

帕金森病患者偏侧起病、优势肢体受累的研究进展

达晓慧, 李司晨, 诸玉霞, 廖婷, 方苏瑞, 赖泓宇, 刘熙*, 邓芬*, 陈莉芬

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

帕金森病是一种中枢神经系统退行性病变, 其运动症状中存在偏侧起病、优势肢体受累的特征, 临床以右侧起病、上肢为优势肢体受累更为多见。研究发现, 不同起病侧或不同优势肢体受累的帕金森病患者, 其临床表现和影像学特征存在显著差异, 但相关的病理生理机制尚未完全阐明。近年来, 神经影像学技术深化了对帕金森病不同临床表型的认识, 为揭示其病因和病程进展机制提供了重要依据。本文综述了帕金森病偏侧起病和优势肢体受累的临床特征、病理生理改变及神经影像学研究进展, 旨在促进对帕金森病不对称性机制的理解, 并为临床诊断和治疗提供参考。

关键词

帕金森病, 偏侧起病, 优势肢体受累, 神经影像学

Research Progress on Asymmetric Motor Onset and Limb Predominance in Parkinson's Disease

Xiaohui Da, Sichen Li, Yuxia Zhu, Ting Liao, Surui Fang, Hongyu Lai, Xi Liu*, Fen Deng*, Lifan Chen

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a degenerative disorder of the central nervous system characterized by

*通讯作者。

文章引用: 达晓慧, 李司晨, 诸玉霞, 廖婷, 方苏瑞, 赖泓宇, 刘熙, 邓芬, 陈莉芬. 帕金森病患者偏侧起病、优势肢体受累的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 234-241. DOI: 10.12677/acm.2025.154924

asymmetric motor symptom onset and limb predominance, with right-sided onset and upper limb predominance being more clinically prevalent. Studies have shown significant differences in clinical manifestations and imaging features among PD patients with different onset sides or predominant limb involvement, although the underlying pathophysiological mechanisms remain incompletely understood. In recent years, advancements in neuroimaging techniques have deepened our understanding of the diverse clinical phenotypes of PD, providing critical insights into its etiology and disease progression mechanisms. This article reviews the clinical characteristics, pathophysiological changes, and neuroimaging research progress related to asymmetric onset and predominant limb involvement in PD, aiming to enhance the understanding of the mechanisms underlying PD asymmetry and to offer references for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Parkinson's Disease, Asymmetric Onset, Predominant Limb Involvement, Neuroimaging

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是以震颤、强直、运动迟缓及姿势冻结为主要运动症状的中枢神经系统退行性疾病[1]。随着疾病的进展,病程中 PD 患者还可合并认知障碍、自主神经紊乱及睡眠障碍等非运动症状[2]。PD 中存在显著的运动症状不对称性,主要表现为偏侧起病,即左、右侧肢体受累的严重程度不同[3]。这种左右侧肢体的不对称受累现象,可从 PD 初期持续至晚期,即运动症状最初起病侧的严重程度始终较另一侧更为严重[4]。相应地,临床中也常将该现象用于鉴别 PD 与帕金森叠加综合征等其他运动障碍疾病[3]。此外,运动症状的不对称性还可表现为上下侧优势肢体受累的差异,其中 PD 中上肢起病的患者较下肢起病的患者更为常见[5]。研究显示,震颤、运动迟缓和强直等症状均表现出不对称分布的特点,并受到诸如病程长短、起病年龄以及是否合并其他运动障碍家族史等因素的影响[3]。

PD 中不同侧起病及不同优势肢体受累的患者间,除上述临床表型差异外,也存在病理生理机制的不对称性改变。PD 的主要病理特征包括黑质纹状体通路中多巴胺能神经元的变性与丢失,以及路易体的沉积,相应地,氧化应激、铁沉积和环境毒素等损害机制可能参与其中[4][6]。研究发现上述病理改变的分布具有左右侧不对称性,即 PD 中偏侧起病对应的病灶侧受累程度较另一侧更严重,这与 PD 中偏侧起病的临床表型可能存在关联[4]。此外,PD 中优势肢体受累对应的病理改变区域也存在不对称性,即壳核中对应上下肢功能的解剖区域间多巴胺去神经支配改变不一致,这与 PD 中优势肢体受累的临床表型可能存在关联[7]。

近年来,神经影像学的发展也促进了 PD 鉴别诊断、预后及进展评估。PD 研究领域中,主要的神经影像学技术包括弥散张量成像(DTI)、功能核磁共振成像(fMRI)、正电子发射计算机断层扫描(PET)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等。DTI 通过各向异性分数(FA)、平均扩散系数(MD)、径向扩散系数(RD)、轴向扩散系数(AD)反应 PD 早、中、晚期病程中白质微结构的动态改变[8]。SPECT 通过示踪多巴胺转运蛋白(DAT)密度或代谢活性,可定量评估多巴胺能系统退行性变化[9]。fMRI 通过分析静息态功能连接或任务态脑网络动态重组,揭示 PD 脑网络早期功能异常[10]。

本文旨在探讨 PD 合并起病偏侧性和肢体受累不对称性时相应的临床特征、潜在的病理生理学改变

及神经影像学特征,以促进对于PD的认识。

2. PD 中偏侧起病、优势肢体受累相关的临床表现特征

2.1. 不同起病侧的 PD 患者间临床表型差异

单侧起病是PD运动症状的特征性表现之一,随着病程进展,PD运动症状逐步发展至对侧,严重程度逐渐加重,但初始起病侧仍显著重于对侧,因此症状优势侧也称为发病侧[4]。值得注意的是,惯用手与PD发病侧之间存在着显著的关联,即PD起病侧常为PD患者惯用手侧[3]。多数PD患者呈现出右侧起病的情况,且初始症状主要表现为震颤,但左侧优势侧的PD患者与右侧优势侧的PD患者间临床表现存在一定差异[11][12]。具体而言,在疾病进程方面,相较于左侧优势侧PD患者,右侧优势侧PD患者UPDRS评分在每一年增加0.5分,即右侧优势侧的PD患者运动症状进展较左侧更迅速[12][13]。在运动功能方面,右侧优势侧的PD患者身体两侧的肌肉力量与健康对照人群相比显著降低,但左侧优势侧的PD患者身体两侧的肌肉力量无显著差异[12]。在运动症状方面,右侧优势侧PD患者主要表现出运动迟缓,而左侧优势侧PD则多表现为步态冻结[11]。进一步的研究还发现,在步态方面,左侧优势侧PD患者在行走时,相较于右侧优势侧PD患者,表现为更短的步幅以及更小的膝关节活动范围,这一现象侧面说明左侧优势侧PD患者的运动症状以下肢受累更为明显[14]。此外,右侧优势侧PD和左侧优势侧PD在运动症状的严重程度存在差异,右侧优势侧PD初始运动症状相较于左侧优势侧PD更为轻微[15]。

此外,不同运动症状类型与不同运动症状发病侧的PD患者间,其伴随的非运动症状也存在差异[4][13]。具体而言,以运动迟缓或强直为主型的PD患者,更易伴随认知障碍,而以震颤为主型的PD患者,认知障碍风险更低[16]-[18]。左侧优势侧PD出现更严重睡眠障碍,包括白天嗜睡、夜间幻觉以及更明显的视空间定向、空间注意力以及心理意象受损[17][19]。右侧优势侧PD则更易出现语言记忆和语言创造力障碍[17][20],并伴随更严重的焦虑和抑郁情绪[21]。但也有部分研究发现左侧优势侧PD与焦虑抑郁之间存在关联,上述结果的不一致可能与研究对象的PD病程长短等差异有关[21]。就认知差异而言,现有研究尚未达成共识,部分研究表明,与左侧优势侧PD患者相比,右侧优势侧PD患者认知下降风险更大[13][17],但也有研究认为两者在认知方面无明显差异[22]。上述研究存在不同可能源于研究对象纳入的不同(如患者病程阶段、多巴胺能药物剂量及治疗持续时间),因此,仍需进一步的研究探索不同起病侧的PD患者间有无认知差异。此外,PD患者早期即可出现冷漠症状,且其与执行功能障碍的严重程度密切相关[23],而右侧优势侧PD患者出现冷漠症状的情况较左侧优势侧PD更为常见[24]。

2.2. 不同受累肢体 PD 患者间临床表型差异

PD患者的初始运动症状通常出现在上肢,有研究报道上肢作为PD患者中优势肢体受累的比例高达69%,上肢为优势受累肢体的PD患者中主要运动症状表现为震颤与运动迟缓[25]。随着PD病情发展,上述运动症状会逐渐波及同侧下肢,最终进展至对侧肢体[26]。值得注意的是,尽管PD患者中下肢为优势肢体受累的情况相对较少,但其进展速度往往更快,研究表明下肢优势肢体受累的PD患者中统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分在两年后的下降幅度显著高于上肢优势肢体受累的PD患者[5]。但总体而言,目前针对PD患者的上下优势肢体受累差异的临床研究仍较为欠缺。

3. PD 中偏侧起病、优势肢体受累相关的病理生理

3.1. PD 偏侧起病的病理生理差异

代谢、遗传、环境等多种因素可影响多巴胺能系统,其中多巴胺能系统的不对称性损害可能与PD患者临床症状的不对称性相关[4]。研究发现,偏侧起病的PD患者病程早期可伴多巴胺能神经元的不对称

性丢失[27]。代谢相关研究进一步发现, PD 患者双侧半球间, 苍白球、黑质及丘脑等部位的铁沉积水平存在差异, 即铁沉积更严重侧与多巴胺能神经元损害更严重侧一致, 提示铁沉积与多巴胺能系统的不对称性损害可能相关, 从而与 PD 患者临床症状的不对称性相关联[28]。早发型 PD 中遗传因素与发病机制存在一定关联, 遗传相关研究发现, PINK1 突变基因的 PD 患者中在壳核出现多巴胺摄取不对称性减少, 而 PINK1 基因携带者中进展为 PD 的人群中更易表现为右侧偏侧起病型[27]。环境相关因素也可造成多巴胺能系统的不对称性损害, 研究发现, 2,4-二氯苯氧乙酸、CO 等物质可以导致单侧纹状体中多巴胺水平降低[27]。此外, 黑质纹状体神经元的单侧退行性变可能参与 PD 的偏侧起病机制[27]。上述研究为 PD 中偏侧起病的潜在病理生理学机制提供了新的思路与观点, 但仍需更多研究验证。

3.1.1. 运动症状偏侧性的病理生理改变

PD 中运动症状的偏侧性与病理生理改变的偏侧性相对应。黑质致密部腹外侧多巴胺能神经元的选择性偏侧变性, 及其进一步导致的包括壳核在内的背侧纹状体区域的功能不对称, 是 PD 患者运动症状不对称性的核心机制[17]。具体而言, 早期 PD 患者中, 运动症状起病侧对应的苍白球较对侧半球中苍白球的多巴胺神经元变性更为显著, 并且病灶范围随 PD 病程进展逐渐波及黑质, 上述病理相关的级联反应与运动症状的偏侧性相符合[29]。

不同运动症状发病侧的 PD 患者间病理生理改变存在差异。右侧优势侧 PD 患者的初始运动症状通常更轻微, 这可能与更强的神经储备能力及更完善的皮层内连接有关[15][30]。神经储备能力是指大脑在神经退行性改变达到临界阈值之前维持正常功能的能力[15]。右侧优势侧 PD 患者的对应半球(左侧大脑半球)具有更高的神经储备能力, 使其在面对病理生理改变时表现出更强的运动代偿能力, 从而减轻了运动症状[15]。左侧优势侧 PD 对侧半球(右侧大脑半球)运动相关皮质区域(如初级运动皮层和辅助运动区)常表现出显著的皮质变薄, 而右侧优势侧 PD 患者的对侧半球(左侧大脑半球)则无类似变化[15][30]。这一发现提示, 右侧起病型 PD 患者可能具有更完善的皮层内连接, 从而减缓初始运动症状的严重程度[30]。右侧优势侧 PD 患者的临床进展快于左侧优势侧 PD, 这可能与多巴胺耗竭及运动皮层损害有关[9][12][31]。具体而言, SPECT 结果显示, 右侧优势侧 PD 壳核 DAT 摄取水平显著降低, 表明多巴胺能神经元的耗竭更为严重[9]。这种多巴胺耗竭的严重性可能进一步导致运动皮层功能的损害, 从而加速运动症状的进展[31]。相比之下, 左侧优势侧 PD 患者的壳核多巴胺转运蛋白摄取水平相对保留, 提示其多巴胺能神经元的退化程度较轻[9][31]。此外, 脑电活动研究进一步揭示了右侧优势侧 PD 患者运动皮层中 β 频段(13~30 Hz)活动的异常[31]。右侧优势侧 PD 运动皮层 β 频段功率显著降低, 而左侧优势侧 PD 的 β 频段活动则更接近正常状态[31]。这种 β 频段活动的异常可能与运动皮层功能失调相关, 进一步解释了右侧优势侧 PD 运动症状进展更快的原因[31]。

3.1.2. 非运动症状偏侧性的病理生理改变

不同运动症状的类型与不同运动症状发病侧伴随的非运动症状存在差异, 相应地其 PD 病理生理改变也存在差异[13][18][21][32]。以运动症状类型为例, 运动迟缓或强直为主型的 PD 患者更易伴随认知障碍, 该临床现象可能与运动迟缓或强直为主型 PD 中病变更易累及背外侧前额叶回路相关, 该回路与多个涉及认知的区域, 如眶额叶皮层、背外侧前额叶皮层、前扣带皮层以及颞下皮层之间存在紧密连接[17][33][34]。震颤为主型的 PD 患者, 认知障碍风险更低, 该临床现象可能与震颤为主型 PD 的基底神经节系统的通路未涉及认知功能相关区域相关[33]。就运动症状发病侧而言, 左侧优势侧 PD 更易出现严重的视空间障碍, 该临床现象可能与左侧优势侧 PD 中病灶更多累及视空间功能相关通路相关, 即右侧黑质及与顶叶相关通路连接损害有关, 而右侧优势侧 PD 的视空间通路保留相对完整[18][32]。此外, 右侧优势侧 PD 患者更易伴抑郁, 该临床现象可能与右侧优势侧 PD 中血清素能系统不对称性相关, 即多巴

胺能系统不对称性损害进一步累积中缝核的血清素能系统, 导致额叶接受血清素能投射减少, 从而导致抑郁[21]。

3.2. 优势肢体受累的病理生理

不同优势肢体受累的 PD 临床表型提示壳核内部的病理生理改变存在局灶性差异[7]。研究表明, 壳核尾部的中间亚区多巴胺能去神经支配最显著, 且该病理改变沿壳核背侧和腹侧双向梯度分布[7]。这一现象与上肢优势受累 PD 患者的临床特征一致, 提示壳核中与上肢功能对应的区域可能更易受损害[7][35]。进一步研究发现, 以上肢优势受累 PD 患者, 其后壳核中间部分的黑质纹状体多巴胺能终端丢失尤为显著, 表明该区域的病理改变与上肢功能障碍密切相关[5]。此外, 上肢相关多巴胺能末梢表现出独特的易损性(即对多巴胺能神经元退化的敏感性更高), 并对多巴胺活性具有高度依赖性[5]。相比之下, 下肢相关区域更能代偿多巴胺的丢失, 相应地临床症状更晚出现, 上述改变与临床中以上肢为优势受累肢体患者更为常见的现象相符合[5]。然而, 上述局灶性病理生理改变的具体机制仍有待进一步深入研究。

4. PD 中偏侧起病、优势肢体受累相关的影像学改变

4.1. 偏侧起病 PD 的影像学改变

结构影像学和功能影像学研究为 PD 偏侧起病的神经机制提供了重要见解。DTI、SPECT、fMRI 和脑磁图(MEG)等多种影像学技术的综合应用, 不仅揭示了 PD 早期白质和灰质微结构的改变, 还深入探讨了功能连接和神经活动的异常[9][31][36]-[38]。这些研究为理解 PD 的病理机制、早期诊断和治疗提供了重要的科学依据。

4.1.1. 结构影像学

DTI 有助于研究 PD 早期的白质微结构改变[8][36]。偏侧起病的 PD 患者(HY 分期 < 2)白质损害较双侧起病 PD 患者更为显著, 即延髓、中脑、黑质等部位 MD、RD 和 AD 值显著增加, 提示偏侧起病 PD 早期更易发生白质改变, 这可能与临床偏侧起病相关[39]。不同起病侧 PD 患者间白质改变也存在差异[36]。具体而言, 与健康对照相比, 右侧优势侧 PD 患者在胼胝体、内囊、放射冠、外囊、上纵束等区域表现出更高的 MD 值, 提示广泛的白质微结构改变, 而左侧优势侧 PD 患者无显著白质微结构改变[36]。此外, 右侧优势侧 PD 患者中左半球的小脑下脚、外囊、毯的 MD、AD、RD 以及扣带回的 MD、AD 值较对侧半球更高, 钩状束和上枕额束 FA 较对侧半球更低, 提示起病侧对应半球的白质微结构损害更显著, 即右侧优势侧 PD 中存在更显著的白质不对称性改变, 而左侧优势侧 PD 中白质不对称改变不明显[40]。这些白质微改变与 PD 患者的运动症状偏侧性密切相关。

基于体素的形态学测量分析(VBM)有助于研究 PD 中灰质体积改变。研究发现, PD 患者中灰质体积减少与运动症状偏侧性及认知改变相关[37]。具体而言, 左侧优势侧 PD 患者的视觉空间记忆表现与右侧额中楔前区域的灰质体积呈正相关, 相应地, 左侧优势侧 PD 患者更严重的视空间障碍与右侧楔前叶灰质体积的减少相关联[37]。此外, PD 运动症状的偏侧性与灰质体积减少相关。具体而言, 左侧优势侧 PD 以右侧大脑半球灰质体积减少为主, 而右侧优势侧 PD 则以左侧大脑半球灰质体积减少为主[37]。

4.1.2. 功能影像学

SPECT 研究有助于揭示 PD 中多巴胺能系统的偏侧性损害。研究发现, 右侧优势侧 PD 患者中双侧壳核多巴胺耗竭更为显著, 左侧优势侧 PD 患者的壳核多巴胺转运蛋白摄取水平相对保留[9]。DAT-SPECT 成像通过 DAT-SPECT 特异性结合比(SBR)反应 DAT 密度, 从而进一步揭示 PD 中病理改变[41]。具体而言, 右侧优势侧 PD 中左侧纹状体区域的 SBR 显著降低, 而左侧优势侧 PD 中, SBR 下降仅局限于右侧

壳核,并且2年随访中,右侧优势侧PD患者尾状核的SBR下降幅度较左侧优势侧PD更为显著[41]。这些发现与临床中右侧优势侧PD的运动症状进展更快的现象相符合[12]。

fMRI研究进一步揭示了偏侧起病PD的神经活动异常。与健康对照相比,左侧优势侧PD患者中双侧丘脑和小脑前叶的低频振幅(ALFF)降低,左侧颞下回的ALFF增加,而右侧优势侧PD患者未出现显著的ALFF变化[38]。此外,fMRI通过功能连接(FC)反应PD早期脑网络功能,研究发现,PD偏侧运动症状出现前,起病侧对应半球中皮质-纹状体-丘脑环路FC即可降低,而左旋多巴治疗后丘脑功能连接增加[10]。后续探究PD不对称性的机制时,可进一步关注皮质-纹状体-丘脑环路。

MEG通过检测神经元活动伴随的磁场变化来反映大脑神经功能活动。即,通过分析 β 频段事件相关不同步反应(β ERD)功率和运动后 β 反弹(PMBR)活性,反映运动功能相关的神经活动[31]。研究发现,相较于左侧优势侧PD,右侧优势侧PD患者在运动执行期间表现出显著减弱的 β ERD反应,且运动后PMBR活性明显降低,这与临床中右侧优势侧PD的运动症状进展更快的现象也相符合[31]。

4.2. 优势肢体受累PD影像学改变

目前对优势肢体的影像学研究有限且仅存在功能性影像学研究,在PD运动症状偏侧性的基础上进一步探究了PD不同优势肢体受累的影像学差异,且上述研究结论并不一致[7][42]。早期PET研究显示,多巴胺能损害起始于背侧壳核,并逐渐进展到腹侧,即由下肢运动功能相关区域进展至上肢运动功能相关区域,但上述改变与临床中上肢受累更为多见的现象不一致[42]。而近期PET研究发现,中间壳核相较于其他壳核区域更容易出现多巴胺能损害,即通过比较18F-DOPA的摄取率,该研究发现PD患者的多巴胺能去神经支配最初开始于中间壳核,并逐渐向背侧和腹侧方向延伸,这与临床中上肢受累多见相符合[7]。上述两个研究之间存在差异可能与未根据运动症状上肢和下肢优势对PD患者进行分组导致结果偏倚。近期的DTI研究能够较好地反映早期PD中白质微结构改变,因此后续研究可进一步聚焦于PD优势肢体受累的早期结构改变。

5. 结论

随着PD研究的深入,PD患者中运动症状的起病偏侧性及不同肢体受累的优势性也受到更多的关注。本研究系统分析了PD患者起病偏侧性与肢体受累差异性的临床表现、病理机制及影像特征,发现临床症状差异与多巴胺能系统的不对称耗竭及其初始部位密切相关,对应着特征性的影像学改变,即偏侧性PD患者存在白质结构、灰质体积、功能连接及神经活动的偏侧化差异,而肢体选择性受累则与壳核亚区多巴胺能损伤的异质性密切相关。相较于PD运动症状的偏侧性相关研究,目前关于肢体受累优势性的临床及影像学研究均较为欠缺。期待随着神经影像学技术的发展,有更多有关PD患者起病偏侧性及肢体受累优势性的早期结构及功能性改变的研究,促进PD相关病理生理改变的认识,并为早期诊断和个体化治疗策略的制定提供新的视野。

基金项目

以上文章由国家自然科学基金项目(82371262)、重庆市自然科学基金项目(cstc2021jcyj-msxmX0180)资助。

参考文献

- [1] Jankovic, J. (2008) Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- [2] Tolosa, E., Wenning, G. and Poewe, W. (2006) The Diagnosis of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, 5, 75-86.

- [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70285-4)
- [3] Uitti, R.J., Baba, Y., Whaley, N.R., Wszolek, Z.K. and Putzke, J.D. (2005) Parkinson Disease: Handedness Predicts Asymmetry. *Neurology*, **64**, 1925-1930. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000163993.82388.c8>
- [4] Djaldetti, R., Ziv, I. and Melamed, E. (2006) The Mystery of Motor Asymmetry in Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **5**, 796-802. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70549-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70549-x)
- [5] Monje, M.H.G., Sánchez-Ferro, Á., Pineda-Pardo, J.A., Vela-Desojo, L., Alonso-Frech, F. and Obeso, J.A. (2021) Motor Onset Topography and Progression in Parkinson's Disease: The Upper Limb Is First. *Movement Disorders*, **36**, 905-915. <https://doi.org/10.1002/mds.28462>
- [6] Miller, D.B. and O'Callaghan, J.P. (2015) Biomarkers of Parkinson's Disease: Present and Future. *Metabolism*, **64**, S40-S46. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.030>
- [7] Pineda-Pardo, J.A., Sánchez-Ferro, Á., Monje, M.H.G., Pavese, N. and Obeso, J.A. (2022) Onset Pattern of Nigrostriatal Denervation in Early Parkinson's Disease. *Brain*, **145**, 1018-1028. <https://doi.org/10.1093/brain/awab378>
- [8] Rektor, I., Svátková, A., Vojtíšek, L., Zikmundová, I., Vaniček, J., Király, A., *et al.* (2018) White Matter Alterations in Parkinson's Disease with Normal Cognition Precede Grey Matter Atrophy. *PLOS ONE*, **13**, e0187939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187939>
- [9] Scherfler, C., Seppi, K., Mair, K.J., Donnemiller, E., Virgolini, I., Wenning, G.K., *et al.* (2012) Left Hemispheric Predominance of Nigrostriatal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Brain*, **135**, 3348-3354. <https://doi.org/10.1093/brain/awb253>
- [10] Agosta, F., Caso, F., Stankovic, I., Inuggi, A., Petrovic, I., Svetel, M., *et al.* (2014) Cortico-Striatal-Thalamic Network Functional Connectivity in Hemiparkinsonism. *Neurobiology of Aging*, **35**, 2592-2602. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.032>
- [11] Barrett, M.J., Wylie, S.A., Harrison, M.B. and Wooten, G.F. (2010) Handedness and Motor Symptom Asymmetry in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **82**, 1122-1124. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.209783>
- [12] Bay, A.A., Hart, A.R., Michael Caudle, W., Corcos, D.M. and Hackney, M.E. (2019) The Association between Parkinson's Disease Symptom Side-Of-Onset and Performance on the MDS-UPDRS Scale Part IV: Motor Complications. *Journal of the Neurological Sciences*, **396**, 262-265. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.12.002>
- [13] Baumann, C.R., Held, U., Valko, P.O., Wienecke, M. and Waldvogel, D. (2013) Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression. *Movement Disorders*, **29**, 207-213. <https://doi.org/10.1002/mds.25650>
- [14] Zhu, S., Zhong, M., Bai, Y., Wu, Z., Gu, R., Jiang, X., *et al.* (2021) The Association between Clinical Characteristics and Motor Symptom Laterality in Patients with Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 663232. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.663232>
- [15] Ham, J.H., Lee, J.J., Kim, J.S., Lee, P.H. and Sohn, Y.H. (2015) Is Dominant-Side Onset Associated with a Better Motor Compensation in Parkinson's Disease? *Movement Disorders*, **30**, 1921-1925. <https://doi.org/10.1002/mds.26418>
- [16] Riklan, M., Stellar, S. and Reynolds, C. (1990) The Relationship of Memory and Cognition in Parkinson's Disease to Lateralisation of Motor Symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **53**, 359-360. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.4.359-a>
- [17] Verreyt, N., Nys, G.M.S., Santens, P. and Vingerhoets, G. (2011) Cognitive Differences between Patients with Left-Sided and Right-Sided Parkinson's Disease. a Review. *Neuropsychology Review*, **21**, 405-424. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9182-x>
- [18] Seichepine, D.R., Neargarder, S., Davidsdottir, S., Reynolds, G.O. and Cronin-Golomb, A. (2015) Side and Type of Initial Motor Symptom Influences Visuospatial Functioning in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **5**, 75-83. <https://doi.org/10.3233/jpd-140365>
- [19] Stavitsky, K., McNamara, P., Durso, R., Harris, E., Auerbach, S. and Cronin-Golomb, A. (2008) Hallucinations, Dreaming, and Frequent Dozing in Parkinson Disease: Impact of Right-Hemisphere Neural Networks. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **21**, 143-149. <https://doi.org/10.1097/wnn.0b013e318185e698>
- [20] Drago, V., Foster, P.S., Skidmore, F.M. and Heilman, K.M. (2009) Creativity in Parkinson's Disease as a Function of Right versus Left Hemibody Onset. *Journal of the Neurological Sciences*, **276**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.09.026>
- [21] Foster, P.S., Drago, V., Crucian, G.P., Sullivan, W.K., Rhodes, R.D., Shenal, B.V., *et al.* (2011) Anxiety and Depression Severity Are Related to Right but Not Left Onset Parkinson's Disease Duration. *Journal of the Neurological Sciences*, **305**, 131-135. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.02.023>
- [22] Pellicano, C., Assogna, F., Cravello, L., Langella, R., Caltagirone, C., Spalletta, G., *et al.* (2015) Neuropsychiatric and

- Cognitive Symptoms and Body Side of Onset of Parkinsonism in Unmedicated Parkinson's Disease Patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, **21**, 1096-1100. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.002>
- [23] Pagonabarraga, J. and Kulisevsky, J. (2017) Apathy in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, **133**, 657-678. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.025>
- [24] Harris, E., McNamara, P. and Durso, R. (2016) Possible Selves in Patients with Right- Versus Left-Onset Parkinson's Disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, **24**, 198-215. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1178211>
- [25] Uitti, R.J., Baba, Y., Wszolek, Z.K. and Putzke, D.J. (2005) Defining the Parkinson's Disease Phenotype: Initial Symptoms and Baseline Characteristics in a Clinical Cohort. *Parkinsonism & Related Disorders*, **11**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.007>
- [26] Poewe, W. (2006) The Natural History of Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **253**, vii2-vii6. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7002-7>
- [27] Riederer, P. and Sian-Hülsmann, J. (2012) The Significance of Neuronal Lateralisation in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **119**, 953-962. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0775-1>
- [28] Xu, X., Wang, Q. and Zhang, M. (2008) Age, Gender, and Hemispheric Differences in Iron Deposition in the Human Brain: An *in Vivo* MRI Study. *NeuroImage*, **40**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.017>
- [29] Wu, G., Shen, Y., Huang, M., Xing, Z., Liu, Y. and Chen, J. (2016) Proton MR Spectroscopy for Monitoring Pathologic Changes in the Substantia Nigra and Globus Pallidus in Parkinson Disease. *American Journal of Roentgenology*, **206**, 385-389. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.14052>
- [30] Kim, J.S., Yang, J., Lee, J., Youn, J., Kim, J. and Cho, J.W. (2014) Topographic Pattern of Cortical Thinning with Consideration of Motor Laterality in Parkinson Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 1186-1190. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.021>
- [31] Heinrichs-Graham, E., Santamaria, P.M., Gendelman, H.E. and Wilson, T.W. (2017) The Cortical Signature of Symptom Laterality in Parkinson's Disease. *NeuroImage: Clinical*, **14**, 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.010>
- [32] Davidsdottir, S., Wagenaar, R., Young, D. and Cronin-Golomb, A. (2008) Impact of Optic Flow Perception and Ego-centric Coordinates on Veering in Parkinson's Disease. *Brain*, **131**, 2882-2893. <https://doi.org/10.1093/brain/awn237>
- [33] Katzen, H.L., Levin, B.E. and Weiner, W. (2006) Side and Type of Motor Symptom Influence Cognition in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **21**, 1947-1953. <https://doi.org/10.1002/mds.21105>
- [34] Alexander, G.E., DeLong, M.R. and Strick, P.L. (1986) Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, **9**, 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- [35] Gerardin, E. (2003) Foot, Hand, Face and Eye Representation in the Human Striatum. *Cerebral Cortex*, **13**, 162-169. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.2.162>
- [36] Pelizzari, L., Di Tella, S., Laganà, M.M., Bergsland, N., Rossetto, F., Nemni, R., *et al.* (2019) White Matter Alterations in Early Parkinson's Disease: Role of Motor Symptom Lateralization. *Neurological Sciences*, **41**, 357-364. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04084-y>
- [37] Lee, E., Sen, S., Eslinger, P.J., Wagner, D., Kong, L., Lewis, M.M., *et al.* (2015) Side of Motor Onset Is Associated with Hemisphere-Specific Memory Decline and Lateralized Gray Matter Loss in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **21**, 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.008>
- [38] Li, K., Su, W., Chen, M., Li, C., Ma, X., Wang, R., *et al.* (2020) Abnormal Spontaneous Brain Activity in Left-Onset Parkinson Disease: A Resting-State Functional MRI Study. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 727. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00727>
- [39] Pozorski, V., Oh, J.M., Adluru, N., Merluzzi, A.P., Theisen, F., Okonkwo, O., *et al.* (2018) Longitudinal White Matter Microstructural Change in Parkinson's Disease. *Human Brain Mapping*, **39**, 4150-4161. <https://doi.org/10.1002/hbm.24239>
- [40] Zhu, Y., Li, S., Da, X., Lai, H., Tan, C., Liu, X., *et al.* (2023) Study of the Relationship between Onset Lateralization and Hemispheric White Matter Asymmetry in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **270**, 5004-5016. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11849-1>
- [41] Fiorenzato, E., Antonini, A., Bisiacchi, P., Weis, L. and Biundo, R. (2021) Asymmetric Dopamine Transporter Loss Affects Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **36**, 2303-2313. <https://doi.org/10.1002/mds.28682>
- [42] Morrish, P.K., Sawle, G.V. and Brooks, D.J. (1996) Regional Changes in [¹⁸F]dopa Metabolism in the Striatum in Parkinson's Disease. *Brain*, **119**, 2097-2103. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.2097>