

手写分析在帕金森病诊断和疾病进展监测中的作用

李江婷, 屈艺, 闵喆, 熊永洁, 薛峥

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经退行性疾病,慢性进行性损害患者的运动功能,使其生活质量大幅下降。目前,PD的早期精确诊断面临挑战,也缺乏监测疾病进展、评估治疗疗效的生物标志物。采集并分析患者手写文字大小、速度、加速度、流畅性、压力等运动学和动力学指标有助于早期识别PD、及时监测疾病进展、评估治疗疗效。随着手写分析技术的不断发展和研究的深入,该方法有望成为PD诊治和随访中的重要辅助工具。

关键词 帕金森病;小写症;手写;书写障碍;早期诊断;随访

中图分类号 R741;R741.04;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230646

本文引用格式:李江婷, 屈艺, 闵喆, 熊永洁, 薛峥. 手写分析在帕金森病诊断和疾病进展监测中的作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(2): 109-112.

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

收稿日期

2023-10-08

通讯作者

薛峥

xuezheng@hust.

edu.cn

The Role of Handwriting Analysis in the Diagnosis and Progression Monitoring of Parkinson's Disease LI Jiangting, QU Yi, MIN Zhe, XIONG Yongjie, XUE Zheng. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, chronically and progressively impairing patients' motor functions and significantly reducing their quality of life. At present, the accurate early diagnosis of PD faces challenges, and there is a lack of biomarkers for monitoring disease progression and assessing treatment efficacy. Collecting and analyzing kinematic and dynamic indicators of patients' handwriting, such as size, speed, acceleration, fluency, and pressure, can help in the early recognition of PD, timely monitoring of disease progression, and assessment of treatment efficacy. With the continuous development of handwriting analysis technology and deepening research, this method is expected to become an important adjunct tool in the diagnosis, treatment, and follow-up of PD.

Keywords Parkinson's Disease; micrographia; handwriting; dysgraphia; early diagnosis; follow-up

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的致残性神经退行性疾病,预计2030年我国患病人数可能将占全球PD患者数量的一半^[1]。PD的临床特点以运动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势步态异常为主。PD患者的日常生活能力随着随疾病进展持续下降,生活质量大幅下降。PD的精确诊断仍面临挑战,疾病早期与多系统萎缩、进行性核上性麻痹等非典型帕金森病鉴别困难^[2],目前多依赖临床医生的经验判定,缺乏有效的辅助诊断工具,尤其缺乏监测疾病进展、评估治疗疗效的客观观察指标^[3]。新近越来越多的研究表明,对PD患者的笔迹和手写特点进行分析,有望获取可用于PD诊断和随访的新的生物标志物^[4]。

手写是一项由人类高级神经系统主导、运动系统协同配合完成的复杂且精细的运动。手写的规划和执行涉及知觉、记忆、运动和语言等方面的高度协调^[5,6]。据报道,PD患者运动控制能力减弱,难以协调控制参与手写的手指、手腕等关节和肌肉^[7],且在运动规划、运动编程、运动启动、运动执行等方面也受影响^[8]。熟知的小写症(micrographia)是PD患者典型的手写特点之一,9%~60%的PD患者存在小写症^[9],可分为持续性小写症(consistent micrographia)和进行性小写症(progressive micrographia)。前者

意为与疾病发生前相比的整体字迹缩小,后者指的是随手写任务增多出现的字迹越写越小的现象^[4]。但随着数字化平板和智能设备的介入,除了静态的笔迹大小分析,更多的手写过程中的运动学和动力学参数被捕捉,2014年,Letanneux等^[4]提出用书写障碍(dysgraphia)这一概念概括PD患者的所有受损的手写相关的运动障碍,不仅包括受影响的字体大小,还囊括速度(velocity)、流畅性(fluency)、持续时间(duration)等指标。该概念和PD患者的语言性书写障碍不同,后者主要表现为构字障碍、字词错写及语法障碍等^[10],本篇综述主要围绕的是前者。

我们以“帕金森病、笔迹、手写、小写症、书写障碍、Parkinson's disease、handwriting、micrographia、dysgraphia”为主题/关键词,检索中国知网、万方、Pubmed及Wed of Science数据库发表于2022年12月之前的中文和英文文献,回顾和总结手写分析在PD诊断与鉴别诊断、疾病进展监测、疗效评估等方面的进展,并展望手写分析这一技术在未来PD临床诊治方面的应用前景。

1 手写分析方法

1.1 手写任务的种类

目前国外研究多采取重复手写单个或组合的

英文字母^[11](e, el等)、单词,或手写姓名、复制抄写指定语句^[5]的形式,也有国内学者的研究以重复手写“正”字为任务^[12](因其简单、常用且每个笔划大小都易于测量)。手写任务的种类应根据研究目的进行选择。手写拼写或笔划简单的任务时,笔迹大小、手写速度、压力等参数均可被设备捕捉,常被用于构建PD的诊断模型;复杂的手写任务则涉及更多视觉空间功能、视觉、知觉、执行能力等领域^[13],可用于PD认知功能障碍的相关研究。

绘制阿基米德螺旋线(Archimedean spiral)^[14]、迷宫线(meander)^[15]、正弦图(sinusoidal pattern)^[16]、圆圈(circle)^[14,17]等也常被用作手写分析的任务之一。相比文字,绘制图形的优势是受文化程度、语言影响较小,重复性强,便于多次采集。

1.2 手写采集设备

利用传统纸张和笔采集患者的笔迹为最初手写分析研究的策略。随着智能化电子设备的普及,通过数字化平板^[18]、内置传感器的智能手写笔^[17]等设备捕捉患者手写过程中的运动学和动力学参数被越来越多地应用于研究中。相比传统纸笔,手写轨迹、时间、压力等更多参数被记录下来。手写分析不再仅局限于小写症等方面的研究,扩展了更多反映PD患者手写运动过程中运动迟缓、震颤的参数,提高了疾病诊断模型的区分度^[18];部分研究还捕捉了患者手写过程中手部不接触手写平面的空中运动轨迹^[7],结合空中和接触平板时的运动参数分析以进一步提高PD诊断模型准确率。同时,电子设备和人工智能技术的介入,让远程测试PD患者手写能力以监测疾病进展^[19]、量化治疗疗效^[20]成为可能。

1.3 手写特征参数提取和分析

针对小写症的研究,多测量单个字母的高度、宽度、字符笔划长度,或整个手写样本的宽度、字母的平均高度^[21]、面积^[6]等参数用于分析。手写样本的平均大小低于对照组的2倍标准偏差即可认为存在一致性小写症^[22];随手写进行,字符大小较开始手写时减少10%以上可视为进行性小写症的衡量标准^[23]。Eklund等^[24]的研究识别手写样本的面积以衡量一致性小写症,区分早期PD患者和特发性震颤患者的敏感度为87.5%,特异度为71.2%。

基于电子设备,手写笔在数字平板接触时水平和垂直方向的坐标(coordinates)、时间戳(timestamp)、笔接触状态(button status)、压力(pressure)、笔尖的方位角(azimuth)等内容均可被捕捉^[13]。电子设备捕捉到的参数经过计算和变换可得到其余特征参数。研究表明,相比几何特征,速度、加速度、压力等相关参数和指标更具诊断判别力^[18]。对于手写运动学分析,多关注以下几个指标:①速度和加速度(acceleration)。速度即位置随时间变化的快慢,而速度随时间变化的快慢则被定义为加速度。它们均为手写运动学的主要特征参数^[9]。既可提取单个笔划,也可提取整体手写任务的速度和加速度的平均值、峰值、标准差等用于分析^[6]。速度和加速度能够反映PD患者运动迟缓的情况。②流畅性。流畅性被定义为完成写作任务的轻松程度^[9],也可理解为手写的平稳程度。手写速度中的异常速度波动和变化指标常被用于衡量流畅性。除加速度外,加加速度(jerk)即

位置对时间的三阶导数,也可作为流利性的衡量指标之一。速度曲线方向变化次数(number of changes in velocity, NCV)、加速度曲线方向变化次数(number of changes in acceleration, NCA)均可用来评估患者手写的流畅性,该值越小代表手写越流畅^[24]。③持续时间。持续时间指的是患者完成手写任务的时间。既往分析空中笔迹运动的研究还细分其为空中停留时间(in-air time)、平板接触时间(on-the-pad time)、空中停留/平板接触时间比值(in-air/on-the-pad ratio)^[7]。

与健康人群相比,PD患者手写的平均速度、最大速度和加速度更低,手写流畅性下降,手写消耗的时间更长^[5,8,9]。此外,针对图形任务,例如阿基米德螺旋线,螺旋线条间距的变化、整体形状、螺旋平滑度、笔速和笔尖压力、线条震颤等特征也可提取以深入分析^[14]。相比同龄健康成年人,PD患者绘制的阿基米德螺旋线线条震颤、形状不规则、且螺旋线间距不等^[25]。

2 临床应用

2.1 诊断和鉴别诊断

早期精确诊断PD对于患者的治疗和预后十分重要。研究显示临床诊疗中PD的诊断错误率在15%~24%之间,且部分患者平均发病后4~5年才就诊,常伴严重神经功能损害,已失去早期干预时机^[2]。笔迹异常可在PD疾病早期出现^[7],尽早识别便于及时干预、改善患者的生活质量。Bajaj等^[26]的研究通过肉眼对比手写语句表现出的小写症区分PD患者和无多巴胺扫描缺陷受试者(scan without of dopaminergic deficit, SWEDD)的敏感度为55%,特异度为84%。一项纳入37例PD患者和38名健康对照的研究显示,利用支持向量机模型分析手写笔迹运动学和压力识别PD患者的准确性高达81.3%,敏感度为87.4%,特异度为80.9%^[27]。结合空中和平板表面手写运动特点区分PD患者和健康对照的准确率也达85.61%^[7]。此外,一项分析中国人手写的阿基米德螺旋手绘数据集诊断PD的准确率为89.3%^[25]。

手写分析在PD的鉴别诊断中颇具应用价值。PD患者绘制连环图案时会越画越小,而特发性震颤患者很少出现类似的情况^[28]。更有研究发现,PD患者的进行性小写症更严重,手写的笔迹样本面积更小,以此区分早期PD和特发性震颤患者的准确性达86.2%,敏感度达71.2%,特异性达87.5%^[21]。此外,PD患者比特发性震颤患者在运动起始阶段速度提升更慢,峰值速度也更低,且在手写过程中有更大的速度变异性,灵活调节速度变化的能力更弱,往往手写速度急剧变化。造成该现象可能的原因之一是PD患者于运动起始阶段难以募集并协调足够的肌肉力量完成指定任务,只能将其划分为较小的步骤,阶段性完成手写任务^[28]。

阿基米德螺旋线也可帮助区分帕金森震颤、特发性震颤、肌张力障碍性震颤和功能性震颤。PD和特发性震颤患者绘制的阿基米德螺旋线均仅呈现单向震颤轴,但PD患者绘制螺旋线的速度更慢,螺旋线转弯直径和螺旋线间距均逐渐减小,特发性震颤患者绘制的螺旋线震颤频率高,振幅小,且有规律、对称;肌张力障碍性震颤患者画的螺旋线图常呈现多向震颤轴,震颤频

率较低,振幅存在波动,多不对称;功能性震颤患者绘图更具变异性,交替手执行绘图或重复进行即可鉴别^[29]。

进行性核上性麻痹患者中的小写症(75%)似乎比PD患者(15%)中更多见^[30]。一项研究显示综合手写表面和空中运动获得的速度、加速度、加加速度等参数识别PD患者、健康对照人群、进行性核上性麻痹患者、多系统萎缩患者的准确率达86.05%^[31]。

2.2 疾病进展监测

既往研究发现小写症与疾病严重程度、运动障碍以及认知障碍显著正相关^[32]。根据手写特征可以区分不同疾病严重程度的PD患者。患者的手写速度和笔尖压力随疾病进展而减低,结合以上2个参数的速度和压力综合指数(composite index of speed and pen-pressure, CISP)也随运动障碍程度加重而降低^[33]。结合手写时的前臂肌电信号、笔尖方位角和速度等特征,区分轻度PD患者和中度PD患者的准确率达到96%^[19]。鉴于左旋多巴对于改善涉及注意力、记忆等参与的复杂手写任务的表现欠佳,这类手写任务可作为PD患者开始对症治疗后监测运动进展的稳定指标^[34]。此外,自我报告疑似轻度认知障碍的PD患者的平均笔划宽度更小,且与认知功能评估得分呈负相关^[35]。

2.3 疗效评估

目前关于左旋多巴能否改善小写症的研究结论不一。PD患者服用左旋多巴后其签名笔迹明显变大^[36],而Poluha等^[37]的研究显示服药后患者的笔划大小与服药前相比并无差异,仅手写单一笔划的持续时间明显缩短。但多数研究表明左旋多巴可明显改善患者的手写速度等运动学参数,手写分析也可作为反映患者多巴胺能反应性的工具。在停用PD相关口服药物12 h以上的PD患者中,患者口服100 mg左旋多巴后的手写速度比服药前明显改善^[20]。虽然多巴胺能药物治疗可显著改善手写速度、加速度等运动学相关参数,恢复受损的部分自动运动执行能力,但无法将手写表现改善至与性别、年龄相匹配健康对照人群的水平,仍存在手写速度、加速度较低,手写覆盖距离缩小等问题^[8]。Zham等^[34]发现左旋多巴药物治疗后患者手写简单重复字母的速度、加速度增加,精细运动控制得到改善,但在临摹语句、手写流利性测试等涉及认知的手写任务方面并未见明显改善。除药物治疗外,苍白球切开术^[38]、脑深部电刺激^[39]、重复经颅磁刺激^[40]等均能改善患者的书写障碍,而手臂和手部阻力训练似乎对改善PD患者的小写症作用不大^[41]。

此外,手写分析可帮助临床医生评估抗精神药物相关的锥体外系副作用,量化药物对患者控制精细运动能力的细微变化。抗精神药物会引起明显的笔迹变化。Haase^[42]发现,随着抗精神药物剂量的增加,患者手写速度减慢,逐渐出现小写症。和PD患者相比,精神分裂症合并药源性帕金森综合征患者手写更欠缺运动平稳性,其手写流畅性下降^[43]。

3 小结和展望

随着计算机科学和医学的不断交融,书写障碍逐渐代替小写症涵盖PD患者所有的书写障碍特点,涉及手写笔迹大小、手

写速度、加速度、流畅性、压力等运动学和动力学特征。手写分析的形式和内容也愈加丰富。手写任务多样化、复杂化以适应不同研究目的的需要;手写采集设备不再局限于传统纸笔,数字化平板、智能手写笔等设备越来越多得被用于手写运动的采集;捕捉和计算得到的手写运动学和动力学参数进一步提高了PD诊断模型的区分度。此外,手写分析在疾病鉴别诊断、疗效评估、监测疾病进展等方面均展现出良好的应用前景。相比文字分析,手绘图形分析少了文化背景和语言限制,且能应用于非优势手或仅出现左侧症状的患者。但目前的研究仍存在样本量较小、公开数据集手写样本不一致难以联合分析、缺乏PD高危人群的前瞻性队列研究、缺乏药物对书写障碍影响的纵向随访研究等问题。除了文字和图画,使用智能手机联合采集手势、肢体运动、步态、语音、眼动、睡眠的远程监测系统可能会成为更好的随访和疾病进展评估模式。目前国内学者针对手写分析已有探索,仍有待形成国内更多的汉字手写分析系统,开发新的PD诊治和疾病进展监测模式。

参考文献

- [1] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 22.
- [2] Tolosa E, Garrido A, Scholz S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [3] Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7): 559-572.
- [4] Letanneux A, Danna J, Velay JL, et al. From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(12): 1467-1475.
- [5] Rosenblum S, Samuel M, Zlotnik S, et al. Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis[J]. *J Neurol*, 2013, 260(9): 2357-2361.
- [6] 李芳. 特定群体手写运动定量分析研究[D]. 中国科学技术大学, 2016.
- [7] Drotár P, Mekyska J, Rektorová I, et al. Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2014, 117(3): 405-411.
- [8] Tucha O, Mecklinger L, Thome J, et al. Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(5): 609-623.
- [9] Thomas M, Lenka A, Kumar Pal P. Handwriting Analysis in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(6): 806-818.
- [10] 戴蓉. 帕金森病汉语书写特点及其神经心理学机制研究[D]. 第一军医大学, 2006.
- [11] Zham P, Arjunan SP, Raghav S, et al. Efficacy of Guided Spiral Drawing in the Classification of Parkinson's Disease[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2018, 22(5): 1648-1652.
- [12] Wu T, Zhang J, Hallett M, et al. Neural correlates underlying micrographia in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 144-160.
- [13] Impedovo D, Pirlo G. Dynamic Handwriting Analysis for the Assessment of Neurodegenerative Diseases: A Pattern Recognition Perspective[J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2019, 12: 209-220.
- [14] Chandra J, Muthupalaniappan S, Shang Z, et al. Screening of Parkinson's Disease Using Geometric Features Extracted from Spiral Drawings[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(10): 1297.
- [15] Pereira CR, Pereira DR, Rosa GH, et al. Handwritten dynamics assessment through convolutional neural networks: An application to Parkinson's disease identification[J]. *Artif Intell Med*, 2018, 87: 67-77.
- [16] Folador JP, Santos MCS, Luiz LMD, et al. On the use of histograms of oriented gradients for tremor detection from sinusoidal and spiral

- handwritten drawings of people with Parkinson's disease[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2021, 59(1): 195-214.
- [17] Júnior EP, Delmiro ILD, Magaia N, et al. Intelligent Sensory Pen for Aiding in the Diagnosis of Parkinson's Disease from Dynamic Handwriting Analysis[J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(20): 5840.
- [18] Rios-Urrego CD, Vásquez-Correa JC, Vargas-Bonilla JF, et al. Analysis and evaluation of handwriting in patients with Parkinson's disease using kinematic, geometrical, and non-linear features[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019, 173: 43-52.
- [19] Cascarano G D, Loconsole C, Brunetti A, et al. Biometric handwriting analysis to support Parkinson's Disease assessment and grading[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019, 19(Suppl 9): 252.
- [20] Müller T, Harati A. Levodopa improves handwriting and instrumental tasks in previously treated patients with Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(10): 1369-1376.
- [21] Eklund M, Nuutila S, Joutsa J, et al. Diagnostic value of micrographia in Parkinson's disease: a study with [(123)I]FP-CIT SPECT [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(7): 895-904.
- [22] Kim EJ, Lee BH, Park KC, et al. Micrographia on free writing versus copying tasks in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11(1): 57-63.
- [23] Zham P, Raghav S, Kempster P, et al. A Kinematic Study of Progressive Micrographia in Parkinson's Disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 403.
- [24] Danna J, Paz-Villagrán V, Velay J-L. Signal-to-noise velocity peaks difference: a new method for evaluating the handwriting movement fluency in children with dysgraphia[J]. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(12): 4375-4384.
- [25] Li Z, Yang J, Wang Y, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease using Continuous Convolution Network: Handwriting recognition based on off-line hand drawing without template[J]. *J Biomed Inform*, 2022, 130: 104085.
- [26] Bajaj NPS, Wang L, Gontu V, et al. Accuracy of subjective and objective handwriting assessment for differentiating Parkinson's disease from tremulous subjects without evidence of dopaminergic deficits (SWEDDs): an FP-CIT-validated study[J]. *J Neurol*, 2012, 259(11): 2335-2340.
- [27] Drotár P, Mekyska J, Rektorová I, et al. Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Artif Intell Med*, 2016, 67: 39-46.
- [28] Yu NY, Van Gemmert AWA, Chang SH. Characterization of graphomotor functions in individuals with Parkinson's disease and essential tremor[J]. *Behav Res Methods*, 2017, 49(3): 913-922.
- [29] Alty J, Cosgrove J, Thorpe D, et al. How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic[J]. *Pract Neurol*, 2017, 17(6): 456-463.
- [30] Ling H, Massey LA, Lees AJ, et al. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 4): 1141-1153.
- [31] Miler Jerkovic V, Kojic V, Dragasevic Miskovic N, et al. Analysis of on-surface and in-air movement in handwriting of subjects with Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2019, 64(2): 187-194.
- [32] Wagle Shukla A, Ounpraseuth S, Okun MS, et al. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(3): e000628.
- [33] Zham P, Kumar D K, Dabnichki P, et al. Distinguishing Different Stages of Parkinson's Disease Using Composite Index of Speed and Pen-Pressure of Sketching a Spiral[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 435.
- [34] Zham P, Kumar D, Viswanthan R, et al. Effect of levodopa on handwriting tasks of different complexity in Parkinson's disease: a kinematic study[J]. *J Neurol*, 2019, 266(6): 1376-1382.
- [35] Rosenblum S, Meyer S, Richardson A, et al. Patients' Self-Report and Handwriting Performance Features as Indicators for Suspected Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(2): 569.
- [36] McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, et al. Micrographia in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 1972, 15(2): 141-152.
- [37] Poluha PC, Teulings HL, Brookshire RH. Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease[J]. *Acta psychologica*, 1998, 100(1-2): 71-84.
- [38] Balás I, Llumiguano C, Dóczi TP. Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006, 12(4): 223-227.
- [39] Falconer RA, Rogers SL, Shenai M. Using Directional Deep Brain Stimulation to Co-activate the Subthalamic Nucleus and Zona Incerta for Overlapping Essential Tremor/Parkinson's Disease Symptoms[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 544.
- [40] Randhawa BK, Farley BG, Boyd LA. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2013, 2013: 751925.
- [41] Bryant MS, Workman CD, Jamal F, et al. Feasibility study: Effect of hand resistance exercise on handwriting in Parkinson's disease and essential tremor[J]. *J Hand Ther*, 2018, 31(1): 29-34.
- [42] Haase HJ. Extrapyramidal modification of fine movements: a "conditio sine qua non" of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs[J]. *Rev Can Biol*, 1961, 20: 425-449.
- [43] Caligiuri MP, Teulings HL, Filoteo JV, et al. Quantitative measurement of handwriting in the assessment of drug-induced parkinsonism[J]. *Hum Mov Sci*, 2006, 25(4-5): 510-522.

(本文编辑:唐颖馨)