

做一个快乐的帕金森病患者的秘诀

原著：美国 Michael S. Okun

中文翻译：智利彭仲兴 Zhongxing Peng-Chen

中国香港陈晓晖 Chan Hiu Fai（繁体中文）

中国陈玲

简体中文主译：陈玲（广州）

译者：叶锦辉（广州），许少华（广州），吴蕾（广州）

前言

最新预测显示，帕金森病的发病率将出现惊人的上升。如果预测准确，我们将会迎来一个新的发病高峰，因此，对帕金森病的关注显得更加迫切。据估计，到 2030 年，世界上几个人口大国的帕金森病患者数量将会增加一倍，达到近 3000 万。这些不断上涨的统计数字似乎令人难以置信，但却是真真切切的。这一状况与人口老龄化有关——年龄是帕金森病一个不能避免和不可否认的危险因素，帕金森病的发病率会随着年龄增长而提高。换句话说，如果每个人都能够活到 100 岁，我们将会被迫面临严重的帕金森病的治疗问题，这也会成为一个全球性的危机。

作为美国国家帕金森基金会的全国医疗总监，我先后遇到过成千上万的帕金森病患者、家属和朋友，我发现他们最常问的问题是“究竟我做些什么才能改善我和身边人的生活呢？”所以，我撰写这本书，期望帮助世界各地的帕金森病患者及家属解答这个问题。怀着这种信念，我的团队尽可能地把这本书翻译成多种语言，以便把希望和如何幸福的带病生活的秘诀传播到全世界。

引言

“你患了帕金森病”这几个字的诊断真伤透人的心，它让全球每年五万名病人体会到梦想破灭的痛苦。确诊的打击过去后，“能否根治”这四个字又困扰着患者。目前，我们仍不能根治这个病。因此，每位患者都会在确诊后慢慢步入一条充满着步履迟缓和震颤症状的道路。

19 世纪中国一位著名的作家鲁迅说过：“希望本是无所谓有，无所谓无的。这正如地上的路，其实地上本没有路，走的人多了，也变成了路。” [1] 每一代的帕金森病患者都经历过这条漫长的道路。有些健康的人有时也会与帕金森病患者一起，帮助这些病人，让他们看到希望和曙光，而且为寻找治疗帕金森病的科学方法提供巨大帮助。

数以万计帕金森病患者的的心声深深地触动了我，他们丰富的病史和经验激励着我们去寻找治疗帕金森病的办法。从他们身上，我们看到，探索未知的治疗办法与了解已有的治疗经验同样重要。因此，本书将挑选最有代表性的故事，并勾画出帕金森病患者迈向幸福和有意义生活的途径。在这本书里，我们会介绍治疗帕金森病的重要资料，以及大家时常忽视的事情。明白治疗背后的理念可大大增进患者、家人和照顾者的相互了解，而建立正确的信念则会令帕金森病患者的生活更快乐和充满希望。

当我第一次见到病人和他的家人的时候，乔治好奇的一瞥和一声长叹给我留下了深刻的印象。这情景使我想起在职业生涯早期到纽约和 Michael J. Fox 帕金森病研究基金会工作的旅程。我是最早接受 Michael J. Fox 帕金森病研究基金会支持的学者之一。当我坐下享受晚餐时，一个来自 UCLA 大学的男士惊奇地问他的朋友：“他是 Okun 吗？怎么那么年轻？我们以为专家应该是很老的。”他太太也表达了类似的话。有人还以为我会因此而不悦。然而，事实上，我非常享受与患者之间的交流，因为这使我走进他们的生活，引领他们奔向希望之路。多年来，我从患者身上学到很多，而他们的旅途亦变为我的旅途。

我从我父亲那里学到了感知和发现生命中重要时刻的能力。乔布斯 (Steve Jobs) 曾对他的团队说：“这里每个人的当下感受都将影响未来。”同样地，当我第一次见病人的时候，我会特别注意这种感受。病人常告诉我他们和家人的秘密，而我也得到他们的信任，且被他们视为生活的密友和顾问。很快地，大家都把我所有的联络资料、电子邮件、留言信箱和网址一一记录下来，而我也明白大家重视我说的话。

我经常提醒自己记住 Steinbeck 说过的话：“一段旅途就像一段婚姻。如果你认为可以控制婚姻，那你就错了。[2]”不管大家怎样去计划、去拯救，也不管大家如何小心，都会有因为患上帕金森病而结束职业生涯的可能。我相信大家有可能改变病情，以及避免许多导致医疗事故的陷阱。

我经常问自己一些关于以病人为中心、给病人树立信心的问题。我们是否应该持有乐观主义、积极向上的想法和希望，而不仅仅是即时提供治愈的药物？我相信这是有可能的，这与发展自己的核心价值，以及增强自己的信念有关。甘地 Gandhi 教导我们：“信念不是对事情的掌握，它是一个成长的状态。[3]”

从我说“您患了帕金森病”这一刻起，帕金森这三字的含义就不仅是疾病，还有防止这个病去折磨病人和家人的共同使命。我们必须告诉患者，他们的生命定义在于自己的核心价值，而不是由他们的疾病来决定。

我很荣幸在世界巡回演讲中与帕金森病患者和家人有很多接触。我时常听到很多不同的故事，其中包括有些悲剧，这些故事深深触动着我并使我能坚定地面对新挑战。我荣幸地被聘为自由国际网论坛、全国帕金森病基金会以及全国帕金森病医疗主任。自 2006 年以来，我在美国国家帕金森病基金会 (National Parkinson Foundation, NFP) 的免

费国际网上论坛回答了超过 10000 个问题。当我被邀请去主持网上论坛，以及担任美国国家帕金森病基金会的全国医疗总监时，我还没有预料到这个经历会改变我的一生。一路上我遇到的病人和家属帮助我更深入了解这种神经系统慢性退行性变疾病。

我一生最谦卑的经历来自和帕金森病和慢性神经系统退行性疾病的病人及其家人共处的时光。我使用“谦卑”这两个字是因为，我们多次在不同的场合发现了一些可改变生活的简单易行的事。对一些患者来说，再次走路，恢复声音，以及改善抑郁和忧虑，能够帮助他们摆脱困境并为他们带来幸福。在与帕金森病患者共行的时候，我感受到他们每一个人都是勇敢的个体。他们使我学会了聆听。此外，他们教导我不要预设患者和家人已经知道可带来希望和快乐的秘诀。我们应共同分享这些秘诀。

虽然对于这领域的专家来说，大部分帕金森病和慢性退行性神经系统疾病患者面对的问题都很简单，但是还有很多病人和家属依然不知道当中的几个简单秘诀。倘若患者和家人能知道这些秘诀，就能够改变他们的生活。如果能完全掌握这些秘诀，就能为世界上成千上万的患者带来希望并使他们的生活更美好。

这本书的目的是与大家分享给帕金森病和慢性神经系统变性疾病患者带来希望和幸福生活的十大秘诀。当我刚开始写这本书的时候，我曾和电视评论员 Mort Kondracke 共进晚餐。他是一位备受尊敬的新闻工作者，并对重要的政治智囊团有很大的贡献（例如，Beltway Boys, McLaughlin Report, Roll Call）。不幸的是，他的妻子 Milly 被发现患类似帕金森病的疾病。他的妻子患病后在美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）和艾默里大学（Emory University）看病，并由我的上司和同事治疗。Mort 现在已成为一个帕金森病患者的代言人，同时也如同一个领袖，组织那些主要与帕金森病的治疗相关的研究。Mort 说服我将这些秘诀应用在帕金森病之外的慢性神经系统变性疾病中。我采纳了他的建议，并把这秘诀延伸至慢性神经系统变性疾病的治疗。

在这本书每个章节我都会揭示一个重要秘诀，并且解释它的经验来源和科学理论基础。另外，我还将提到少许关于我自己和大量那些分享秘诀的患者的资料。只要患者心里有信念的种子，必会结出希望的果实，并发现自己的核心价值，即使病人受到疾病的煎熬，仍能感到幸福和快乐。

我这本书的目标十分简单，就是把秘诀与世界各地的医生、患者和家人分享。我幸运地参与了一些研究和培训的工作，结识了来自世界各地的帕金森病专科医生。每天，他们为帕金森病患者提供治疗，给患者点燃希望之火。他们毫不犹豫地应我的号召把这本书翻译成他们的母语，尽可能地使更多人知道治疗的要诀。他们是我心目中的英雄。

随着帕金森病患者的不断增加，我们迫切地需要在危机出现前提高处理帕金森病以及其他慢性神经系统变性疾病的警惕性。目前，预计到 2030 年，世界上人口大国的帕金森病患者的数目会增加一倍，到三千万人左右，这个数字确实是惊人的[4]。另外，由于年龄是与帕金森病相关的最重要的风险因素，如果所有人都能活到一百岁，我们将会面临严峻的考验。

这本书旨在注入信念、种下信心的种子、帮助病人寻找核心价值，以及利用这些秘诀去改善生活。每一个被帕金森病和慢性神经系统变性疾病影响的患者和家人都应该去寻找希望。希望带来幸福，而幸福则带来有意义的生活。

* * *

目录

- 第 1 章-如何识别帕金森病的症状
- 第 2 章-时间对帕金森病的重要性
- 第 3 章-脑深部电刺激手术与帕金森病
- 第 4 章-积极治疗抑郁症和焦虑症
- 第 5 章-良好的睡眠使疾病远离
- 第 6 章-帕金森病中的成瘾
- 第 7 章-运动能提高大脑功能
- 第 8 章-做好住院的准备
- 第 9 章-关注帕金森病的新疗法
- 第 10 章-点燃幸福生活的希望

* * *

第 1 章-如何识别帕金森病的症状

“我寻求一个标志来引领我的方向。你永远不知道标志会在什么时候出现。即使我们当中最权威的人也正等待被证明错误。”

~ Jillian Lauren, 小说《美丽》

病征就是一种标志。我们时常能听到家人对患者症状描述时所用的语句，如：“爸爸不对劲” “爸爸在抖动” “爸爸不能抬起他的脚” “银行不接纳爸爸的签名”等等，而这些症状往往使我更早接触这些病人。尽管我十分怀念手写的转介信，但是日新月异的科技拉近了患者、家属与医生之间的距离，而且更重要的是，可以建立一个有更高参与性和富有成效的医患关系。

我在培训年轻医生时，常说智能手机是很好的工具，它可以改变医生与病人及其家属之间的关系。快速而机密的电子信息可以使人放松，而且妥当的文字消息更利于进一步的交流。第一次收发短信往往对患者能否感受到以病人为中心的医患关系有决定性的影响。没有其他手段可以代替这种产生真实情感的方法。

面对有严重的神经系统疾病的患者和家人时，快速的确诊和果断的行动是非常重要的。当患者及家人到诊时，他们通常怀着极度担忧、沮丧和焦虑的心情。在最初的时候，医生最好能给病人尽早安排复诊时间，以关心患者和解答他们的问题。

在佛罗里达大学的运动障碍和神经系统的恢复中心，我们的服务力求尽善尽美。我们团队的每一个成员，包括护士和专职医疗人员，都会提供以病人为中心的服务。我们发现这不仅对患者有好处，也能帮助我们成为更好的医生组，进而建立一支更佳的跨部门团队。Maya Angelou 曾说过：“我深知人们可能会忘记你说过什么，或做过什么，但不会忘记你带给他们的感受。”

第一次看医生的经历

在几小时至几天后，一群专注但又十分困惑的病人及其家属将会如我所料出现在门诊复诊病情的进展。很多时候，他们需要乘搭长途飞机或驾车多个小时才能到达。我也曾经因为父亲生病的缘故而有相同的痛苦感受和旅途。那时候，差不多整个旅途的每一分钟都刻骨铭心，而这也使我对病人有一种强烈的同情心。

毫无疑问，这些病人和家属无论日夜均会反复回忆着第一次看医生的经历。很多时候，这会与创伤后压力症候群和发恶梦有关系。

作为医生，我们的工作是要说服病人和家属这只是旅途的开始，而并非终结。我们要给予那些需要帮助的人以希望。希望之火必须点燃，并且塑造成为一把能够引领病人前进的火焰。

一些焦虑是来自家人间的对话，他们常误把几个常见的疾病当成为父亲或母亲所得的疾病。一般来说，大家的质疑主要围绕着四种疾病：老年性痴呆 / 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、肌萎缩侧索硬化 (Lou Gehrig's disease / amyotrophic lateral sclerosis)、中风 / 脑肿瘤和帕金森病。最近，我询问诊所不同病人的家属，从一般群众到著名的公司董事，在确诊帕金森病前，他们能否区分那四个不同的疾病？然而，答案是否定的。他们认为这四种疾病同样地具有毁灭性。

庆幸的是，事实上这四种疾病是不同的。为了区分它们，我们必须要知道它们的症状。这就是第一个秘诀。

医生既是导师，也是教育家

疾病治疗的一条重要格言是：医生不仅是导师，也是教育家 [5]。这个概念是从 Tony Dungy 处学会并引伸出来的。Dungy 本身是一位成功的橄榄球教练，也是一位成功的导

师和教育家。“医生”一词是从拉丁语演变出来的，寓有“教导”的含义。我们不应忘记我们同时也充当“病人教练”的角色。

我发现明确不同疾病的诊断非常重要，尤其是当帕金森病的诊断令患者和家属十分伤心的时候。许多人低估教育的价值，而且常常错失了许多教育的机会。美国前任总统约翰·肯尼迪（John F. Kennedy）说过：“教育是发展我们最大潜能的力量（???），因为我们每个人都有自己的希望和梦想，若能一一实现的话，便可以转化为个人利益和民族的兴盛。”

帕金森病不是老年性痴呆

许多来自世界各地的人都认为帕金森病是老年性痴呆的一种——这表示医学界在消除这一误解方面仍然做得不够，这件事也让我感到很困惑。无论我在苏福尔斯（Sioux Falls, SD）、布宜诺斯艾利斯、伦敦、伊斯坦布尔、北京、东京还是在其它地方演讲时，我都发现这个误解非常普遍。这个认为帕金森病与老年性痴呆同样糟糕的误解是无处不在的。

通过深入分析，的确可以发现帕金森病与老年性痴呆有很多相近之处。两者都是神经系统退行性变疾病，它们都会导致脑细胞死亡。再者，它们都会导致面部表情的改变。这两种疾病都会对社会及患者家庭产生严重的冲击，使患者失去工作能力，造成数以亿万计的收入减少和医疗保健费用的增加。最后，它们可以使患者的记忆力下降和个性改变。我曾经不止一次听过病人的伴侣说过：“他已经不是那个当初与我结婚的人了。”基于这些相同之处，我们可以理解一般人常把帕金森病与老年性痴呆划上等号的行为，甚至用相同的形容词——毁灭性的、不能医治的、令人愤慨的等，去描述这两种疾病。

因此，鉴于普罗大众的想法，作为医生、导师和教育家，科普疾病知识、让普通人能够分辨出帕金森病并不是老年性痴呆是至关重要的。教导患者及家属去认识这些区别可以让他们充满力量并点燃希望。

让帕金森病患者和家属明白这两种疾病的不同是非常重要的。只有把这两种病症直接比较才能够找到两者在症状和病因上的显著区别。大脑组织检验分析使我们明白慢性神经系统退行性变疾病间有不同之处，也让我们有机会清楚地看到帕金森病与老年性痴呆、肌萎缩侧索硬化及中风/脑肿瘤这三类容易混淆的疾病是有差别的。

由于老年性痴呆/阿尔茨海默病是一种神经系统退行性变疾病，所以脑细胞会变性和坏死，导致记忆衰退、思维混乱、幻觉、行为异常和思维错乱等症状。而小部分老年性痴呆患者却有与帕金森病相似的症状，包括僵硬、迟缓、震颤及步态异常等。如果出现叠加症状，病人和家属可能会对诊断有疑问。当这种罕见的情况发生时，我们可以一个运动障碍专家或正电子发射计算机断层扫描检查（PET/CT）可帮助区别这两种疾病，从而作出恰当的诊断。

帕金森病的运动症状包括：

- 震颤(大概 80%患者具有)
- 肢体僵硬
- 动作迟缓
- 步态和平衡障碍
- 字体过小

帕金森病的非运动症状包括:

- 抑郁、焦虑或情绪障碍
- 冷淡、漠不关心
- 幻觉、妄想
- 认知能力下降
- 自主神经功能紊乱（体位性低血压、出汗、便秘、泌尿系统功能失调、性功能障碍，等等）
- 睡眠障碍

这些年，我有些朋友患上了老年性痴呆。Jim 就是其中的一位，一位高大清瘦的大学教授，我们都十分喜爱历史、政治和人文学科，并且经常一起回忆以往曾经读过的书籍。我们常谈论过去，而且有时我会帮助他说出合适的词汇去完成他想表达的一个完整句子。渐渐地，Jim 丧失了所有短期记忆，有时甚至忘记复诊。既使我进进出出他的办公室，他也浑然不知，好像已经忘记以前的交往了。这个情景每天都在超过五百万个患者的家庭中上演，而与 Jim 相处的经历使我感受到老年性痴呆症患者家人伤心及困扰的生活。伴侣和家人有无数相似的记忆，而在这茫茫人海中，他们也感到很迷茫。充当照顾者角色的他们大多承受着极大的压力，而且时常发出以下疑问：“他是我的爸爸吗？”“他是那个跟我结婚的人吗？”。这种典型的丧失记忆、词语寻找障碍和定向障碍的症状在帕金森病患者中并不常见，而这正是两种疾病之间的重要区别。作为医生和导师，我们需要确保这些患者和家人可以了解和区别这两类疾病之间的重要特征。

老年性痴呆是和被称为“Tau”的大脑组织蛋白质沉积有关的疾病。如果我们把大脑组织加入棕色的“Tau”染料，这样便能够显示神经细胞的斑块和缠结，以帮助我们诊断老年性痴呆。

另一方面，帕金森病患者大脑组织中有另外一种不同的蛋白质沉积物，这些蛋白质被科学家和临床医生称为“ α -突触核蛋白(alpha-synuclein)”。在 1912 年，Frederick Lewy，一位出生在柏林 (Berlin) 但后来在美国实习的病理学家，偶然发现了这种奇特的大脑积聚物。这些积聚物被称为蛋白质沉积。它们后来被证明和帕金森病有密切的关系。Lewy 观察到的积聚物现在已被广泛认为是造成帕金森病的根本原因。这些沉积的异常蛋白质以 Lewy 来命名，现在被称为路易体 (Lewy Body) [6, 7]。

我总不明白为什么在医疗领域里发现的可怕疾病常以发现者的名字来命名？对我来说，以治疗方法命名更具意义。所以，如果有人想用我的名字命名一种疾病或疾病蛋白质，那就不用啦！

现在讲 Frederick Lewy 的故事是要强调，我们有责任告诉患者和家人各种神经系统退行变性疾病的基本特点和差异。深入了解并熟悉这些问题将有助于促进患者和家人对疾病的了解，给他们带来希望。

帕金森病和老年性痴呆的另一个区别是他们影响不同的大脑区域。大多数人都可以理解，大脑不同区域的病变会引起不同的症状。爱因斯坦 (Albert Einstein) 去世后，他的大脑被仔细解剖研究，希望能找到解释他那些天才表现的潜在原因。报告显示，他的大脑负责空间记忆和数学的领域都比正常人大，这或许和他一些超人的能力有关。爱因斯坦 (Albert Einstein) 的大脑解剖研究显示，某些特定脑区较为强大 [8]。但是，疾病通常削弱多个大脑区域，而疾病对大脑的破坏往往是神经内科医生临床检查所寻找的线索。神经内科医生会检查眼球运动、面部特征、心理状态、四肢力量、腱反射等，然后再推断症状病变的部位。老年性痴呆首先受影响的是大脑的记忆区；而对于早期帕金森病患者，首先受影响的却是大脑中负责味觉、睡眠和肠道消化功能的区域。了解症状、并知道各种症状可追溯至特定的大脑区域，将有助于患者和家属明白为什么某些疾病会表现出特定的模式，以致出现特别的症状。

根据帕金森病的发展过程，变异蛋白质会从较低的脑干区域蔓延到更高的脑皮层区域。在扩散过程中，蛋白质会慢慢破坏许多运动性和非运动性的大脑通路，导致常见重要病征的出现。

一些著名科学家，如诺贝尔奖得主 Stanley Prusiner，相信帕金森病是依靠感染载体在大脑中传播。Prusiner 最著名的发现是被称为“朊病毒” (prions) 的大脑蛋白质。在病理状态下，这些蛋白质可以导致快速痴呆，也被称为“疯牛病”或“Creutzfeldt-Jacob 综合症 (CJD)”。(讽刺的是，这就像我当初说的一样，这个病是根据两位发现此综合症的神经科学家的名字来命名的。) 多年来，没有人相信 Stanley Prusiner。他的同事、朋友和美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 的成员都不支持他，甚至嘲笑他这种对疾病及其传播方式的观点。然而，后来的研究证明，Prusiner 有关朊蛋白的观点是正确的。此外，他最近提出蛋白质可感染大脑并且可以迁移的概念，这种可能性提出了疾病在大脑组织传播的一个有趣解释 [9]。

导致帕金森病的大脑蛋白是否真的具有感染性呢？事实证明，早在 Prusiner 开始谈论他的理论前，许多研究该范筹的科学家已经有过这种想法。更有趣的是，这些科学家们描述了一个独特的反应：当健康的多巴胺细胞被移植到帕金森病患者的大脑里，这些细胞会被发现有帕金森病的蛋白质。虽然这些蛋白质蔓延到整个大脑是一个不争的事实，但是他们不认为帕金森病是由感染引起的。到目前为止，这些蛋白质的功能仍然是一个谜。

在大脑神经元发生变性的最初几年，“路易体”不仅开始蔓延到大脑深层的区域，而且不知不觉地影响到涉及运动功能（震颤，僵硬，行动缓慢）和非运动功能（抑郁，焦虑，冷漠，性功能障碍，记忆，思维）的大脑区域。神经系统疾病患者和他们的家人必须明白，在检查大脑时，位置是最重要的。受影响的大脑位置将会决定其症状。

对比帕金森病，老年性痴呆患者会较早出现认知障碍和记忆力减退的症状。对帕金森病患者来说，认知障碍症状较轻微，且通常在发病后多年才出现。科学家们认为，认知障碍在帕金森病后期才出现的原因是它需要时间去从大脑“深”部通路蔓延到较“高”部分的认知和行为通路领域 [10, 11, 12]。引用 George Bernard Shaw 的话：“只要有足够的时间，一切改变都会发生在每个人的体内。”不幸的是，许多在帕金森病和老年性痴呆症患者出现的变化都发生在正常的老化过程中。

目前老年性痴呆的治疗方法包括依靠一个跨学科团队，以及病人和家属的行为训练和教育等等。至于药物治疗则包括：

- 胆碱酯酶抑制剂，刺激乙酰胆碱以提高记忆力。
 - 美金刚，一种刺激谷氨酸的化学物质，谷氨酸对学习和思考都是非常重要的。
- 遗憾的是，老年性痴呆症的药物和治疗方法，在大多数情况下，都只有轻度和短期效应。

相对来说，帕金森病的治疗具有更佳的效果。多巴胺能药物治疗可以使帕金森病患者有明显的“觉醒”效果。此外，其它药物治疗也可以减慢疾病的进程，令帕金森病患者在运动不能和非运动症状明显障碍出现前，能过几年充实、有意义的生活。这些时间给予患者一个实现有意义生活的机会。

区分帕金森病和肌萎缩侧索硬化症

虽然肌萎缩侧索硬化症或 Lou Gehrig's 病经常与帕金森病互相混淆，不过，一旦病人和家属得到正确的教育，就可以很容易区分两者的不同。肌萎缩侧索硬化是由于脊髓前角细胞变性脱失所致。得了这种疾病，这些脊髓前角细胞都会慢慢失去，从而不能充分与人体肌肉产生联系。在这种情况下，病人会肌肉颤搐，逐渐消瘦、变得虚弱。这可能会影响咽喉肌和胸部肌肉，使患者逐渐丧失说话、吞咽和呼吸能力。大约有 10% 的病例是遗传的。一般来说，患者从确诊到死亡只有很短的病程（2 至 5 年）。

许多美国人认为，一个典型的肌萎缩侧索硬化症例子就是英国著名理论物理学家史蒂芬·霍金。然而，实际上，患者都需要知道霍金是一个特别的例子。相对于帕金森病，肌萎缩侧索硬化症是一种迅速恶化和特殊的神经系统退行变性疾病。不过，像帕金森病一样，肌萎缩侧索硬化症有自己独特的蛋白质沉淀物，所以它们被称为路易体类似物 [13]。

Lou Gehrig 在 Cal Ripken Jr. 打破他的棒球纪录前（1995 年）被称为“棒球铁马”（The Iron Horse）。在棒球历史上，Gehrig 连续参加比赛的次数最多，总共有 2130 次。不幸的是，他的连胜纪录因为他的疾病而终止。疾病令他的肌肉迅速萎缩，并且影响了他胳膊和大腿的功能。在 1939 年，在 Lou Gehrig 纪念日，他发布了著名的演说。他说他是“地球上最幸运的人”。此外，疾病也提早夺去了他的生命，而 Gehrig 亦在 1941 年去世。重要的是，帕金森病人应了解帕金森病和“棒球铁马”所患的迅速肌肉萎缩的病症是完全不同的。

鉴别帕金森病、中风和脑肿瘤

有时在临床上，帕金森病患者会出现疑病症和焦虑的症状。多年来，这些问题被认为是“压力”造成的。但是我们现在知道，这些实际上可能是退行变性疾病进程中的一部分。对中风或脑肿瘤的恐惧可能对治疗产生负面影响。对于过于焦急的患者，在极少数情况下，我们可以做一个大脑扫描来安抚他们。

庆幸的是，帕金森病、中风和脑肿瘤之间的差异相对容易解释。帕金森病的早期症状之一是走路时手臂不摆动——此症状在电话、电子邮件或亲自咨询医生时常常被提及，并不少见。通常，这些病人的脑部磁共振影像并没有显示任何中风或肿瘤，这经常使他们的医生感到困惑。

在 1919 年，普林斯顿大学的前校长，即美国第 28 届总统威尔逊 Woodrow Wilson，在争论是否与 Henry Cabot Lodge 加入国际联盟后病倒。那时候，他刚获得了诺贝尔和平奖。1919 年，Wilson 在第一次世界大战后把帝国改变成一个和平联盟。然而，1919 年对他来说不是一个好年头。那年，他由于中风而导致右边身体无力、失去部分视力，并且思维紊乱，所以此后的五年里，他从公众的视线中消失了。虽然他已经部分康复，但大部分失去的功能已无法恢复了[14]。

中风是指局部脑组织由于缺氧而功能丧失。中风和帕金森病之间最重要的区别是中风的发展通常不会出现进行性恶化，不会变得更糟。而且，中风通常攻击一个特定的大脑区域。与中风不同的是，帕金森病不会导致四肢无力或偏瘫。

同样地，脑肿瘤也攻击大脑特定区域，但与中风不同的是，大脑肿瘤的病情会逐渐恶化。尽管病情进展可以和帕金森病相比，但是脑肿瘤和帕金森病之间仍然有许多明显的差异。

脑肿瘤是由于不正常脑细胞的不断分裂和扩大，以致它们在颅内形成有破坏性的脑肿瘤细胞。这些脑肿瘤细胞可引起脑水肿，并压迫正常的脑组织，影响大脑功能。一般来说，大家可以从脑肿瘤影响的大脑区域直接预测到症状。一个好的神经科医生应该能够通过和病人及其家属的对话确定受影响的大脑区域，继而进行一套完整的临床检查。

脑肿瘤

在 1937 年，美国总统富兰克林·罗斯福 Franklin Roosevelt 命令他的工作团队迅速找来世界上最著名的神经外科医生 Harvey Cushing。当时情况危急，美国音乐偶像 George Gershwin 被确诊为严重脑水肿，躺在加州医院的病床上，可能会很快离世。当罗斯福总统的工作人员找到已退休的世界知名神经外科医生 Harvey Cushing 时，他却推荐另一位外科医生 Walter Dandy。可惜，Dandy 那时正在 Chesapeake 海湾的游艇上度假。一直联络不上 Dandy，海岸警卫队最后终于在游艇上找到 Dandy。不幸的是，那时对 Gershwin 来说已经晚了。在洛杉矶雪松黎巴嫩医院 Cedars Lebanon Hospital 的 Eugene Ziskind 医生为 Gershwin 进行了一场紧急手术，可是这手术最终也没能挽救他的生命。

早在这之前一年多的时候，Gershwin 就不断头痛。他经常抱怨说“能闻到垃圾味。”由于出现这些症状，他被送去一家精神病医院。他的冷漠和怪异行为误导了他的医生，使得医生迟迟没有做出正确的诊断。事实上，Gershwin 所面对的是一个生长失控的脑肿瘤，这肿瘤压着大脑嗅觉中枢，并且导致癫痫发作，产生奇怪的行为，造成脑水肿，最终导致全身无力，瞳孔大小不对称，甚至死亡[15, 16]。

帕金森病患者要注意像 Gershwin 的经历，而且应该明白脑肿瘤的症状和病情，尽管是渐进式的，但发展较快，与帕金森病是完全不同的。其他著名的患者的例子，包括患上肌萎缩侧索硬化症（ALS）的 Lou Gehrig 和患中风的威尔逊（Woodrow Wilson）总统，也可帮助区别这些疾病和帕金森病。

同时，脑肿瘤的知识也帮助我们更好地了解帕金森病。在 1893 年，Paul Blocq 和 Georges Marinesco 描述了一个位于被称为“黑质”的区域且产生多巴胺的肿瘤。这两名医生描述了一个有震颤、类似帕金森病的病人。脑肿瘤压迫了一个重要的脑区，最终导致患者出现帕金森病症状。可是，这并不是帕金森病，而是帕金森综合征[17]。

这些脑肿瘤是非常罕见的。病发的时候，症状会影响其中一侧的身体。几乎所有病人都表现出真正的四肢无力或轻度瘫痪。然而，无力和瘫痪不是帕金森病的主要症状。实际上，帕金森病是一个影响双侧大脑的运动和非运动环路的慢性退行变性疾病。此外，它还涉及了大量的其它脑区和环路。

帕金森病的历史

被误称为“震颤麻痹”的帕金森病，早在被印度称为 Kampavata 的阿育吠陀（Ayurveda）医疗系统中就有过描述，也曾在公元 175 年时被盖伦 Galen 描述为“颤抖麻痹”。然而，也许最有名的描述隐藏在莎士比亚 (Shakespeare) 的作品中。他在亨利六世 (Henry VI) 中写过：“先生，你为什么发抖？”故事中的那个男人回答说，“这是麻痹，而不是恐惧在挑衅我。”尽管很多人在帕金森医生 (Parkinson) 之前就已经描述过这种病症，帕金森病的得名还是应归功于 19 世纪极具影响力的法国神经内科学家 Jean-Martin Charcot。詹姆斯·帕金森 James Parkinson (1755 -1824 年) 是一个出生于伦敦的药剂师的儿子。帕金森病 (Parkinson disease) 的名字出现在他 1817 年写的“颤抖麻痹” (Shaking Palsy) 的文章中。他描述了 6 个病人，但是他只检查了其中的三个（两个病人是在大街上遇到的，一个是在街上简单的观察的）。最有趣的是，詹姆斯·帕金森 James Parkinson 并不是一个神经内科专家，而是一个有敏锐洞察力的家庭医生 [18]。

帕金森病的基本知识

在帕金森病早期，许多隐藏的病征可帮助诊断。一般来说，当症状出现前，大家估计大脑已经失去了大约 60%甚至更多的产生多巴胺的脑细胞(指黑质，substantia nigra)。这些细胞通常在症状出现前已经失去，而这种情况跟肾衰竭很相似。当肾脏开始出现问题时，大约 75%或更多的肾脏细胞已丧失，而且那些细胞是不可能恢复的。更重要的

是，在肾衰竭病人中，平日的抽血报告几乎从来没有出现过不正常的结果。正如帕金森病的病人，症状出现之时，他们丧失的多巴胺能脑细胞已达到最阈值。

这种现象促使科学家极力寻找症状前的筛查试验，从而在大量脑细胞丧失前诊断出帕金森病。现阶段，症状前筛选检查研究集中在气味测试、便秘、失眠、智能检测、睡眠障碍（梦境演绎），以及各种影像检查和血液测试等等。目前为止，除了少数病人家庭带有遗传基因突变外，我们暂时还没有找到可靠的检查来提早确诊帕金森病。如果科学家能够发现减慢病情恶化的治疗方法，及早诊断会对前期治疗十分重要。

有时，帕金森病的症状十分明显，例如静止性震颤。然而，在许多情况下，症状是细微的，并且一般非专科医生可能不会立刻联想到帕金森病。（例如：字体细小，称“micrographia”、肩膀疼痛或者走路手臂减少甚至不摆动。）最容易辨认的是运动性症状（震颤、僵硬，迟缓），并且这些症状通常会在身体的某一侧更加明显。直至目前为止，为什么帕金森病症状会不对称仍然是此疾病的一个最大的奥秘 [19]。我经常对学生开玩笑地说，如果他们可以推测出帕金森病出现不对称症状的原因的话，他们就可以预定前往瑞典的斯德哥尔摩的机票，并且可以开始撰写领取诺贝尔奖时所发表的演说了。

帕金森病药物的诞生问世

在帕金森病药物出现之前，因为患者身体僵硬、行动不便，所以他们都被安置在护养院了。如果所有帕金森病患者今天都入住医院，医保预算将会远远超支，因为单单在美国就已经有一百至一百五十万的患者。

医生每天查房的时候，也应叮嘱住院患者做一些日常工作，例如折叠毛巾和推挤图架等等。因为历史证明，运动锻炼往往是有效的治疗方法。这成为了数十年后帕金森病患者得到愉快生活的重要“秘诀”。

多巴胺替代治疗的出现（左旋多巴“Levodopa”或息宁“Sinemet®”疗法）是一个巨大的转折。正如 1990 年的电影“觉醒”一样，患者从无生命的雕像醒过来而成为有作为的人。多年来，专家迅速累积雄厚的专业技术和知识，通过药物、行为治疗、外科手术等方式来治疗帕金森病。如今，市面上有十种以上治疗帕金森病的药物、多款行为治疗方法，以及数个复杂而具有革命性的手术。从多方面来说，帕金森病现有的治疗方案已经比其他神经系统疾病明显好多了。

结果揭晓的时刻和帕金森病

通常患者和家人准备去看医生和接受“高额检查”，包括验血和昂贵的大脑影像学检查，等到诊断结果揭晓的时刻，大家常常无可避免地失望。现在，我们还没有可靠的验血测试去诊断帕金森病，而简单的大脑磁核共振检查往往也只能显示一个平淡正常的结果。诊断帕金森病的最佳途径是接受一位经验丰富、训练有素的神经内科医生作临床检查 [19]。在诊断结果揭晓后，你应该要对未来充满信心并且开始进入治疗的岁月。

第一个使帕金森病病人更加愉快地生活的秘诀的是很简单的。清楚认识帕金森病是怎样的，将成为你踏上治疗帕金森病旅途的重要基础。正如 Tony Dungy 说，“医生必须是导师和领导者，教导病人在未来尽量过正常的生活。”

第 1 个秘诀：识别症状

* * *

第 2 章-时间对帕金森病的重要性

“在不适当的时候做原本正确的事却是错误的。”

~ Joshua Harris

当你去看电影、赶飞机或者使用抗生素去治疗严重感染的时候，时间是非常重要的。而对帕金森病病人来说，时间对于治疗不仅重要，而且相当关键。

最近麻省理工学院 (MIT) 的 Ann Gabriel 发现，脑细胞有建立时间性的机制 [20]。Anne 在美国国家帕金森基金会 (National Parkinson Foundation, NPF) 的研究委员会工作了很多年，她大力提倡时间概念。她认为：“如果我们可以更好地了解脑细胞如何且为什么保留时间，我们可能会开发出更好的康复及治疗方法。”

我们在佛罗里达州中心的病人有来自大公司的行政总裁 (CEOs)、名人和政客。然而，大部分病人还是来自美国的普通大众。帕金森病患者多是博学的。他们的病情将随着药物治疗和设备而变化，好比他们在棒球或橄榄球赛所得的比分。由于亿万美元外汇掌握在资本家和大企业公司之手，华尔街日报时常泄露重要的医疗发展消息，有时甚至在主要医学期刊发表前就报道。所以，重点是找到根治疾病的方法，而这个重点却常被忽略。保持希望、获得幸福感的秘诀之一就是不要寄希望于有什么根治疾病的神奇疗法。真实的魔术在于怎样以及何时去拉动这杠杆，从而获得最佳的治疗效果。

印象中，没有一个病症与帕金森病百分百相似。Oliver Sacks 有一部由 Robin Williams 主演的关于流行性感冒爆发后出现帕金森病的病人的电影 [21]。这些患者因为肢体僵硬被收入收容所，直到他们服用了多巴胺药片后，患者才改善僵硬的症状恢复正常生活。他们可以走路、谈话、说笑甚至哭泣。他们探望了家人，并寻回失去的时光。

每次当我为新的帕金森病患者做临床检查的时候，我会要求他们暂时停止服用多巴胺药物，然后仔细地为他们做检查，继而再让病人服用多巴胺，让药物去“唤醒”他们。Joe Friedman，一位来自罗得岛 (Providence, RI) 的著名神经内科专家，许多年前教我注意病人是否打呵欠，因为唤醒常跟随简单的呵欠。尽管我已见过这个现象数以万次，

我仍然对 Joe Friedman 存有敬畏之心。这也时常提醒我为什么要照顾这些病人。我经常对每个医学生提出挑战，要求他们在数分钟内说出一种可以用一粒药丸瞬间完全治愈症状的神经内科疾病。迄今，我还未遇到有学生能赢得挑战。

冻结的癱君子

在 1982 年，George Carrillo 由于帕金森病突然病发而送进了加利福尼亚州的急症室。当时，急症室的医生感到困惑，既然帕金森病是慢性退化疾病，为什么几个小时前还是完全正常的 George Carrillo 会突然发作呢？通过多巴胺替代疗法治疗后他被“唤醒”。然而，他的故事只是一个开始，更多的“突然冻结”患者会以相似的症状出现于急症室，且多巴胺药物都可改善他们的症状。

加利福尼亚州 Sunnyvale 帕金森病学院的主任 Bill Langston 有一个令人吃惊的发现。在做了许多研究工作后，比尔解决了一个重要的难题。所有患者接受了一种称为 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) 的合成药物。不幸地是，化学家犯了一个小但却极其关键的错误，将其制造成了 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)。MPTP 是一种对脑干的多巴胺能细胞有毒的化学品，这些细胞被称为黑质（黑质是拉丁语）。现在全世界都知道 MPTP 可导致帕金森病，并且 MPTP 所造成的多巴胺缺乏可以通过服用左旋多巴而得到改善[22]。

你也许认为这个 MPTP 错误是不幸和不能接受的。然而，这次悲剧性的错误却是自多巴胺药物发明以来帮助帕金森病研究人员最多的发现。僵硬的癱君子带领 Bill Langston 去研究以 MPTP 毒素为基础的动物模型。这个模型复制了帕金森病的动物模型。直至目前为止，此模型是最佳和最实用的。世界上的研究人员靠着 Langston 的模型去打开许多帕金森病的秘密。而原先的加利福尼亚州急症室也因“冻结的癱君子”的病例而变得著名。

时机的重要性

Oliver Sacks 不知道的是什么时候该让病人开始服用多巴胺药物，或者单靠长期服用多巴胺药物来唤醒帕金森病病人是否是足够的。治疗帕金森病最重要的秘诀之一是服药的时间往往比药量更加重要[19]。服药的时间会随着病情的发展而变化，所以成功的帕金森病患者往往与他们的医生都有非常密切的关系。一位有经验的医生或医疗保健专家常能因为调整疗程，而大大改善患者的生活。

随着帕金森病病情的发展，80%的病人会出现静止性震颤，而且所有病人都会出现四肢僵硬、动作迟缓和走路困难的问题。五年后，大多数患者会出现和药物相关的“开-关”波动的并发症(“ON-OFF”)。换句话说，多巴胺药物的药效也许不能维持到下一次服药的时候，或是服药后不能立即发挥效力。许多患者会出现舞蹈般的非自主性运动障碍；有时候，患者会在走路时突然动作冻结，这在病人穿过狭窄的道路或跨门口时经常发生。大部分医生多着眼于疗程的药量，不管症状如何，许多医生下意识地增加药物的剂量。医生逐步增加药物的剂量是可以理解的，正如在很多疾病中，当药效减退时，医生会提高药量一样。常见的例子包括癫痫患者发作频率增加或者高血压患者血压控制不佳。而对于帕金森病病人，下意识增加药物剂量有时会使病人因无法控制的非自主运动

或幻觉而被送入急诊室、甚至入院。所以，我们应该澄清，有时最佳的改动不仅是药量的增加；我们也应强调服药时间特别是在病情恶化的时候对帕金森病的重要性。

Oliver Sacks 通过随访一组帕金森病患者的病情，发现增加药量只是一种短期措施；长期服用可产生许多副作用[21]。他了解到帕金森病和帕金森综合征是非常复杂的，而且服药时间和间隔时间因人而异，每名患者都不相同，需要定期调整。他也知道医治帕金森病，患者和医师必须要终生努力。这些从早期多巴胺替代疗法得到的经验常在繁忙的现代医疗工作中被遗忘；然而，这些经验跟四十多年前的情况一样，仍然是相当准确的。

作为患者，你应该谨记治疗帕金森病的主要原则。如果你的病情转变，而你的治疗剂量和服药间隔时间不变，你得到的就不是最佳的治疗。

定时服用药物的论据

治疗帕金森病，时间性是很重要的。例如，步态“冻结”症状，病人的身体完全地违抗大脑要四肢移动的命令。脑子想走动，但双脚却不会反应。如果“冻结”症状发生在病人尝试拐弯或转方向的时候，很容易发生跌倒[19]。

许多患者用来打破“冻结”的招数都很引人入胜、富有创意，同时也与帕金森病是一种与“时间”相关的疾病。大声数数、踏步前进、跨步至倒置的 Y 字形的拐杖、甚至使用激光指示器都曾被用作解决这个神秘“冻结”状态的方法。

我们治疗过一名有帕金森病的赛车手。有趣的是，他开汽车没有问题；但是，他在人群中或机场时会出现“冻结”症状。他发现用一个简单的视觉提示便可打破他的“冻结”状态。他从“Office Depot”买了一支激光笔，然后他在地板上射出激光小红点去提示自己跨步。这样，“冻结”症状就消失了。后来，一家嗅觉敏锐的公司生产了激光提示器这种帕金森病步行设备。而我，像多数的医生一样，缺乏这种敏锐的商业嗅觉。

西北大学的 Colum McKinnon 研究为什么帕金森病患者有“冻结”症状。他发明了几项技术去医治帕金森病病人的“冻结”症状，并帮助他们康复。他和他的同事最近发现，喧闹声能有助于打破病人的“冻结”现象，并且改善病人的活动。像 Anne Graybiel 一样，McKinnon 从一系列重要实验观察到，适当的服药时间是改善病人活动的一个重要元素。他和他的团队正研究如何给大脑发送信号，去帮助帕金森病患者康复和改善他们的生活[23, 24]。

第二个帮助帕金森病患者去寻找希望和快乐生活的秘诀是时间。时间是一个决定治疗成败的重要因素。

第 2 个秘诀：时间在生活中固然重要，然而它在帕金森病中更是扮演要紧的角色

* * *

第 3 章：帕金森病与脑深部电刺激术

“无论这是事实或是我所梦想的，物质世界通过电力成为巨大的神经，能于一瞬间传送几万英里？”—Nathaniel Hawthorne

尽管 Alim Benabid 是一位十分成功的医生，但是他在其专业领域之外并没有被广泛认识。从 1978 年到 2007 年，他在法国格勒诺布尔 (Grenoble, France) 的约瑟夫傅立叶大学 (Joseph Fourier University) 担任神经外科学教授。他的日常工作包括采用损毁手术破坏大脑深部的一个小区来治疗帕金森病的症状。某一天，Benabid 忽然对医治帕金森病有了一个新的想法。更重要的是，这大大改善了成千上万的帕金森病患者的生活。

在手术室台上，躺着一个被痛苦和震颤折磨的老年人。Benabid 运用了一个被称为“手术中大脑影射图像” (intra-operative mapping) 的技术，并且一如既往收集和制作了一张详细的大脑生理图像。接着，他在图像上仔细检查并找出“正确的靶点”。他会反复检查大脑图像去确认正确的手术靶点。根据他超过一千小时的手术经验，他知道正确的手术靶点是通过大脑定位手术便可以控制帕金森病症状的地方。他也知道，如果错过了靶点，非但不会改善帕金森病的症状，而且在某些情况下会产生严重的副作用。

Benabid 在大脑表面下几厘米放了一根测试探针。最初，结果正如他所预料一样；当他以低频率刺激探针，震颤便会恶化；相反，当他以高频率刺激探针时，症状就能得到改善。接下来所发生的是手术出现了真正的突破。有别于过往在大脑中燃烧一个小洞，Benabid 决定改变以后手术治疗的方向。这个新手术的发现有重大的意义，因为它改变了千千万万的帕金森病和震颤病人的生活。相对比以往在测试探针末端加热和在大脑深部一个小部位造成损坏，他把测试探针取出并放下以后被称为“DBS 电极”的装置 [25, 26, 27]。

在 Benabid 利用脑深部电刺激手术去治疗帕金森病症状之前，一般常规外科治疗都是在脑深部留下一个小疤痕来破坏脑深部电路的异常放电。

一个关于人类大脑的惊人发现是，它的正常功能似乎是由不断重复和有节奏的脑电波控制着的，就像电台播放流行歌曲一样。脑电波不断改变和调整，从而去控制人类各种各样的行为。如果脑电波“变坏”，它就会导致震颤甚至其他帕金森病症状恶化。

那一天，Alim Benabid 在手术室决定用一条末端有四个金属触点的钢丝来取代以往使用过数百次的疤痕探头。这条新的钢丝线，简称为脑深部电刺激术 (DBS) 的电极，被连接到一个外置的电池。Benabid 和他的脑神经内科同事可用一个有几个小按钮和古老开关的小盒子去调控这装置。虽然这装置看上去很简单，但是它的功能非常完善，令 Benabid 可以使用 12,000 组以上的方法来调控这装置，使不同的帕金森病病人都能受

惠。和以往损毁术不同的是，这个新手术使得 Benabid 和他的团队为帕金森病和震颤症状的病人提供了量身定制的治疗方案[25, 26, 27]。

Benabid 的方法还有另外一个潜在的长期利益。由于脑深层电刺激术 DBS 疗法是完全可以逆转的，这令那些曾接受干细胞甚至基因疗法的患者，都可以进行这个手术。并且整个系统可以通过一个短短几分钟的小手术被取出。基于这手术不可否认的好处，在未来的二十年内听到病人要求除去其脑深部电刺激术 DBS 装置将会是很罕见的。

脑深部电刺激术：不断在扩展的技术

随着技术的进步，脑深部电刺激术的名称开始变得不精确，因为电刺激术这个概念会促进这个被称为“神经调控(neuro-modulation)”领域的发展。脑深部电刺激术这名称不精确的原因是因为这手术不一定在大脑深部进行，也不一定造成刺激。

脑深部电刺激术不只局限于大脑内，因为现在它可能会刺激和抑制神经通路，这些神经覆盖面部，甚至脊髓内。大多数人认为脑深部电刺激术顾名思义是以刺激大脑来实现的。然而，它后来成了更加复杂和有趣的故事。这技术引起了许多关于它的运作机制理论的争论和研究。因为这项手术对人类的帮助很大，了解这种疗法如何运作是非常重要的。解开脑深部电刺激术的秘密可能会有利于将来新的药物、基因疗法、以至新手术的出现。

第一次关于脑深部电刺激术的主要辩论是发生于隔海相望的两个研究小组之间。发现脑深部电刺激术的法国研究人员认为，这项手术的运作机制在于阻拦或阻断大脑的电波活动。他们的论据在于脑深部电刺激术使用了一个阻止细胞和细胞间联系的方式。其他世界著名的研究中心，包括凯斯西储大学(Case Western University)的 Warren Grill 和克利夫兰诊所(Cleveland Clinic)的 Cameron McIntyre，却通过实验室模型去解释电流如何与脑细胞和细胞相互之间连接（即是突触）的互相影响[28, 29, 30, 31, 32, 33]。最令人意想不到的是，大家发现脑深部电刺激术可抑制神经元和被刺激的轴突(axons)，即那些从脑细胞延伸出来的管子。这项惊人的发现揭示了脑深部电刺激术的运作不只在刺激或阻断大脑电路。事实上，脑深部电刺激术可以靠一个细小的电刺激区域去影响一个非常大型的神经网络。虽然这个电刺激区域的直径仅有小小的三毫米，但是它对整个脑袋和身体却有很大的作用[34]。

早期有关脑深部电刺激术的理论主要针对于脑细胞（即是：神经元），却忽略了其他辅助细胞组织，例如神经胶质细胞和星形细胞。这些细胞提供了重要的基础，因而对大脑有很多重要的功能。以下的例子正是显示出辅助细胞组织的重要性。每个星形细胞接触着多达二百万个突触，形成大脑内的互联网。接着，突触促进大脑内的通讯，并且指挥信息传递。没有辅助细胞的支持就好比一支只有三个球员的球队正在设法赢一场棒球比赛。电波可直接地影响神经元、星形细胞和突触，继而可促进钙和其他重要脑内化学物质的交流传递，例如腺苷(adenosine)和谷氨酸(glutamate)。那些得以“交流”来换取电流调节的化学物质叫做神经递质。而这些神经递质正是脑深部电刺激术运作的重要因素。由此可见，脑深部电刺激术可同时影响化学物质和大脑电波[34, 35, 36]。

由于脑深部电刺激术可以用许多不同的方式(电流, 化学物质, 刺激, 或阻断)来运作, 我们现在相信电流能够协调许多大脑内不同的元素和区域之间的复杂信息传递。最后, 这些复杂的信息传递可改善帕金森病的症状。因为此协调反应涉及许多大脑区域, 我们称之为一个神经网络[34, 37]。Phil Starr, 一位在加州大学三藩市分校的脑神经外科医生表示被刺激的深部脑细胞和大脑皮层细胞之间有复杂的关系。当脑深部电刺激术装置被启动的时候, 在两个脑区的细胞可同步运作和发出信号。

脑深部电刺激术也刺激神经元再生, 或是新的脑细胞成长, 以产生新的神经元。刺激新的脑细胞成长为治疗脑神经退化疾病燃点了新的希望, 如帕金森病、老年痴呆症、核上性麻痹等。最近, Dennis Steindler 和他在佛罗里达大学的同事在帕金森病患者的大脑中发现神经系统的干细胞。他们还表示由于电线折断, 这些干细胞可以从丢弃的脑深部电刺激装置的电线上提取 [38, 39]。这些细胞似乎粘在脑深部电刺激的电极上。

对一些人来说, 脑深部电刺激术的出现就像在科幻小说或电影中一样。然而, 近来因为医疗和科技的进展, 这些似乎本是未来的梦想现已变成了现实中新的技术。这意味着医生和患者将有更多治疗选择, 并且这些选择可帮助震颤和帕金森病患者改善生活。许多新的发现如脑深部电刺激术一样不但可减少疾病的痛苦, 而且有可能揭开更多关于帕金森病的神秘面纱, 让更多患者迎接更快乐和有意义的生活。

帕金森病神经调节治疗的早期经验

选择为谁进行手术

当我们到达佛罗里达大学的帕金森病及运动障碍中心的时候, 那里还没有治疗帕金森病病人的基础设施。那时, Kelly Foote (我们的神经外科医生)和我是两个刚完成专科培训的初出茅庐的运动障碍专家。当时, 尽管中心的教授们表示他们很喜欢我们, 但是他们更关心当中潜在的问题, 特别是引进神经外科手术后的潜在危险。他们给我们的信息是: “我们喜欢你们, 但不要让我们丢脸。”这种担心是可以理解的, 因为所有经验丰富的医学院教授的职业生涯都无可避免地遇到过许多可称是奇迹的疗法。这些疗法通常会在引入时令人有着不着边际的幻想, 但是日子久了, 它们便会露出破绽。教授们最关心的是我们在脑深部电刺激手术中在颅骨钻洞, 且捅进脑袋中, 这比简单的药物治疗的风险更大。所以, 他们的忧虑是可以理解的, 也是可以原谅的。

在过去十年间, 在佛罗里达大学里, 脑深部电刺激手术疗法从一个疯狂的概念, 经过一个冷静的阶段, 最后演变成一个完全可以接受的治疗方法。现在每个医学生在受培训期间都需要观看一个脑深部电刺激手术。因为 Benabid 的手术, 全世界就好像进入了仿生年代。

当我们准备在佛罗里达大学引入脑深部电刺激手术治疗的时候, 一个意料之外的阻碍出现了。我们收到了 200 封推荐病人来做这手术的介绍信。不幸地, 只有八个病人(4%)是合适的手术人选。更重要的是, 我们观察到不少神经外科医生和医院都滥用此手术项目。经验告诉我们正确选择接受 DBS 手术的病人至关重要, 往往正确选择手术病人是决定这手术成败的关键因素。错误接受手术很容易给患者带来失望和悲剧的结果。因此,

建立一个完善的脑深部电刺激手术团队需要培训家庭医生和神经内科医生来选择合适的病人。而且，多数的神经外科医生和医院都认识到一旦电极被植入帕金森病患者脑中，他们很可能永远步入仿生时代，并需要这些专家继续照顾。直至目前为止，很多医院还没有为这种跨部门治疗做好准备。在过去十年，脑深部电刺激手术的出现为许多本地病人带来希望。可惜，大部分这类跨部门的手术团队很快就减少、甚至消失。

脑深部电刺激手术促进了全球范围内帕金森病治疗领域的多学科跨部门合作。在这手术出现前，帕金森病人只被医生、护士、或医务助理照顾。然而，复杂的脑深部电刺激手术患者筛选过程，有别于传统疗法，要求多部门合作。神经内科医生、神经外科医生、心理学家、放射科医生和临床心理学家都要参与这详尽的评估。此外，物理治疗师、职业治疗师、言语治疗师和社工都会在这过程中成为这个团队中的重要成员。这个团队一起为病人做出重要的手术决定，而每位队员也成为各自领域中独当一面的专家。

最后，许多人参与了这项照顾帕金森病患者的治疗，令这过程由多部门逐渐变成跨部门的治疗。多部门治疗是指以病人为中心最高水平的治疗，而这种治疗方法已被很多癌症中心和康复医院采用了很长的时间。和多部门治疗不同的是，跨部门治疗则需要不同领域的专家一起讨论一个病人的诊治，而多部门治疗则只需要医护人员以书信沟通。对帕金森病人而言，跨部门脑深部电刺激手术评估的诞生大大提高了治疗水平，并改善了病人和家人的满意程度。脑深部电刺激术，作为一种手术而非药物治疗，能够改变并改善那些对所有帕金森病患者的治疗 [40, 41, 42]。

脑内图像

在约翰霍金斯大学 (The Johns Hopkins University)，Mahlon DeLong 研究一组名叫基底核 (basal ganglia) 的脑神经网络。他的同事以及其他同辈，在实验室里找到了容易解码的大脑区域。说话温和的 DeLong 在很多年间，先从猴子，然后在人类身上细致地纪录了帕金森病的基底核脑细胞。慢慢地，一张张的连贯图开始涌现，而这些图像包括了脑细胞活动频率和模式的变化 [43, 44, 45, 46, 47]。DeLong 把他的研究工作了传给 Jerrold Vitek, Phillip Starr, Thomas Wichmann, Kelly Foote 和包括我自己的许多同事。我们将会用毕生的精力去总结脑深部电刺激术在人身体上应用的经验。

脑深部电刺激手术实在是现代医学的奇迹，它只需在头颅骨钻一个像一元钱大小的孔，然后，手术会在电脑屏幕上虚拟操作。外科医生能在脑血管附近精细地进行手术，并集中在几毫米内的靶点范围内。几毫米在尺子上或许很小，但是它在脑袋里却占有很大的位置。这个在大脑内几毫米的空间就好比从佛罗里州到加利福尼亚州之间的距离。

Andrés Lozano，一位多伦多的著名神经外科医生，曾说过为帕金森病人进行脑深部电刺激术就好比驾驶汽车横跨欧洲一样。每次当记录的微电极推进一毫米，脑细胞的声音就会因从一个大脑区域移动到另一个区域而改变。他把这个现象比喻为当穿过欧洲国家的边界语言发生转变一样。他发现到这些变化有助于脑深部电刺激术的过程中的定位。

为数名帕金森病患者进行脑深层电刺激手术后，医生就能建立一个大脑的三维图像。这个图像包括靶点位置，以及周围的大脑结构。现在，有许多不同的靶点可供病人选择。靶点通常是经过包括病人在内的脑深部电刺激手术团队详细讨论后而决定的。完整的大脑图像是脑深部电刺激手术过程中一个重要的部分。如果最后脑深部电刺激术电极的位置错误，即使只是几毫米之差，也可能导致悲惨的失败结果。失败结果不但可能是缺乏临床效益，也可能是病人留下永久的类中风症状。

一旦脑深部电刺激手术电极的最终位置被确定，它可通过封端装置锁定位置。一条连接电线可以把它连接至皮下。而最后一个步骤就是把电池，即神经刺激器，放在锁骨下一个相关位置。神经刺激器就像是心脏起搏器一样。一旦放置电池后，神经内科医生或专科护士可以不断调整脑深部电刺激手术的编程参数，以改善病人的状况。一般来说，术后优化病人状况需要几个星期至几个月，并可以大大控制帕金森病的症状，如震颤，僵硬，行动缓慢，甚至走路等等[34]。

无需服药的梦想

大多数帕金森病的病人都讨厌服药的过程。有时候，患者甚至需要每二至三个小时服用多种药物。忘记服药的代价可能会是震颤、僵硬、动作迟钝、跌倒。更不幸的是，随着帕金森病病情的进展，药物可导致无法控制的舞蹈症症状。这些运动障碍症状不但是病情恶化的后果，也是长期服用治疗帕金森病药物的直接结果。

当帕金森病病人采用多巴胺药物治疗时，病人在服药初期已有显著的疗效。在服药后 20 至 30 分钟内，震颤、僵硬、动作迟钝和许多其他症状会消失。一般来说，当药物有效果的时候，帕金森病患者会把此状态称为“开”（“ON”）。当血液中的药物水平下降至低于治疗血药浓度时，帕金森病症状会再出现，这是所谓的“关”（“OFF”）的状态。

很多帕金森病病人在服药初期的效果很好。不可避免的是，经过多年治疗后，患者会出现与药物有关的波动现象或异动症等并发症。脑深部电刺激手术的出现正是现代医学对这些疾病并发症的最佳疗法，从而令大多数帕金森病患者恢复昔日有意义的生活。

在脑深部电刺激手术刚起步的九十年代，不少欧洲研究中心表示病人可以在术后完全停止药物治疗。然而，越洋的争论随之而起。许多北美洲研究中心提倡一种较温和的减药方法。二十年后的今日，我们已经了解到在脑深部电刺激手术后停止所有帕金森病药物是一个非常罕见的做法。我们知道减少药物份量只适用于部分帕金森病病人身上，而且在脑深部电刺激手术电极放在两边的丘脑底核的病人较为常见。如果停止或减少帕金森病药物的速度太快，在某些情况下，就会出现冷漠、步行困难等问题。因此，直至目前为止，帕金森病患者不再需要药物治疗还只是一个梦想。不过，神经调控(neuro-modulation)已成为一个非常有效的疗法去辅助药物治疗，从而令病人能够更好地生活。

先进科技的发展

一个关于脑深部电刺激手术的事实是，自 Benabid 的实验以来，这手术硬件并没有很大的变化。脑电极、连接电线、以及电池有轻微的改善，而该输送电流和固定电极的技术则与最初发展手术的时候没有很大的分别。到目前为止，美国食品和药物管理局 (FDA) 只批准脑深部电刺激手术为帕金森病患者治疗，获得严格的美国食品和药物管理局认可是不容易的。尽管缺乏新的技术，脑深部电刺激手术仍然被推广到不同的社区。目前为止，世界上已经有约一百万名帕金森病和运动障碍患者因脑深部电刺激手术治疗而重生。

为什么在过去二十年期间没有更多脑深部电刺激术的装置出现呢？这个问题的答案是十分复杂的。当前关于脑深层电刺激手术对帕金森病的研究显示手术的临床结果比预期的好。90 年代中期，当我开始在这专业领域工作的时候，我的上司曾劝我不要从事脑深部电刺激手术的研究，因为他们觉得这疗法会消失并被更好的疗法所取代。然而，脑深部电刺激术疗法不仅继续生存，且在临床和经济上都取得空前的成功，吸引更多患者、研究员和企业家投入此产业。当很多药厂不断研究新的帕金森病药物时，大部分研究都没有显著的成效并以失败告终。这个以数十亿美元计的产业吸引各种各样新颖的科学理念，并注入资金，引领至少六家新公司加入脑深部电刺激手术的领域范畴。现在，每家公司都为改善现有的脑深部电刺激手术系统而努力。这给此领域将来的发展带来希望。

所以，究竟我们该如何去提升脑深部电刺激手术治疗的效果？最关键的第一步便是对帕金森病患者的需要加以了解。目前，患者和他的家人正寻求一些治疗方法去解决那些没有被药物和脑深部电刺激手术彻底改善的问题，如认知能力和跌倒等等。其次，疗法必须要安全，并且临床试验须显示治疗效果显著并优于安慰剂。第三，治疗方法必须合乎成本效益，并比现在所有的疗法效果均佳。今后我们将需要解决这三个主要问题。

最近有不少发展脑深部电刺激手术疗法的重要研究。首先，现在有许多新的脑深部电刺激手术电极设计的出现。大多数新的设计可以将电流准确传送和刺激大脑的特定区域，从而提高手术的效率 and 减少副作用。其次，我们现在运用的电流种类是一个电压调控系统。使用这个系统可以使传递至大脑组织的电场的形状和尺寸随着时间而转变。新的脑深部电刺激术电池会用一个电流稳定装置，从而使电流传送得更平稳和使疗效更显著。第三个问题是电池寿命。现在，医生和病人都需要寿命较持久的电池，而在某些情况下，甚至需要可充电的电池。更长的电池寿命意味着替换手术的减少，以致减低电池失效的机会。这些新的产品已经开始出现，正等候着美国食品和药物管理局的审批通过。

由于在胸口放一个小盒子既不雅观也不可取，所以患者现在会要求较微小的脑深部电刺激装置。而且，多数患者都希望那连接大脑与胸口盒子的连接电线可被除去。此外，若能在一个遥远的地方去程控脑深部电刺激手术装置的程式，这将会是一个很理想的发明。试想，有一天，你可以安坐家中，而医生能从录影中看到你的状况，并程控你的装置，这该是多美好的啊。我相信这些先进的科技将会在不久的将来出现。

另一令人鼓舞的发展是为每一个患者设计独一无二的个体化疗法。以前，我们会为所有帕金森病患者在大脑某特定区域内进行手术。随着医学的进步，我们现在能针对个别症

状进行不同的手术。例如，一个大脑靶点善于减少震颤，另一个靶点则对说话能力有较佳的影响，而第三个靶点则多被选作改善走路能力。患者可根据他们的需要去选择合适的靶点。（例如，一个厨师可选择一个最能改善震颤的靶点，而一位律师或老师则可挑选一个保存讲话能力的靶点。）再者，我们现在不再局限于一至两个大脑电极。随着病情进展和新症状的出现，在一个病人身上放入多个脑深部电刺激手术电极已逐渐变得可行。

与脑深部电刺激术和其他疗法结合的可能性

脑深部电刺激术成功的理论逐渐得到关注，更多的潜力和可能性正不断出现。现在我们知道，改变神经元细胞释放电流的频率和模式能够解释许多观察到的治疗效果，而我们可以利用这些资料去发展新的和更好的疗法。此外，认识到不少临床效益是基于许多大脑的化学物质，如腺苷（adenosine）和谷氨酸（glutamate）的转变可以帮助我们去设计更合适的药物。

结合脑深部电刺激术和其他新疗法的创意，特别是以此电极作为一条导管去注射基因治疗药物、干细胞及增长因子的治疗方法，已经成为一个极具吸引力的发展和研究领域。换句话说，这就是结合如脑深部电刺激术减少症状的治疗与那些有可能减慢病情进展疗法的创意。这种方法将有望提供两全其美的最佳疗法。

电流性的生物指标

最新研究帕金森病的重要目标是发现生物标记物（biomarker）。美国国立卫生研究院（NIH）已把生物标记物定义为“一个可客观地测量并评估正常生物过程、致病性过程和药物反应的特征”。套用一般用语，生化指标是一种用以诊断的指标，即是显示帕金森病的验血测试。然而，当我们谈及大脑的电波活动，科学家正研究电子生物标记物的可能性。病情可能被从大脑特定区域自然发出来的电波讯号所监察。所以，医生与其用生物标记物来诊断疾病，不如用那些不正常的电波讯号模式去决定治疗，即帕金森病的脑深部电刺激术。

现在，我们可以在脑深部电刺激手术后同时记录和捕捉大脑信号。以往，大脑信号只能在手术期间记录。这种现在可被收集的信号叫做“局部场电位”或 local field potential, LFP。“局部场电位”（LFPs）是脑内的固有电流的特定测量特征，也可称为大脑电波的固有振动特性。在帕金森病病人身上，研究显示了β波是重要的“局部场电位”（LFP）。当病人接受药物或脑深部电刺激手术时，大脑电波就会改变。认识电子生物标志物（electrical biomarkers）会帮助我们研发更加智能的装置。我们希望新的智能装置设备能够感应大脑不正常的地方，如β波，并自动做出反应。这叫做“点播模式”（on-demand paradigm）。在这个点播线路内，电流会根据大脑电波而改变。这个点播系统可以在症状出现的时候或之前去解决大脑的问题。因此，个体化的医学时代已经来临了。

第3个秘诀：询问你的医生如何靠脑深部电刺激术帮助你改善帕金森病的症状

* * *

第 4 章：积极治疗抑郁症和焦虑症

“当你在森林里迷路，有时候需要一段时间来证实你已经迷失了。在很长时间，你能够说服你自己刚刚走错路，且能随时寻回正轨。但当夜幕降临时，而你仍然不知道自己身在何方，这时候你需要承认自己已经迷了很远的路，甚而不知道太阳会从哪个方向升起。”——Elizabeth Gilbert

我记得在 1987 年的时候，美国食品和药物管理局批准使用药物百忧解(Prozac)治疗严重的成人抑郁症症状。这被叫作“百忧解革命”(Prozac Revolution)，并标志着一个新的治疗方法时代的开始，从而令公众积极地面对抑郁症和其他精神病症状。不幸的是，人们对抑郁症的诊断有一种强烈的羞耻感。大多数病人都不好意思告诉医生他们低落的情绪和自杀的念头。一般普通大众认为这是一种性格缺陷和弱点。保险营运商也加设关卡，令许多病人失去得到精神科医生或心理健康专家治疗的机会。

在过去二十年间，大众对抑郁症的认知逐渐有了改观，并开始建立较正面的观念。虽然现在还有不少问题存在，但是大家对这个病的羞耻感正逐步减少。现在市面上有更多有效的医治抑郁症和焦虑症的药物。

全球性的抑郁症问题

在现实生活中，抑郁症在美国和世界各地都非常普遍和不可避免。大多数人都会在其一生中至少有一次抑郁症发作。随着许多人年纪渐长，他们也有机会患上抑郁症。

2005 年美国疾病控制与预防中心(CDC)估计，美国每年有 32,000 宗自杀案件发生。而每年则仅分别有 18,000 和 12,000 人因暗杀和艾滋病死亡。现时，自杀被列为第十一位的死因，差一点列在十大死亡的名单上。所有专家都认为，我们迫切需要更好地处理抑郁症和焦虑症的问题，尤其是防止自杀的出现。

世界卫生组织 (WHO) 对全球疾病负担，包括过早死亡和残疾的疾病负担进行评估并做出了报告。世卫组织采用“伤残调整寿命年”(disability adjusted life year, DALY) 去量度疾病负担。一个“伤残调整寿命年”(DALY) 等于失去一年健康的生活。而在所有不同的疾病(包括心脏疾病、肿瘤、创伤等等)之中，则以神经精神疾病的“伤残调整寿命年”(DALY) 排名最高。至于在神经精神疾病这个分类中，帕金森病的抑郁症的“伤残调整寿命年”(DALY) 则排名第六。由于治疗抑郁症等精神病涉及数十亿美元之多的收益，所以药品和医疗用品公司对治疗抑郁症、焦虑症等神经精神疾病保持着高度的关注。

随着精神病的治疗出现重要的进展，我们已经提高了抑郁症和焦虑症患者的整体护理。在 1940 年，有接近五十万病人终身困在精神病院中。倘若你住院达两年或以上，你就有很大可能一辈子住在医院中。今天，尤其是因为精神病诊断和治疗的改变，住院病人的数字正不断减少。其中一个治疗的转变就是使用抗抑郁药物治疗。单单就今年，在美国大约有 2.5 亿人服用百忧解 (Prozac)。

帕金森病的抑郁症

帕金森病的抑郁症是很普遍的。估计有超过一半的帕金森病病人患有抑郁症。多数专家认为，至少有三分之一的帕金森病患者患有抑郁症，而另外三分之一虽然没有得到诊断，却有抑郁症的症状 [19]。

严重的抑郁症患者大多有一至两个以下的症状：

- 缺乏对日常活动的兴趣；在参与喜爱的活动时缺乏快感
- 感到绝望；感觉垂头丧气

其他常见的症状包括：

- 思绪难以集中
- 低能量
- 感到疲倦
- 睡眠障碍
- 早醒
- 食欲不振
- 性欲减退
- 内疚感

现在，这些症状出现在帕金森病病人身上的原因尚未清楚。詹姆斯·帕金森在他早期的文章中提及过抑郁症和抑郁症的症状 [48, 49, 50]。可惜，在现在社会里，许多医护人员忽视了这些抑郁症症状。而且许多专家否认抑郁症是帕金森病主要症状的可能性，只误以为这是对慢性疾病的情绪反应。

一些有力的证据证明，抑郁症是帕金森病的一种主要症状，而不仅是一种对疾病的情绪反应。首先，抑郁症在帕金森病患者中的发生率比平常人高出两倍。此外，抑郁症可能在疾病的早、中或晚期出现，且除非病人接受治疗，否则他的抑郁不能根治。而脑影像研究和死后解剖脑组织标本就是证明帕金森病抑郁症是一个独立病症的最有力证据。这些研究显示，帕金森病不仅是缺乏多巴胺 (dopamine) 的疾病，而且指出这些病人也缺乏五羟色胺 (serotonin)，去甲肾上腺素 (norepinephrine) 和乙酰胆碱 (acetylcholine)。这三种化学物质的不足常与退化过程有紧密的关系 [51, 52, 53]。

一个治疗帕金森病的成功秘诀是及早发现并积极治疗抑郁症及其症状。每一个病人都需要一个个体化的短期和长期的治疗计划。不管在什么情况下，多巴胺药物治疗都要被调整，以得到最佳的效果。因为如果没有服用足够的药物或用药不够频密的话，都可能导致抑郁症或抑郁症状。在某些情况下，病人会反映其抑郁和焦虑症状变化与服药分隔和停药时间有关，即没有药效的时候有抑郁和焦虑症状。对轻度抑郁症来说，添加一种药物可能已经足够了(例如，五羟色胺再摄取抑制剂，三环类抗抑郁药，或五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)。在开始治疗后的四至六周后，医生必须检查病人，以确认药物份量是否足够以及是否出现了与药物有关的副作用。Herb Ward，一名佛罗里达州大学的精神科医生，曾对我指出，神经内科医生们并没有在开抗抑郁药后随访患者。这是一个我们需要改善的地方。

除了药物以外，我建议要注意睡眠问题。有需要的时候，甚至要接受辅导。对于中至重度的抑郁症病人，我会将病人转诊给精神科医生。与精神科医生保持联络是非常重要的，因为一些精神科药物有可能会加重帕金森病的症状(例如，多巴胺受体阻滞剂)。另外，我们必须经常评估患者是否有自杀倾向，如果出现症状，应立即求医。我常劝诫极度沮丧的帕金森病患者，尽管现在感到绝望，他们在接受治疗后情况便会改善，可以重过愉快而有意义的生活。

严重而有抗药性的抑郁症可配合辅导治疗，如电休克治疗、迷走神经刺激、经颅磁刺激和脑深部电刺激术等。虽然利用经颅磁刺激和脑深部电刺激术来治疗抑郁症仍在试验阶段，但是一些经验丰富的研究中心却时有提供这些新疗法。尽管积尼高逊 Jack Nicholson 主演的《飞越疯人院》在电影里讽刺电休克治疗(ECT)，但现在却证明它对抗药性的抑郁症患者是非常有效的治疗方法。

脑深部电刺激手术和抑郁症的新疗法

在我们的研究中心，神经外科医生 Kelly Foote 和精神科医生 Herb Ward 常常共同研究以脑深部电刺激手术来治疗抑郁症的可行性。以往人们认为精神科医生和神经外科医生一起工作是不可能的，但是在过去 50 年有证据显示他们的合作是可以成功的。而他们研究的大脑特定区域便是大脑 25 区。很多年前，一个叫做 Korbinian Brodmann 的神经科学家给每个大脑区域设定一个号码。而 Helen Mayberg，一位在埃默里大学(Emory University)工作的神经内科医生，表示大脑 25 区是调节人类悲伤情绪的一个重要地方。她用功能性磁共振影像去显示大脑 25 区的位置。此外，她的研究指出通过仔细筛选合适的病人，抗抑郁药和脑深部电刺激手术二者都有可能扭转大脑 25 区的不正常现象，甚至能提高病人的生活质量。虽然脑深部电刺激手术目前尚未完全适用于全部帕金森病患者，患者应记住科学家和医生正努力使用这手术去治疗以往难以医治的精神病。

帕金森病的焦虑症和惊恐症

据估计，现在大约有 30% 至 40% 的帕金森病患者患有焦虑症。焦虑症的常见症状包括过度担忧、心情紧张，和一般内在的恐怖感觉。许多患者描述这些内心感受就好像他们的生活失去了控制，或是他们不知所措一样。其他常见的焦虑症症状包括 [54]：

- 睡眠问题

- 不能集中精神
- 心跳加速的感觉
- 内心烦躁不安的感觉
- 出汗
- 恶心或胃部不适
- 呼吸急促

有部分帕金森病患者也会遇到惊恐发作。惊恐发作的特点是在短时间内产生一种强烈不适或恐惧的感觉。通常恐慌症会突然发作，并持续一个多小时左右。在惊恐发作期间，患者可能会感到一种莫名的害怕，或一种无法控制的对死亡的恐惧。其他常见的症状包括心悸、头晕、恶心甚至出汗。重要的是，有三分之一的帕金森病患者可能有焦虑症，但是五分之一的帕金森病病人照顾者也患有焦虑症。由于抑郁症在帕金森病患者的照顾者中甚为普遍，所以应该对有抑郁症的病人及其照顾者安排治疗。总而言之，有快乐的照顾者才有幸福的帕金森病患者。

相比抑郁症的治疗，焦虑症的治疗更为棘手。有时候，这两种精神病会一起发生。大多数有经验的医生会判断这些焦虑症症状与没有多巴胺药物（关状态，“OFF”）是否有关。若焦虑症恶化只出现在关状态，调节服药相隔时间，或增加服药次数可改善此症状。在某些情况下，药物剂量可以增加。当焦虑症出现在治理得很好的帕金森病病人身上时，治疗会变得更加困难。这时候，我们该联络精神科医生，并分辨病人得的是广泛性焦虑症还是焦虑综合征。第一线药物有五羟色胺再摄取抑制剂 (serotonin reuptake inhibitors)，五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) 和三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants)。至于广泛性焦虑症或更严重的焦虑症状，我们一般会给予丁螺环酮 (buspirone) 甚至一种苯二氮 (benzodiazepine) 类的药物。然而，当使用苯二氮 (benzodiazepine) 类的药物时 (例如，地西洋 (diazepam)、氯硝西洋 (clonazepam)、阿普唑仑加丁螺环酮 (Xanax))，我们该特别小心，因为这些药物可加大跌倒的机会。其他有效的治疗包括心理辅导、认知行为治疗以及气功和太极等 [19]。

未经治理的情绪障碍在帕金森病中的严峻现实

当 Laura Marsh，一个在贝勒大学 (Baylor University) 工作的精神科医生，在约翰·霍金斯大学 (John Hopkins University) 工作时，她做了一项非常重要的美国国立卫生研究院 (NIH) 的研究。劳拉走进社区去研究帕金森病的抑郁症、焦虑症和其他精神疾病。她惊讶地发现，大部分帕金森病患者都患有潜在的情绪障碍，而我们需要诊断和治疗这些问题 [55, 56, 57, 58]。此外，黎明鲍尔斯 (Dawn Bowers) 和她的研究团队最近在佛罗里达大学的研究显示，更多帕金森病病人患有冷漠症 (apathy)，甚至多过患抑郁症 [59]。所以，我们对冷漠症也应该加以治疗。这些发现无疑会使更多患者迈向更快乐和有意义的生活。

秘诀 4：积极治疗抑郁症和焦虑症

* * *

第 5 章：健康睡眠是必要的

“我们不仅需要说服 40%的人，更要说服所有人，好的睡眠质量与运动及营养对身体健康都是同样重要的。”

Robert Schriener（医学硕士）。

在过去十年间，尽管我们知道睡眠障碍在帕金森病病人常见并且可以治愈，但是却经常忽略这一点。事实上，过往我们过分着重帕金森病的运动性症状，例如震颤、僵硬、迟缓、走路问题等。这令很多医生忽视了病人的睡眠问题。缺乏睡眠会使患者第二天容易疲倦、心情烦躁不安以及抑郁。

究竟睡眠障碍在帕金森病患者身上有多常见呢？研究显示，三分之二以上的帕金森病患者有睡眠障碍。睡眠障碍包括白天过度嗜睡、失眠、夜间运动症状和与睡眠相关的呼吸紊乱甚至窒息等等[19, 60, 61, 62, 63]。

患者和家人应该了解可能引起失眠的原因。脑细胞退化或损伤可导致睡眠障碍。此外，帕金森病症状也可在晚上出现，而且震颤、僵硬和迟缓可能影响睡眠质量。再者，大家必须记住帕金森病和非帕金森病的药物都可能引起睡眠障碍。

治疗帕金森病患者的睡眠问题有几个重要的原则。首先，最重要的原则是确立诊断。睡眠障碍疗法的选择往往是根据病因而决定的。单靠安眠药并不能解决所有睡眠问题。很多时候，影响睡眠的原因是很复杂的，甚至会出现混乱，使医生难以确诊。例如，抑郁和清晨早醒可能会出现于其他睡眠障碍中。第二个原则是要在适当的时候进行夜间睡眠监测。简单的视像录影检查常常可解答神秘的睡眠问题，并找出相关的运动或呼吸问题。不幸的是，一般神经内科医生或家庭医生通常都只是加大安眠药的剂量，而不是去确立一个正确的诊断。

最后的原则是要全面检查药物名单。无论药物与帕金森病是否有关，我们都应仔细研究。尽管多巴胺受体激动剂（dopamine agonist）可以改善帕金森病病人的睡眠问题，但是在某些情况下，多巴胺（levodopa）也可以引致疲劳和睡觉问题。事实上，当多巴胺剂量因帕金森病症状恶化而增加时，疲劳和嗜睡有时就会出现。有一次，Ramón Rodríguez，一名现为佛罗里达大学研究人员的前同事，为我的病人减少药物剂量。结果，他解决了病人严重的疲劳症状，而我也永远不会忘记这个重要的经验。

总的来说，你应该与你的医生讨论睡眠的五个主要问题。

1. 失眠：难以入睡或每次只能睡几个小时。

2. 白天过度嗜睡 (excessive daytime sleepiness, EDS): 日间睡觉, 睡眠发作, 疲劳 (提防药物的副作用成为此问题的成因, 特别是多巴胺受体激动剂和止痛药)。
3. 周期性肢体运动 (periodic limb movements): 睡觉时下肢慢而有节奏的运动 (通常由视像录影的睡眠检查确诊); 不宁腿综合征 (restless legs): 因为患者有一种内在不安的感觉而需要移动腿部去减少不适的感觉。
4. 快速眼动睡眠行为障碍 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD): 正常情况下, 在睡眠发梦的时候人体的所有肌肉都十分平静。然而, 当病人得了这种疾病时, 他可能有会发恶梦, 甚至把梦境所见的都表演出来, 以致造成自我伤害或伤害到身边的伴侣。最常见的治疗是一种苯二氮卓类药物, 例如氯硝西洋。
5. 睡眠有关的呼吸障碍: 最常见的是睡眠窒息。这时候, 患者可能没有意识到他们的呼吸暂停。这可能会导致夜间睡觉的时候不时发生“觉醒”的情况, 以致令睡眠质量恶化。

其中一个令人心碎的典型故事来自患者的配偶。通常, 配偶描述他的帕金森病伴侣不仅会把梦境所见的做出来, 而且大部分人会“在梦中与坏人打斗”, 结果伤害了枕边人。最终, 夫妇只好分床而眠, 导致婚姻出现裂痕。这正是快速眼动睡眠行为障碍 (RBD) 的写照。只需要开低剂量的苯二氮卓类药物, 例如氯硝西洋, 劳拉西洋, 地西洋等, 就能解决这个问题。

另一个令人伤心的故事是来自一个因为超过十年的疲累而变得残疾的帕金森病患者。通过一项简单的夜间睡眠监测, 这些病人被诊断出睡眠窒息。在睡眠窒息的病人中, 患者会不自觉地停止呼吸, 有时甚至一小时会发生一百次或以上。这导致病人不能在整个晚上连续睡觉, 以致在日间异常疲倦。一个持续气道正压 (continuous positive airway pressure, CPAP) 的呼吸机器可以解决这个问题, 亦可消除白天疲劳的症状 [19, 60, 61, 62, 63]。

抑郁症和睡眠卫生

另外, 您应该评估病人是否有抑郁症、焦虑症或其他精神病, 以及是否需要治疗, 因为这些精神病可能对睡眠有恶性的影响。许多人不知道情绪和睡眠之间有密切关系, 而 Laura Marsh 在她的美国国立卫生研究院 (NIH) 研究中发现, 它们之间有密切的关系。早醒也许是未经治疗的抑郁症的其中一个病征, 你应当谨记晚上服用额外的左旋多巴 (levodopa) 改善帕金森病症状, 也可以提高睡眠质量。

睡眠卫生是指那些可能影响睡眠的行为和环境因素的诊断和治疗。以下是多年来帮助了不少帕金森病患者的心得。

- 每晚争取七小时或以上的睡眠
- 意识到睡觉九个小时以上可导致白天过度嗜睡
- 上床前数小时内避免饮酒
- 在晚餐后和上床前减少咖啡因 (咖啡、茶、苏打, 巧克力) 的摄入
- 创造黑暗和舒适的睡觉环境

- 在睡眠空间除去电视和电子媒体设备
- 每日做运动，但不在晚餐之后

第 5 个秘诀：健康的睡眠是必要的

* * *

第 6 章-帕金森病中的成瘾

“人应该提防三件事：避免严重上瘾，避免不能自拔的债务，避免在准备安定下来前成家立室。”

-- James Taylor

随着多巴胺的面世，不少医学专家和病人相信用来医治帕金森病的灵丹妙药出现了。以前，患者会变得像僵硬的雕像，并且需要入院治疗。服用多巴胺药片以后，他们可以自由走动，而且帕金森病症状都消失了。然而，科学家很快便发现，多巴胺药片仅能缓解症状，而不能阻止病情的进展。此外，在接受多巴胺治疗数年后，大多数患者会出现并发症，如开关现象或不自主动作。

左旋多巴治疗和上瘾般的行为症状

Andre Barbeau 在 70 年代早期至中期发表了一系列有关左旋多巴治疗的好处与并发症的学术文章。他观察到，有患者在服用多巴胺治疗后会产生不常见的副作用。他指出，超过一半病人服用高剂量的多巴胺（每天 4 至 6 克）后会出现躁狂或夸大的表现。他还表示少数病人会变得性欲亢进、性格障碍以及在作重大决策时判断失误 [64, 65, 66, 67, 68]。

反复进行机械性动作的强迫性行为 “Punding”

Joe Friedman 和他的同事在布朗大学 (Brown University) 发现服用左旋多巴的病人会反复进行机械性动作 “Punding” [69, 70]。反复进行机械性动作的强迫性行为

“Punding” 是由 G. Rylander 于 1972 年首先在服用过量安非他明的患者身上发现的。而实际上，这现象却在 Joseph Heller 的名为《第二十二条军规》(Catch 22) 的第二次世界大战小说中最先出现 [71]。

这本小说十分有名。Joseph Heller 在《第二十二条军规》里说到，在面对真实和迫在眉睫的危险时，保障自身的安全是理性的表现。奥尔 Orr 是故事中的其中一个主角。他是一名机师，当时神志很失常，可能会影响飞行。那时，他必须做的事就是提出要求。然而，一旦他提出要求，他便不再是疯子，必须继续执行飞行任务。如果奥尔继续执行飞行任务，他便是疯子；但是假若他停止飞行，那就表示他神志完全正常；要是他神志正常，那么他就必须去执行飞行任务。假如他执行飞行任务，他便是疯子，所以就不必

去飞行；但是如果他不想去飞行，那么他就不是疯子，于是便不得不去飞行。《第二十二条军规》这一条道理实在是再简单不过。约塞连 Yossarian 深受感动，于是肃然地吹了声口哨 [72]。

-- Joseph Heller, 《第二十二条军规》(Catch-22)

现在，牛津英语词典把“Catch-22”解释为“在某种情况下，一个要求依赖另一个要求，而后者却又反过来受制于第一个要求。”

《第二十二条军规》是关于第二次世界大战一名叫做 John Yossarian 的飞行员。活在第二十二条军规下，这名飞行员努力地在战争中求生。在小说第 3 章，“哈弗迈耶” (“Havermayer”)，Yossarian 刚从医院回来。他发现投弹手同伴——奥尔 Orr，有不寻常的行为。

在 Yossarian 回来那天，奥尔 Orr 在反复修补汽油进炉子的接口。其实，他在 Yossarian 前往医院时已经开始修补。进入帐篷时，尽管 Yossarian 一眼就已经看到，他依然小心翼翼地问：“你在做什么？”奥尔 Orr 说：“这里有一个渗漏位，我正在尝试图修补它。”

“奥尔 Orr 蹲在帐篷的地板上。他不停地工作，先分开接驳口，然后仔细摆放，计算，并研究所有细小的配件，就好像从来没有见过类似的东西一样。接着，他重新安装整个小装置。在整个过程中，他非常耐心地重复操作，既没有疲劳的迹象，也没有打算完成的意思 [72]。”

这种反复进行机械性动作的强迫性行为被称作“Punding”，而这现象多发生在服用多巴胺受体激动剂或左旋多巴的患者身上。这种行为是一个对重复操作技术或机械设备的强烈迷恋，包括不断处理、检查和排序常见的物件，不断梳洗修饰，异常重复地写作和甚至不为社会认可的过度舞蹈动作等等 [69, 70, 71]。

我曾见过不同的帕金森病患者做各式各样的不寻常的重复活动，包括装配和拆除手表、钓鱼、绘画、收发电子邮件、撕开杂志内页等等。如果试图停止患者的这些刻板行为，往往会遇到阻力，会使患者变得烦躁不安，发生情绪上的变化。在许多情况下，为了不停止该重复性行为，患者甚至会选择撒尿在自己身上而不去洗手间。事实上，有些照顾者宁可患者继续不断重复动作，因为这样患者通常会感到比较安全、专注和有满足感。

反复进行机械性动作的强迫性行为“Punding”首先由 Rylander et al. 于 1972 年在医学文献中发表。不过，Joseph Heller 却早在 50 年代初期就写出了小说《第二十二条军规》，小说在 1961 年出版，足足比 Rylander 早十一年描述了这种现象。在海勒 Heller 的小说中，这种反复进行机械性动作的行为是由于患者被意大利妓女的细鞋跟打伤头部而造成的。而对于帕金森病，这行为则是因为多巴胺替代疗法或多巴胺受体激动剂所造成的 [71]。

所有帕金森病病人或照顾者都应该在多巴胺治疗过程中出现任何不寻常行为的时候提醒他或她的医生。不寻常的行为，如反复进行机械性动作的强迫性行为“Punding”，可以通过简单调整药物疗程，或通过添加其他药物，如喹硫平(quetiapine)、氯氮平(clozapine)，甚至其他情绪稳定剂来改善病情 [19]。

多巴胺失调综合征

多巴胺失调综合征是一个在使用多巴胺替代疗法（例如，息宁 Sinemet 或美多芭 Madopar）后可能出现的罕见现象。Andrew Lees 和他来自伦敦皇后广场医院（Queen's Square Hospital）的同事把这称为享乐主义稳态失调综合征（hedonistic homeostatic dysregulation syndrome）[73]。这些症状只出现在百分之一至三的使用多巴胺替代疗法的病人身上，而最初此问题只集中在服用息宁 Sinemet(欧洲)和美多芭 Madopar 的病人身上。它被认为是上瘾般的综合征，因为无论如何，患者都会不惜一切去渴求并大量服用多巴胺药物。由于这些药物被认为可刺激大脑的奖励中心，所以这可能是一个令医生难以解决的原因。治疗方法包括调整药物，认知行为治疗和心理辅导治疗。另外，对于反复进行机械性动作的强迫性行为“Punding”，喹硫平、氯氮平或情绪稳定剂都可帮助病人恢复正常的生活。

息宁 Sinemet®与美多芭 Madopar®没有毒性

当多巴胺受体激动剂在 90 年代被引进市场，它只被视为一种辅助多巴胺药物（例如，左旋多巴）的治疗。当时有专家推测这些药物可能会延缓病情恶化的进展，且其并发症会比左旋多巴少。很多原来对左旋多巴的指控，来自于那些一直在寻找可取代左旋多巴作为帕金森病的主要药物治疗的药厂。尽管多巴胺受体激动剂有更多副作用，且左旋多巴是一种医治帕金森病非常有效的药物，抗左旋多巴运动的影响已经在世界各地出现。

其实，许多帕金森病患者和家人对息宁 Sinemet 和/或美多芭 Madopar 可能会加速病情进展的虚惊和恐慌是不必要的。许多神经内科医生常常不必要地限制药物剂量和药物间隔时间。这些想法只是基于几乎不存在的主观证据。帕金森病的病人和家属该知道多巴胺替代疗法，如息宁 sinemet 与美多芭 madopar，仍是现有最有效和最重要的治疗方法。

多巴胺替代疗法是没有毒性的，而且并不会加速病情恶化。Laura Parkkinen 和她来自伦敦皇后广场医院(Queen's Square Hospital)的同事检查了 96 个帕金森病患者尸体的大脑病理组织，并把这些组织与临床资料（包括使用左旋多巴的治疗）结合起来。结果，研究显示人类长期使用左旋多巴并不会加速帕金森病的进展。

在随后的讨论中，该领域著名的神经内科专家指出对这一问题仍然有挥之不去的担忧。目前为止，我们还未能确定左旋多巴对多巴胺神经元是否有毒性和加速退化过程的影响。支持这一指控的科学依据包括左旋多巴会进行自动氧化过程(auto-oxidation)，形成活性氧(reactive oxygen species)以及毒原纤维(toxic protofibrils)。此外，其他证据来自一个把左旋多巴混合于脑细胞并放置在培养器皿的实验。在器皿中的左旋多巴对同在培养器皿内的脑细胞有毒性。不过，这项研究并不能证明这药物对治疗帕金森病患者的神经有毒性 [74, 75]。

现在，许多国家发表了不少研究，提供了不同级别的证据。最近，纽约哥伦比亚大学 (Columbia University) 的 Stanley Fahn 发表了一份很出色的名为 ELLDOPA 的研究。Stanley 是现代运动障碍神经病学的创始人之一。他推断左旋多巴对患者非常有帮助，且它可能对病程有正面的影响 [76]。现在，Rob de Bie 在荷兰正在进行一个后续研究，而这个研究可能会提供更多的证据来证明左旋多巴治疗的好处。

美国国家帕金森基金会 (National Parkinson Foundation) 有一项超过 6000 名帕金森病患者参与的质量改进计划研究 (Quality Improvement Initiative study)，又被称为帕金森成果项目 (Parkinson Outcome Project)，根据这一研究，息宁 Sinemet 是最常处方的药物 [77]。直至目前为止，这是一项最大型且历时最长的帕金森病研究。在这项研究中，专家医生表示他们使用处方左旋多巴比其他药物 (包括多巴胺受体激动剂) 更多。而随着病情的进展，他们使用左旋多巴的时间也会相应增加。因此，当医生提及左旋多巴治疗的时候，患者应谨记这些信息。

除此以外，息宁 Sinemet 与美多芭 Madopar 应该被视为安全和有效的治疗帕金森病的药物。药物的剂量和分隔时间应该由有经验的神经内科医生调整，从而针对不同的症状量身定制疗程，以达到利益最大化。当大家在谈论左旋多巴的毒性以及加速疾病恶化的潜在可能性的时候，病人和家属应该保持中立的立场并专心治疗。医生与病人之间的宝贵关系不应浪费在这些指控身上，而医生也不应过份限制药物的剂量，尤其是在那些有可治疗症状的病人身上。如果希望改变现行的临床治疗方案，那些批评息宁 Sinemet 和美多芭 Madopar 治疗的专家就需要找出更有力的临床数据。同时，我们需要与病人分享支持左旋多巴治疗既没有毒性、也不会加速病情恶化的证据 [19]。

多巴胺受体激动剂和近期出现的严重上瘾类的行为

此外，我们应理解服用多巴胺受体激动剂可能会出现严重的风险，而在服用此类药物的患者中，接近六分之一有严重的并发症 [78, 79, 80, 81, 82]。医生、病人和家属应在试用多巴胺受体激动剂前了解药物潜在的风险。虽然多巴胺受体激动剂对大部分帕金森病患者有正面的影响，但是当强迫、冲动等问题出现时，就如多伦多西区医院 (Toronto Western Hospital) 的 Tony Lang 所提出的一样，这药物能够触发可能伤害家庭的行为。如今，Tony 是世界上在帕金森病研究领域的最顶尖的专家之一，而他说的话是非常有份量的。倘若病人和家属都知道多巴胺受体激动剂的风险的话，当遇到问题的时候，他们就可以尽快更换或停止此药物。

因使用多巴胺受体激动剂而引起的冲动控制障碍 (impulse control disorders) 已经成为在临床医学治疗以及与多宗集体法律诉讼有关的重要问题。Dan Weintraub，一个来自费城的宾夕法尼亚大学 (University of Pennsylvania) 的医学博士，研究了来自美国和加拿大共 46 个不同运动障碍中心的 3, 090 名正在接受治疗的帕金森病人。Dan 和他的同事发表了震撼性的研究报告。其中，13.6% 患者有冲动控制问题，包括 5% 病态赌博的病人，3.5% 强迫性行为的病人，5.7% 有强迫性购买欲的病人，4.3% 暴饮暴食障碍的病人。另外，3.9% 患者有两个或以上的问题。最重要的是，相对于那些

没有服食多巴胺受体激动剂的病人，在服用这种药物的病人身上，这种冲动控制障碍比较常见(17.1%: 6.9%) [81]。

其后，相关研究描述了使用多巴胺受体激动剂后的病人出现这些行为的风险因素。Dan 表示，年轻、未婚、吸烟以及有赌博问题的家族病史都是使用多巴胺受体激动剂前需要考虑的重要事项[81, 82]。

在 2007 年，Hubert Fernández (现为克利夫兰诊所 Cleveland Clinic 的运动障碍主管) 和我一同教了一个名叫 Mike Shapiro 的医科学生。虽然 Mike 后来转到精神科，但是他发表了一篇重要的论文——《与帕金森症病态赌徒有关的四大因素：焦虑，愤怒，年龄和激动剂》。这些因素包括使用多巴胺受体激动剂、年龄（年轻）、焦虑和愤怒 [83]。遗憾的是，我们忽略了第五个因素，即由过度饮酒或滥用毒品的病史而引起的冲动控制障碍。后来，英国剑桥大学 (Cambridge University) 的精神科医生 Valerie Voon 发现了此因素 [78, 79]。故此，医生和帕金森病患者都应在使用多巴胺受体激动剂前了解使用这种药物可能造成冲动控制障碍的危险因素，而这点是非常重要的。

此外，近年多巴胺受体激动剂越来越多用于治疗其他疾病，例如不宁腿症候群 (restless legs syndrome)，垂体泌乳素腺瘤 (prolactinoma) 和纤维肌痛 (fibromyalgia)。目前，有证据显示，这些药物亦可能在这些非帕金森病病人身上引起冲动控制障碍。

在 2011 年，我们一位来自泰国的研究员 Natlada Limotai，写了一篇关于多巴胺失调、反复进行机械性动作的强迫性行为 “punding”、冲动控制障碍以及多巴胺受体激动剂戒断综合征 (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) 的重要文章 [84]。我们的临床医学团队开始越来越关注帕金森病的上瘾类行为。每年，在美国国家帕金森基金会 (NPF)，我们收到越来越多的来自病人和家人的来信。他们在信中描述多巴胺受体激动剂对日常生活造成极大的影响。而我在佛罗里达大学的门诊也曾见过同样的问题。婚姻破裂、性欲亢进、暴饮暴食、强迫性使用互联网和强迫性网络色情都增加上瘾机会。然而，与此同时，有些神经内科医生和家庭医生不相信帕金森病患者会有严重上瘾的可能性。我们非常努力地反复检查，积累了长达 9 年的经验，并发表了一篇文章供社会大众和医学界参考。由于我们希望打破帕金森病不会上瘾的谣言，我们特地把这篇学术文章称为“帕金森病上瘾般的症状：一个研究中心的 9 年经验”。

Natlada 翻阅了超过 1,000 个病人病历，并发现 8% 服食多巴胺受体激动剂的患者在减药的时候出现多巴胺受体激动剂戒断综合征 (dopamine agonists withdrawal syndrome, DAWS)。这种病症与吸食鸦片和可卡因的瘾君子所出现的综合征相似 [84]。多巴胺受体激动剂戒断综合征 (DAWS) 这名称最初是由在纽约康奈尔大学 (Cornell University) 接受运动障碍专科培训的 Melissa Nirenberg 所提出的。Melissa 只是靠聆听病人的故事而知道类似戒毒的症状，从而发现戒断综合征的存在的 [85]。这是一个敏锐而重要的观察。

Natlada 在文章中提出，大约有 1% 病人有多巴胺失调综合征，而这病症是与左旋多巴或多巴胺受体激动剂上瘾有关的。然而，根据她的报告，最常见的行为问题却是发病率 9% 的冲动控制障碍 (ICD)。不过，实际数字似乎被低估了。最近的研究报道，冲动控制障碍的发病率大约为 14%。我们觉得发病率被低估可能是因为最初的 9 年的研究期间，大家对这种情况缺乏认识。所以，我们可能错过了对这个病症的诊断。有趣的是，反复进行机械性动作的强迫性行为“punding”这一现象出现在冲动控制障碍和多巴胺失调的病人身上 [84]。总而言之，就像 Dan Weintraub, Valerie Loon, Tony Lang 和许多权威专家一样，我们断定帕金森病患者使用多巴胺治疗和其成瘾的行为问题有极大的关系。

治疗

减少或停用多巴胺受体激动剂，以及加入其他药物，是成瘾行为问题的主要治疗方法。尽管心理辅导和认知行为疗法治疗一度被认为是一个可行的疗法，可是它们还没有被仔细研究。有些研究团队甚至建议可使用外科手术——脑深部电刺激术。因为如果采取脑深部电刺激术后，病人将能够减低多巴胺能药物的剂量，从而医治上瘾般的症状。

最近，一名医科生，Sarah Moum，仔细翻阅了我们所有接受脑深部电刺激术病人的医疗记录。她发现病人在手术后，包括任何大脑靶点（丘脑底核 subthalamic nucleus 或苍白球 globus pallidus）的单侧和双侧的刺激术，多巴胺失调的诊断并没有转变。在 7 个有冲动控制障碍的患者中，有 2 位患者在术后冲动症状得到改善。但是，同时也有 17 位患者在手术后得了冲动控制障碍，以及 2 位患者出现了多巴胺失调的问题。我们吸取到的教训是，进行脑深部电刺激术前应该首先处理冲动控制障碍和多巴胺失调症候群，并讲明白此手术不仅不是此问题的最佳治疗方法，而且有可能令问题恶化 [86]。Paul Krack 所领导的法国格勒诺布尔研究团队最近提出了一种可在冲动控制障碍病人身上较安全地使用脑深部电刺激术的方法 [87]。

第 6 个秘诀：成瘾的症状可能在帕金森病中出现

* * *

第 7 章：运动能提高大脑功能

“运动缺乏会破坏每一个人的良好状态，而有系统的运动训练能够挽救和保护这些人的良好状态。”

—— 柏拉图, Plato

很多年前，在充足的、有针对性的治疗帕金森病的药物出现之前，有些医生会建议病人多多运动。在左旋多巴时代前，一些住在医院的帕金森病人会被要求在巡房时替医生

推巡房车或替医院职员折叠毛巾。早期有关特定任务的运动训练对改善帕金森病病人的临床症状令大家相信运动是有益的。多年来，我常告诉病人运动就好比“药物”，而且每天做伸展运动和例行运动训练都会有明显的好处。此外，我注意到在复诊一小时前进行过运动的患者多显得更聪明和更乐观。尽管我个人相信帕金森病患者应多做运动，但是直至目前为止，我们仍缺乏有力的科学理据。

运动的重要性

来自匹兹堡大学 (University of Pittsburgh) 的 Michael Zigmond 博士和一名著名的神经科学家针对运动能否保护神经，甚至防止帕金森病恶化做了研究。Mike 善于团结此领域的临床医生和研究人员以促进此领域的研究，并参与了许多早期的实验。他的团队研究运动在 6-hydroxydopamine 帕金森病动物模型的作用。当 Mike 强迫动物做运动时，他观察到运动会降低它们出现帕金森病症状的可能性。Mike 推测，运动会增加大脑中被称为营养因子 (trophic factors) 的化学物质，而这些营养因子可防止脑细胞死亡 [88, 89]。

Beth Fisher, Giselle Petzinger 和来自洛杉矶南加州大学 (University of Southern California) 的研究人员把帕金森病的运动研究由动物模型扩展到人类研究。他们在运动医学与康复科学杂志 (Archives of Physical Medicine and Rehabilitation) 发表了一篇学术文章，其中提供了密集式运动训练对帕金森病患者的功能影响的初步数据。他们也希望确定病人表现的改善与正向的大脑生理变化是否有关。结果显示，帕金森病的运动性症状 (以统一帕金森病评定量表 Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS 来评估) 有一定的改善，而密集式的运动训练对病人最有益。这些研究结果证实了运动特别是密集式运动带来的好处。这项研究，以及其他最近发表的研究改变了临床治疗方案，因为现在大多数的运动障碍专家会告诉患者要每天运动 [90, 91]。

此外，我们需要大型研究来证实运动能否减少跌倒。幸运的是，目前有许多研究已接近尾声。这包括了 Daniel Corcos, Christopher Hass 和 David Vaillancourt 的阻力训练对帕金森病影响的研究。此外，还有几篇已发表的研究报告，其中包括在新英格兰医学杂志 (New England Journal of Medicine) 中介绍太极作为平衡治疗的研究 [92, 93]。

最近，Anke Snijders 和 Bastiaan Bloem 在新英格兰医学杂志 (New England Journal of Medicine) 发表了一篇关于帕金森病患者的简短报告。这份报告还附上了一位晚期帕金森病患者的严重走路问题和步态冻结症状的录影带。虽然这个帕金森病病人已患病多年，但是他依然能够每天骑自行车超过 6 英里。所以，Bloem 感到“非常有趣” [94, 95]。

多年来，我在治疗帕金森病患者时学会了一件事，就是对帕金森病病人所说的话抱以信任。Bloem 和他的同事的确做出了正确的决定，并跟进和证实故事的来龙去脉。事实上，他们的简短报告是根据来自乔治亚理工大学 (Georgia Institute of Technology) 和后来转到克利夫兰诊所 (Cleveland Clinic) 的 Jay Alberts 博士的观察所写的。Jay

表示骑自行车和强制运动对帕金森病有益 [96]。他的结论是和帕金森病人踩双人自行车时坐在后座观察得来的。他举行了一个与帕金森病人共同骑自行车穿过爱荷华州 (Iowa) 的慈善活动。在这项骑自行车的活动后，这些患者的症状有明显的改善。当 Jay 在乔治亚理工大学 (Georgia Institute of Technology) 而我在亚特兰大的埃默里大学 (Emory University) 工作的时候，我们曾用不同的研究草案去共同诊治同一个病人。那时，我的研究草案非常失败。不过，Jay 以横跨爱荷华州 (Iowa) 的骑自行车活动作为基础的研究却成了运动对帕金森病影响研究的一个重要突破。

为什么骑自行车会改善症状呢？为什么 Bloem 的病人可以骑自行车但不能走路呢？这些问题的答案仍是一个谜，但许多专家认为，答案可能藏在大脑内一组非常复杂的相互联系的结构（即基底核）中。这个神经网络结构有助于促进运动、情绪和认知能力。目前，基底核的功能和运作仍然是人类最伟大的奥秘之一。我们相信这些神经网络系统就好比先进的数据处理器，可以调节复杂的大脑功能，并过滤和排列信息。因此，基底核也许能解释造成 Bloem 所描述的能骑自行车但无法走路的现象。

另外，基底核也可能被其他大脑系统绕过，从而帮助病人去骑自行车。基底核疾病（例如，帕金森病或其他运动障碍）可能因为压力和焦虑而恶化（例如，缺乏睡眠或婚姻问题），但是这些症状亦可被情绪、运动、视觉以及许多非药物和非手术的方法（例如太极）改善。我们需要更深入地了解基底核如何运作，并明白运动疗法的疗效 [97]。

在“纽约时报” (New York Times) 一个最近的访问中，Bloem 表示他并不是鼓励所有患者去骑自行车和走在繁忙的道路上。他澄清，患者需要在别人帮助下骑上自行车，且停在交通灯前时有可能出现困难。所以，他们需要在安全区域内骑自行车。他建议患者骑三轮车或使用固定自行车。再者，他还表示某些不能走路的病人，骑自行车不但可以改善他们的症状，而且也可提供一些心血管系统的运动训练。

虽然 Bloem 的观察很有趣，但是我想告诫所有帕金森病患者不要随便尝试。大家要知道 Bloem 来自荷兰，而那里几乎每个人都会终身骑自行车。突如其来的药物失效（即药效已过），平衡问题，以及其他复杂的问题都可能会导致撞车和严重的伤害。因此，在骑自行车前，病人最好先征求医生和物理治疗师的意见。如果你选择骑你的新自行车，你需要一个同伴和一个头盔。

目前，Bloem 和 Martin Munneke 正带领着荷兰的 NPF 卓越中心一起工作。他们把帕金森病网 ParkinsonNet 这一概念引入到运动障碍这个范畴。帕金森病网 ParkinsonNet 的创立宗旨是为帕金森病有关的护理带来翻天覆地的变化。这概念有很大的影响力，并且可以推广到其他地区和国家。这个主意很简单，即通过一个完整的保健网络去为各地的患者提供更方便的帕金森病治疗。Bloem 和 Munneke 进行了一个以社区医院为基础的近 700 名患者的研究。他们把患者随机分配到帕金森病网 ParkinsonNet 或常规治疗，然后在六个月后再跟进患者。作者的既定目标是 (a) 评估帕金森病网 ParkinsonNet 医疗系统执行后所带来的转变；(b) 通过判断患者的健康效益来记录执行帕金森病网 ParkinsonNet 后的结果；以及 (c) 评估这个新组织对社会的影响和成本效益。虽然不同

类别在主要结果 (Specific Index PSI-PD) 上并没有明显的分别, 但是帕金森病网 ParkinsonNet 在减少社会的财政负担的同时, 还能提高整体的医疗质量 [98, 99, 100, 101] 。

物理治疗是治理帕金森病运动症状最受欢迎和采用最广泛的辅助联合治疗。事实上, 最近几年, 针对帕金森病在物理治疗和运动训练的研究数量增加了超过 500%。令人振奋的发现是, 以运动为基础的动物研究中揭示了神经可塑性的转变, 甚至改善病情的可能性。一些临床研究甚至反映出物理治疗可提高活动表现和生活质量。不幸的是, 这些研究结果至今还没有应用于以社区为基础的治疗。因此, 我们需要更多的研究来说服和引导大家如何使运动训练成为一个国际通用的项目。

至今, 世界各地的治疗帕金森病中心都提倡患者多做运动。这些证据似乎暗示运动对帕金森病有益的影响, 但我们还需要更多的研究。在不久的将来, 我们希望这些研究会揭示 1) 哪类运动是有必要的, 2) 应以哪种强度去做运动, 3) 一星期该做多少次运动才能达到最好的效果。尽管许多医生认为鼓励早期的帕金森病病人运动可能会有改善病情、甚至保护神经系统的益处, 但这种想法尚未得到证实。运动除了通常给身体带来的好处, 似乎也有可能带来运动及非运动性的益处。所以, 一个每天运动的计划是合情合理的。然而, 大家要记住, 如果你不出汗的话, 那就不算数啦!

第 7 个秘诀: 运动能提高大脑功能

* * *

第 8 章: 为住院做好准备

“我有一个最喜欢的墓地, 因为那儿十分干净, 而且医生和护士都非常亲切。”
——Jarod Kintz

在几年前, 我们对于病人在医院的负面报告感到十分惊讶。因此, 我们决定利用美国国家帕金森基金会 (National Parkinson Foundation) 的卓越中心国际网络进行调查。我们所发现的是令人吃惊的事实。

帕金森病的住院治疗

我们的团队发表了一系列共三篇学术文章, 目的在于找出并建议改善帕金森病患者的住院治疗。在第一篇文章中, 我们的目的在于回顾和评论过往相关的文献, 并提出住院的帕金森病病人的治疗的不足 [102]。由于很多专家指出帕金森病患者比一般人更常入院, 并需要更长的住院时间, 所以我们对帕金森病的住院治疗这一问题很感兴趣。我们

的工作小组查阅了过去 40 年的文献。大部分文章都表示，运动障碍是造成较高的住院率和并发症的原因 [103, 104]。

除此以外，造成住院的其他原因还包括运动并发症、行动不便、不遵守服药指示、不恰当地使用精神科药物（多巴胺受体阻滞剂）、跌倒、骨折、肺炎以及其他严重的健康问题。对此我们有许多相关发现，而且其中很多问题是可以预防或改善的。药物、剂量和特定的服药时间表都是决定帕金森病病人的住院治疗成败的决定性因素，但是目前为止，大家还不清楚医院员工对这些问题是否有足够的认识。

员工对药物和药物治疗的培训是不足的。再者，很少文献建议及早活动和预防吸入性肺炎的关键性，虽然它们是帕金森病的头号杀手。我们认为有迫切需要去提出教育方案、建议和指引，而这些指引可以拯救生命、节省成本和改善治疗效果。

住院病人的治疗

在第二篇文章中，我们通过美国国家帕金森基金会（NPF）的 54 个卓越中心网络去搜集和探讨目前帕金森病患者住院治疗的做法和意见 [105]。我们要求每一个中心就帕金森病病人的住院治疗完成网上调查。这些中心有世界上最先进的保健设施，而其中 43 个享有极尊贵和难得的“卓越中心”的名誉。许多中心反馈，他们对帕金森病病人的特殊照顾和住院治疗的质量特别关注。最大的问题包括病人能否维持定时服药，以及医院工作人员对可恶化病情的药物缺乏认识。

令人意外的是，现在只有很少的美国国家帕金森基金会（NPF）的卓越中心有政策让医院可以在帕金森病病人入院的时候第一时间通知他们的主诊医生。

可惜，通知病人入院接受治疗的消息往往是由病人或家人直接报告的。大约三分之一的卓越中心表示他们一般是在病人出院后直至正常复诊时才得知病人曾入院的消息。病人很可能在出院数月后才复诊，而大多数卓越中心也缺乏出院快速门诊的服务。预约手术、跌倒、骨折、感染和思绪混乱都是住院的常见原因。

我们得出的结论是，在帕金森病患者被送进医院后，我们需要让一名帕金森病专家或至少神经内科医生对其进行检查。此外，对医院员工和医生进行教育，让他们了解有关帕金森病的并发症和药物治疗也是非常迫切和必要的。而最重要的是，门诊服务也需要改善，以避免不必要的住院治疗。

住院治疗的风险因素

第三篇也是最重要的文章，我们在美国国家帕金森基金会（NPF）的质量改善计划的帕金森病病人中寻找帕金森病患者住院（急诊室（ER）或住院）的风险因素。这个质量改善计划是根据达特茅斯健康中心（Dartmouth Health Outcomes Center）的 Gerry O'Connor 一个类似的方法所构思出来的。当时，Gerry 有一个疯狂但实际的想法。他每年收集所有囊性纤维化（cystic fibrosis）患者的数据，并把这些数据作为每个中心的表现和提升治疗水平的指标。大多数顶尖的科学家都会认为这种方法浪费时间，精力

和金钱，但是这些记录却发挥了很大的作用。根据这些来自全国囊性纤维化患者的数据，我们发现现在一个囊性纤维化患者能多活 10 年（病人死亡的年龄由约 28 岁增长至 38 岁）。

Joyce Oberdorf，美国国家帕金森基金会（NPF）的总裁兼首席执行官，聘请 Gerry O’Connor 与我们的帕金森病专家来复制相类似的计划。Joyce 还聘请了一位来自哈佛大学（Harvard University）和康奈尔大学（Cornell University）的青年数学天才 Peter Schmidt。曾是成功的投资银行家的 Peter 非常渴望能帮助别人。他和来自宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）的 Andy Siderowf，来自多伦多万锦市（Markham, Toronto）的 Mark Guttman 和来自俄勒冈大学（University of Oregon）的 John Nutt 组织了一群医生和科学家进行美国国家帕金森基金会质量改善研究（National Parkinson Foundation Quality Improvement Study） [77] 。

根据最初从研究所得的数据，在 3, 060 名患者中，有 1016（33%）的患者在研究计划第一年需要住院。其中，49% 患者需要在第二年再次住院。而在第一年不用住院的患者在第二年仍有 25% 的住院风险。

这个研究计划的数据是由 Anhar Hassan 分析的。他是我们当年来自澳大利亚的年轻研究人员，现在是在明尼苏达州罗切斯特（Rochester, Minnesota）的马约诊所（Mayo Clinic）工作的医生。令人惊讶的是，他发现了帕金森病患者有很高的住院率（包括急诊室或住院），并且这些住院治疗一般是与重度帕金森病合并慢性疾病（例如高血压、心脏病、胸肺问题）有关。而且，住院治疗的患者需要一个较长的时间去完成站立和行走测试（timed up and go test）（即是，在这测试中，患者要从一张椅子站起来，走 10 米并再返回到椅子上的时间）。住院病人的生活质量相当差，且正如大家所料，这对病人的照顾者也是很大的负担。正如 O’Connor 的关于囊性纤维化（cystic fibrosis）的研究一样，某些中心的表现会比其他中心优秀，令我们想到可能会有更好的方法去提高医疗质量和防止住院治疗。

帕金森病人避免使用的药物

在进进出出医院的时候，去了解帕金森病患者需要避免哪些药物是非常重要的。我的好朋友，来自佛罗里达州（Florida） Ft. Meyers 的一位非常有经验的资深脑神经内科学专家，Ed Steinmetz，向我指出，最近在公共公民通讯（Public Citizen Newsletter）上发表了那些该避免在帕金森病使用的药物列表。这个做法是要列出每一种与帕金森病或类似帕金森病症状有关的药物。不过，这一个简单的“药物列表”可能会错误地断定大多数药物都是对帕金森病有害的，甚至认为任何药物都可导致帕金森病。在一般情况下，此概念是不正确的。尽管这种方法是善意的，它仍需要作很大的修改，因为帕金森病太复杂，所以单靠一个简单的列表是不够的。

众所周知，多巴胺受体阻滞剂可导致帕金森病恶化，但多巴胺替代疗法（左旋多巴 carbidopa / levodopa，息宁 Sinemet，多巴胺受体激动剂 dopamine agonists）却可以改善帕金森病的症状。许多帕金森病患者所面对的其中一个重要问题是精神病（幻觉，错觉和行为改变，如妄想症）。所以，我们该怎样在出现幻觉的时候去使用舒缓精

神病症状的多巴胺受体阻滞剂，而在这时候又如何使用多巴胺替代疗法呢？这些药物的效力会互相抵消吗？

现在，有两种不会抵消多巴胺药物效力的多巴胺受体阻滞剂。它们不会明显恶化帕金森病的症状。一个是喹硫平（Quetiapine; Seroquel），另一种是氯氮平（Clozapine; Clozaril）。氯氮平（Clozapine）是这两种药物中药力较强的，但它需要每周抽血检查一次。其他传统的多巴胺受体阻滞剂，简称为抗精神病药（例如氟哌啶醇 Haldol），会恶化帕金森病的病情。每一个帕金森病患者和医生都应该知道无论是住院或门诊病人，这两种药物是治疗精神病的治疗首选。

患者可能不知道一些常用于头痛或胃肠道动力障碍等疾病的药物也可阻隔多巴胺，从而使帕金森病恶化或导致帕金森病似的症状。这些药物包括丙氯拉嗪（prochlorperazine; Compazine®），异丙嗪（promethazine; Phenergan®），甲氧氯普胺（metoclopramide; Reglan®）。我们要尽量避免使用这些药物。此外，减少多巴胺的药物，例如利血平（reserpine）和丁苯那嗪（tetrabenazine），可能会导致帕金森病恶化，在大多数情况下也应该避免。因此，我们应该用不会使帕金森病症状恶化的药物去代替这些药物，包括医治恶心的昂丹司琼（ondansetron; Zofran®），红霉素（erythromycin）或帮助肠胃蠕动的多潘立酮（domperidone）。美国药房没有供应多潘立酮（domperidone），但是专科药房也可根据特别要求提供此药物。

一般来说，抗抑郁药物、抗焦虑药物、情绪稳定剂、甲状腺替代治疗药物和高血压药物都可安全地使用而不会导致帕金森病恶化。然而，虽然这些药物常出现在那些避免在帕金森病使用的药物列表中，包括 Public Citizen 所提供的列表，可是大家千万不要被误导。虽然这些药物有可能导致帕金森病恶化，但这些现象都是非常罕见的。不过，最大的问题却是药物与药物之间的相互作用。最常遇到的帕金森病药物与常见药物之间的相互作用是混合 MAO-B 抑制剂（司来吉兰 Selegiline / Selegiline hydrochloride dissolvable / Zelapar，雷沙吉兰 Rasagiline / Azilect）和止痛药（如杜冷丁 Meperidine [杜冷丁 Demerol]）。

此外，MAO-A 抑制剂（例如 Pirlindole）不应该与抗抑郁药同时服用。在罕见的情况下，混合抗抑郁药与另一种药物可导致五羟色胺综合征 Serotonin syndrome（心跳加速、震颤、出汗、瞳孔扩张、抽搐和异常活跃的反射动作）。虽然许多药剂师会质疑潜在的相互作用，并拒绝补充药物，但是几乎在所有情况下，MAO-B 抑制剂都可以安全地与抗抑郁药共同使用。

因此，那个关于导致帕金森病恶化药物的列表需要重新评估。基于帕金森病的复杂性，我们也许需要一个更加精密的处理方式。在医生的指导下，这个列表需要考虑到，除了少数药物外，大部分药物都可以安全和有效地使用在帕金森病患者身上。这包括了许多在市面上有售附有“不可用于帕金森病患者”标签的药物 [19]。

提高治疗意识的运动

美国国家帕金森基金会（NPF）采用住院治疗和对帕金森病最差的药物的资料协助住院的帕金森病病人。然而，美国国家帕金森基金遇到的挑战是，病人没办法指望每一家医院和每一位医院的员工都了解面对帕金森病患者时，应该做什么、不应该做什么。当时，大家有一个想法，类似于给即将分娩的孕妇发放的百宝袋。这个百宝袋会有住院时需要的一切东西。

这个百宝袋除了应该包装有足够的药物，还应包括几个关键要素：

1. 医院的行动计划，包括提供如何准备下次复诊的提示
2. 帕金森病的识别手镯
3. 医疗警报卡
4. 现正服用的药物列表
5. 帕金森病的资料简介，以便提供给医院员工，并放置在医疗档案内
6. “我有帕金森病”的提示，以便提醒医院员工
7. 为最优秀的帕金森病医护人员提供的感谢卡

该用具包可以加强帕金森病患者需要准时服药的观念，并提示大家，许多在医院使用的药物会导致帕金森病恶化。

缩短你的住院时间和改善你的病情的秘诀包括：

- 尽量避免在医院出错可拯救生命。
- 你和你的家人应该担任“提倡者”的角色。
- 你和你的家人必须教育所有相关的工作人员和医生。
- 你必须再三强调帕金森病患者需要每次准时服药。
- 你需要知道帕金森病的症状可能因为缺乏睡眠、压力、感染、麻醉或手术而恶化。
- 为意外的入院治疗而准备，因为多数帕金森病患者迟早会需要住院治疗。

第 8 个秘诀：为住院做好准备

* * *

第 9 章-关注帕金森病的新疗法

“Foster 说：医学里是没有科幻性的，因为事实总是胜过任何幻想。”
— Sir Arthur Conan Doyle

在诊室里，病人第一个问题通常是关于他的症状的，但是最后和最关心的问题却是关于日新月异的研究。“医生，究竟目前的研究有什么新动向？”

目前，全球有成千上万的研究人员正在参与帕金森病研究的工作，而他们都是令人鼓舞的新力量。在过去的二十年里，我们比 1817 年发表第一篇描述帕金森病的文章和引入多巴胺替代疗法的时候有更深入的认识和了解。现在，我们明白，帕金森病不单是一种疾病，而是一个包含着相近病征，例如震颤、步履蹒跚、字体细小等的症候群。这些症状通常出现在一大群向医生求诊和治疗的病人中。这个症候群是非常复杂的，且有很多不同的成因。

研究的首要重点是要更好地明白和分辨帕金森病的不同原因。其中重要的工作是要分析细胞水平(即基础科学)、组织(即病理学、蛋白质和它们如何被处理)、大脑环路(即生理学)以及脱氧核糖核酸 DNA(即遗传学)的变化。每一个领域的变化都会对解答帕金森病之谜起到重要的作用。

一旦我们更好地了解了引发帕金森病的原因，我们就可以发现潜在的治疗目标，从而找出有效的治疗方法。治疗可能是针对失常的细胞或细胞组、基因、蛋白质或蛋白质累积物，甚至可考虑重整整个神经环路。我们所提供的每一种治疗方案，都应该有针对造成帕金森病及其症状的直接病因的治疗。

我们常常对帕金森病患者有一种误解，认为舒缓症状的治疗、改善病情的疗法以及治愈疾病的疗法都是一样的。不过，由于每一种疗法都有根本的分别，所以它们理应有别。每种舒缓症状的治疗都针对不同的症状(例如多巴胺替代疗法或脑深部电刺激手术用以治疗震颤、僵硬或缓慢)。而改善病情的疗法则旨在减慢帕金森病恶化的速度。相反，治本的疗法才能治愈疾病。目前，我们有许多药物和手术用于舒缓症状，但是却并没有改善病情和根治疾病的疗法 [19]。这引申出一个问题——究竟怎样做才能根治帕金森病呢？

遗传方式

自从 James Watson 和 Francis Crick 在 1953 年发现了脱氧核糖核酸 DNA 的双螺旋结构后，我们在这领域已经迈进了一大步。遗传学和基因测试已被广泛应用，而且大家都争相寻找导致帕金森病的可能的基因。我们已经证实，5%至 10%的帕金森病病人会有突变的脱氧核糖核酸 DNA。在大多数情况下，这些遗传密码的改变可以通过简单的血液测试来证实。现在，我们已在帕金森病病人身上发现了一些异常的脱氧核糖核酸排列。不过，在不久的将来，大家可能会发现更多的基因突变。遗传学为我们提供了解释帕金森病成因的重要线索。

例如，一个代表蛋白质 α -synuclein (SNCA) 的基因突变可导致一种特定的帕金森病。这一观察证明了遗传学的重要性，且其影响远远超出了遗传性的帕金森病。大家已经观察到所有帕金森病患者的大脑都积聚了这种蛋白质，因此，若我们能够追溯一个单一的基因缺陷，将会是一项关键性的发现。此外，其他如 PARKIN, LRRK2 和 PINK1 的基因都已被联系至帕金森病的发展上，且这些基因被科学家视为可能致病的原因并成为新药的靶点。

Sergey Brin, 互联网龙头公司谷歌 Google®的创始人之一, 大大改变了帕金森病遗传学的世界。现在, 你可能会问一个年轻的电脑程序员如何为这些病人改变整个神经遗传学和基因测试呢?这其实是一个很个人的故事。在访问马里兰大学(University of Maryland)后, Brin 发现他的母亲 Eugenia 得了帕金森病。接着, Brin 进行了基因测试, 在自己的血液检测中发现了一种被称为 LRRK2 突变的基因遗传密码。目前, LRRK2 是最常见的遗传性帕金森病的基因。在基因测试后, Brin 有一句名言, 认为他自己的基因遗传密码和计算机代码之间没有差别。如果密码有瑕疵, 我们需要修正它。后来, Brin 和他的妻子开了一家名为“23 and Me”的公司。虽然这家公司提供了大规模的帕金森病基因测试, 但是它却没有遗传咨询的服务。遗传咨询的服务通常是由训练有素的专业人员为患者和家人解释基因突变带给他们的影响。不过, 如果你早知你注定会患上这灾难性的疾病, 你会否过一种不同的生活呢?

“23 and Me”公司缺少遗传咨询服务掀起了全球性的争议。遗传咨询服务的迫切需要可以从一个有关另一神经系统疾病——亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 的故事中充分体现出来, 故事发生在一对名为 Wexlers 的姐妹们身上。Wexlers 的父亲被诊断出有亨廷顿氏病 (Huntington Disease), 他连同伍迪格思 Woody Guthrie 的家庭, 开始在 1960 年代后期筹集研究资金。慢慢地, 这项运动促使成立了遗传性疾病基金会 (Hereditary Disease Foundation)。通过 Wexler 的资金和世界各地科学家的努力, 亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 的基因最终在 1984 年被麻省总医院 (Massachusetts General Hospital) 的研究人员 James Gusella 所发现。

至于亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 的遗传学, 如果你的父母一方有这个病, 你将会有一半机会患上此疾病。这些统计数据反映了常染色体显性遗传 (autosomal dominant inheritance) 的遗传方式。对于常染色体显性遗传性的疾病, 你只需一条异常基因的一个复制副本就会得到该种疾病。由于 Wexlers 姐妹得病的风险很高, 而该基因又已经被发现, 所以这两姐妹需要决定是否接受基因测试。

大多数人认为当大家可得到基因测试的时候, 所有人都会选择进行测试。然而, 事实上, 一旦病人和家属坐下来与遗传辅导员讨论和明白了基因报告对他们的影响, 大约一半患者会决定不进行测试。那么, 究竟这对姐妹作了怎样的决定呢?来自美国加州大学 (University of California) 的历史学家, Alice, 进行了测试, 并发现她的亨廷顿基因呈现阴性反应。至于另一位姐妹 Nancy, 亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 的研究员, 却尚未进行测试。具有讽刺意味的是, Nancy 是美国和委内瑞拉马拉开波 (Maracaibo, Venezuela) 的参与亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 的基因发现和研究的团队的重要一员。Nancy 花了她生命最后 30 年的时光到世界上有最多亨廷顿氏病 (Huntington Disease) 患者的马拉开波 (Maracaibo) 进行研究 [106]。而陪她和麻省总医院 (Massachusetts General Hospital) 的神经内科主管 Anne Young 去出诊拜访是我职业生涯当中一次惊险刺激的经历。

现在出现了两类根治帕金森病“治疗方案”的研究方向。谷歌所采用的做法一直专注于遗传学数量和数据主导的方法。而 Brin 和他的团队却相信, 假如他们能收集到足够的脱氧核糖核酸和有关帕金森病患者的资料, 问题和解决方案就自然会出现。

这种想法与传统科学化的帕金森病研究方法形成了鲜明的对比。科学方法需要我们提出重要的研究问题，并把它做成可测试的假设，测试这个假说，并继续提出更多的问题和假设。科学方法的优点是它比较直接和集中。只有时间会告诉我们哪种方法会较适合研究帕金森病，而我认为这两种做法都可能会对塑造新的研究视野产生重要的影响。

随着越来越多的帕金森病患者及家人接受基因测试，这技术必须继续作进一步的改善。一个非常有趣的进展是，XPrize 基金会耗资 10 亿美元设立了“Archin X”奖。这个奖项意在奖励首先发明出可在十天乃至更短的时间内排列 100 个人类基因组的设备的团队。直至今日，这奖金仍然无人认领。然而，全基因组测序依然是可行的，而成本和技术亦正不断改良。现在，富裕的病人可以付上金钱以得到一份完整的基因遗传密码的副本。因此，对于应否为帕金森症病人进行基因测试，你在讨论伦理的元素时必须考虑你是否希望为所有已知的疾病去筛选自己的脱氧核糖核酸。

这个故事当中有一点迂回曲折。不过，如果你只有一条异常基因并不意味着你会一定会得病。现代遗传学领域比 50 年代 Gregor Mendel 在为碗豆杂交和混种时复杂得多。一个人可以有一条异常基因，但是却没有发病。这个惊人的现象表示具有基因缺陷的风险其实是可变、并少于 100% 的。遗传学的未来将需要包括那些可以把你的脱氧核糖核酸信息关闭的潜在环境因素。来自美国加州大学的 Judith Stern 说过：“基因装子弹入枪，而环境则扣动扳机。”现在，在帕金森病的研究领域中，大家正争相寻找可以打开和关闭脱氧核糖核酸密码的环境因素。

现在，让我们假设我们希望治愈的是最常见的遗传性帕金森病，亮氨酸富集重复激酶 2 型突变 (LRRK2, leucine rich repeat kinase type 2 mutation)。这个基因编码一种称为 dardarin 的蛋白质。Dardarin 在巴斯克文中的意思是震颤，但讽刺的是并非所有 LRRK2 帕金森病患者都有震颤的症状。具有 LRRK2 基因突变的人患上帕金森病和克罗恩病 (Crohn's disease, 一种肠道疾病) 的风险增加。LRRK2 的基因突变被认为可导致身体的细胞功能丧失，最终令细胞死亡。因此，任何治疗方法都应该在于阻止细胞死亡。

这里有几个可有望在大脑中停止 LRRK2 相关细胞死亡的方法。这些方法包括直接的基因治疗 (例如，注入健康的 LRRK2 细胞)，依靠药物或营养因子去针对 LRRK2 和它的蛋白质产品，或者针对 LRRK2 的一些下游效应，以防止脑细胞的死亡。由于 LRRK2 是一条“丧失功能”的基因，相对于另一种帕金森病基因 PARKIN 基因突变，一种可在人体细胞内“增进功能”的基因，一些研究人员认为 LRRK2 基因突变将更适合进行基因治疗。

基因装入枪膛，而环境则扣动扳机

每天，农药，橙剂 (Agent Orange) 和其他可导致帕金森病的潜在环境危机因素正不断登上报章。帕金森病患者和家属可能会面对化学品影响此疾病的令人担忧的新闻头条，但是大部份人可能永远都不会接触这些化学品。

来自桑尼维尔帕金森研究所 (Sunnyvale Parkinson's Institute) 的 Samuel Goldman 和 Carly Tanner 博士利用第二次世界大战退伍军人去作双胞胎研究。通过利用双胞胎 (当中, 一半患者是同卵双胞胎), 研究人员限制了遗传对帕金森病的潜在影响。每对双胞胎要有一个人被诊断出帕金森病, 然后须仔细抽出其职业和兴趣的资料。在大多数情况下, 病人的第一手资料都会附上由配偶和兄弟姐妹提供的第二手资料。职业卫生员会帮助确定曝露于工作环境的危险因素。一个职业卫生员是可以独立判断工作场所的环境风险是否会构成危机或风险的专业人士。卫生员和研究人员一同检查了 6 种溶液, 并确定了只有三氯乙烯 (Trichloroethylene, TCE) 会使得男性患上帕金森病的风险增加 6.1 倍。此外, 当男性接触三氯乙烯 (TCE) 或另一种名为四氯乙烯 (tetrachloroethylene, PERC) 的化学品时, 他们得到帕金森病的风险会增至 8.9 倍。

有趣的是, 一些一直被认为可导致帕金森病的化学品, 包括正己烷 (n-hexane), 二甲苯 (xylene) 和甲苯 (toluene), 都没有增加患上帕金森病的风险。所有环境因素的研究都要小心分析。因为这些以人口为基础的研究都有可能出现错误, 所以病人和家属应该阅读多个有相同主题的研究报告 [107, 108, 109]。

每一个患者或家人都应该问一个重要问题: 哪些工作可能使病人曝露于三氯乙烯中? 以下是一个可能令人接触到三氯乙烯的商品列表:

- 油污去除剂
- 打字机修正液
- 油漆和脱漆剂
- 地毯清洁剂和除污剂
- 黏合剂
- 电脑零件清洁剂
- 不含咖啡因的咖啡
- 干洗
- 纺织厂
- 在手术室设置的麻醉药

以下是与接触三氯乙烯相关的高风险行业列表:

- 电工
- 干洗店员工
- 工业机械人员和维修人员
- 医护人员

病人和家属应该明白, 短期急性和长期慢性的三氯乙烯 TCE 接触是有分别的。急性的高剂量接触似乎可以抑制中枢神经系统, 以导致呼吸困难、心律不齐、休克昏迷以及其他问题。急性的三氯乙烯接触也可刺激皮肤。不过, 当我们讨论三氯乙烯接触和帕金森病时, 我们指的是长期慢性接触。慢性接触可以引起步态不稳、头晕、头痛、记忆力衰退

以及许多其他症状。目前，Samuel Goldman 的研究提出，慢性的三氯乙烯接触可能会增加患上帕金森病的风险。

另外，患者和家属也应该知道帕金森病的风险因素不仅只在于接触三氯乙烯 TCE，而且还包括许多环境因素。杜克大学 (Duke University) 的 Dana Hancock 和她的团队最近发现，即使对那些没有家族病史的病人来说，杀虫剂和除草剂，特别是有机氯 (organochlorines) 和有机磷 (organophosphorus) 化合物，也可能增加患上帕金森病的风险。因此，农药和环境风险因素已经成为患上帕金森病的重要考虑因素 [110, 111]。病人、家属和医生都应该知道这些化学品的存在，并评估长期接触它们的风险 [19]。

其中一个最重要的研究领域是基因和环境之间的相互作用。一些研究人员把这领域称为表观遗传学 (epigenetics)。现在，大家越来越清楚只凭一条基因突变并不代表你会患上疾病。同样地，只凭接触一个环境危险因素也不能代表你会得帕金森病。大多数科学家认为这与二次打击假设 (two-hit hypothesis) 可能有关。换句话说，它可能需要一个以上的因素去促使帕金森病发生。因此，基因可能装子弹入枪，而环境或其他未知因素则可扣动扳机。

干细胞方法

在过去一年中，一个科学的突破性发展就是让科学家们能够把皮肤细胞重新排列成被称为多能干细胞 (pluripotent stem cells)。多能干细胞是指一旦细胞形成后，它们就能够在体内发展成多种不同类型的细胞。究竟科学家怎样利用这一卓越的成就呢？在他们的实验室里，科学家诱导为遗传图谱编码的转录因子 (transcription factors) 的表达。通过诱导这些因子，他们可以产生诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells) 或 iPS 干细胞。

在早期的实验中，科学家使用一系列的化学品，Oct4、Sox2、Klf4 和 Myc 去诱导成纤维细胞 (fibroblasts) 或皮肤细胞来变成稳定和自我更新的细胞。值得注意的是，这些细胞与胚胎干细胞非常相似。由于现在极少使用人类胚胎，把皮肤细胞演变成干细胞的这一技术结束了利用人类胚胎作干细胞研究的争论。

现在，把干细胞重新排列已经应用于不同的细胞类型，远远超出了皮肤细胞的范围。几个较新的技术已经被用于重新排列各种人体组织的细胞。这些方法包括核移植 (nuclear transfer)，细胞融合 (cell fusion)，细胞培养的移植 (explantation of cells in culture)，以及与数个因子、化学品和细胞的转导 (transduction of cells with several well-defined factors and chemicals)。尽管精确针对细胞重新排列的分子基础理论仍未确定，但是重要的是，科学家们可从很多不同的来源来重复产生干细胞，而且他们还可以把这些干细胞重新编程成多种细胞类型。

iPS 干细胞为全球的帕金森病患者及家人带来治愈疾病的可能性和希望。真的有可能通过细胞重新排列技术来制造量身订造的细胞，并把它们用于治疗神经系统疾病吗？最近

的老鼠和灵长类动物的研究显示这些细胞可以被制造和移植，并且改善帕金森病的症状。那么，为什么我们暂时还未能使用干细胞的治疗方法呢？

要想为采用 iPS 干细胞的治疗方法做好准备，我们必须跨越重要的障碍。首先，这些干细胞必须非常纯净，而且没有可形成肿瘤的未分化细胞(undifferentiated cells)。而最重要的挑战将会是发展适当的技术以便精确地把 iPS 干细胞输送到患者身上，以及把这些细胞植入到复杂的帕金森病电路中。科学家们现在开始认识到基底核(basal ganglia)的运动性和非运动性线路是非常复杂的。因此，单单简单地把细胞移植到一个或多个点并不足以提供根治的方法。

然而，这里有几个即时和直接把 iPS 干细胞应用在帕金森病的研究。这技术也许可直接应用于药物筛选和制造疾病模型这两种用途上。改善 iPS 细胞作为高通量药物筛选的技术，将有助于我们找出治疗帕金森病症状药物的化合物。

针对性的病毒疗法

帕金森病患者一个常见的问题是“什么是基因治疗？”。基因治疗是将遗传物质（脱氧核糖核酸，DNA）传入至帕金森病患者的细胞和组织中。最简单的形式就是用新的副本更换基因组有缺陷的部分。而基因治疗演变故事当中最有趣的部分是利用病毒作为载体去把遗传资料带到大脑内。使用时，病毒因为失效所以能够安全地应用。它们可以附在遗传物质或神经营养因子(neurotrophins)上。神经营养因子(neurotrophins)是一种可以令脑细胞生存、发展和正常运作的蛋白质。

目前已经有 3 个有关主要基因或神经营养因子治疗在帕金森病人身上试验的研究。第一个研究的目的是传递氨基酸脱羧酶(amino acid decarboxylase)，而且是由 Avigen 公司所赞助的。氨基酸脱羧酶(amino acid decarboxylase)，一种大脑酶，能提高多巴胺替代疗法例如左旋多巴(Sinemet 或 Madopar)的疗效。这种疗法旨在改善运动症状，减低药物剂量和减少副作用。在第一项研究中，病人有一些轻微的改善，但是治疗效果却低于预期。不过，这疗法至少被证明是安全的 [112]。

第二个主要研究则传送一种被称为“neurturin”的蛋白质，而这种蛋白质可以修复和拯救大脑的多巴胺细胞 [113]。Ceregene 公司为研究提供了 neurturin。Neurturin 是属于胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的同一类蛋白质家族。不过，最近由 Amgen 公司赞助另一项试验研究结果却令人失望，这项研究主要是针对治疗帕金森病的胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 这种基因疗法望。尽管 Neurturin 试验研究，像 GDNF 试验一样，都没有正面的结果，可是研究人员现正再次进行研究，因为他们相信他们没有把神经营养因子放入正确的地方。

最后一项基因治疗研究是针对一种叫做谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)的酶，而这项研究是由 Neurologix 公司赞助的。Michael Kaplitt, Matt During 和康奈尔大学(Cornell University)的团队在 2007 年的《柳叶刀》“Lancet”医学杂志发表了一篇《用于帕金森病的依附在腺相关病毒(Adeno-associated virus, AAV)

上的谷氨酸脱羧酶 GAD 基因治疗的安全性和耐受性：一个开放标签，第 1 期临床试验》的文章。

丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 是一个大脑结构。它能把一种名为谷氨酸 (glutamate) 的化学物质传送到另一个被称为苍白球 (globus pallidus) 的大脑结构。许多治疗方案都集中在控制或调节丘脑底核 STN 这一区域的输出信号上面。其中一个做法就是把电极插入大脑内，并引入电流以改变从丘脑底核 STN 发出的电波模式，这就是脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS)。Kaplitt 和他的同事发展了一种创新的疗法。他们利用基因治疗把丘脑底核从有激动作用改变成有抑制作用的神经核团。

他们的建议和推断是非常聪明的。他们证实了附在腺相关病毒 (AAV) 上的谷氨酸脱羧酶 (GAD) 基因转移到帕金森病患者的丘脑底核 (STN) 的安全性、耐受性和初步成效。最初的研究只有 11 个病人，而这些病人的特性和进行脑深部电刺激术的病人相似 (70 岁以下，有与药物有关的开关波动现象，没有严重的认知功能障碍)。最重要的研究结果是基因疗法并没有不良反应。虽然患者在运动功能评分有显著的改善，但是效果却不是十分明显。

基因疗法对运动功能改善和脑深层电刺激术的效果相似，不过它需要较长的时间去跟进。许多专家认为基因治疗要超过脑深部电刺激术的疗效将会是一个极大的挑战，因为目前为止，脑深部电刺激术为同类的病人提供了极好的疗效。初步的分析结果表明，基因疗法和脑深部电刺激术的效果差不多。它主要改善运动性症状，而不是非运动性或左旋多巴有抗药性的症状 (抑郁、睡眠、步态、平衡、沟通等)。没有人知道改变神经核团的激动性功能为抑制性功能是否会影响学习，而这是一个需要密切跟进的要点 [114, 115, 116]。

Kaplitt 的研究中最重要的发现是基因治疗可成功地用于帕金森病病人身上，而这一疗法的成功将有望打开未来的基因疗法和组合疗法 (即基因治疗 + 干细胞，基因治疗 + 药物治疗，基因治疗 + 脑深部电刺激术) 之门。

这三个已发表的基因治疗和神经营养因子的病毒治疗都是对付帕金森病的严重症状的聪明方法。然而，究竟基因治疗如何才能提供治疗呢？最后，我们需要更深入地了解适用于这种疗法的病人类型和疗法目标。我们需要一个如果修改便可阻止帕金森病病情恶化的目标。而且，我们也须尽早为病人提供基因治疗和神经营养因子治疗，从而令疗效有显著的分别。

小干扰核糖核酸 (small interfering ribonucleic acid, siRNA) 的方法
小干扰核糖核酸 (small interfering ribonucleic acid, siRNA) 是一类能够干扰或促进一条特定基因的表达的双链核糖核酸 RNA 分子。干扰技术也可以用来确定个别基因的功能，以及发展新药的目标。你体内的遗传密码是由四种核苷酸 nucleotide (构成脱氧核糖核酸 DNA 和核糖核酸 RNA 的分子) 组成的：腺嘌呤 (adenine)，鸟嘌呤 (guanine)，胞嘧啶 (cytosine) 和胸腺嘧啶 (thymine)。这四条核苷酸被仔细排序，并

转录成核糖核酸 RNA。接着，核糖核酸 RNA 会被翻译，并制成体内的蛋白质。siRNA 技术是被设计成一种使用双链核糖核酸来改变脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 的表达的方法。

小干扰核糖核酸 siRNA 这技术是率先由伦敦 David Baulcombe 专门研究植物基因拼接实验室所描述的。那时候，Baulcombe 还不知道这种技术的重要性。后来，Thomas Tuschl 把这种技术引入到哺乳类动物身上，并在自然 “Nature” 杂志上发表了一篇论文。随后，因为这篇论文的缘故，一种有希望的新疗法出现了。现在，大家对这种技术可应用于多种疾病抱有很大的期望。最近，大家正在尝试用小干扰核糖核酸 siRNA 去治疗黄斑病变 (macular degeneration)，埃博拉病毒 (Ebola virus) 和其他疾病。然而，迄今为止，我们还没有证明这技术在人类身上是非常有效的。此外，小干扰核糖核酸 siRNA 意外地引起的问题，比如免疫反应 (例如你的身体攻击自己)，也已经出现。有趣的是，在黄斑病变中，小干扰核糖核酸 siRNA 被用以拮抗对血管生长很重要的基因。研究人员发现小干扰核糖核酸 siRNA 有效，不是因为它对基因的直接影响，而是因为人体的免疫反应。未来的试验研究将需要考虑这个因素。

在埃博拉病毒 (Ebola virus) 中，初步的调查结果似乎是更加引人注目和富有希望得。来自波士顿大学 (Boston University) 的研究人员相信，他们已经懂得利用小干扰核糖核酸 siRNA 技术作为这种毁灭性病毒的第一个疗法。灵长类动物的初步试验研究充满希望，而研究小干扰核糖核酸 siRNA 怎样应用于下一次爆发埃博拉病毒 (Ebola virus) 疫情将会非常有趣 [117, 118, 119]。

事实证明把小干扰核糖核酸 siRNA 技术转化并用于治疗帕金森病是有挑战性的。当小干扰核糖核酸 siRNA 被用作针对可导致 alpha-synuclein 蛋白过度表达的基因时，它并没有像预期那样有强大而正面的效果。小干扰核糖核酸 siRNA 技术在以下数个决定性的范筹困扰帕金森病的研究人员。这几个范筹包括提供小干扰核糖核酸 siRNA 基因治疗的最佳方式，疗法应该针对哪一个目标，以及存在哪些由于影响靶点范围以外所引起的意想不到的副作用。(如果小干扰核糖核酸 siRNA 治疗不在目标范围内，这可能会对其他细胞和组织引起非预期的后果。) 如果研究人员能够设计出更好的方法来利用小干扰核糖核酸 siRNA 治疗，这将会是一种非常有效的舒缓症状治疗，甚至是根治某些遗传性的帕金森病的方式。

光遗传学 (Optogenetic) 方法

我们这一代中最著名的科学家之一，Francis Crick，描述了被称为脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 的双螺旋结构。(他和他的同事 James Watson 在 1953 年发表了这一个发现。) 在 70 年代，Crick 在科学美国人杂志 (Scientific American) 上提出了一份关于未来发现的愿望清单，其中包括利用光来控制人类的细胞。一直以来，光学和光疗法都被认为是“疯狂和牵强”的。不过，最近在 21 世纪初的发现已经大大改变了这个观点。多亏了一群聪明的科学家的努力，一个叫做光遗传学的新领域已经诞生。在过去的一年中，它已经发展成为帕金森病和科学界中最重要研究领域之一。

光遗传学究竟是什么呢?“光”是指把光放入大脑内活化神经通道和酶，以致最终改变脑细胞发射的信息。这技术是相当专门的，并且有可能添加或删除来自大脑细胞的电波发放模式。此外，操纵脑细胞电波信息可以精确到毫秒。而光纤的光源可以安装在颅骨上，或放置大脑的深处。

光遗传学中的遗传学部分可利用简单的病毒载体系统给大脑提供基因。这些传送基因最重要的结构是视蛋白 (opsin)，一个可以被光开启的结构。而对这一技术的应用最广为人知的视蛋白是通道视紫质 - 2 (channelrhodopsin-2)。视蛋白是科学家从以海藻为基础的系统中所取得的。只要把光线照到插入的基因(视蛋白)，科学家们就能够探测大脑的内部信息(细胞发射电波)。这项技术容许研究人员跨过以往经典的基因动物处理手法和模型，并且从他们的实验中获得更大的特殊性。

Alexxai Kravitz 和他来自斯坦福大学提出光遗传学的团队在自然医学 Nature Medicine 杂志发表了一篇关于帕金森病的重要文章 [120]。研究人员证明光遗传学可以令帕金森病的动物模型恶化或改善。他们进行了一个简单的实验。在实验中，他们操纵可能影响帕金森病发病的基底核的直接和间接途径。

作者报告：“光学遗传会透过病毒在老鼠体内表达通道视紫质 - 2 (channelrhodopsin-2) 来控制中型多棘投射神经元 (medium spiny projection neurons) 的直接和间接途径。激发中型多棘投射神经元的间接途径可引起帕金森病的状态，即增加‘步态冻结’、动作迟缓和起步困难。至于刺激中型多棘投射神经元的直接途径则可减少‘步态冻结’和增加运动。”

在这篇自然医学 Nature Medicine 杂志的文章刊登前的一个月，维克弗斯特大学 (Wake Forest University) 的 Bass 和他的团队描述了用光遗传学来控制多巴胺的释放的方法 [121]。随着这些学术文章的发表，大家开始重视帕金森病的研究工作。

因此，以光学和遗传学启动大脑线路就好像把科幻小说中的梦想变成了现实一样。这项技术很有可能会在未来十年内加以改善，而且它有极大的潜质为帕金森病的致病原因和过程寻找重要的线索。光遗传学也可以带来新疗法的可能性。这技术可为这个常见而严重的疾病带来曙光，但是这技术能否结合干细胞或其他疗法以根治这一疾病仍是未知之数。在不久的将来，我们将有可能见到通道视紫质 - 2 (channelrhodopsin-2) 植入帕金森病患者大脑中的特定细胞，从而成为非常有效的舒缓症状治疗方案。此外，光遗传学的创办人，Karl Deisseroth，有一天甚至可能获得诺贝尔奖。

针对蛋白和蛋白化解的途径

科学家把导致帕金森病的途径统称为脑神经退化性的连锁反应 (neurodegenerative cascade)。简单来说，为了完成每天的工作，大脑必须处理各种蛋白质。在退化性连锁反应中，蛋白质先被一种叫做泛素 (ubiquitin) 的物质标记，然后传送到被称为大脑垃圾消除装置的蛋白酶体 (proteasomes)。在这个过程中，蛋白质可能会错误折迭、聚集或堆积起来。一些权威的研究人员认为一个潜在的治疗策略是简单地针对脑神经退化性

的连锁反应，并在蛋白质错误折叠和聚集前改变这些连锁反应。目前，科学家正发展几种化合物和基因治疗方法以解决这个问题。

一个内容丰富的药物筛选方法

了解帕金森病细胞和遗传学基础的进展让高剂量的药物筛选成为现实。而这个技术的原理却是出奇地简单。首先，研究人员识别一个特定的细胞、蛋白质、基因或有兴趣的元素。接着，会使用一块微量滴定板。这些板有成千上万叫做“井”的小孔，而这些小孔可以由帕金森病研究人员选择的元素所注满。然后，机器人可以将各种有潜质的药物或治疗制品放置在各孔里。许多药物已经被美国食品和药物管理局 FDA 批准应用于其他用途，因此可以立即被患者使用。研究人员会从这些小孔去寻找正面的反应或预期正面反应的组合。这样，利用现代自动化系统的高剂量药物筛选便可令寻找治疗帕金森病的药物更快捷和更有效率。

然而，这种方法也有它的局限。首先，仅仅找到正面的研究结果并不表示它会转化为一种安全有效的帕金森病的治疗方法。第二，要在临床试验中测试每一种帕金森病药物需要成千上万的病人和几十亿美元。最后，每个正面的研究结果可能只针对某几种特定的遗传性或其他帕金森病，而且这些药物可能并不适用于所有具有帕金森病症状的病人。高剂量药物筛选的一个主要挑战是，要找出一个有效的营运系统，以便与之相关且效果显著的帕金森病药物可以更有效地推向市场。

帕金森病的具有保护神经系统作用的探索性试验

帕金森病的具有保护神经系统作用的探索性试验 (Neuroprotection Exploratory Trials in Parkinson's disease, NET-PD) 是美国国立卫生研究院 (NIH) 多年前引入的，以卓越中心联盟来测试有潜质的帕金森病新疗法的概念。我的同事和好友，Ramon Rodríguez 医学博士，现正在佛罗里达大学引入这概念，而且他也教会我这过程如何运作。NET-PD 这计划旨在评估药物能否减慢病情恶化。迄今为止，这联盟一直努力测试米诺环素 (minocycline)，辅酶 Q10 (Coenzyme Q10)，GPI-1485 和肌酸 (creatine)。这四个化合物都有大量研究去支持这些药物对帕金森病的潜在好处。

直至目前为止，虽然肌酸的研究依然在进行中，而且暂时仍未有定论，但是肌酸仍然是唯一可能改善病情的办法。有一种对这一方法的主要批评认为，疗法的选择只是权威专家的意见且远离事实，然而这些药物都是经过专家达成共识而选定的。这些专家在作出决定时已考虑潜在的风险、好处以及科学数据。这种方法的成本相当昂贵，需要花费数以百万计的美元，可是回报却很低。这领域需要更精细地改善开发帕金森病药物的流程，以致一旦药物到了 NET-PD 或药厂赞助的试验阶段，成功的机会便会大大提高。

帕金森病疫苗

最近，一种帕金森病的新疗法已进入了在病人身上测试的阶段。来自奥地利的药厂 AFFiRiS A.G. 推出了一个为期两年的临床试验，试图以疫苗来阻止帕金森病病情进展。

帕金森病涉及一种与大脑蛋白 alpha -synuclein 沉积有关的脑神经退化过程。随着帕金森症病情的进展，这种蛋白会凝结成块，而且似乎会扩散到整个大脑。不少专家认为，许多在帕金森病患者所见的破坏是因为大脑不能处理和清除这些蛋白沉积而造成的。

其实，支持帕金森病疫苗的想法是很简单的。患者将接受四次注射，希望能够藉此来刺激 alpha - synuclein 蛋白的免疫反应，从而提高抗体数量以攻击和最终清除坏的大脑蛋白。32 个帕金森病人将参加被称为 PD01A 为期两年的安全性和耐受性研究。目前，这项研究正在维也纳进行。它的目的在于阻止帕金森病病情恶化。

不过，大家必须紧记并非所有专家都相信清除这些大脑蛋白质能带来症状的变化和病情的改善。此外，我们须记得，曾经有针对老年痴呆症病人清除 Tau 蛋白的研究，最终却引致严重的安全问题，以及由于有几名使用疫苗的病人得了严重的脑膜炎和脑炎以致令到一个名为 AN1792 的疫苗研究的提早结束。

现在，病人需要知道的是帕金森病疫苗仍然在非常早期的试验性阶段，但是这个想法是新颖而有潜质的。在进行临床阶段的试验前，疫苗需要证明它的安全性、耐受性和疗效。我们希望除去与帕金森病相关的大脑蛋白质能改善病情。除此以外，类似的疗法也正在为其他疾病进行测试，包括老年痴呆症，糖尿病和动脉粥样硬化。

您的诊所可能会提供新药物或疗法

现在有很多有希望的疗法来处理帕金森病的症状。在短短的几年间，令人兴奋的新疗法已经推出并加以完善。这一代的科学家和医生的创造力和才智将会继续使我们走向新的治疗方法。你可能有资格在参与临床试验时接受新疗法。每次复诊时，记得向你的医生查询崭新、令人振奋和有潜力的信息。你应该考虑你是否希望成为参与临床试验的一员，以致能够接受更好的疗法和更有创意的方式来为战胜疾病而奋斗。

第 9 个秘诀：时常关注新疗法

* * *

第 10 章-点燃幸福生活的希望

我很荣幸能与数以万计的帕金森病患者分享。通过与他们之间的相互影响，我的道路变得更加明确。他们的问题都成为了我的问题。我知道我要消除他们的忧虑和多多关心他们，让他们有机会过更丰富和有意义的生活。

帕金森病患者的旅途是充满希望的。我发现这希望最终会为他们带来幸福，而且这希望会令他们继续艰辛的旅途。公众也许会把帕金森病与肌萎缩侧索硬化症或老年痴呆症混

淆，但是我们必须提醒帕金森病患者这几个病是非常不同的。他们可以有会长命百岁和过健康的生活。点燃希望和过幸福生活的重要技巧包括：

- 不要被疾病所困
- 拥有坚强意志的核心价值
- 珍惜家庭和朋友
- 为自己未来的生活建立一个远景，并为这远景而生活
- 与其他帕金森病和慢性疾病患者和家人分享患病历程
- 认识药物、它的服药时间和副作用
- 每天做运动，并且为意外的住院治疗做好准备
- 选择一个善解人意的医生
- 至少每年一次拜访一个跨部门的帕金森病专家团队(物理治疗师、职业治疗师、语言治疗师、临床心理学家、精神科医生，社会工作者)
- 要知道有一天脑深部电刺激手术可能会对你有帮助
- 时常询问新的药物、手术和行为治疗
- 尽量使用缓解症状治疗，以达至最佳的效果；不要为找不到根治的疗法而失望
- 当心那些利用你的希望去骗财的人(谷胱甘肽治疗(glutathione therapy)、螯合疗法(chelation therapy)、干细胞治疗、奇迹的根治方法)
- 不管你的宗教或政治地位，希望仍然是帕金森病病人战胜疾病的最强武器

第 10 个秘诀：点燃希望以得到幸福和有意义的生活

* * *

词汇表（是否保留？）

Benserazide/levodopa (Madopar®): 美多芭；用于欧洲和其他地区的多巴胺替换的形式。

Carbidopa/Levodopa (Sinemet®): 息宁；用于美国和其他地区的多巴胺替换的形式。

Deep Brain Stimulation (DBS): 脑深部电刺激手术

Dopamine agonists(多巴胺受体激动剂): 相对于简单的多巴胺替代疗法（息宁 Sinemet 或美多芭 Madopar），多巴胺受体激动剂能够刺激大脑的多巴胺受体。常见的多巴胺受体激动剂包括普拉克索 Pramipexole（乐伯克 Mirapex），罗匹尼罗 Ropinerole(力必平 Requip)，卡麦角林 Cabergoline。

Dopamine Dysregulation Syndrome (多巴胺失调症候群): 一个与上瘾和过度使用帕金森病药物（包括息宁 Sinemet®或美多芭 Madopar®, 卡麦角林 Cabergoline (Dostinex®)，培高利特 Pergolide (Permax®)，罗替高汀 Rotigotine (纽普洛 Neupro®透皮贴剂)) 的疾病。

Monoamine Oxidase B Inhibitors (单胺氧化酶 B 抑制剂): 是一种治疗帕金森病的药物。这种药物抑制多巴胺的分解。常见的单胺氧化酶 B 抑制剂包括: 司来吉兰 (selegiline, 包括可溶解的 ZelaparZydis®) 与雷沙吉兰 (rasagiline, Azilect®)。使用低剂量的单胺氧化酶 B 抑制剂 MAO-B inhibitors, 即使与其他药物混合, 对帕金森病病人也是相当安全的。然而, 单胺氧化酶 A 抑制剂 Monoamine Oxidase A Inhibitors 却可引起多种药物的相互作用。不过, 单胺氧化酶 A 抑制剂很少应用在帕金森病病人身上。

Impulse Control Disorders (冲动控制障碍): 与多巴胺与多巴胺受体激动剂有关的冲动控制行为 (暴饮暴食、病态赌博、性欲亢进、与其他不适当的行为)。

Lewy Bodies (路易体): alpha synuclein 的蛋白存积物。这些存积物是帕金森病的病理性标志。

Punding: 受害者反复进行机械性动作的强迫性行为。

* * *

翻译版本:

英文 - Michael S. Okun, 医学博士

葡萄牙文 - Mariana Moscovich, 医学博士

西班牙语 - Daniel Martínez-Ramirez, 医学博士

中文 - Zhongxing Peng, 医学博士; Chan Hiu Fai, 医生; 陈玲, 医学博士

日文 - Genko Oyama, 医学博士, 哲学博士

菲律宾文 - Criscley Go, 医学博士

韩文 - Ho-Won Lee, 医学博士

阿拉伯文 - Omar Alsanadi, 医学博士

瑞典文 - Beata Ferencz, 硕士

德文 - Christine Daniels, 医学博士

乌尔都文 - Mustafa Siddiqui, 医学博士

泰文 - Natlada Limotai, 医学博士

印尼马来文 - Frandy Susatia, 医学博士

印地文 (印度) - Shankar Kulkarni, 博士

马拉地文 (印度) - AparnaShukla, 医学博士

泰卢固文 (印度) - Ashok Sriram, 医学博士

泰米尔文 (印度) - Vinata Vedam-Mai, 博士

意大利文 - Marco Sassi, 医学博士

孟加拉文 - Maria Hack

俄罗斯文 - Mindaugas Bazys, 医学博士

荷兰文 - Peggy Spauwen, 获博士学位

波兰文 - Emila Sitek, 医学博士; Jaroslaw Slawek, 医学博士

土耳其文 - Zeynep Tú fekciglu, 医学博士; Hasmet A Hanagasi 医生

* * *

参考资料

1. Wang, S.C., Lu Xun, a Biography 1984: Foreign Languages Press.
2. Steinbeck, J., Travels with Charley in Search of America. Penguin Classic 2012: Penguin.
3. Bhalla, S., Quotes of Gandhi 1995: UBS Publishers Distributors.
4. Dorsey, E.R., et al., Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007. 68(5): p. 384-6.
5. Dungy, T., The Mentor Leader: Secrets to Building People and Teams That Win Consistently 2010: Tyndale Momentum.
6. From James Parkinson to Friedrich Lewy: leaving landmarks for further research journeys. *Funct Neurol*, 2003. 18(2): p. 63-4.
7. Holdorff, B., Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*, 2002. 11(1): p. 19-28.
8. Paterniti, M., Driving Mr. Albert: A Trip Across America with Einstein's Brain 2001: Dial Press.
9. Aberlson, J.N., Simon, M.I., Wetzel R., Amyloid, Proteins, Prions and Other Aggregates. Vol. 309. 1999: Academic Press.
10. Braak, E. and H. Braak, Silver staining method for demonstrating Lewy bodies in Parkinson's disease and argyrophilic oligodendrocytes in multiple system atrophy. *J Neurosci Methods*, 1999. 87(1): p. 111-5.
11. Braak, H. and E. Braak, Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000. 247 Supp 2: p. II3-10.
12. Braak, H., et al., Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm*, 1996. 103(4): p. 445-90.
13. Takahashi, H., [Pathology of neurodegenerative diseases: with special reference to Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2002. 42(11): p.1085-7.
14. Cooper, J.M.J. Woodrow Wilson: A Biography 2011: Vintage First Edition.
15. Carp, L., George Gershwin - illustrious American composer: his fatal glioblastoma. *Am J Surg Pathol*, 1979. 3(5): p. 473-8.
16. Ljunggren, B., The case of George Gershwin. *Neurosurgery*, 1982. 10(6 Pt 1): p. 733-6.
17. Parent, M. and A. Parent, Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci*, 2010. 37(3): p. 313-9.

18. Finger, S., *Origins of Neuroscience: A History into Explanations into Brain Function* 2001: Oxford University Press.
19. Okun, M.S., Fernandez, H.H., *Ask the Doctor About Parkinson's Disease* 2009: Demos Health.
20. Jin, D.Z., N. Fujii, and A.M. Graybiel, Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(45): p. 19156-61.
21. Sacks, O., *Awakenings* 1999: Vintage.
22. Langston, J.W., *The Case of the Frozen Addict* 1996: Vintage.
23. Stegemoller, E.L., T. Simuni, and C. MacKinnon, Effect of movement frequency on repetitive finger movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. 24(8): p. 1162-9.
24. Stegemoller, E.L., T. Simuni, and C.D. Mackinnon, The effects of Parkinson's disease and age on syncopated finger movements. *Brain Res*, 2009. 1290: p. 12-20.
25. Benabid, A.L., [Stimulation therapies for Parkinson's disease: over the past two decades]. *Bull Acad Natl Med*, 2010. 194(7): p. 1273-86.
26. Benabid, A.L., et al., Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*, 1998. 13 Suppl 3: p. 119-25.
27. Benabid, A.L., et al., Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1993. 58: p. 39-44.
28. Benabid, A.L., J.F. Le Bas, and P. Pollak, [Therapeutic and physiopathological contribution of electric stimulation of deep brain structures in Parkinson's disease]. *Bull Acad Natl Med*, 2003. 187(2): p. 305-19; discussion 319-22.
29. Benazzouz, A. and M. Hallett, Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*, 2000. 55(12 Suppl 6): p. S13-6.
30. Lozano, A.M., et al., Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurol*, 2002. 1(4): p. 225-31.
31. Lozano, A.M. and H. Eltahawy, How does DBS work? *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004. 57: p. 733-6.
32. McIntyre, C.C., et al., Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(6): p. 1239-48.
33. McIntyre, C.C., et al., How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol*, 2004. 21(1): p. 40-50.
34. Okun, M.S., Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2012. 367(16): p. 1529-38.

35. Lee, K.H., et al., Emerging techniques for elucidating mechanism of action of deep brain stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011. 2011: p. 677-80.
36. Lee, K.H., et al., High frequency stimulation abolishes thalamic network oscillations: an electrophysiological and computational analysis. *J Neural Eng*, 2011. 8(4): p. 046001.
37. Vedam-Mai, V., et al., Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Mol Psychiatry*, 2012. 17(2): p. 124-31, 115.
38. Steindler, D.A., M.S. Okun, and B. Scheffler, Stem cell pathologies and neurological disease. *Mod Pathol*, 2012. 25(2): p. 157-62.
39. Wang, S., et al., Neurogenic potential of progenitor cells isolated from postmortem human Parkinsonian brains. *Brain Res*, 2012. 1464: p. 61-72.
40. Okun, M.S. and K.D. Foote, Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother*, 2010. 10(12): p. 1847-57.
41. Oyama, G., et al., Selection of deep brain stimulation candidates in private neurology practices: referral may be simpler than a computerized triage system. *Neuromodulation*, 2012. 15(3): p. 246-50; discussion 250.
42. Okun, M.S., et al., Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*, 2004. 63(1): p. 161-3.
43. Alexander, G.E., M.D. Crutcher, and M.R. DeLong, Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 1990. 85: p. 119-46.
44. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 1986. 9: p. 357-81.
45. DeLong, M. and T. Wichmann, Deep brain stimulation for movement and other neurologic disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. 1265: p. 1-8.
46. DeLong, M.R., et al., Role of basal ganglia in limb movements. *Hum Neurobiol*, 1984. 2(4): p. 235-44.
47. DeLong, M.R., et al., Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp*, 1984. 107: p. 64-82.
48. Goetz, C.G., The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011. 1(1): p. a008862.
49. Kempster, P.A., B. Hurwitz, and A.J. Lees, A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 2007. 69(5): p. 482-5.
50. Williams, D.R., James Parkinson's London. *Mov Disord*, 2007. 22(13): p. 1857-9.

51. Aarsland, D., et al., Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*, 2012. 8(1): p. 35-47.
52. Gallagher, D.A. and A. Schrag, Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2012. 46(3): p. 581-9.
53. Tan, L.C., Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18 Suppl 1: p. S74-6.
54. Aarsland, D., L. Marsh, and A. Schrag, Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. 24(15): p. 2175-86.
55. Marsh, L., et al., Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*, 2006. 21(2): p. 148-58.
56. Marsh, L., et al., Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology*, 2004. 63(2): p. 293-300.
57. Pontone, G.M., et al., Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. 24(9): p. 1333-8.
58. Pontone, G.M., et al., Anxiety and self-perceived health status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. 17(4): p. 249-54.
59. Kirsch-Darrow, L., et al., Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 2006. 67(1): p. 33-8.
60. Postuma, R.B., et al., Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012. 27(5): p. 617-26.
61. Postuma, R.B., J.F. Gagnon, and J.Y. Montplaisir, REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 2012. 46(3): p. 553-8.
62. Schulte, E.C. and J. Winkelmann, When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J Neurol*, 2011. 258(Suppl 2): p. S328-35.
63. Suzuki, K., et al., [Sleep disturbances in patients with Parkinson disease]. *Brain Nerve*, 2012. 64(4): p. 342-55.
64. Barbeau, A., H. Mars, and L. Gillo-Joffroy, Adverse clinical side effects of levodopa therapy. *Contemp Neurol Ser*, 1971. 8: p. 203-37.
65. Barbeau, A., et al., Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. *Can Med Assoc J*, 1972. 106(11): p. 1169-74.
66. Barbeau, A., Editorial: Long-term assessment of levodopa therapy in Parkinson's disease. *Can Med Assoc J*, 1975. 112(12): p. 1379-80.
67. Barbeau, A., High-level levodopa therapy in Parkinson's disease: five years later. *Trans Am Neurol Assoc*, 1974. 99: p. 160-3.

68. Barbeau, A., [The use of levodopa in diseases other than Parkinsonism]. *Union Med Can*, 1972. 101(5): p. 849-52.
69. Friedman, J.H., Punding on levodopa. *Biol Psychiatry*, 1994. 36(5): p. 350-1.
70. Fernandez, H.H. and J.H. Friedman, Punding on L-dopa. *Mov Disord*, 1999. 14(5): p. 836-8.
71. Hammond, C. J., H.H. Fernandez, and M.S. Okun, Reflections: neurology and the humanities. A ponder in *Catch-22*. *Neurology*, 2009. 72(6): p. 574-5.
72. Heller, J., *Catch-22* 1961: Simon and Schuster.
73. Giovannoni, G., et al., Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 68(4): p. 423-8.
74. LeWitt, P.A., J. Dubow, and C. Singer, Is levodopa toxic? Insights from a brain bank. *Neurology*, 2011. 77(15): p. 1414-5.
75. Parkkinen, L., et al., Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology*, 2011. 77(15): p. 1420-6.
76. Fahn, S., et al., Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2004. 351(24): p. 2498-508.
77. Okun, M.S., et al., Piloting the NPF data-driven quality improvement initiative. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010. 16(8): p. 517-21.
78. Voon, V. and S.H. Fox, Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2007. 64(8): p. 1089-96.
79. Voon, V., et al., Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol*, 2011. 69(6): p. 986-96.
80. Weintraub, D., Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008. 64 Suppl 2: p. S93-100.
81. Weintraub, D., et al., Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(5): p. 589-95.
82. Weintraub, D., et al., Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006. 63(7): p. 969-73.
83. Shapiro, M.A., et al., The four As associated with pathological Parkinson disease gamblers: anxiety, anger, age, and agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007. 3(1): p. 161-7.
84. Limotai, N., et al., Addiction-like manifestations and Parkinson's disease: a large single center 9-year experience. *Int J Neurosci*, 2012. 122(3): p. 145-53.
85. Rabinak, C.A. and M.J. Nirenberg, Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010. 67(1): p. 58-63.

86. Mowm, S. J., et al., Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One*, 2012. 7(1): p. e29768.
87. Lhommee, E., et al., Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*, 2012. 135(Pt 5): p. 1463-77.
88. Zigmond, M. J., et al., Neurorestoration by physical exercise: moving forward. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18 Suppl 1: p. S147-50.
89. Smith, A. D. and M. J. Zigmond, Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol*, 2003. 184(1): p. 31-9.
90. Petzinger, G. M., et al., Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010. 25 Suppl 1: p. S141-5.
91. Fisher, B., Intervention that challenges the nervous system confronts the challenge of real-world clinical practice. *J Neurol Phys Ther*, 2011. 35(3): p. 148-9.
92. Corcos, D. M., C. L. Comella, and C. G. Goetz, Tai chi for patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2012. 366(18): p. 1737-8; author reply 1738.
93. Hass, C. J., et al., Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease. *Gait Posture*, 2012. 35(4): p. 669-73.
94. Snijders, A. H., et al., Bicycling breaks the ice for freezers of gait. *Mov Disord*, 2011. 26(3): p. 367-71.
95. Snijders, A. H., M. van Kesteren, and B. R. Bloem, Cycling is less affected than walking in freezers of gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(5): p. 575-6.
96. Alberts, J. L., et al., It is not about the bike, it is about the pedaling: forced exercise and Parkinson's disease. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011. 39(4): p. 177-86.
97. Ahlskog, J. E., Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, 2011. 77(3): p. 288-94.
98. Keus, S. H., et al., The ParkinsonNet trial: design and baseline characteristics. *Mov Disord*, 2010. 25(7): p. 830-7.
99. Keus, S. H., et al., Improving community healthcare for patients with Parkinson's disease: the dutch model. *Parkinsons Dis*, 2012. 2012: p. 543426.
100. Munneke, M., et al., Efficacy of community-based physiotherapy networks for patients with Parkinson's disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9(1): p. 46-54.

101. Nijkrake, M.J., et al., The ParkinsonNet concept: development, implementation and initial experience. *Mov Disord*, 2010. 25(7): p. 823-9.
102. Aminoff, M.J., et al., Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. 17(3): p. 139-45.
103. Gerlach, O.H., et al., Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol*, 2012. 12: p. 13.
104. Gerlach, O.H., V.J. Rouvroije, and W.E. Weber, Parkinson's disease and hospitalization: the need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. 17(6): p. 498.
105. Chou, K.L., et al., Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. 17(6): p. 440-5.
106. Wexler, A., *Mapping Fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research 1996*: University of California Press.
107. Tanner, C.M., et al., Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 2011. 119(6): p. 866-72.
108. Goldman, S.M., et al., Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology*, 2005. 65(9): p. 1430-5.
109. Goldman, S.M., et al., Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol*, 2012. 71(6): p. 776-84.
110. Hancock, D.B., et al., Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol*, 2008. 8: p. 6.
111. Dick, F.D., et al., Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*, 2007. 64(10): p. 673-80.
112. Christine, C.W., et al., Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*, 2009. 73(20): p. 1662-9.
113. Marks, W.J., Jr., et al., Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9(12): p. 1164-72.
114. LeWitt, P.A., et al., AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*, 2011. 10(4): p. 309-19.
115. Kaplitt, M.G., et al., Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*, 2007. 369(9579): p. 2097-105.
116. Feigin, A., et al., Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(49): p. 19559-64.

117. Mitka, M., Experimental RNA therapy shows promise against Ebola virus in monkey studies. JAMA, 2010. 304(1): p. 31.
118. Geisbert, T.W., et al., Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. Lancet, 2010. 375(9729): p. 1896-905.
119. Feldmann, H., Are we any closer to combating Ebola infections? Lancet, 2010. 375(9729): p. 1850-2.
120. Kravitz, A.V., et al., Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. Nature, 2010. 466(7306): p. 622-6.
121. Bass, C.E., et al., Optogenetic control of striatal dopamine release in rats. J Neurochem, 2010. 114(5): p. 1344-52.

* * *

作者简介:

医学博士 Michael S. Okun 被公认为是世界上医治帕金森病的权威人物。他出版的著作作为全世界患有这种疾病的病人提供了治疗的方法和福音。目前，他是佛罗里达大学的运动障碍和神经恢复中心的教授和行政主任，亦是佛罗里达大学医学院的神经退化性疾病转化研究中心，麦克奈特大脑研究院和佛罗里达大学医学院的主任。该中心是世上独一无二的，它有超过 45 个来自不同领域的跨学科的科学教研人员。他们都致力于医疗，外展治疗，教育和研究。所有专家都集中在一个地方去为帕金森病患者提供更好的医疗。

Okun 博士一直致力于帕金森病的跨学科医疗概念。自从 2006 年任命于国家帕金森基金会 (NPF) 的全国医疗总监以来，他已经与超过 40 个国际性的 NPF 卓越医疗中心合作，为帕金森病、肌张力障碍 (dystonia)、抽动 - 秽语综合征 (Tourette's syndrome) 和其他运动障碍的患者提供最佳医疗、研究和外展工作的环境。另外，Okun 博士在运动障碍和神经系统恢复中心开辟完全以病人为中心的医护模式。

Okun 博士更荣获从国家帕金森基金会 (National Parkinson Foundation, NPF)，美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH)，帕金森联盟 (the Parkinson Alliance)，以及 Michael J. Fox 帕金森病研究基金会的资助。目前，他主持国家帕金森基金会的国际性“专家咨询”论坛网站。这些论坛免费解答来自世界各大洲（南极洲除外）的问题，且在过去三年间已有超过一万多次的网贴。

Okun 博士穷毕生精力去致力为患有运动障碍的病人发展医护中心。他也做了很多关于非运动性基底核功能的研究，并参加了具前瞻性的有关脑深部电刺激术 (DBS) 对认知能力、行为和情绪的研究。此外，Okun 博士荣获脑神经内科的 Adelaide Lackner Professorship。他已发表了 300 多篇经同行审查的学术文章和论文。他还出版诗集

（临床经验教训，1995年），并曾为超过25个大型医学期刊如JAMA和新英格兰医学杂志等担任审稿人。

除此以外，他曾被邀到世界各地讲解帕金森病和运动障碍。他出版的著作中可以在许多地方找到，也被翻译成多种语言，包括新英格兰医学杂志（New England Journal of Medicine）和国家帕金森基金会（National Parkinson Foundation）的网页和论坛。来自世界各地的来客也为了他治疗帕金森病的方法来到美国佛罗里达州盖恩斯维尔（Gainesville, Florida）。同时，他也是一个备受世界各地欢迎的演讲家。他也写了许多受人欢迎的书籍，包括称为关于帕金森病的“询问专家”书籍，和称为“临床所得的经验”的书籍。

如果你有改进这本书或未来书籍的建议，您可以通过电子邮件联络Okun博士（电子邮件地址：michaelokunmd@gmail.com）。

您也可以在医学博士Okun帕金森症网页找到有用的信息：

<http://www.Parkinsonsecrets.com>

<http://mdc.mbi.ufl.edu/category/treatment/parkinsons-treatment-tips>

<http://www.parkinson.org/Patients/Patients---On-The-Blog.aspx>

###