

应重视冻结步态研究

陈先文

【关键词】 步态障碍, 神经性; 帕金森障碍; 综述

【Key words】 Gait disorders, neurologic; Parkinsonian disorders; Review

Further focus on the study of freezing of gait

CHEN Xian-wen

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

(Email: chxwmail@aliyun.com)

This study was supported by Natural Science Foundation of Anhui Province, China (No. 1608085MH170).

冻结步态(FOG)是一种以反复发作的短暂性步态迟滞、中止为特征的步态障碍,常见于帕金森病(PD)、原发性冻结步态、帕金森叠加综合征、血管性帕金森综合征、正常颅内压脑积水等,严重影响患者生活质量,是病残的重要原因。冻结步态发病机制尚不完全清楚,缺乏有效治疗方法,目前国内对这一步态障碍的研究尚不多见,值得关注。

一、临床特征

冻结步态在迈步或行走过程中突然出现,步态停滞,感到欲动不能,似双足粘在地面上。短暂性和发作性是冻结步态区别于其他步态障碍的重要特征,单次“冻结”发作通常仅持续数秒,有时持续 30 秒以上,甚至根本无法迈步前行。一旦“冻结”发作消失,患者则恢复以相对平顺的步态行走。冻结步态虽然在现象上易于识别,但严格定义并非易事,2008 年由美国国立卫生研究院(NIH)主办的专家研讨会同意将冻结步态定义为“主观上想行走,但出现短暂性迈步不能或步伐前移显著不足”^[1]。这一定义包含短暂性行走启动困难(启动迟滞)、前行终止(转弯或终点迟滞)和慌张小碎步等不同行为学特征。大多数情况下,冻结步态包括以下几点重要特征:(1)足部不离开地面或抬足幅度极小。

(2)双腿以 3~8 Hz 交替颤抖。(3)步态慌张或步伐节奏明显增快、步距明显缩小。(4)主观感觉双足粘在地面上。(5)内部或外部因素可使冻结步态加重或减轻。(6)双下肢症状可能不对称,主要累及单侧下肢,向一侧转弯时更易诱发。冻结步态可能并非单一恒定的症状,而是多种不同发病机制导致的综合征,根据症状特点可以分为运动缺乏冻结(akinetic freezing)、原地下肢颤抖(trembling in place)、慌张小碎步(shuffling steps)共 3 种运动障碍模式^[2],其病理生理学机制可能不同。值得注意的是,慌张小碎步是冻结步态的自身表现还是其伴发症状尚存争议。有学者认为,帕金森病患者上肢重复性动作(如重复对指)或发声也存在类似现象^[3],推测“冻结”发作并非仅限于步态,可能具有相似的发病机制。然而,上肢冻结和发声冻结并不涉及姿势平衡障碍,与冻结步态不同。

冻结步态的发生受多种因素的影响^[4]。冻结步态多在启动、转弯、接近目标等情况下发生,亦偶见于空旷场地直线行走时。环境因素和情绪认知因素对冻结步态的影响较大,加重冻结步态的环境因素包括通过狭窄过道或门槛、处于拥挤嘈杂场所、双任务干扰(如行走的同时倒数 100 或回答问题)、时间压力和心理应激事件(听到电话铃声想去接电话)等,减轻冻结步态的环境因素包括兴奋、节律性听觉线索(如播放节拍器或进行曲)和视觉线索(如地面上的线条和方块)、上下楼梯等。这些环境因素具有共同特征,即与注意力有关,使患者专注行走的环境因素可以减轻冻结步态,使患者注意力分

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.002

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(项目编号:1608085MH170)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科,Email:chxwmail@aliyun.com

散的环境因素可以加重冻结步态。这一现象符合大脑皮质接管皮质下负责自动化行走脑区功能的发病机制假说。然而,上述环境因素能否作为冻结步态发病机制的提示线索尚难以确定,因其也可能是中枢代偿的表现。

冻结步态与其他症状的关系也值得探讨。虽然原发性帕金森病早期即可见冻结步态,但多发生于疾病中晚期^[5]。冻结步态的发生率随病程的延长和病情的加重而增加,但与其他单个运动症状如静止性震颤、肌强直、运动迟缓的严重程度并无恒定的关联性^[6-7]。有些帕金森综合征患者以冻结步态为首发症状^[7],且发生于其他运动症状出现之前。原发性冻结步态患者甚至可能以冻结步态为唯一运动症状。冻结步态与其他中轴症状如发声障碍、姿势不稳等相关^[6]。冻结步态还与认知功能特别是执行功能障碍相关,尤以情境转换和冲突控制损害严重^[8-10]。

二、步态运动学特征

步态分析是研究步态障碍时空特点及运动学和动力学的重要方法。冻结步态虽然是一种发作性症状,但非发作期亦出现行走时空参数和运动学参数变化,主要为步幅减小、迈步时间节奏变异增大、双侧协调性变差^[11-14],转弯步频明显增快^[15]。这些步态参数变化与平衡障碍密切相关^[15],与其他运动症状和双侧症状不对称无明显关联性^[13,16]。多巴胺能药物可以改善帕金森病步态参数异常,提示其与多巴胺能神经递质缺陷有关。若短时间内步态时间控制、运动尺度控制和协调性障碍迅速聚集达峰值水平则可能导致冻结步态发作。临床可以观察到,人为操纵行走活动的复杂性、提高对行走时空参数的控制要求均易诱发冻结步态^[14,17],例如要求患者快速或按无规律的节拍行走、小碎步快速行走、原地踏步后再迈步行走、转身行走均易导致冻结步态发作。

冻结步态发作期步态运动学特征包括步幅减小、下肢关节活动度减小、高频双下肢交替颤抖、步态周期节奏紊乱(类似慌张步态)^[13-14,18],其中下肢原地颤抖现象不同于震颤,关节活动度分析和肌电图均显示颤抖无节律性^[18],虽然主动肌和拮抗剂交替兴奋的基本模式仍存在,但关节活动度和肌电活动时间及幅度并无规律性。

三、相关脑区和神经环路

灵长类动物的行走是多层次神经中枢和神经

网络协同而实现的^[19-20],既有潜意识自动化控制,亦有主动意识控制参与。动物实验、临床病理学研究和功能神经影像学研究提示,参与行走调节的重要中枢结构非常广泛,包括脊髓、脑干、基底节、小脑、大脑皮质运动区和前额叶、顶叶、边缘系统等^[19-20]。

脊髓是低级行走中枢,负责自动化基本行走模式的形成,即简单刻板的节律性下肢运动,称为脊髓运动模式发生器(motor pattern generator),分布于多个脊髓节段。更高级行走中枢通过复杂下行通路对脊髓低级行走中枢的调节使行走协调并适应环境变化,如行走启动、速度节奏控制、转弯、终止、避开障碍物等。冻结步态主要与脊髓以上行走中枢调节失衡有关。

脑中与行走有关的结构主要包括中脑行走区(MLR)和脑桥延髓网状结构。前者主要由脚桥核(PPN)、楔状核和下楔状核组成,其中脚桥核又分为致密部(PPNc)和疏松部(PPNd)。动物实验证实,中脑行走区参与姿势步态的控制^[19-20],刺激去大脑强直猫中脑行走区可以引起肌张力增高和踏步动作,且中脑行走区电活动节律随着姿势调整和迈步而发生节律性改变。脚桥核致密部主要包含胆碱能神经元,疏松部包含胆碱能、谷氨酸能、 γ -氨基丁酸(GABA)能、去甲肾上腺素能、多巴胺能等多种神经递质类神经元。脚桥核发出下行纤维至脑桥延髓网状结构和脊髓行走中枢,亦有上行纤维通路至基底节和丘脑联系。脚桥核胆碱能神经元与姿势步态控制密切相关^[21],出现冻结步态的帕金森病患者脚桥核胆碱能神经元变性缺失较无步态障碍的帕金森病患者更严重^[22],破坏猴脚桥核胆碱能神经元可以引起显著姿势步态异常^[23]。通过脑深部电刺激术(DBS)刺激电极记录脚桥核电活动发现,帕金森病患者出现冻结步态初期脚桥核 α 节律振荡放电短暂性中止,此后,冻结步态好转伴 α 节律振荡放电恢复,以脚桥核为靶点的脑深部电刺激术可以改善部分帕金森病患者冻结步态^[24],提示脚桥核电活动异常在冻结步态的发病机制中有重要作用。脑桥延髓网状结构存在多个下行通路至脊髓^[20-21],如谷氨酸能下行通路、中缝核和锥体旁区(parapyramidal region)发出的5-羟色胺(5-HT)能下行通路、蓝斑发出的去甲肾上腺素能下行通路均对脊髓运动模式发生器有易化作用。刺激啮齿动物锥体旁区可以诱发行走活动,抑制此区5-羟色胺能神经元可以导致行走减少甚至完全缺失。脑桥延

髓网状结构也存在下行抑制通路,对肌张力和姿势步态起调节作用,这种抑制活动受中脑行走区胆碱能下行通路控制,刺激脚桥核可以导致去大脑强直猫肌张力降低。

更高级运动中枢,如大脑皮质、基底节和小脑存在复杂的神经通路连接,通过整合认知、情感、视觉、听觉、躯体感觉等各种信息,对脑干和脊髓行走中枢进行调节,对复杂行走活动和适应性调节起重要作用。基底节是运动调节的重要皮质下结构,在运动调节中的作用与运动程序选择有关,主要是抑制不必要的干扰程序,易化目标运动。纹状体接受大脑皮质运动区及其他广泛皮质传入,整合来自大脑皮质运动区、感觉输入、边缘系统的信息,最终通过调节苍白球内侧部/黑质网状部(GPi/SNr)GABA能神经纤维抑制性输出对运动程序进行选择。苍白球内侧部/黑质网状部是基底节的主要输出单位,其传出纤维经丘脑接替以调节大脑皮质运动区活动,亦发出纤维投射至中脑行走区,对中脑行走中枢具有紧张性抑制作用。中脑行走区抑制纤维主要来自苍白球内侧部,此通路去抑制可以易化行走,动物实验显示,将GABA受体阻断剂注射至中脑行走区可以诱发行走活动^[25]。黑质纹状体多巴胺能神经通路对纹状体运动程序的选择有重要调节作用,多巴胺能神经元对行走活动有易化作用。

大脑皮质运动区直接启动并执行行走活动,对一项运动活动实现包括运动程序制定和执行两个环节。运动程序的制定主要与辅助运动区(SMA)和前运动区(PMA)有关,运动程序的执行由主要运动区(M1)实现。大脑皮质在启动一项运动任务时,一方面经皮质脊髓束和皮质脑干束激活脑干和脊髓行走中枢,同时把运动信息传递至基底节和小脑,经皮质-基底节环路和皮质-小脑环路对大脑皮质运动区进行调节以确保运动精确协调。除大脑皮质运动区外,认知、情绪和感觉传入对冻结步态均有重要影响^[26-28],提示前额叶皮质、颞顶枕叶联络皮质对姿势步态也有重要调节作用。

对于帕金森病和帕金森叠加综合征患者,基底节环路紊乱导致大脑皮质运动区和中脑行走区激活不足,可能是冻结步态的关键环节。然而并非所有的冻结步态均为基底节病变所致,研究显示,大脑皮质辅助运动区病变、额叶病变、皮质下白质病变、脑干病变均可引起冻结步态,且多巴胺替代治疗无明显效果^[29-32],提示其他神经递质系统的参

与。因此,冻结步态的发病机制并非一定局限于基底节病变,而是由基底节、大脑皮质运动区、额顶叶皮质、脑干(特别是中脑行走区)等多个脑区参与的步态控制网络功能失调所致。头部fMRI和SPECT等功能影像学研究也证实,冻结步态与上述多个脑区代谢活动或功能连接异常有关^[33-38]。与冻结步态相关的神经递质紊乱不仅限于多巴胺能神经递质,乙酰胆碱能、谷氨酸能、GABA能神经递质系统也与冻结步态的发生有关。有学者认为,不同脑区损伤或神经功能障碍最终可以导致基底节信息处理能力下降或缺失,丘脑底核(STN)短暂性过度激活,基底节抑制性输出增加,从而使辅助运动区和中脑行走区过度抑制,是不同病理条件下冻结步态发生的共同机制^[39]。

四、发病机制假说

尽管目前对冻结步态发生的神经机制尚未完全阐明,但有多项研究对其进行探讨,并形成多种假说^[20-21,40-41]。这些假说从不同角度对冻结步态发病机制进行阐释,不同假说之间并非排斥关系。

1. 步态模式异常(阈值假说) 冻结步态患者步态模式存在多种运动缺陷,如步距缩短、步频增快、步态节律紊乱、步态不对称、双侧肢体协调障碍等,这些运动缺陷若同时发生,超过代偿阈值,可以造成脊髓步态模式崩溃,引起冻结步态。动物实验和临床研究人为模拟运动缺陷,如有意识缩短步距、增快步频、原地转身、原地踏步等可以诱发冻结步态,且多个诱发因素联合如缩短步距的同时增快步频,更易诱发冻结步态。脊髓运动模式发生器功能紊乱可能是高级运动中枢下行驱动信号紊乱所致。

2. 运动驱动和自动化缺陷 中枢驱动不足、自动化运动执行功能降低是冻结步态的重要机制。运动中枢对运动活动的控制分为内在驱动(internal drive)和外在驱动(external drive),前者指不依赖注意力的自动化驱动,与基底节-辅助运动区环路密切相关;后者指注意力控制下的运动驱动,与额叶皮质、边缘系统关系密切,二者整合对行走活动十分重要。冻结步态患者由于基底节病变,内在驱动不足,更多依赖外在驱动,当额叶执行功能不足以代偿内在驱动不足时,则发生冻结步态。内在驱动不足可以解释冻结步态被环境线索改善这一现象,这是由于环境线索有助于外在驱动激活而改善步态。中枢驱动不足的另一可能机制是额叶执行功能障碍。冻结步态患者常伴有认知功能障碍,以

注意力和执行功能障碍最为显著,面对冲突线索选择反应时常不能抑制错误反应,提示其执行控制功能降低。神经心理学研究通过双任务模式发现,行走活动中执行认知任务易诱发冻结步态^[27-28]。增加认知负荷或反应速度可以加重冻结步态。由于内在驱动和自动化缺陷,冻结步态患者更多依赖执行功能代偿,执行功能障碍作为次级因素易诱发冻结步态。

3. 姿势控制与步态脱耦联 冻结步态患者存在姿势平衡控制障碍,其与行走不能有效整合,即脱耦联(decoupling),可以导致行走启动困难或冻结步态。正常人行走启动时需预先调整姿势平衡,重心向一侧并向前倾斜,称为预期性姿势调整(APAs)。冻结步态发作前患者常出现下肢原地颤抖,被认为是预期性姿势调整与行走启动衔接障碍的代偿表现。冻结步态患者易跌倒,提示存在姿势平衡控制障碍。冻结步态患者在姿势调整要求高的环节,如行走启动、转弯、避开障碍物时更易发生冻结步态,行走启动时下肢颤抖和启动迟滞、转弯时犹豫不决和慌张小碎步,可能是姿势平衡控制障碍的直接表现,也可能是代偿表现。姿势调整与行走启动指令分别发自辅助运动区和主要运动区,二者整合主要发生于脑桥延髓网状结构,姿势调整与步态脱耦联可能与脑桥延髓网状结构整合能力下降有关,也可能与运动皮质下行通路运动指令信息紊乱超出脑桥延髓网状结构整合能力有关。

4. 感知及感觉运动整合障碍 冻结步态患者对本体觉、运动觉、视觉和听觉信息感知及整合能力下降可能是姿势步态障碍的原因之一。根据环境变化对步态作出适应性调整需感知环境信息并整合入运动程序中。正常人在行走时可以根据环境视觉信息调整行走速度,如通过狭窄过道时减慢速度,环境越复杂、步速越慢。冻结步态患者可能存在环境视觉感知处理异常,导致夸大的行为反应,如步距缩短、步速减慢,从而诱发冻结步态。冻结步态患者在通过狭窄过道或避开障碍物时冻结现象加重,减少本体觉输入也可能加重冻结步态。简单的视觉和听觉信息(如节律性听觉信息、地面条纹)易于整合处理,因此,专注于此类简单环境线索有助于改善冻结步态。有研究显示,冻结步态患者视空间信息处理能力降低^[26],视觉运动相关脑区灰质萎缩^[42]、视觉网络连接功能异常^[33],均支持这一假说。

5. 神经功能储备和抗干扰能力降低 基底节参与多个神经环路,除运动环路外,还包括边缘系统环路和认知环路。正常情况下,基底节有丰富的功能储备,可以同时处理不同环路信息且互不干扰。基底节多巴胺能神经元缺失或其他病变时,信息处理能力储备不足,行走活动中如果同时处理其他认知、运动和情绪任务,干扰行走活动信息处理,影响行走活动。额叶执行功能障碍使冲突控制能力下降,与运动无关的信息不受控制地进入基底节,进一步加重冻结步态。行走活动中执行其他任务或受到心理压力时易出现冻结步态,而专注于行走活动可以减轻冻结步态,支持这一假说。

五、临床诊断

由于冻结步态的发作性特点,临床诊断时除体格检查直接观察外,还需要依据患者或照料者的报告,故常影响诊断的准确性。研究显示,采用某些简单的临床诱发试验对临床诊断冻结步态有很大帮助,例如,让患者原地向两个方向快速旋转 360°即是一种很有效的冻结步态诱发方法,将其与执行双任务(行走活动中执行认知任务)联合应用,可以使冻结步态的诊断准确率提高至 96%^[43],该方法简单易行,值得临床推广。有学者采用压力平板步态分析仪测试患者原地踏步可以有效定量评价冻结步态,其灵敏度和特异度分别为 93% 和 87%^[44],由于需要专业的步态分析仪,故不适用于临床常规检测。采用标准化冻结步态检测观察冻结步态发作频率和持续时间,且测试全程录像以便于第三者核实,是一种较好的临床诊断方法。常规计时行走步态测验(Timed Up-and-Go Test)对冻结步态的诊断准确性较低,与临床诱发试验相结合是值得推荐的方法。Ziegler 等^[45]报告一种基于临床诱发试验的冻结步态测验,可以直接对冻结步态和慌张步态的严重程度评分,应用于帕金森病患者中,该方法可重复评价且在不同评价者之间具有较高的可重复性。Crémers 等^[46]采用动态帕金森病步态量表(DYPAGS)评价帕金森病患者“开”期冻结步态,该量表包括前行、后退、前行双任务、后退双任务、左侧转弯、右侧转弯、避开想象障碍物和通过狭窄过道共 8 项内容,结果显示,DYPAGS 量表评价步态障碍严重程度具有较好的信度和效度。实验室步态测验并不一定能够反映出患者平时冻结步态的严重程度,冻结步态问卷(FOG-Q)对了解患者日常生活中冻结步态的严重程度很有帮助。冻结步态问

卷及其修订版(NFOG-Q)评价冻结步态严重程度的信度和效度已获得证实^[47-48]。修订的统一帕金森病评价量表(UPDRS)虽增补了冻结步态评价项目^[49],但其可靠性尚未证实。临床进行科研工作时可以将标准化冻结步态检测和FOG-Q问卷相结合。通过可穿戴的惯性传感器记录行走活动是一种可以客观识别冻结步态的新技术^[50],目前尚处于研发阶段,未来有望应用于患者日常生活中冻结步态的客观评价。

六、治疗原则

冻结步态目前尚无有效治疗药物,部分药物可能对改善临床症状有效^[51]。帕金森病患者的冻结步态对多巴胺能药物反应较为复杂,根据对多巴胺能药物反应的不同,可以将帕金森病患者的冻结步态分为3种类型^[52],即“关”期冻结步态、“开”期冻结步态、左旋多巴无反应性冻结步态。由于增加多巴胺能药物剂量后可以改善“关”期冻结步态,故对伴冻结步态的帕金森病患者,可以首先调整抗帕金森病药物;“开”期冻结步态较为少见,常发生于每日首剂多巴胺能药物后,增加多巴胺能药物剂量反而加重症状,此时应将药物减量;其他帕金森综合征患者的冻结步态也可尝试多巴胺能药物治疗,部分患者有效。小样本临床研究和个案报道显示,司来吉兰、雷沙吉兰、度洛西汀、曲昔多巴、多奈哌齐、哌甲酯、下肢肉毒毒素注射对改善冻结步态有一定作用^[51],但尚无随机对照临床试验的证实。脑深部电刺激术对冻结步态的疗效尚不确定,尽管有文献报道丘脑底核脑深部电刺激术可以有效改善冻结步态,但也存在治疗无效的病例报道^[53],甚至有丘脑底核脑深部电刺激术可以加重冻结步态的报道^[54],这种疗效的差异可能与刺激靶点和刺激参数不同以及冻结步态对左旋多巴药物的反应性不同有关。脚桥核脑深部电刺激术尚处于探索阶段,尽管最初有小样本临床研究和个案报道证实其有效,但此后的研究显示其疗效并不肯定^[55]。有文献报道,视觉和听觉线索训练可以改善冻结步态^[56],虽然训练时有效,但治疗后续效应不大,故其临床应用受到限制。在室内铺设视觉提示装置(如条纹地毯和地砖等)对减少冻结步态、改善居家行走质量有益。此外,使用带激光发射装置的拐杖、便携式电刺激治疗仪对改善冻结步态也有一定疗效。

七、存在的问题

目前,冻结步态的临床诊断主要依靠病史询问

和常规神经系统查体,较少采用临床诱发试验和问卷调查对冻结步态及其严重程度进行评价,易误诊和漏诊,也制约冻结步态的临床科研质量。冻结步态除好发于帕金森病外,在进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)等帕金森病叠加综合征和脑血管病中的发生率也较高,但重视程度不够,相关临床研究较少。临床医师对以冻结步态为突出表现的原发性进行性冻结步态(PPFG)的认识不足。冻结步态发病机制研究多纳入帕金森病患者,研究设计多为冻结步态患者与非冻结步态患者对照研究,但对干扰因素的控制常不严格,例如,研究中存在冻结步态的帕金森病患者病情(UPDRS评分)常较无冻结步态的帕金森病患者严重;研究未对抑郁症状、认知功能障碍、用药情况进行控制,造成组间干扰因素不平衡,从而影响研究结果。冻结步态发病机制研究多采用功能影像学、经颅磁刺激(TMS)、神经电生理学等方法,受制于技术条件一般均为静息态研究,虽然也有一定价值,但并不能真正反映冻结步态发作时神经功能变化。鉴于帕金森病患者上肢活动也存在“冻结”现象,在进行此类研究时动态分析上肢“冻结”现象发生前后的神经功能变化有助于阐明冻结步态的发病机制。此外,利用虚拟现实技术使患者模拟或想象行走,可以方便采用神经影像学、神经心理学、神经电生理学对冻结步态的发病机制进行研究。治疗上对已报道的冻结步态药物治疗效果尚待大样本随机对照临床试验证实,脑深部电刺激术对冻结步态的治疗作用尚待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:423-425.
- [2] Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2003, 10:391-398.
- [3] Vercruyse S, Gilat M, Shine JM, Heremans E, Lewis S, Nieuwboer A. Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 43:213-227.
- [4] Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 2008, 19:127-136.
- [5] Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*, 2001, 56:1712-1721.
- [6] Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff

- JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci*, 2003, 10:584-588.
- [7] Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:431-438.
- [8] Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2006, 248(1/2):173-176.
- [9] Amboni M, Cazzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:395-400.
- [10] Naismith SL, Shine JM, Lewis SJ. The specific contributions of set - shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25:1000-1004.
- [11] Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieuids S, Broens - Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001, 16:1066-1075.
- [12] Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou - Karistianis N, Iansek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain*, 2009, 132:2151-2160.
- [13] Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res*, 2003, 149:187-194.
- [14] Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2008, 27:1999-2006.
- [15] Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord*, 2010, 25:2563-2570.
- [16] Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol*, 2005, 57:656-663.
- [17] Moreau C, Defebvre L, Bleuse S, Blatt JL, Duhamel A, Bloem BR, Destée A, Krystkowiak P. Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115:1431-1436.
- [18] Yanagisawa N, Hayashi R, Mitoma H. Pathophysiology of frozen gait in Parkinsonism. *Adv Neurol*, 2001, 87:199-207.
- [19] Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, François C. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:979-985.
- [20] Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*, 2011, 10:734-744.
- [21] Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, Aziz TZ. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord*, 2009, 24:319-328.
- [22] Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, 2009, 73:1670-1676.
- [23] Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tande D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker HP, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC, Francois C. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*, 2010, 120:2745-2754.
- [24] Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, Silburn PA. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery*, 2011, 69:1248-1253.
- [25] Takakusaki K. Forebrain control of locomotor behaviors. *Brain Res Rev*, 2008, 57:192-198.
- [26] Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2012, 221:151-156.
- [27] Heremans E, Nieuwboer A, Spildooren J, Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Kerckhofs E, Vercruyse S. Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120:543-557.
- [28] Shine JM, Naismith SL, Lewis SJ. The differential yet concurrent contributions of motor, cognitive and affective disturbance to freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115:542-545.
- [29] Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord*, 2008, 23:616-619.
- [30] Della SS, Francescani A, Spinnler H. Gait apraxia after bilateral supplementary motor area lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:77-85.
- [31] Nadeau SE. Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol*, 2007, 58:142-145.
- [32] Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 1997, 12:302-305.
- [33] Bartels AL, Leenders KL. Brain imaging in patients with freezing of gait. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:461-467.
- [34] Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, Hallett M, Fukuyama H. Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *Neuroimage*, 2010, 49:1659-1666.
- [35] Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, Toni I. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*, 2011, 134:59-72.
- [36] Schweder PM, Hansen PC, Green AL, Quaghebeur G, Stein J, Aziz TZ. Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. *Neuroreport*, 2010, 21:914-916.
- [37] Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, 2013, 136:1204-1215.
- [38] Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain*, 2013, 136:3671-3681.
- [39] Lewis SJ, Shine JM. The next step: a common neural mechanism for freezing of gait. *Neuroscientist*, 2016, 22:72-82.
- [40] Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord*, 2013, 28:1509-1519.
- [41] Heremans E, Nieuwboer A, Vercruyse S. Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13:350.
- [42] Kostic VS, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, Spica V, Filippi M. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78:409-416.
- [43] Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait.

Parkinsonism Relat Disord 2012, 18:149-154.

[44] Nantel J, de Solages C, Bronte-Stewart H. Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. *Gait Posture*, 2011, 34:329-333.

[45] Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord*, 2010, 25:1012-1018.

[46] Crémers J, Phan Ba R, Delvaux V, Garraux G. Construction and validation of the Dynamic Parkinson Gait Scale (DYPAGS). *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:759-764.

[47] Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe WH, Stocchi F, Tolosa E. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:655-661.

[48] Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, Giladi N. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture*, 2009, 30:459-463.

[49] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS - UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 2008, 23:2129-2170.

[50] Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG. Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods*, 2008, 167:340-348.

[51] Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:482-488.

[52] Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa - induced complication. *Neurology*, 2012, 78:454-457.

[53] Ferraye MU, Debû B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:489-494.

[54] Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, Ducati A, Lanotte M. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci*, 2007, 258(1/2):99-103.

[55] Morita H, Hass CJ, Moro E, Sudhyadhom A, Kumar R, Okun MS. Pedunculopontine nucleus stimulation: where are we now and what needs to be done to move the field forward? *Front Neurol*, 2014, 5:243.

[56] Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord*, 2008, 23 Suppl 2:475-481.

(收稿日期:2016-12-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)

画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)

环氧化酶-2 cyclooxygenase-2(COX-2)

肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维
myoclonic epilepsy with ragged-red fibers(MERRF)

急性左旋多巴冲击试验
Acute Levodopa Challenge Test(ALCT)

简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)

脚桥核 pedunculo pontine nucleus(PPN)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)

经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)

局部脑血流量 regional cerebral blood flow(rCBF)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

抗利尿激素 antidiuretic hormone(ADH)

抗利尿激素分泌不当综合征
syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

抗溶血性链球菌素 O anti-streptolysin O(ASO)

抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)

可溶性β-淀粉样前体蛋白
soluble amyloid β-protein precursor(sAPP)

可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)

快速眼动睡眠期行为障碍
rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)

酪氨酸激酶 A tyrosine kinase A(TrkA)

类风湿因子 rheumatoid factor(RF)

Newcastle-Ottawa 量表 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)

临床总体印象改变
Clinical Global Impression of Change(CGIC)

⁹⁹Tc^m-六甲基丙二基胺衍
⁹⁹Tc^m-hexamethyl propylene amine oxime(⁹⁹Tc^m-HMPAO)

路易体痴呆 dementia with Lewy bodies(DLB)

伦敦塔测验 Tower of London Test(TOL)

美国宾夕法尼亚大学嗅觉识别测验
University of Pennsylvania Smell Identification Test(UPSIT)

美国国立卫生研究院 National Institutes of Health(NIH)

美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)

蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

Boston 命名测验 Boston Naming Test(BNT)

脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)

脑室-腹腔分流术 ventriculoperitoneal shunt(VPS)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

内侧前额叶皮质 medial prefrontal cortex(mPFC)

内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)