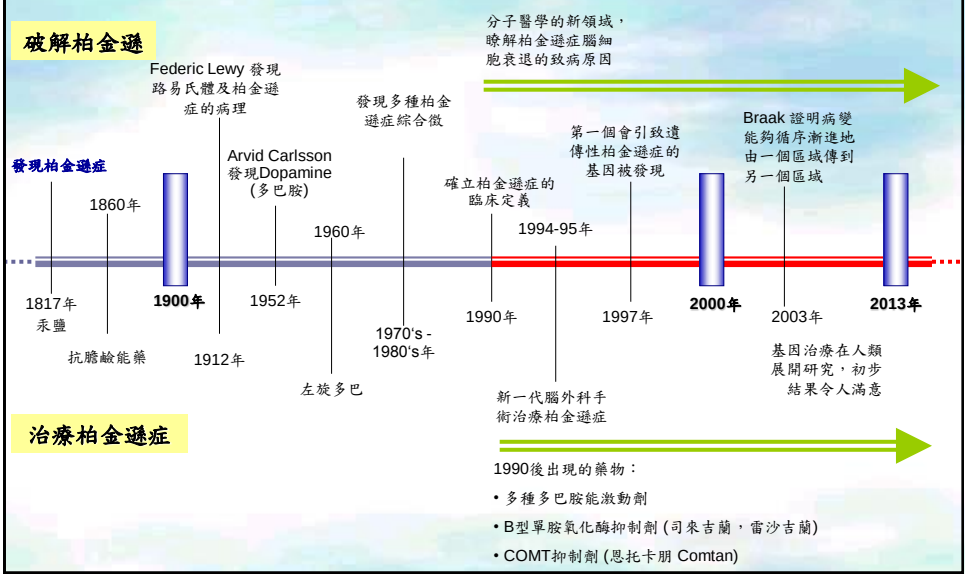
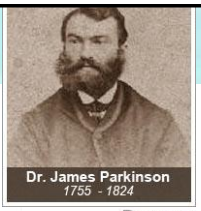
征服柏金遜症

蔡德康醫生

2013年5月4日

征服柏金遜症的歷程





AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Gunnell Street.

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

CONTENTS.

CHAP. I.

Page

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES..... 1

CHAP. II.

PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—TREMOR COACTUS—SCELOTYRBE FESTINANS..... 19

CHAP. III.

SHAKING PALSY DISTINGUISHED FROM OTHER DISEASES WITH WHICH IT MAY BE CONFOUNDED..... 27

CHAP. IV.

PROXIMATE CAUSE—REMOTE CAUSES—ILLUSTRATIVE CASES..... 33

CHAP. V.

CONSIDERATIONS RESPECTING THE MEANS OF CURE. 56

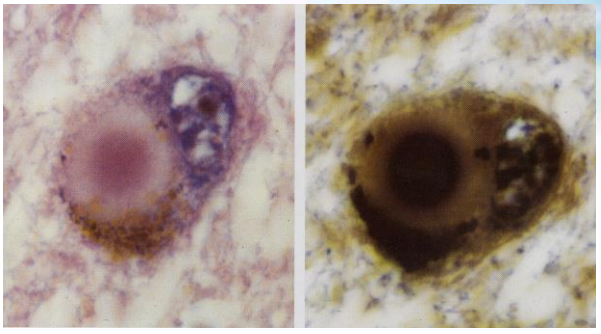
柏金遜症

- 一種慢性神經系統衰退的疾病
- 腦幹中的黑質細胞退化引致基底細胞節缺少多巴胺

柏金遜症

中腦

路易氏體
(Lewy Body)



柏金遜症徵狀

- 震顫
- 手腳僵硬
- 行動緩慢
- 走路步伐不穩

柏金遜綜合症的類別

I. Primary (idiopathic) Parkinsonism 原發性柏金遜綜合症
   - Parkinson's Disease 柏金遜症

II. Parkinsonism - Plus Syndromes (Multiple System Degeneration) 複雜性柏金遜綜合症
   1. Progressive Supranuclear Palsy (PSP) 增進性細胞核上癱瘓
   2. Multiple System Atrophy 多方面系統萎縮
   3. Cortical-based ganglionic degeneration 皮質神經基底節退化

III. Heredodegenerative Parkinsonism 遺傳性退化的柏金遜綜合症
   1. Wilson's Disease 威爾遜氏病
   2. Humtington's Disease 亨丁頓氏病
   3. Hallervorden-spatz Disease
   4. Hereditary Ataxia 遺傳性共濟失調

IV. Secondary (Symptomatic) Parkinsonism 二級 (明顯的)柏金遜綜合症
   1. Neuroleptic drug 抗抑鬱藥
   2. Infection 感染
   3. Toxins 毒素
   4. Trauma 創傷
   5. Multi-infarct vascular 血管 (多方面梗塞)
   6. Brain tumour 腦腫瘤
   7. Hepatocerebral degeneration 大腦肝功能退化
   8. Hypothyroidism 甲狀腺機能減退

現今對柏金遜症的理解

1. 柏金遜症基底節神經傳遞的通路
2. 多種不同的柏金遜症及柏金遜症的定義
3. 路易氏體及柏金遜症的分期 (Braak Staging)
4. 一些特別的造影檢查 (e.g. F-Dopa，PET) 可以幫助診斷早期柏金遜症
5. 多個會引發單基因遺傳性柏金遜症的基因被發現
6. 分子醫學的研究找到多種可以引致腦細胞衰退的生化缺陷及不正常的分子
7. 一般非遺傳性柏金遜的致病病理十分複雜，相信是由多個環境因素結合遺傳因素引致細胞功能缺陷而出現病變。

柏金遜症的診斷

- 主要是倚靠臨床的評估
- 排除其他可能引致柏金遜症徵狀的疾病
- 一般的驗血或腦素描檢查完全正常
- 正電子造影可以幫助診斷柏金遜症

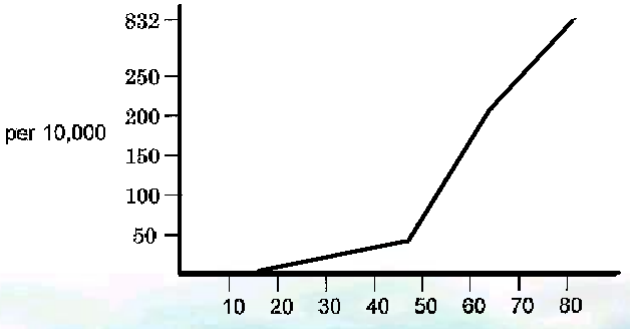
患上柏金遜症的原因

- 少於5%是由遺傳引起，可以是隱性遺傳 (Autosomal recessive)或顯性遺傳 (Autosomal Dominant)。
- 多過十種基因被證實和遺傳性柏金遜症有關。
- 多過95%都是成因不明。

環境因素 ⇄ 遺傳因素

柏金遜症的流行病學

- 患病率：大約每 800 至 1000 人當中就有 1 個患者
- 普遍於 五十歲後 初次病發
- 10% 於 四十歲前 初次病發 (青年柏金遜症)
- 大約 1% 六十五歲以上 的人口受影響



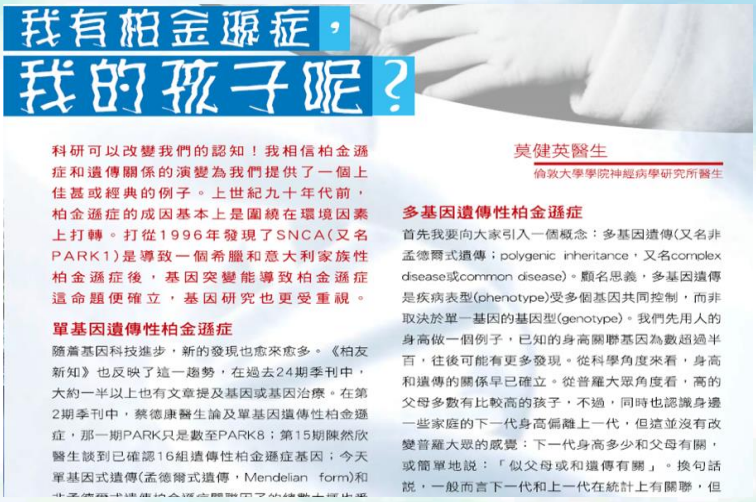
「神經病學」醫學雜誌(Neurology) 2006年11月 有關柏金遜症流行病學最新的研究報告

- 在全球十個最多人口的國家中，超過五十歲患有柏金遜症的有四百一十萬人，中國佔了二百萬。
- 現時香港五十歲以上患有柏金遜症的就有一萬八千人。
- 根據人口增長及老化的預測，到了2030年，全球患有柏金遜症的人有八百七十萬至九百二十萬，比現在增加超過一倍。到時中國會有接近五百萬人患有柏金遜症，佔全球患者的57%。

多基因遺傳性柏金遜症 Polygenic inheritance

- 下一代發病風險比其他大眾可能增多，但擔心仍是有點過慮
- 柏金遜症終生發病率大約是1.5%左右，無論風險增加一倍或兩倍，實際上我們也可以說，患者下一代九成半以上一生都沒有柏金遜症
- 多基因遺傳性柏金遜症通常都是遲發的，現在就擔心三數十年後很大可能不會患上的病，擔心就有點杞人憂天了
- 基因並不是引致柏金遜症的唯一原因，但研究遺傳因素在破解柏金遜症成因中扮演一個不可或缺的角色

《柏友新知》2013年1月



我有柏金遜症，我的孩子呢？

科研可以改變我們的認知！我相信柏金遜症和遺傳關係的演變為我們提供了一個上佳甚或經典的例子。上世紀九十年代前，柏金遜症的成因基本上是圍繞在環境因素上打轉。打從1996年發現了SNCA(又名PARK1)是導致一個希臘和意大利家族性柏金遜症後，基因突變能導致柏金遜症這命題便確立，基因研究也更受重視。

單基因遺傳性柏金遜症

隨着基因科技進步，新的發現也愈來愈多。《柏友新知》也反映了這一趨勢，在過去24期季刊中，大約一半以上也有文章提及基因或基因治療。在第2期季刊中，蔡德康醫生論及單基因遺傳性柏金遜症，那一期PARK只是數至PARK8；第15期陳然欣醫生談到已確認16組遺傳性柏金遜症基因；今天單基因式遺傳(孟德爾式遺傳，Mendelian form)和

莫健英醫生

倫敦大學學院神經病學研究所醫生

多基因遺傳性柏金遜症

首先我要向大家引入一個概念：多基因遺傳(又名非孟德爾式遺傳；polygenic inheritance，又名complex disease或common disease)。顧名思義，多基因遺傳是疾病表型(phenotype)受多個基因共同控制，而非取決於單一基因的基因型(genotype)。我們先用人的身高做一個例子，已知的身高關聯基因為數超過半百，往後可能有更多發現。從科學角度來看，身高和遺傳的關係早已確立。從普羅大眾角度看，高的父母多數有比較高的孩子，不過，同時也認識身邊一些家庭的下一代身高偏離上一代，但這並沒有改變普羅大眾的感覺：下一代身高多少和父母有關，或簡單地說：「似父母或和遺傳有關」。換句話說，一般而言下一代和上一代在統計上有關聯，但

柏金遜症的治療

- 控制及改善病徵
- 控制／減慢腦細胞的衰退
- 腦組織及功能的恢復

柏金遜症的治療

- 到現時還未有經科學證明有效的方法可以控制或減慢腦細胞的衰退。
  - 維他命E、C
  - Coenzyme Q10
  - 抗氧劑 (Anti-oxidants)
  - ?Selegiline(司來吉蘭), ?Rasagiline(雷沙吉蘭)
- 恢復腦組織及功能
  - 未有有效的方法
  - 研究方向
    - 腦組織及腦細胞的移植
    - 基因治療
    - 幹細胞

柏金遜症的治療

控制及改善病徵，提升活動能力

- 藥物
- 手術治療
- 教育
- 運動
- 足夠的營養
- 支援性的服務

治療柏金遜症

可以 長久 的維持

日常生活所需要的活動功能

抗柏金遜症藥

1. 藥力較輕的藥物
   - 安坦（Artane）
   - 金剛胺（Amantadine）

抗柏金遜症藥

2. 多巴胺能激動劑（Dopamine Agonist）
   - 溴隱亭（Bromocriptine）
   - 禾周環乙（Lysuride）
   - 培高利特（Pergolide）
   - Pramiplexole
   - Ropinirole
   - 羅替戈汀貼劑 (Neupro)

抗柏金遜症藥

3. 左旋多巴（Levodopa）
   - 心寧美（Sinemet）
   - 美多巴（Madopar）
4. 減慢多巴胺或左旋多巴的自然分解
   - 司來吉蘭（Selegiline)
   - 雷沙吉蘭 (Rasagiline)
   - 恩托卡朋（Entacapone）

藥物的副作用

暈眩

噁心

嘔吐

幻覺

失眠或有睡意

非自主動作

服食藥物要注意的事項

時間

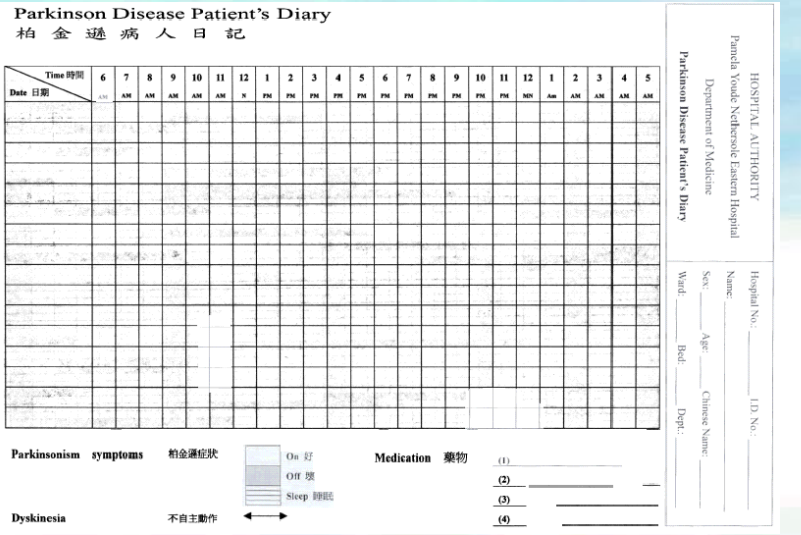
飯前或飯後

不可突然停止所有柏金遜藥物

日記

活動能力變壞時的對策

柏金遜症病人日記



Parkinson Disease Patient's Diary
柏 金 遜 病 人 日 記

Time 時間 / Date 日期	6 AM	7 AM	8 AM	9 AM	10 AM	11 AM	12 N	1 PM	2 PM	3 PM	4 PM	5 PM	6 PM	7 PM	8 PM	9 PM	10 PM	11 PM	12 MN	1 Am	2 AM	3 AM	4 AM	5 AM

Parkinsonism symptoms 柏金遜症狀

On 好
Off 壞
Sleep 睡眠

Dyskinesia 不自主動作

Medication 藥物
(1)
(2)
(3)
(4)

HOSPITAL AUTHORITY
Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital
Department of Medicine
Parkinson Disease Patient's Diary

Hospital No.: I.D. No.:
Name:
Sex: Age: Chinese Name:
Ward: Bed: Dept.:

我是否需要接受手術？

手術有甚麼風險和作用？

微創外科手術－(I)深腦刺激法：

- 針對晚期病人，當不自主動作或開關等副作用令病人不能使用適當藥物控制病情

香港亦有不少非常成功經驗

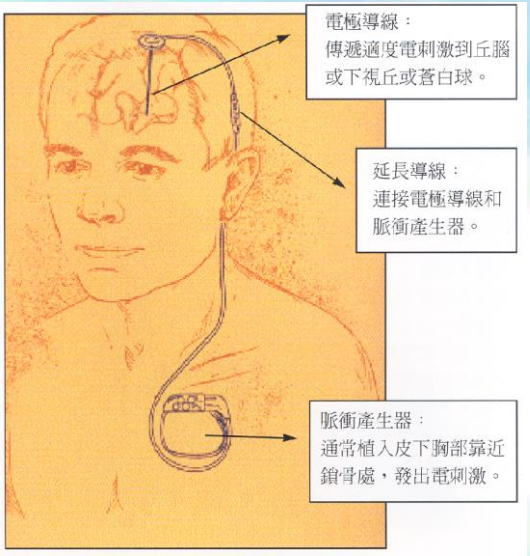
深腦刺激法：

- 植入電極，透過電線連接到刺激器，刺激腦組織

我是否需要接受手術？
手術有甚麼風險和作用？

深層腦部刺激術

運用微創腦外科手術方法，在立體定位和微型電極監控的幫助下，將電極植入深層腦部，再經導線連接到脈衝產生器。脈衝產生器會產生電流刺激深層腦部，紓緩柏金遜症的徵狀，提高活動功能。



深腦刺激法：

- 許多研究報告證明功效顯著，
  - –能減少**30-70%**藥量
  - –減少不自主動作 **63-81%**
  - – 每天“開”的時間延長**6**小時
- 可恢復服性，<u>沒有永久</u>傷害腦組織

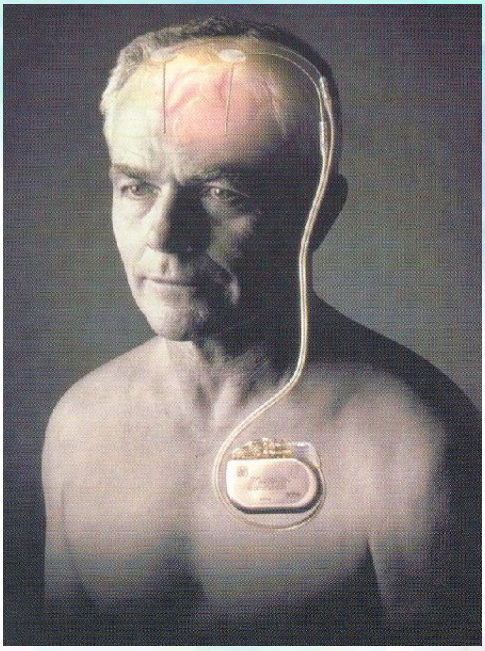
微創外科手術

(II)破壞特定腦組織－以燒灼的方式破壞特定腦組織

- 永久傷害腦組織
- 且如做兩邊腦組織
- 副作用比較多=>影響說話和吞嚥
- 在港甚少採用

我是否需要接受手術？
手術有甚麼風險和作用？

- 晚期柏金遜症患者，藥物未能提供理想的活動能力，可以考慮手術。
- 不適合做手術的病人包括：
  - 其他疾病產生的柏金遜綜合症徵狀
  - 嚴重癡呆
  - 嚴重精神錯亂或患有其他精神病



手術的風險

腦出血

3-6%機會出現半身不遂，或視力受損

腦脊椎液滲漏

抽搐

感染

Patient Control Magnet

除了活動能力和認知能力障礙，柏金遜症患者還會有甚麼問題？

- 失眠或渴睡
- 容易跌倒
- 大量出汗
- 呼吸困難
- 疼痛
- 便秘
- 語言不清及吞嚥困難
- 小便頻急或失禁
- 沮喪、消沉
- 焦慮
- 幻覺、精神錯亂

展望將來

破解柏金遜症

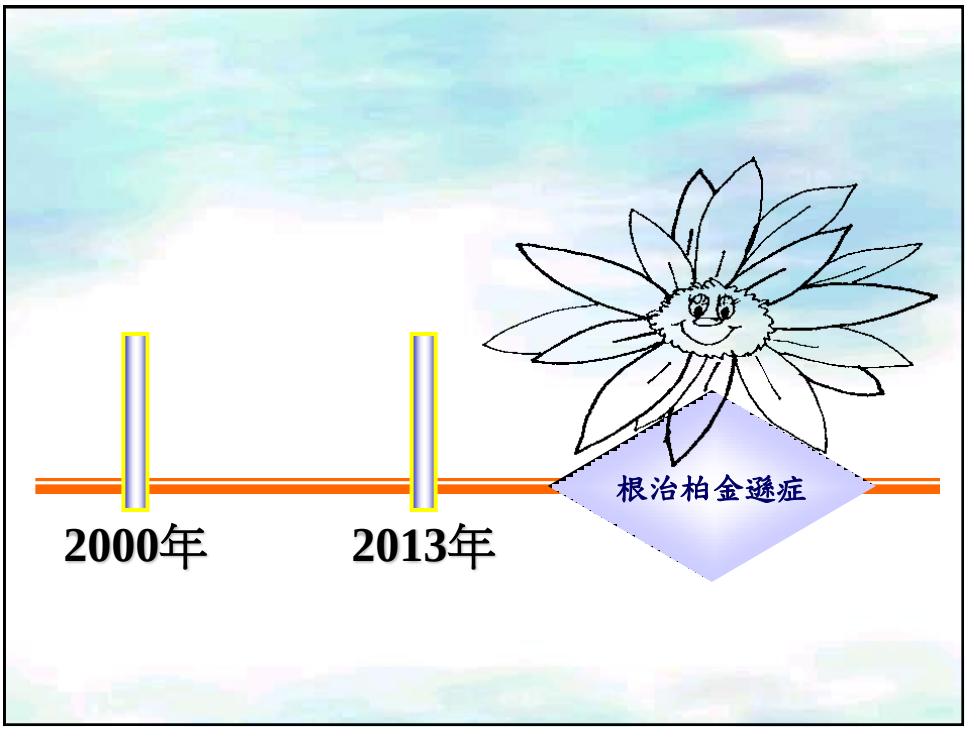
- 可以準確診斷早期的柏金遜症
- 可以準確分類每一個柏金遜症個案
- 每一種柏金遜症都找到清晰致病的成因包括遺傳因素、環境因素及分子醫學上的病理變化。

征服柏金遜症

- 未來五年將會有很多新藥出現
  - 巴多胺激動劑
  - 左旋多巴的新處方，如經皮膚吸收
  - 其他神經傳遞物質的激動劑及抑制劑

  更有效的改善動作障礙及非動作障礙失調

- 復原多巴胺神經細胞的數量和功能
  - 幹細胞治療
  - 基因治療


2000年
2013年
根治柏金遜症