 2014 29:437–443

Review

★ Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker

Naomi P. Visanji, et al.

Movement Disorders April 2014 29:444–450

Hot Topics

Stimulus-triggered acquisition of pluripotency: Revolutionizing human disease modeling and regenerative therapies?

Philip Seibler and Christine Klein

Movement Disorders April 2014 29:451

Clinical Vignettes

Cervical myelopathy secondary to Tourette's syndrome managed by urgent deep brain stimulation

Bella Huasen, et al.

Movement Disorders April 2014 29:452–453

Featured Article

★ Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease

Daniela Berg, et al.

Movement Disorders April 2014 29:454–462

Research Articles

★ Rate of decline in progressive supranuclear palsy

Irene Litvan and Maiying Kong

Movement Disorders April 2014 29:463–468

A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy

Eduardo Tolosa, et al.

Movement Disorders April 2014 29:470–478

Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial

Günter U. Höglinger, et al.

Movement Disorders April 2014 29:479–487

★ Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease

Maurizio Morelli, et al.

Movement Disorders April 2014 29:488–495

Essential tremor is not associated with cerebellar Purkinje cell loss

Claire Symanski, et al.

Movement Disorders April 2014 29:496–500

★ Reduced cortical plasticity and GABAergic modulation in essential tremor

Wen-Li Chuang, et al.

Movement Disorders April 2014 29:501–507

ABT-089 and ABT-894 reduce levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease

Danhui Zhang, et al.

Movement Disorders April 2014 29:508–517

Altered ceramide acyl chain length and ceramide synthase gene expression in Parkinson's disease

Sarah K. Abbott, et al.

Movement Disorders April 2014 29:518–526

★ Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease

Natália Pessoa Rocha, et al.

Movement Disorders April 2014 29:527–531

Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease

Elina Tripoliti, et al.

Movement Disorders April 2014 29:532–538

A randomized controlled trial of patient-reported outcomes with tai chi exercise in Parkinson's disease

Fuzhong Li, et al.

Movement Disorders April 2014 29:539–545

Brief Reports

Three-dimensional brain MRI for DBS patients within ultra-low radiofrequency power limits

Subhendra N. Sarkar, et al.

Movement Disorders April 2014 29:546–549

A network approach to diagnostic biomarkers in progressive supranuclear palsy

Jose A. Santiago and Judith A. Potashkin

Movement Disorders April 2014 29:550–555

Alcohol challenge and sensitivity to change of the essential tremor rating assessment scale

Bernhard Voller, et al.

Movement Disorders April 2014 29:555–558

Relative exchangeable copper: A promising tool for family screening in Wilson disease

Jean-Marc Trocello, et al.

Movement Disorders April 2014 29:558–562

Nizatidine ameliorates gastroparesis in Parkinson's disease: A pilot study

Hirokazu Doi, et al.

Movement Disorders April 2014 29:562–566

Parkinson's disease with Lewy bodies associated with a heterozygous *PARKIN* dosage mutation

Madeleine E. Sharp, et al.

Movement Disorders April 2014 29:566–568

A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease

Jonas Alex Morales Saute, et al.

Movement Disorders April 2014 29:568–573

Movement Disorders Vol. 29 No. 5**Review**

The tools of the trade: A state of the art "How to Assess Cognition" in the patient with Parkinson's disease

Connie Marras, et al.

Movement Disorders May 2014 29:584–596

Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective

Trevor W. Robbins and Roshan Cools

Movement Disorders May 2014 29:597–607

★ The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases

Jennifer G. Goldman, et al.

Movement Disorders May 2014 29:608–621

What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease?

Brit Mollenhauer, et al.

Movement Disorders May 2014 29:622–633

★ The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease

Glenda M. Halliday, et al.

Movement Disorders May 2014 29:634–650

★ Psychiatric issues in cognitive impairment

Dag Aarsland, et al.

Movement Disorders May 2014 29:651–662

★ Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Practical issues and management

Murat Emre, et al.

Movement Disorders May 2014 29:663–672

The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation

Marina Papoutsis, et al.

Movement Disorders May 2014 29:673–683

Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: A review

James R. Burrell, et al.

Movement Disorders May 2014 29:684–693

Cognitive impairment in "Other" movement disorders: Hidden defects and valuable clues

Mark Walterfang and Bart P. van de Warrenburg

Movement Disorders May 2014 29:694–703

Cognition in movement disorders: Where can we hope to be in ten years?

David Burn, et al.

Movement Disorders May 2014 29:704–711

Movement Disorders Vol. 29 No. 6

Viewpoint

★ Targeting metabotropic glutamate receptors as a new strategy against levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease?

Barbara Picconi and Paolo Calabresi

Movement Disorders June 2014 29:715–719

Hot Topics

Understanding conversion disorders: Back to Freud's theory

Camila C. Aquino and Susan H. Fox

Movement Disorders June 2014 29:page 720

Novel transgenic technology reveals several molecular adaptations and potential therapeutic targets in the direct pathway in levodopa-induced dyskinesia

Naomi P. Visanji

Movement Disorders June 2014 29:page 721

Featured Article

Myoclonus in mitochondrial disorders

Michelangelo Mancuso, et al.

Movement Disorders June 2014 29:722–728

Research Articles

The clinical spectrum of laryngeal dystonia includes dystonic cough: Observations of a large series

Susannah Payne, et al.

Movement Disorders June 2014 29:729–735

★ Investigating rapid eye movement sleep without atonia in Parkinson's disease using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire

Samuel J. Bolitho, et al.

Movement Disorders June 2014 29:736–742

A practical approach to remote longitudinal follow-up of Parkinson's disease: The FOUND study

Caroline M. Tanner, et al.

Movement Disorders June 2014 29:743–749

Prevalence of cancer in Parkinson's disease related to R1441G and G2019S mutations in *LRRK2*

Javier Ruiz-Martínez, et al.

Movement Disorders June 2014 29:750–755

★ Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease

Brenna A. Cholerton, et al.

Movement Disorders June 2014 29:756–764

The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval

Nancy D. Chiaravalloti, et al.

Movement Disorders June 2014 29:765–771

Combined fenobam and amantadine treatment promotes robust antidyskinetic effects in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease

Wai Kin D. Ko, et al.

Movement Disorders June 2014 29:772–779

Supratentorial and infratentorial damage in spinocerebellar ataxia 2: A diffusion-weighted MRI study

Elena Salvatore, et al.

Movement Disorders June 2014 29:780–786

Does abnormal interhemispheric inhibition play a role in mirror dystonia?

Virginie Sattler, et al.

Movement Disorders June 2014 29:787–796

Abnormal dorsal premotor-motor inhibition in writer's cramp

Sarah Pirio Richardson, et al.

Movement Disorders June 2014 29:797–803

Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: Penetrance and functional correlates

Okka Kimmich, et al.

Movement Disorders June 2014 29:804–811

Heterogeneity in primary dystonia: Lessons from *THAPI*, *GNAL*, and *TORIA* in Amish-Mennonites

Rachel Saunders-Pullman, et al.

Movement Disorders June 2014 29:812–818

Brief Reports

★ Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of observational studies

Dongfeng Zhang, et al.

Movement Disorders June 2014 29:819–822

A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging analysis of asymptomatic Parkinson's disease-related G2019S *LRRK2* mutation carriers

Avner Thaler, et al.

Movement Disorders June 2014 29:823–827

Absence of *C9ORF72* expanded or intermediate repeats in autopsy-confirmed Parkinson's disease

Karen Nuytemans, et al.

Movement Disorders June 2014 29:827–830

Progressive hepatic mitochondrial dysfunction in premanifest Huntington's disease

Rainer Hoffmann, et al.

Movement Disorders June 2014 29:831–834

Treatment of proximal upper limb tremor with botulinum toxin therapy

Samuel D. Kim, et al.

Movement Disorders June 2014 29:835–838

A noninvasive handheld assistive device to accommodate essential tremor: A pilot study

Anupam Pathak, et al.

Movement Disorders June 2014 29:838–842