



Parkinson disease

案例分享：診斷與治療

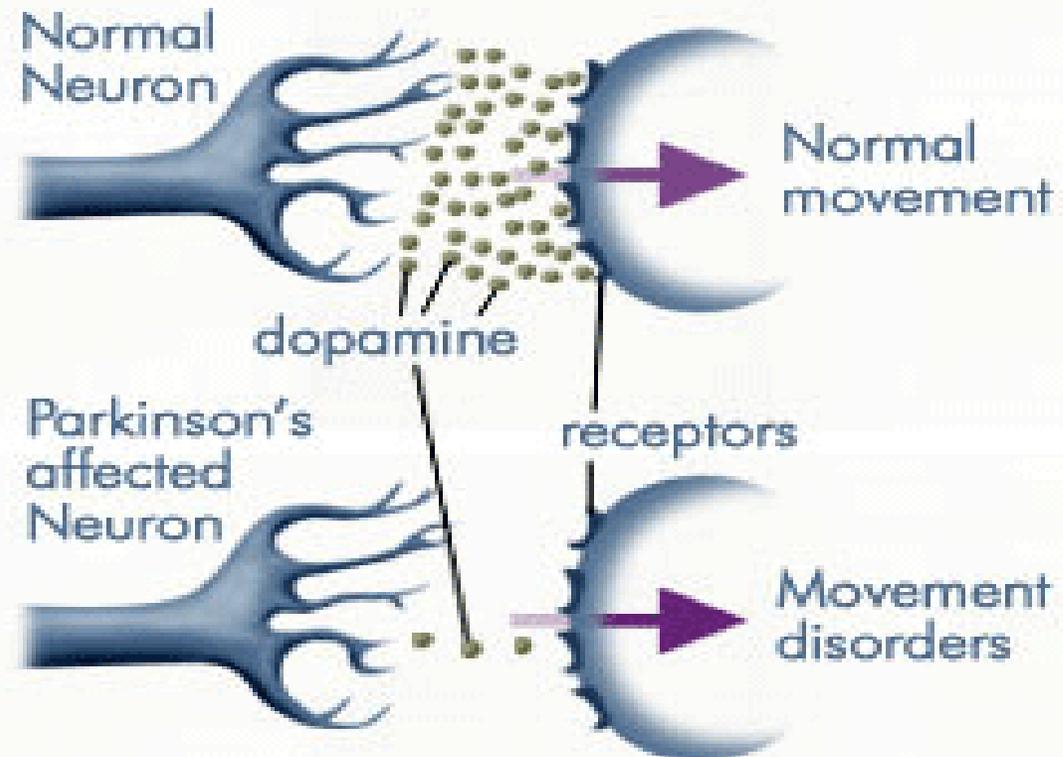
簡介

- 巴金森病(PD)是一種發病率不斷上升的疾病，也是全球第二常見的神經退化性疾病
- 巴金森病在年輕人(< 50 歲)中並不常見，患病率隨著年齡的增長而增加，達到頂峰年齡在85 至89 歲之間。 男性較女性更為常見（男女比例為1.4:1.0）
- 大多數巴金森病病例是特發性的，但也有已知是跟基因遺傳和環境因素有關。如殺蟲劑、除草劑、殺蟲劑和重金屬暴露與帕金森氏症的風險增加有關，而吸煙和咖啡因的使用則與降低風險有關
- 由於其病程是持續性的、患者個體差異性以及廣泛的身體表現、症狀，增加影響日常生活功能，治療巴金森病患者是很複雜的
- 識別問題、解決常見問題以及鑑別巴金森病患者晚期跡象的能力，對於適當的管理、與 MD 團隊成員的有效溝通並及時做出治療計畫非常重要

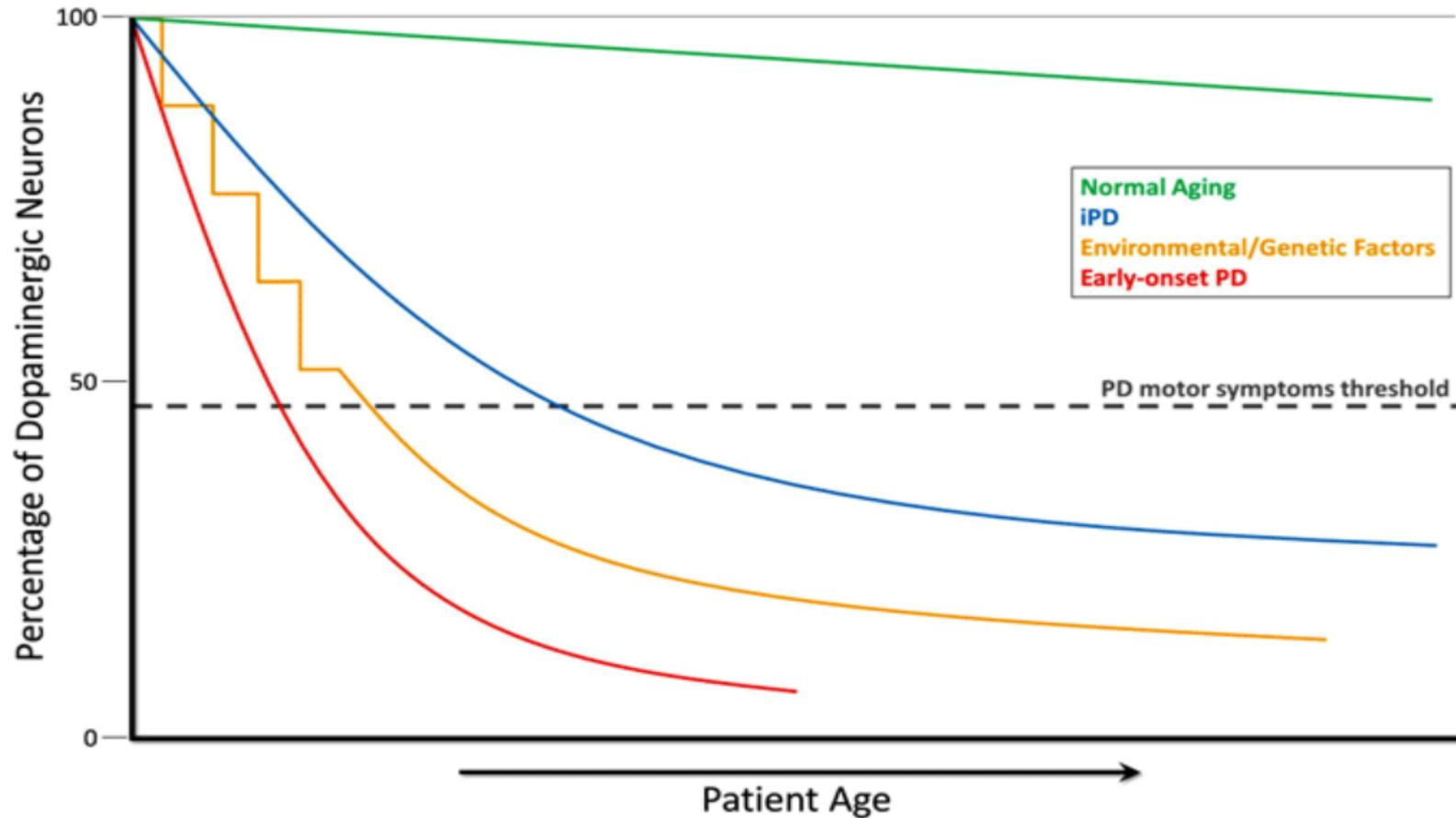
巴金森病的病生理學

多巴胺的角色

Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



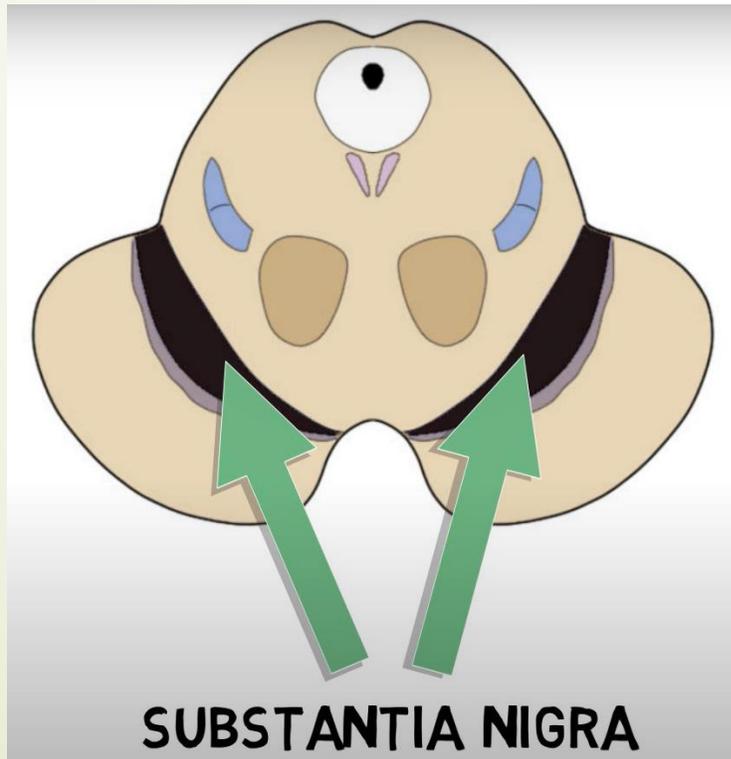
巴金森病多巴胺耗竭的演變



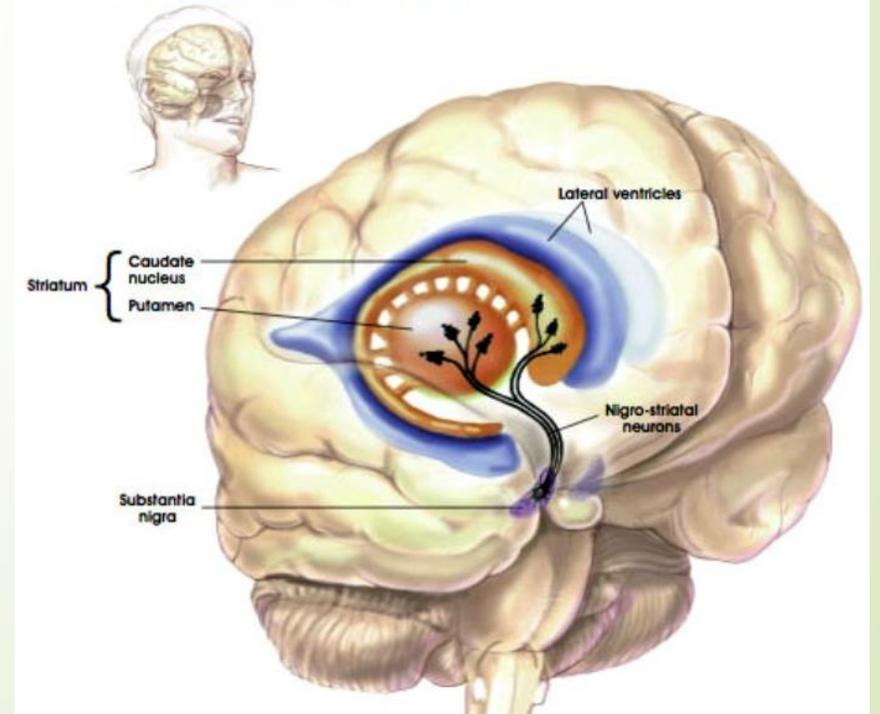
During the course of normal aging (green line), small but slow dopaminergic degeneration occurs without any motor symptoms. Idiopathic PD (IPD, blue line) is of unknown origin but is thought to develop gradually, with a slow degeneration of dopaminergic neurons leading to the classic PD motor symptoms later in life. Another model of dopamine neurodegeneration leading to PD motor symptoms involves repeated exposure to environmental toxicants over time in combination with a genetic predisposition to dopaminergic neuron loss (yellow line). Early-onset PD (red line), as caused by mutations in the PARKIN gene, involves a precipitous decline in dopaminergic neurons, and PD motor symptoms can present decades prior to those in idiopathic PD. One more scenario (not shown) of PD motor symptom development involves possible *in utero* environmental toxicants or genetic factors leading to an atypically low number of dopaminergic neurons at birth and increased susceptibility to PD development (Haas et al., 2012).

巴金森病的病生理學

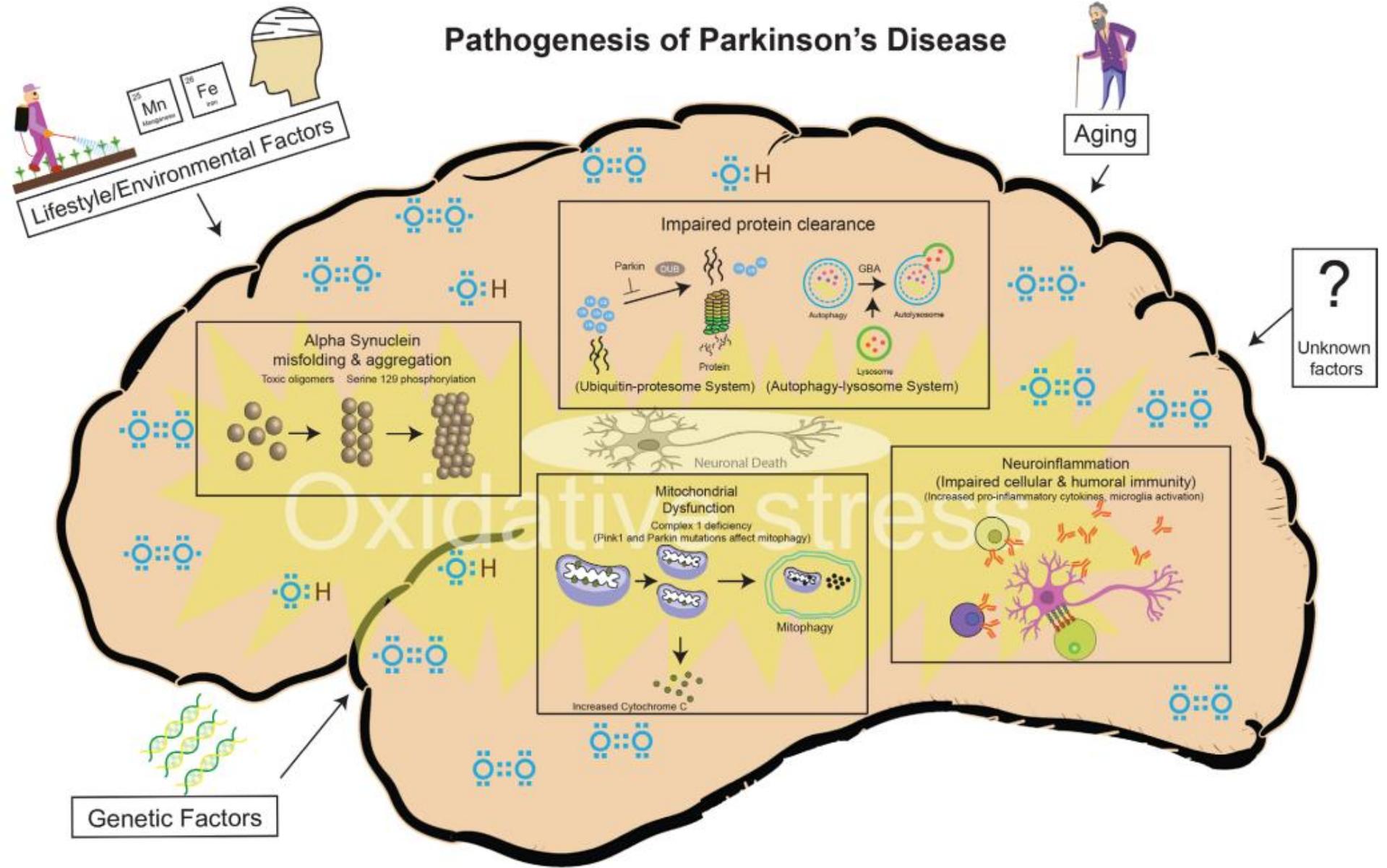
- 黑質紋狀體通路
- 在黑質稱為緻密部的多巴胺神經元的退化尤其明顯。多巴胺分泌不足導致調控大腦-基底核的迴路功能異常，產生運動障礙的症狀。
- 這也是左旋多巴最初治療可以使得運動功能正常化



The Nigrostriatal Pathway



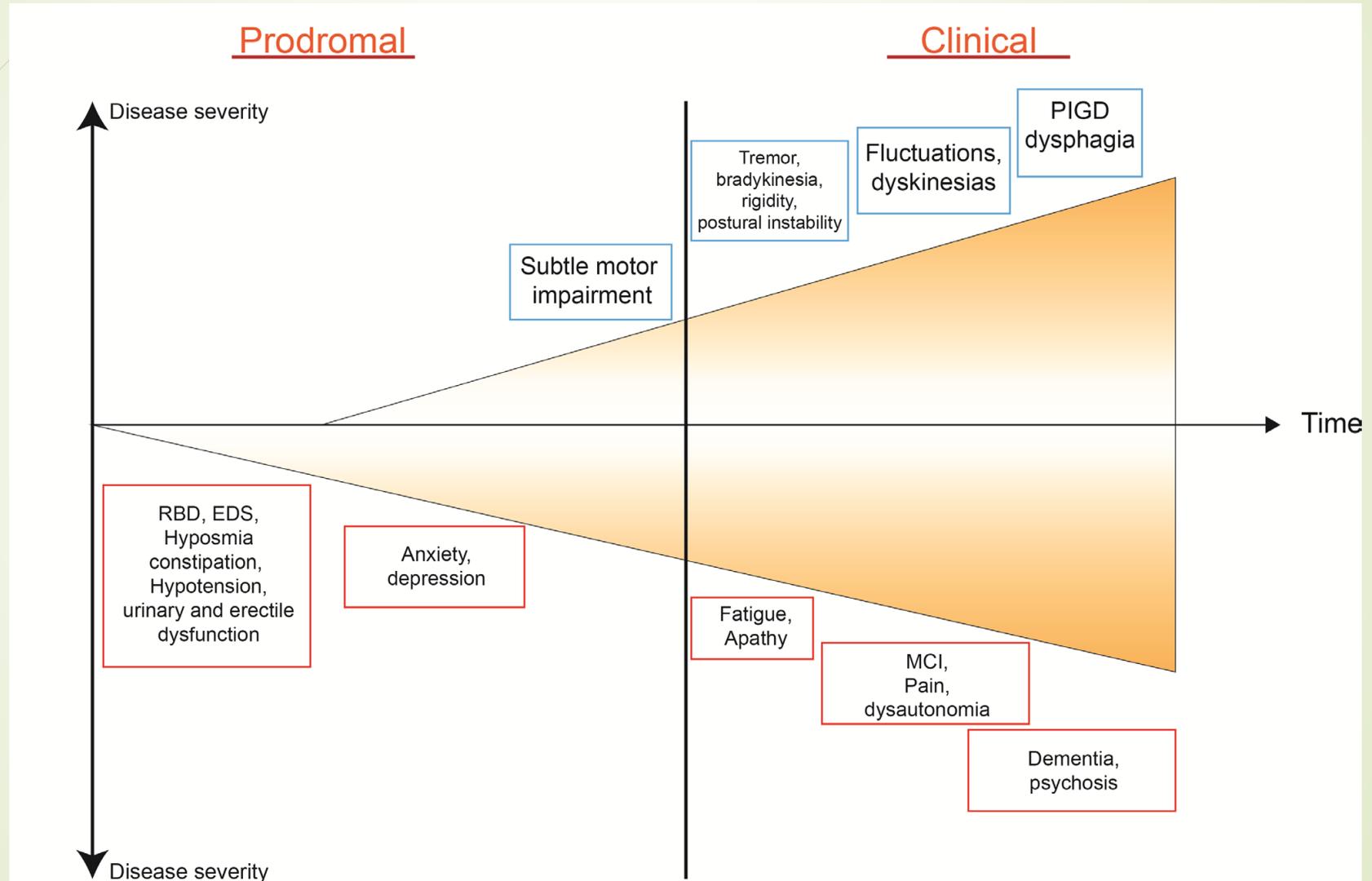
Pathogenesis of Parkinson's Disease



神經元退化或死亡的原因

- 路易氏體和 α -突觸核蛋白沉積
- 蛋白質清除受損
- 粒線體凋亡功能異常
- 小膠質細胞釋放cytokines,引發發炎反應

巴金森病的一般特徵



臨床診斷

- Bradykinesia (運動遲緩) and one of the following features:
 - rigidity, or
 - 4–6 Hz rest tremor or
 - postural instability
- 對抗帕金森病藥物有明顯的效果
- Brain MRI
- 多巴胺轉運體掃描 (99mTc-TRODAT-1 SPECT)

- 
- 巴金森病，也有其變異性，具有不同的預後
 - 瀰漫性惡性亞型個體（佔帕金森氏症個體的 9%-16%）
 - 輕度運動型帕金森病患者（49%-53% 帕金森病患者、年紀較年輕）
 - 其他患者為中間亞型（35%-39%帕金森病患者）

- 
- 
- 對於所有巴金森病患者，治療都是症狀治療，重點是改善運動（例如震顫、強直、運動遲緩）和非運動（例如便秘、認知、情緒、睡眠）體徵和症狀
 - 目前沒有可以延緩疾病病程的治療

治療



Dopamine replacement drug

- 
- 
- Levodopa preparations (左旋多巴)
 - dopamine agonists (多巴胺作用劑)
 - monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors
 - anticholinergic agents (eg, trihexyphenidyl)(抗膽鹼劑)
 - Catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors
 - Amantadine

Levodopa

- 若提早使用，活動性獲益較佳，且平均可以達七年左右之久
- 治療後期容易引起異動症（大約五年左右）
- 後期產生運動波動症與其他用藥無差
- 左旋多巴卡比多巴腸混懸液（增加on time, 減少 OFF time, 降低運動波動症或異動症）

Lancet. 2014;384(9949):1196-1205.

JAMA Neurol. 2017; 74(6):633-634

Dopamine agonist

- 改善一些活動性
- 起始治療可以延後異動症發生
- 單一用藥或輔助治療（levodopa 無法控制或動作出現波動症）
- 副作用：姿態性低血壓、嗜睡、幻覺和腿部水腫；
衝動控制障礙：病態賭博、強迫性購物和飲食、
性慾亢進
- 戒斷現象：焦慮、驚恐發作、煩躁、出汗、疼痛、藥物渴望(15% 至 20%)



Dopamine agonist

- 此類藥物目前主要用於未開始使用左旋多巴治療前的巴金森病早期治療以及運動波動的患者，以便延長對左旋多巴的反應



Monoamine oxidase B inhibitors: Selegiline/Rasagiline/Safinamide

- 抑制在大腦的神經傳遞質從大腦中排除, 如甲腎上腺素、血清素和多巴胺
- 常用於早期、輕度帕金森病, 對伴有左旋多巴相關運動併發症的中度晚期帕金森病患者也有效



Anticholinergics

- 主要用於減少震顫，對運動遲緩沒有影響
- 副作用：
認知障礙、精神錯亂、幻覺、視力模糊、口乾、便秘和尿滯留



Catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors

- 增加左旋多巴的生物利用度和半衰期 幫助患有運動波動的患者
- 左旋多巴/卡比多巴/COMT抑制劑增加巴金森病病患ON時間，減少OFF時間，改善生活品質
- 可能增加異動症的機率



Amantadine

- NMDA receptor antagonist
- 對於控制異動症有幫助
- 副作用包括四肢水腫、姿勢性低血壓、青光眼，也容易造成幻覺或妄想等等。要很注意病人的腎功能，洗腎病人要避免

Advanced Therapies for Motor Symptoms

- Medication-responsive motor symptoms PD患者後期出現 off periods or 異動症, 可以考慮接受 deep brain stimulation, MRI-guided focused ultrasound, and therapy with levodopa-carbidopa enteral suspension
- Deep brain stimulation and focused ultrasound targeting the thalamus 可以減少藥物難治性震顫
- older age (75 years), cognitive impairment (particularly dementia), and the presence of levodopa unresponsive symptoms (eg, gait, balance disturbance) → deep brain stimulation 的 outcome 預期不理想
- Levodopa-carbidopa enteral suspension 可以治療 motor fluctuation and dyskinesia



Non-motor symptoms

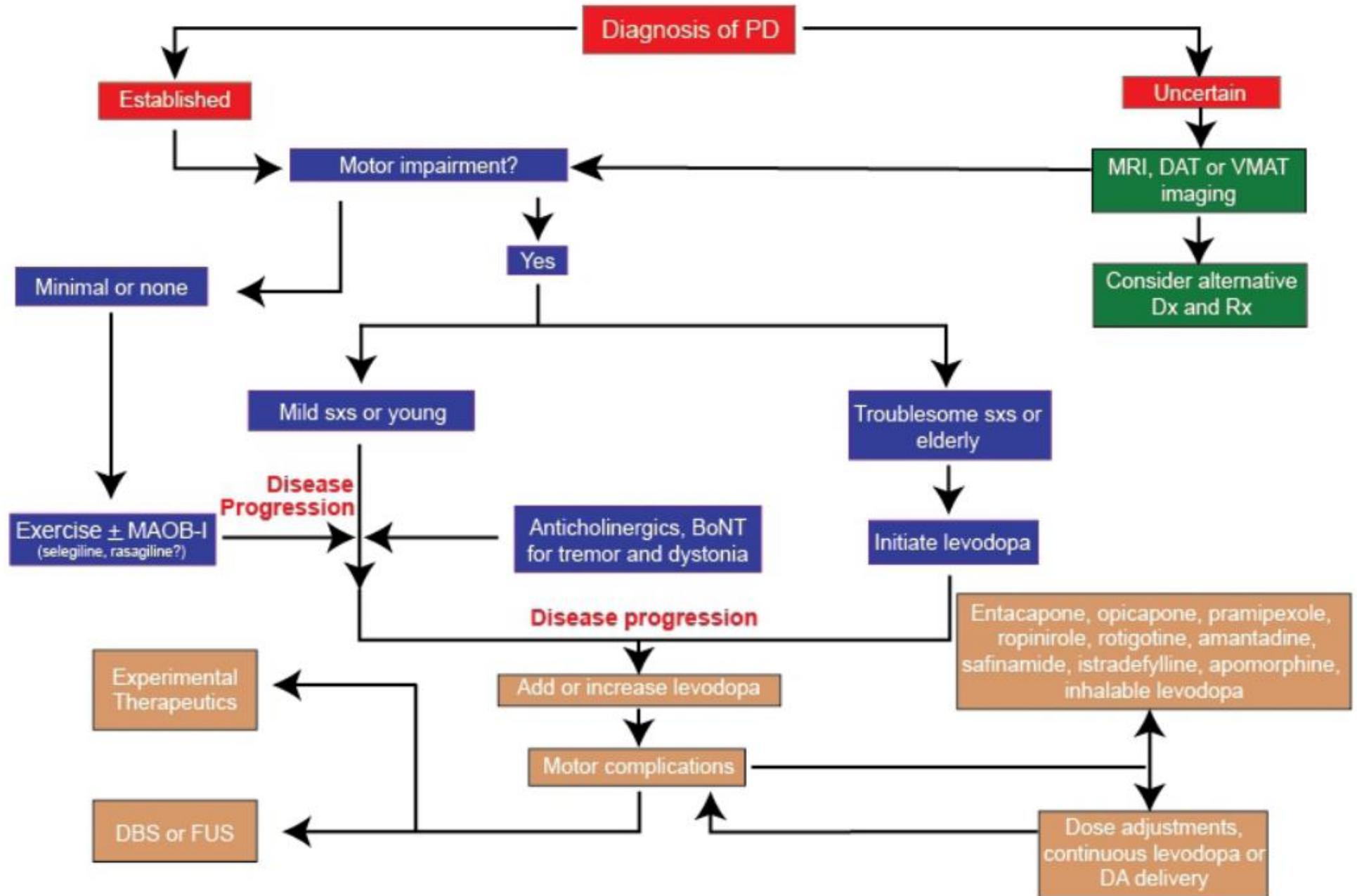
- Dementia: Donepezil and rivastigmine (cholinesterase inhibitors) and memantine (NMDA receptor antagonist)
- Hallucinations, often associated with PD dementia and/or triggered by anti-PD drugs, usually improve with atypical antipsychotics such as quetiapine and clozapine
- Orthostatic hypotension : salt supplementation, fludrocortisone, midodrine
- Sleep disorder: hypnotosedatives, tricyclic antidepressants, mirtazapine, trazodone, quetiapine or nighttime dopaminergic therapy
- Constipation : Dietary changes along with medications such as linaclotide and lubiprostone



Effective exercise interventions

- 步態和平衡訓練
 - 漸進式阻力訓練
 - 跑步機鍛煉
 - 力量訓練
 - 有氧運動
 - 音樂和舞蹈
 - 太極
- 

Treatment of Motor Symptoms of Parkinson's Disease



Case 1

- ▶ 一名 70 歲男性農民因左手一年非致殘性間歇性靜息性震顫，被轉診至神經科門診。
- ▶ 神經系統檢查顯示患者認知功能正常
- ▶ 動眼神經檢查正常
- ▶ 左手觀察到間歇性輕微靜止性震顫，以及不對稱齒輪僵硬和運動遲緩的輕微跡象（左>右）
- ▶ 步態和平衡以及姿勢反射均正常
- ▶ 診斷為特發性帕金森病
- ▶ 開始治療的決定

- 
- 
- 影響臨床醫生決策的因素與疾病本身有關（進展速度、表現現象、相關疾病、身體殘疾）、患者的個人特徵（年齡、職業活動、獲益期望、對不良反應的恐懼）以及與給定治療的預期目標



■ 開始治療時應考慮哪些方案？

(1) 預防疾病進展

(2) 巴金森病的改善 (mild improvement versus best benefit possible)

(3) 延緩運動併發症

- 
- 一開始就治療或等待出現致殘症狀在治療
 - 如果目標是改善巴金森病，最佳的初始藥物是什麼？
 - 目前，尚無一種治療早期 PD 的首選藥物
 - 藥物：
 - Levodopa
 - Dopamine agonists, 如pramipexole and ropinirole
 - MAO-B inhibitor
 - anticholinergics

治療

- 延遲治療或一開始選擇使用左旋多巴、非麥角多巴胺激動劑或 MAO-B inhibitor 治療
- 左旋多巴是最佳的症狀治療，但在治療幾年之後，容易誘發異動症
- 多巴胺作用劑：單一療法或輔助療法；輕至中度症狀治療，延緩運動併發症，增加劑量易造成 side effect
- Anticholinergics (抗膽鹼用藥)：治療 tremor，higher risk of cognitive deterioration

Case 2

- ▶ 一名75歲男性，有14年帕金森病史
- ▶ 因巴金森病惡化、經常跌倒被轉診至神經科門診
- ▶ 跌倒發生在中午過後，此時患者意識到病況惡化，這是他最關心的問題
- ▶ 午餐後發生 wearing-off and unpredictable dose failure
- ▶ 女兒明確提到偶爾存在輕微的異動症，而患者卻沒有意識到
- ▶ 用藥sinemet 100/25 mg 1.5# qid 和 ropinirole 2 mg t.i.d 2 mg
- ▶ 該病例說明了晚期巴金森病的定義是存在運動併發症，這些併發症嚴重損害了患者的健康狀況，並形成了新的治療目標



➤ 跌倒：疾病在惡化或治療的效果降低

➤ 治療的方向

(1) improvement of parkinsonism

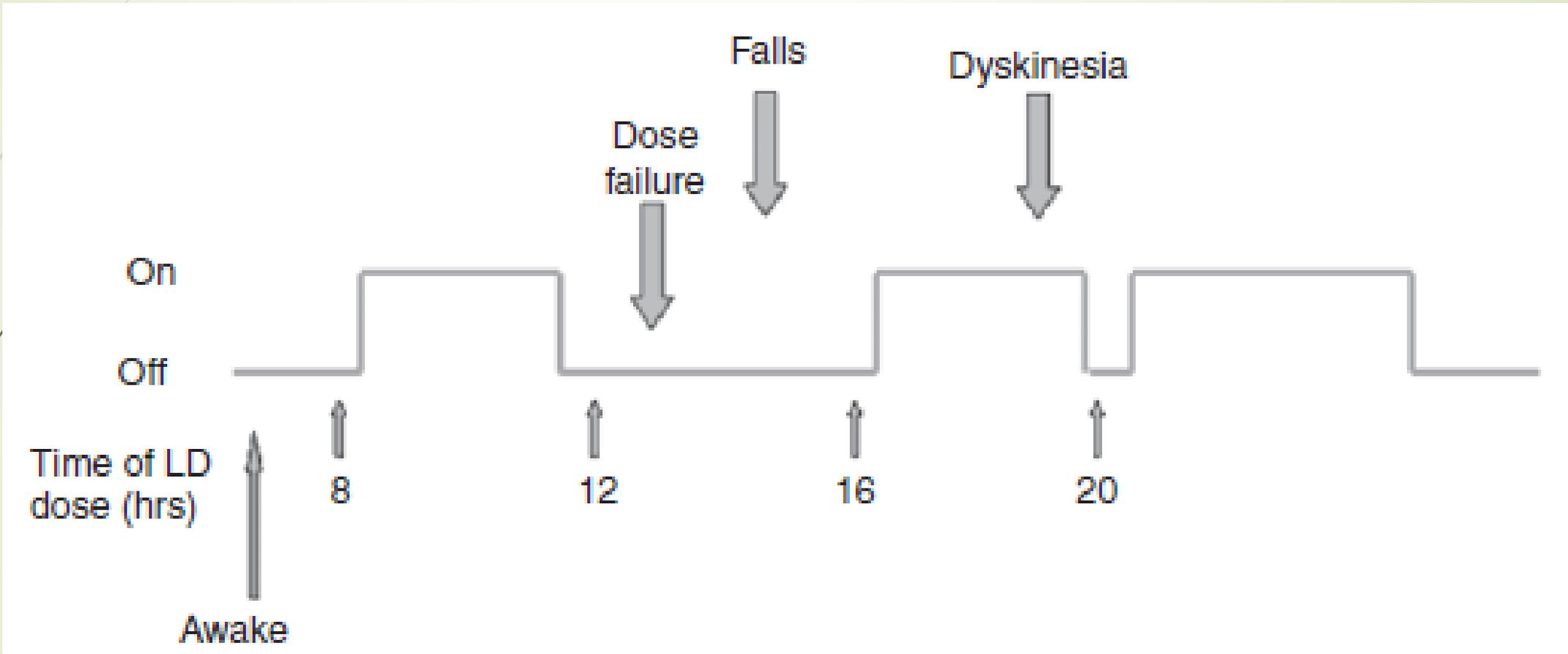
(2) reduction of off time

(3) increase of on time

(4) reduction of the intensity and frequency of dyskinesias

(5) improvement of postural instability/freezing

- 
- 
- 了解跌倒發生的時間、觸發因素和相關症狀至關重要
 - 請患者紀錄用藥時間、藥效的時間(如:on或off的時間)、何時跌倒
 - the determination of wearing-off and off episodes and their association with the intake of medication will help to determine if falls are happening during on- or off-time
 - 跌倒可能有不同的原因，例如步態凍結（ whether an off- or on-phenomenon ）、姿勢不穩和姿態性低血壓



處置

- 增加Ropinirole的劑量或改成extended-release formulation 或 transdermal of dopamine agonists
- 增加sinemet的劑量或增加頻率(飯前使用或勿與高蛋白飲食併用)
- 改為相同劑量的controlled-release levodopa/carbidopa (Rytatry)
- catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitor (entacapone) 或改為the combination of levodopa/carbidopa + entacapone, 如: Stalevo
- MAO-B inhibitor



Thanks!!