

基于功能磁共振成像的脑网络图论分析及其在阿尔茨海默病中的应用

刘学娜 张新卿

【摘要】 阿尔茨海默病是以进行性智能减退为特征的中枢神经系统变性疾病,目前对其病理生理学机制尚不十分清楚。近年来,利用功能磁共振成像技术结合基于图论的复杂脑网络理论,发现阿尔茨海默病患者大脑功能网络存在局部和全局拓扑性质异常改变,这不仅为了解其病理生理学机制提供了新视角,也可能为早期诊断寻找新的影像学标志。本文主要介绍复杂脑网络理论的基本概念,回顾近年来人脑功能网络在阿尔茨海默病中的研究进展,尤其是“小世界”网络模型的研究,并提出存在的问题及未来研究方向。

【关键词】 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 小世界网络(非 *MeSH* 词); 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.04.023

Graph theoretical analysis and application of fMRI-based brain network in Alzheimer's disease

LIU Xue-na, ZHANG Xin-qing

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHANG Xin-qing (Email: xinqingzhang@263.net)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD), a progressive neurodegenerative disease, is clinically characterized by impaired memory and many other cognitive functions. However, the pathophysiological mechanisms underlying the disease are not thoroughly understood. In recent years, using functional magnetic resonance imaging (fMRI) as well as advanced graph theory based network analysis approach, several studies of patients with AD suggested abnormal topological organization in both global and regional properties of functional brain networks, specifically, as demonstrated by a loss of small-world network characteristics. These studies provide novel insights into the pathophysiological mechanisms of AD and could be helpful in developing imaging biomarkers for disease diagnosis. In this paper we introduce the essential concepts of complex brain networks theory, and review recent advances of the study on human functional brain networks in AD, especially focusing on the graph theoretical analysis of small-world network based on fMRI. We also propound the existent problems and research orientation.

【Key words】 Alzheimer disease; Magnetic resonance imaging; Small-work network (not in *MeSH*); Review

Fund Project: State Key Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81030028)

人类大脑是自然界中最复杂的系统之一,由数量巨大的神经元通过亿万突触相互连接形成一个高度复杂而庞大的结构性网络,是人脑进行信息处理和认知表达的结构基础^[1-2]。大脑的结构性网络和功能性网络密不可分,功能性网络是在结构性网络的基础上,对空间中存在一定距离的不同神经元

或脑区之间动态活动相互整合的直观描述,它使各神经元之间、各脑区之间的活动能够协调进行。基于静息态功能磁共振成像(fMRI)技术,利用其数据构建的功能性脑网络,表现出许多重要的拓扑性质,如“小世界”属性、模块化的组织结构等。Eguíluz等^[3]利用fMRI数据构建了大规模的功能性脑网络,其研究显示:该网络具有较高的集群系数(clustering coefficient)和较短的最短路径长度(shortest path length)等明显的“小世界”网络特征,反映了大脑在信息传递及处理中的高效性,为研究脑的动力学行为提供了一个新的开端。阿尔茨海

基金项目:国家重点自然科学基金资助项目(项目编号:81030028)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者:张新卿(Email:xinqingzhang@263.net)

默病(AD)是老年期痴呆中最为常见的原因。近年来研究发现,阿尔茨海默病患者功能性脑网络的拓扑性质存在异常变化,尤其以“小世界”属性变化最为显著,这不仅为了解其病理生理学机制提供了新的视角,还可能为该病的早期诊断寻找出新的影像学标志。本文对近年来基于图论分析方法的功能性脑网络的研究进展进行回顾,以概述“小世界”网络模型在阿尔茨海默病研究中的应用。

一、基于静息态功能磁共振成像技术的功能性脑网络

1. 静息态功能磁共振成像技术 基于血氧水平依赖(BOLD)的fMRI^[4]是依赖血管内氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白比例的变化而间接反映其周围神经元自发活动程度的方法,因其兼有较高的时间分辨率和空间分辨率,使其为研究人类脑功能提供了重要的检查手段。fMRI主要分为静息态fMRI(rs-fMRI)和任务态fMRI(ts-fMRI)两种。其中,静息态fMRI一般系指受试者处于一种清醒的休息状态,无特定认知任务,在不进行系统思考或尽量不思考问题的状态下进行的脑磁共振扫描。但是,有研究者发现在这种相对静息状态下,大脑的活动实际上是极为活跃的^[5]。由于能够反映人脑的自发神经活动,无需受试者执行特定的任务,可操作性良好,便于临床应用,使得静息态fMRI被越来越广泛地应用到各种神经精神疾病的研究当中,尤其是对阿尔茨海默病的研究。

2. 功能性脑网络 (1)功能性脑网络的构建:图论^[6-9]是18世纪发展起来的数学领域的分支之一,主要用于描述及分析由点、线构成的网络的局部及整体特征,是目前复杂网络分析领域最主要的数学工具,由于它能够提供强大的网络分析方法来研究脑网络的计算模型,定量描述大脑组织的连接性,因此成为复杂脑网络研究的热点。在图论中,用一个图来表述一个复杂网络,该网络是由一系列节点及一系列连接节点的边构成。例如:网络 $G(V, E)$ 表示网络 G 由两个集合构成: V 表示节点集合, V 的大小表示网络的规模; E 表示边集合, E 的大小表示网络边的总数(图1)。在复杂网络中,一种连接方式代表一种信息传递路径,多边连接意味着多种信息传递途径,此对整个网络而言至关重要,是复杂网络的重要特征之一。构建功能性脑网络包括两个关键步骤:一是如何确定网络节点;二是如何定义网络连接边。对于静息态fMRI,需要利用先验图

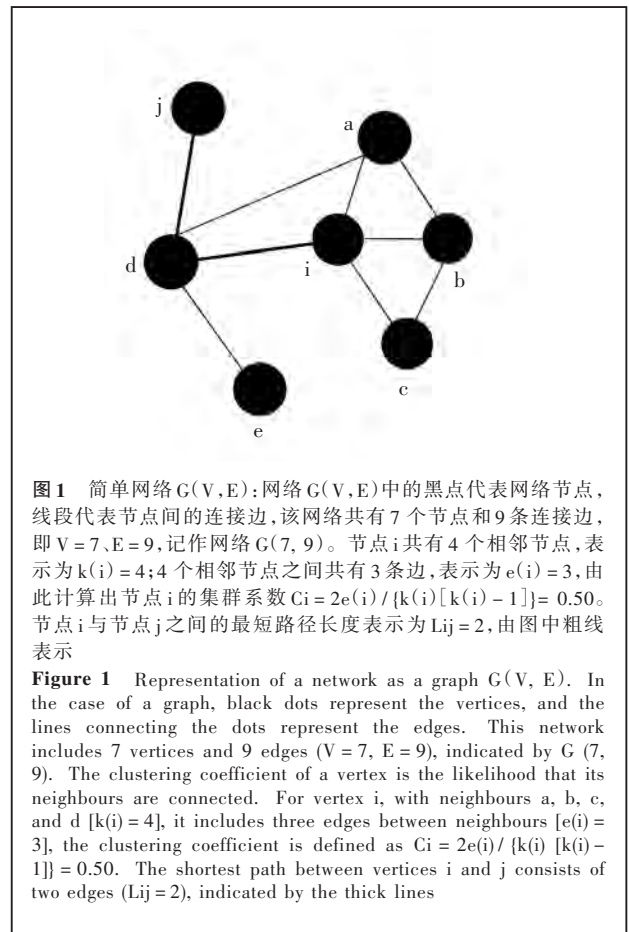


图1 简单网络 $G(V, E)$:网络 $G(V, E)$ 中的黑点代表网络节点,线段代表节点间的连接边,该网络共有7个节点和9条连接边,即 $V=7, E=9$,记作网络 $G(7, 9)$ 。节点 i 共有4个相邻节点,表示为 $k(i)=4$;4个相邻节点之间共有3条边,表示为 $e(i)=3$ 。由此计算出节点 i 的集群系数 $C_i = 2e(i) / \{k(i)[k(i)-1]\} = 0.50$ 。节点 i 与节点 j 之间的最短路径长度表示为 $L_{ij}=2$,由图中粗线表示

Figure 1 Representation of a network as a graph $G(V, E)$. In the case of a graph, black dots represent the vertices, and the lines connecting the dots represent the edges. This network includes 7 vertices and 9 edges ($V=7, E=9$), indicated by $G(7, 9)$. The clustering coefficient of a vertex is the likelihood that its neighbours are connected. For vertex i , with neighbours a, b, c , and d [$k(i)=4$], it includes three edges between neighbours [$e(i)=3$], the clustering coefficient is defined as $C_i = 2e(i) / \{k(i)[k(i)-1]\} = 0.50$. The shortest path between vertices i and j consists of two edges ($L_{ij}=2$), indicated by the thick lines

谱划分的脑区或图像体素确定网络节点。大脑功能网络的连接是指不同节点记录的神经活动信号之间的动态协调性,一般可通过小波相关、偏相关、皮尔森相关、同步似然性等统计学计算方法度量网络节点的神经活动信号之间的协调关系^[10],基于统计学关系模式从而定义网络的连接边。2005年,Salvador等^[11]首次构建了静息态下健康被试的大脑功能网络,通过先验脑图谱^[12]将大脑划分为90个区域,然后计算每一被试不同脑区之间信号的偏相关系数,最后经过统计确定在此健康人群中显著存在的连接,从而获得功能性脑网络模型,有研究显示这些正常人群的脑网络表现为“小世界”属性。(2)功能性脑网络的分析:利用静息态fMRI建立大脑功能连接网络,采用现代数学图论中的网络模型分析方法进行分析,复杂网络表现出许多重要的拓扑性质,如度分布、度相关、中心度、模块、模体、等级性等^[13],这些拓扑性质从不同方面描述了复杂网络的特征。与“小世界”网络模型相关的两种重要性性质有:①集群系数。集群系数可衡量网络的集团化程度,为复杂网络的一项重要统计学参数,表示

某一节点 i 的邻居间互为邻居的可能性。假设节点 i 与其他 $k(i)$ 个节点相连接, 则 $k(i)$ 个节点之间最多的连接边数为 $k(i)[k(i) - 1]/2$, 而它们之间实际存在 $e(i)$ 条边, 则节点 i 的集群系数 C_i 的值等于该节点邻居间实际连接的边的数目 $e(i)$ 与可能的最大连接边数 $k(i)[k(i) - 1]/2$ 的比值, 亦即 $C_i = 2e(i)/\{k(i)[k(i) - 1]\}$ (图 1)。整个网络的集群系数即是网络中所有节点集群系数的平均值, 集群系数越大, 说明网络越倾向于集团化^[14]。网络集群系数度量的是网络的局部信息传输能力, 在一定程度上反映了该网络防御攻击的能力。②最短路径长度 (L)。最短路径长度是描述复杂网络的另一重要概念, 表示网络中某一节点的信息到达另一节点的最短路径, 通过最短路径可以更迅速地传输信息, 从而节省资源。两个节点 i 与 j 之间距离最短一条通路称为 i 与 j 之间的最短路径, 该通路所经过的边的数目即为节点 i 与 j 之间的最短路径长度 L_{ij} (图 1)。网络最短路径长度描述了网络中任意两个节点之间的最短路径长度的平均值, 最短路径长度度量的是网络的全局传输能力, 最短路径长度越短, 表示网络节点之间传递信息的速率越快。集群系数与最短路径长度是功能性脑网络的两项重要的拓扑参数, 为了更好的定量分析网络数据及扩大应用范围, Latora 和 Marchiori^[15] 提出了局部效率 (Eloc) 及全局效率 (Eglob) 的概念, 效率作为一项新的网络度量指标, 将更有助于复杂脑网络的研究。

二、“小世界”网络模型在阿茨海默病中的应用

1. “小世界”网络模型 大脑神经网络是一种能够高效提取和整合各种信息的复杂网络。目前, 复杂脑网络的研究层次分为基于神经解剖学的结构性网络 (structural network)、基于统计学关系模式所产生的功能性网络 (functional network), 以及更强调网络节点之间相互因果作用的效率性网络 (effective network) 共 3 种主要层次。应用静息态 fMRI 数据构建功能连接后, 可从局部直接分析每条连接的特点, 还可从整体考察整个功能性网络的拓扑特性。对于整体连接而言, 具有较高的集群系数和较短的最短路径长度的“小世界”网络, 目前被较多应用于研究中。在复杂网络研究的历史上, 曾经先后提出随机网络和规则网络的研究模型, 用于描述复杂的真实系统^[16]。对于随机网络, 网络节点之间的连接是随机的, 表现出较短的最短路径长度; 而规则网络则相邻节点之间是完全连接的, 具有较

高的集群系数。有研究表明, 这两种网络均不能很好地解释现实世界中许多真实系统的共同拓扑性质, 如较高的局部集群系数、较短的全局最短路径长度等。1967 年, Milgram^[17] 详细研究并描述了“小世界”现象, 随后许多研究结果提示现实世界中许多系统, 如交通系统、生物系统等都具有“小世界”网络特性^[18]。与随机网络相比, “小世界”网络具有与其相似的最短路径长度, 但集群系数远高于随机网络; 而相比规则网络, “小世界”网络则表现出较短的最短路径长度, 即“小世界”网络具有较高的局部集群系数和较短的全局最短路径长度, 恰好对应人类大脑信息传递及处理中的功能分化和功能整合^[19], 因此适宜对大脑复杂网络的研究, 被越来越多地应用于静息态脑功能连接的研究中^[20]。Watts 和 Strogatz^[21] 于 1998 年建立了规则网络的模型, 将规则网络的边以概率 P 进行重新连接, 当 $P=0$ 时为规则网络, 该网络表现出较高的集群系数及较长的最短路径长度; 当 $P=1$ 时为随机网络, 该网络具有较低的集群系数及较短的最短路径长度; 当 $0 < P < 1$ 时, 这些介于规则网络和随机网络之间的网络既具有与规则网络类似的较高的集群系数, 又具有与随机网络类似的较短的最短路径长度, 综合了规则网络和随机网络各自的拓扑优势, 使网络信息传递在局部和全局水平都具有高效性。因此, 他们将此类兼具较高的集群系数和较短的最短路径长度的网络称为“小世界”网络, “小世界”网络在信息传递和处理的过程中具有相对高的局部效率和全局效率。为了量化网络的“小世界”属性, Watts 和 Strogatz^[21] 建议将随机网络作为基准, 如果真实网络相对于随机网络具有较高的集群系数和近似的最短路径长度, 即 $\gamma = C_{\text{real}} / C_{\text{random}} \gg 1, \lambda = L_{\text{real}} / L_{\text{random}} \approx 1$ (其中下脚标 random 表示随机网络, real 表示真实网络), 则该网络属于“小世界”范畴。2006 年, Humphries 等^[22] 提出采用一项标量 $\sigma = \gamma/\lambda$ 来衡量“小世界”特性, 当 $\sigma > 1$ 时网络具有“小世界”属性, 且 σ 越大, 网络的“小世界”属性越强, 从而量化了网络的“小世界”属性。

2. “小世界”网络模型在阿尔茨海默病中的应用 神经影像学、电生理学的许多研究已经证实阿尔茨海默病患者大脑不同脑区之间存在结构及功能的连接异常, 并且认为这种“失连接”能够解释患者的大脑功能改变。Rose 等^[23] 利用磁共振扩散张量成像技术研究轻至中度阿尔茨海默病患者的大

脑结构改变,发现阿尔茨海默病患者相关脑区之间白质纤维的连接显著降低。1992年,Leuchter等^[24]基于脑电图技术研究阿尔茨海默病患者的脑功能变化,其结果提示:阿尔茨海默病患者不同脑区的神经活动信号一致性降低。如前所述,大脑功能网络具有高效的“小世界”属性等优化的拓扑属性,那么,与“失连接”相关的阿尔茨海默病是否会影响大脑功能网络的拓扑属性?拓扑属性变化又能否解释患者大脑功能的改变?Stam等^[25-26]采用脑电图、脑磁图及fMRI等成像技术建立了“小世界”网络模型,研究功能性脑网络拓扑性质与阿尔茨海默病之间的关系,利用基于图论的脑网络分析方法对以上问题进行了探讨。目前基于静息态fMRI研究阿尔茨海默病患者脑功能网络拓扑性质如何变化的研究较少,且研究结果不一致。2007年,Stam等^[27]首次将“小世界”网络模型的研究方法应用于阿尔茨海默病的研究,发现阿尔茨海默病患者脑功能网络的最短路径长度相对于正常人显著增加,提示其大脑加工效率及神经网络组织效率明显下降,同时他们综合分析了此项拓扑参数与患者神经心理量表之间的评分关系,结果显示:拓扑参数变化与量表评分之间呈正相关。Supekar等^[28]在2008年的一项试验中共纳入21例阿尔茨海默病患者和18例健康受试者作为观察对象,应用小波相关法分析两组受试者脑功能网络拓扑性质所存在的差异,其结果表明:与健康对照组相比,阿尔茨海默病患者脑功能网络的局部效率在全局水平(全脑)及局部水平(海马)均显著下降,而全局效率与对照组相比差异无统计学意义,此外,他们还发现反映大脑局部效率的集群系数,用以区分阿尔茨海默病患者与健康受试者的敏感性与特异性效果良好,提示该项指标有望作为辅助诊断与监测疗效的影像学标志。2010年,Sanz-Arigita等^[29]发现,与正常对照组相比,阿尔茨海默病患者的脑功能网络的最短路径长度显著增加,更接近于随机网络,而集群系数两组比较差异未达到统计学意义,因此认为,阿尔茨海默病患者脑功能网络的“小世界”拓扑属性部分丧失,大脑加工效率下降。由此可以看出,阿尔茨海默病患者脑功能网络的拓扑性质发生了异常变化,为揭示其脑功能的拓扑机制和疾病病理生理学机制提供了新的途径。

三、小结

综上所述,静息态大脑功能性网络的复杂网络

研究已发现阿尔茨海默病患者“小世界”网络拓扑性质参数与正常人相比有明显异常改变,且该拓扑参数与神经心理量表评分之间存在显著相关性。然而,目前关于阿尔茨海默病复杂脑网络的研究尚处于初步探索阶段,还存在诸多问题有待研究,例如影像学检查技术、网络分析方法不够完善;阿尔茨海默病患者大脑拓扑参数的改变能否完全解释其大脑功能变化等。今后的研究一方面需要进一步改进影像扫描技术,完善脑网络分析方法,使影像学研究能够更加精确地反映脑功能活动,为阿尔茨海默病的早期诊断寻找敏感而特异的脑网络影像学标志;另一方面还需深入研究阿尔茨海默病患者拓扑参数改变与认知功能变化之间的关系,进一步解释阿尔茨海默病的病理生理学机制。除了阿尔茨海默病外,“小世界”网络模型在其他精神及神经疾病中也获得大量研究成果,如抑郁症、癫痫、儿童多动症、精神分裂症等^[30-33]。总之,“小世界”网络模型为我们提供了了解人类大脑结构及功能的有力而又灵活的工具,具有良好的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, et al. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*, 2004, 8:418-425.
- [2] Wang F, Kalmar JH, He Y, et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, 66:516-521.
- [3] Eguíluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, et al. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett*, 2005, 94:018102.
- [4] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87:9868-9872.
- [5] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 2004, 22:394-400.
- [6] Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, et al. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118:2317-2331.
- [7] Huber W, Carey VJ, Long L, et al. Graphs in molecular biology. *BMC Bioinformatics*, 2007, 8:S8.
- [8] He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:341-350.
- [9] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10:186-198.
- [10] Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 2003, 13:79-92.
- [11] Salvador R, Suckling J, Coleman MR, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, 2005, 15:1332-1342.
- [12] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 2008, 6:e159.

- [13] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, et al. Complex networks: structure and dynamics. *Phys Rep*, 2006, 424:175-308.
- [14] Pavlopoulos GA, Secrier M, Moschopoulos CN, et al. Using graph theory to analyze biological networks. *BioData Min*, 2011, 4:10.
- [15] Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small - world networks. *Phys Rev Lett*, 2001, 87:198701.
- [16] Barnett L, Di Paolo E, Bullock S. Spatially embedded random networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2007, 76(5 Pt 2):056115.
- [17] Milgram S. The small world problem. *Psychol Today*, 1967, 1:61-67.
- [18] Hu MB, Ling X, Jiang R, et al. Dynamical hysteresis phenomena in complex network traffic. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2009, 79(4 Pt 2):047101.
- [19] Bassett DS, Bullmore E. Small world brain networks. *Neuroscientist*, 2006, 12:512-523.
- [20] Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low frequency, small - world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 2006, 26: 63-72.
- [21] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small - world' networks. *Nature*, 1998, 393:440-442.
- [22] Humphries MD, Gurney K, Prescott TJ. The brainstem reticular formation is a small world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci*, 2006, 273:503-511.
- [23] Rose SE, Chen F, Chalk JB, et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69:528-530.
- [24] Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, et al. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer - type and multi - infarct dementia. *Brain*, 1992, 115:1543-1561.
- [25] Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132:213-224.
- [26] Stam CJ. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small - world' network? *Neurosci Lett*, 2004, 355:25-28.
- [27] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 2007, 17:92-99.
- [28] Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4:e1000100.
- [29] Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, et al. Loss of 'Small - World' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, 2010, 5: 1-14.
- [30] Leistedt SJ, Coumans N, Dumont M, et al. Altered sleep brain functional connectivity in acutely depressed patients. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30:2207-2219.
- [31] Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118:918-927.
- [32] Wang L, Zhu C, He Y, et al. Altered small - world brain functional networks in children with attention - deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30:638-649.
- [33] Liu Y, Liang M, Zhou Y, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 2008, 131:945-961.

(收稿日期:2012-06-18)

《癫痫持续状态的诊断和治疗》出版

由王学峰、肖波、洪震教授主编,沈鼎烈教授主审,国内9所大学的13位癫痫病学专家集体撰写的《癫痫持续状态的诊断和治疗》一书已由人民卫生出版社出版发行。该书是国内第一本有关癫痫持续状态诊断与治疗的专著,全书共分10章,77万字。按照国际抗癫痫联盟重建癫痫知识新框架的要求,从全新的角度深入浅出地介绍了有关癫痫持续状态的新定义、病因、分类、发病机制、临床表现、治疗措施、预后及有关流行病学情况,尤其是对其他学术专著中从未涉及的由不同病因引起的症状性癫痫持续状态、癫痫综合征中的癫痫持续状态的诊断与治疗进行了专章介绍;并对12种临床常用抗癫痫持续状态药物的适应证、禁忌证、剂量与服用方法、注意事项和临床实践等进行了详细描述;同时,还就不同类型癫痫持续状态的脑电图和发作中的脑电监护进行了全面阐述。每本售价69元。全国各地新华书店均有售,亦可与王学峰(电话:13896193509)联系。当地的德巴金医学代表可提供代购服务。

《神经遗传病学》(第3版)出版

由刘焯霖、梁秀龄、张成教授主编的《神经遗传病学》(第3版)已于2011年6月由人民卫生出版社出版。

神经遗传病学是神经病学和遗传病学的重要组成部分,其发展对二者具有重要意义。近年来,国内在神经遗传病的基础研究、临床特征、发病机制、诊断、治疗、康复和预防等方面取得了长足的进步,应国内学者的要求,我们邀请全国范围内有特长的专家,根据本书所涉及的内容,共同编写了《神经遗传病学》(第3版)。全书共20章,与第2版相比,增补了各种疾病发病机制的内容,而且,为了便于临床医师参考,同时增加了治疗和遗传咨询方面的内容,并补充了一些典型病例的图片,以帮助读者理解。

全国各大书店均有销售,定价189元。邮购地址:北京市朝阳区潘家园南里19号世界医药图书大厦B座人民卫生出版社邮购部。邮政编码:100021。邮购电话:(010)59787584。