

出國報告(出國類別：開會)

腦部退化性疾病
(阿茲海默症 & 巴金森氏症等)
的新診斷技巧及治療趨勢

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：許耀東、主治醫師

派赴國家：捷克共和國

報告日期：98年3月25日

出國時間：98年3月9日至3月17日

項次

| | |
|---------|----------|
| 壹、中文摘要 | 第 3 頁 |
| 貳、內文 | |
| 一、 目的 | 第 4 頁 |
| 二、 過程 | 第 5-6 頁 |
| 三、 心得 | 第 7 頁 |
| 四、 建議事項 | 第 8 頁 |
| 叁、附錄 | 第 9-12 頁 |

壹、摘要

本次國際研討會為第九屆腦部退化性疾病大會，其中以「阿茲海默症」及「巴金森氏症」為主的兩大宗疾病之研討會。此次會議輪到捷克共和國的布拉格市主辦。參加的國家達 66 國，共約 2400 位臨床醫師或神經科學研究者與會。本次會議，台灣參與者分佈於七家醫學中心共 17 人。會期共舉行 6 天(3/11-3/15 正式會議，及 3/10 的會前會)，今年的主題環繞在「阿茲海默症」及「巴金森氏症」的致病機轉新觀念、診斷之生物分子記號及腦部影像的新技術發展及治療的新策略等。由於各種診斷方法的進步(如：血液或脊髓液的生物分子記號新發現、應用新發展的細胞分子結合放射物質的影像學檢查、疾病的新基因突變等)，將可提早診斷此類疾病，並同時在動物疾病模式下推展出新的治療策略，甚至有些治療策略已進行到第一或第二期之人體試驗。此次參與會議各研究者的成果，將改變過去的消極刻板觀念，並對臨床醫師、病人及家屬重新燃起對這類疾病之新希望。

貳、內文

一、 目的

參與「第九屆失智症及巴金氏症國際研討會」、交換學習心得、同時接受新知以加強臨床診斷與治療能力、並協助研究計畫之進行。

二、 過程

於3月9日從臺灣桃園國際機場搭國泰航空CX 451 (20:00pm)於當日21:45pm經香港轉機於23:40pm搭德國漢莎航空(LH 731)於3月10日(05:20am)抵達慕尼黑，後再轉機。於3月10日(07:00 am)從慕尼黑搭德國漢莎航空(LH 3268)，於當日08:10am抵達捷克布拉格並住宿於K+K旅館。3月10日下午參與會前學術討論包括Dr. Inestrosa 探討阿茲海默疾病的神經功能在腦中的信息路途的病變，同時Dr. Caricasole 証實DKK1的抑制劑扮演阿茲海默疾病的治療可能性。另外Dr. Octave 更提出治療此病可以從 **amyloid- β** 的生成與代謝過程介入，因此Dr. Hoozemans 以其研究發現增加THOP-1的表現可使 **amyloid- β** 的毒性減低以達成神經細胞保護效果。

3月11日於布拉格國際會議中心，正式辦理報到(見附圖1)，接受大會主席及布拉格市長的歡迎致詞。今天在歡迎會中，為鼓勵年輕醫學研究者的參與，特別頒發這一年來，在此領域研究成就前20名獎金及獎狀，並參加當日研討會及歡迎活動；包括參加不同失智症、巴金森氏症、脊髓肌肉萎縮症、及其他腦部退化性疾病的病因及臨床症候之研究研討會。

3月12日參加失智症、巴金森氏症、脊髓肌肉萎縮症、其他腦部退化性疾病的基因變化及可能藥物治療等研究研討會，各國不同的研究單位先後提出這些退化性疾病新的診斷方式，並從新發現的腦部病理標記(markers)，讓以往在臨床症狀出現才診斷此疾病的觀念，可從具高危險因子的病人，以現知的標記來提早診斷。動物及臨床研究發現提早診斷，並提早給予神經保護劑，發現臨床症狀或病理變化具有相當意義的延長病程惡化，及減低腦部特有細胞的變化或死亡。特別在「阿茲海默症」可用 amyloid beta 蛋白的核子醫學(amyloid beta PET scan)呈相，以提早診斷「阿茲海默症」。

3月13日參加不同退化性疾病的影像學診斷能力及動物模式研究等研討會。尤其「巴金森氏症」的治療策略上，提供很多細胞或基因治療新方針及寶貴意見。經過多年的試驗及技術改善，細胞的種植治療與神經基因治療已有相當成功經驗，可供臨床醫師進行人體試驗。這兩種治療策略同時證明可用在人的大腦架構上，以進行損傷的腦細胞進行修護能力。不過，這兩種接近成功的治療方式已有些國家正進行臨床實驗中，將來將陸續發展成果。目前的新技術都已捨棄過去本院所使用的胎兒腦組織(包含黑質細胞和神經類型的混合物)，作為捐贈細胞。而是選用幹細胞或神經母細胞經刺激成為具體治療細胞已提供新機會。這可以考慮成為將來運至巴金森氏病患的治療好處。

3月14日的研討會，主要以「阿茲海默症」的治療進展，依據新提出的分子病理理論，設計新的治療方針，例如環境因子的誘發理論，包括血壓控制、血脂肪的調解劑、血糖的調整、及腦血管疾病的預防等。各實驗單位都提出有意義的數據証實對「阿茲海默症」具有成效。另外有不同的研究機構，提出各種神經保護劑，如：抗氧化劑(維他命E or B)都顯示腦部退化的標記(markers)都有減少或抑制進行性變化情況。當天也參加討論失智症、巴金森氏

症、其他腦部退化性疾病的智能測定方式及免疫治療的成果分析討論及壁報展示論文等研究研討會。

3月15日參加不同退化性疾病的新治療(發炎抑制劑、及可能機轉的免疫調適劑)的研究成果分析及研討。特別在「阿茲海默症」的疾病進展報告中有很多新的發現和人類的希望。尤其在遺傳學方面-基因轉譯的研究-與正常老化的關係作相對比較的研究；流行病學方面的研究發現很多「阿茲海默症」的危險因子、生活模式、以及是否合併不同慢性病等；臨床不同治療試驗；及生理學的變化等之研究，在此次的研討會中都有相當顯著的發展。這些成果將促進我們更深一層理解此類疾病，進一步導引臨床醫師改進其診斷技術，早期診斷“阿茲海默症”，並早期精確地給予多種具潛能的治療方式。同時可提供照顧者，對付此疾病應採用的心態及建立新希望。

3月16日當日上午至捷克共和國，布拉格市區參觀免受兩次大戰蹂躪的宏偉建築(城堡)及當地的藝術及人文，從他們的民族特性及愛好和平的態度造就了不少有名氣的音樂家及藝術家，短暫的停留後於下午 17:25pm 從捷克布拉格搭德國漢莎航空(LH 3273)，於 18:30 抵達慕尼黑丹轉機；於 21:50pm 從慕尼黑改搭德國漢莎航空(LH 730)於次日 3月17日 15:50pm 至香港轉機改搭國泰 (CX470)於 17:35 起飛返抵臺灣桃園國際機場 (3/17, 19:10)。

三、 心得

會議部份：

- 1、此類會議，早期四年舉辦乙次，後因近十年分子生物學及電腦化的檢查方式的突飛猛進，四年前的國際研討會因發表論文過多改成兩年舉行一次，因此兩年來相關疾病的專家陸續提出多達 1400 篇腦部退化性疾病的論文，其中有多篇論文提出驚人的發現。另外一個值得注意的現象，卓越的研究者趨於年輕化，尤其在科學基礎的研究上，幾乎占參與大會者的半數。而另半數的臨床研究者，則提供非常多的思考方向及治療方針。此次大會主席已提出呼籲及進行討論會期將改成每年舉辦乙次，以適時反應當前知識躍進及鼓勵各研究單位積極開發不同方位的研究，避免臨床研究者採用過時的基礎資料。
- 2、此次各項的基礎或臨床研究成果，將改變臨床醫師對退化性腦部疾病的刻板觀念，並燃起醫師、病人及家屬的新希望。因基礎醫學的新發現與理論，提供臨床醫學研究者應用各種檢查項目(如：臨床觀察、血液 & 脊髓液的堆積物質或酵素記號 ---markers 或基因檢測)以提早診斷「阿茲海默症」及「巴金森氏症」，並提早給予不同對策的治療。無論動物模式或人體試驗數據，都提醒與會的臨床醫師及研究者要有積極作為。期待這類的治療，可使此類患者減少病程的變化及改善生活品質。
- 3、此次會議，雖然與會的台灣成員有 17 位(如附圖 2)，來自台灣各醫學中心的臨床研究者。姑且不與歐美研究者相較，但與亞洲國家，顯然與日本、韓國、新加坡、印度相較仍有相當差距。尤其我國幾乎無基礎醫學研究者參與，將來若要進行更深入的研究或治療觀察，缺乏完整的團隊共同努力，難以有相當程度的研究成果展現，值得醒思。

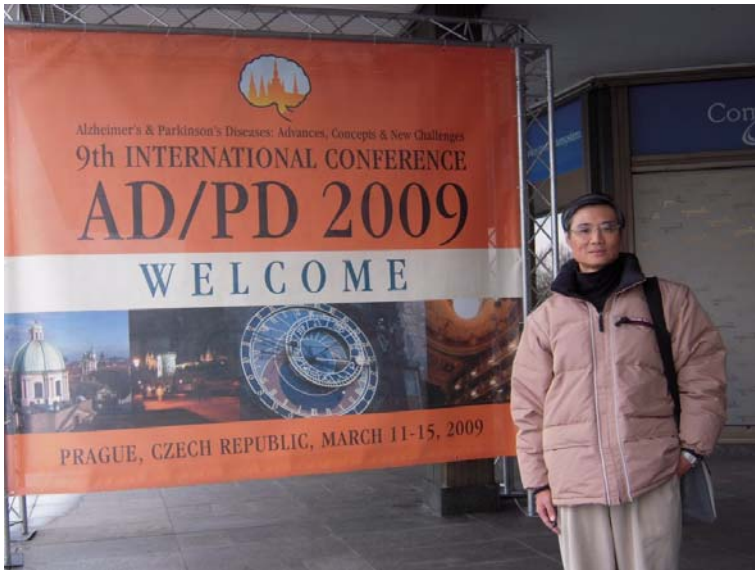
非會議部份：

人文藝術方面，雖然捷克共和國是個工業國，在共產制度下經濟體質仍差，但布拉格市保有悠久、及培育多位世界知名的音樂家及繪畫藝術家的城市，配合其佈滿全城的中世紀、美麗、壯觀的建築物。讓人在視覺及聽覺方面的享受，而調和了多日來的緊湊會程及腦力激盪的疲憊。另外值得一提的經歷；雖然此城市是個觀光聖地，來自不同民族的觀光客及當地人，市政府本著尊重人格及改善交通，於城市各個地鐵、機場或電車站有各種時程的購票機，依個人需求，購買自己所需的票。無論您搭任何車種(除了火車外)，只要第一次刷卡記錄後，依榮譽制度方式，無論您再轉搭任何車種，到您想到達的地點，不再刷卡及驗票，一直用到您自己的時程結束為止。因此我購買一星期的票，只在第一次搭乘時，刷紀錄後，在布拉格這段時間，自由進出及轉搭不同車。這種榮譽制度，對我們來到這城市的新鮮人，映像深刻，與會人士在閒談此制度時，有位來自美國的老朋友，開玩笑式地建議買一張最短時程的票，一樣可過整個星期。玩笑歸玩笑，我們還是尊重自己的人格。由於這個美好的制度，留下個人對全布拉格百姓的敬佩及深刻印象。

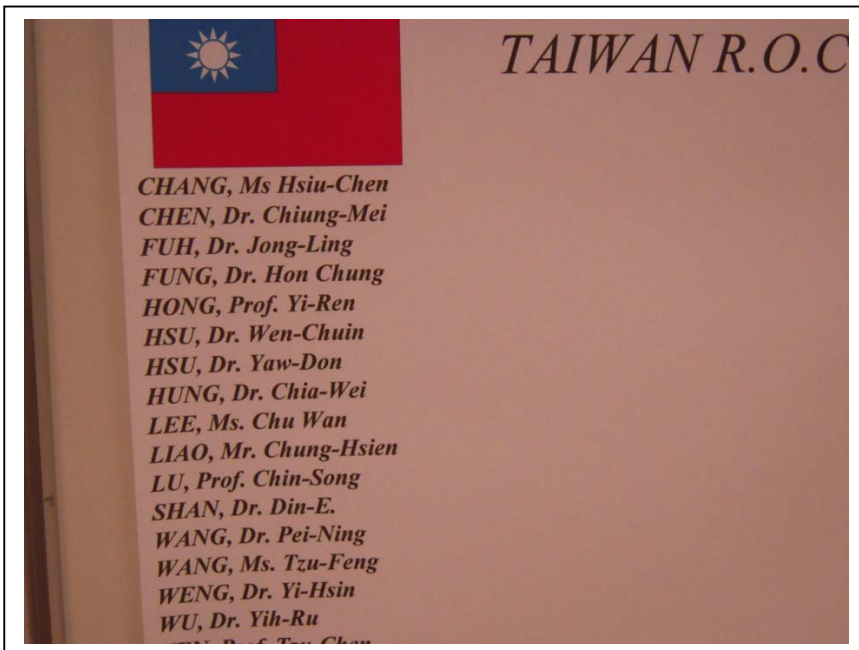
四、 建議事項

- 甲、 於不同的機會及場合鼓勵及協助年輕的住院醫師或醫學科學研究者，讓他們提早進展各領域的研究，以期培育年輕優秀研究者，在國際舞台展現優越的才華。期待有朝一日能看到本院的年輕研究員能上台領取年輕優秀論文獎。
- 乙、 將與核醫同仁共同討論是否可能以現有的 PET 自行合成 **11C-PIB (amyloid ligant)**來觀察阿茲海默症的前身”輕度智力不良, MCI” 或 阿茲海默症的腦部變化，以利本院進行此類疾病的各種臨床研究 。

伍、附錄



附圖 1
攝於 捷克共和國
布拉格國際會議中心
2009/03/11



附圖 2
攝於大會中心，台灣參加
的各醫學中心共 17 人，
本人依序排在第七位。
Hsu, Yaw-Don

重要論文摘要：

1. EARLY DIAGNOSIS IN PARKINSON'S DISEASE AND INITIATION OF TREATMENT - THE RATIONALE

J. Kulisevsky

Movement Disorders Unit, Sant Pau Hospital, Neurology Department, Barcelona, Spain

Currently, the diagnosis of Parkinson's disease (PD) is predominantly based upon the detection of motor symptoms, including tremor, bradykinesia and rigidity. However, these cardinal signs do not mark the initiation of disease - in fact, they may appear many years after the start of the neurodegeneration process. The pre-diagnostic/pre-motor phase of PD represents a period of significant dopaminergic deficit, and improved understanding of these early pathological mechanisms, together with the use of diagnostic markers, may facilitate earlier therapeutic intervention. Recent investigations have indicated that non-motor symptoms such as hyposmia, pain, and depression might be useful indicators of early disease. It is possible that these non-motor symptoms represent early pathological changes preceding the loss of dopaminergic neurones in the substantia nigra. It may be that compensatory mechanisms reduce the clinical expression of damage to the substantia nigra until dopaminergic loss reaches a critical threshold (~60%), and that the non-motor manifestations are the only significant clinical signs apparent during this phase. Overall, an earlier diagnosis of PD would enable prompt treatment initiation, which could offer patients immediate benefits, as well as the prospect of long-term advantages. The recently completed ADAGIO study was the first clinical trial to show that a medication (rasagiline) can slow disease progression in PD. Therefore, an early diagnosis could optimise the use of such disease-modifying medications, by offering the potential for slowed disease progression before significant neuronal loss has occurred.

2. BIOMARKERS AND NEUROIMAGING: USE IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT EVALUATION

C. Clark

University of Pennsylvania, Neurology, Philadelphia, United States

The early detection of pathology associated with neurodegenerative diseases has become an increasingly urgent problem. The pending development of disease modifying therapy for AD and PD will place increasing value on achieving an accurate diagnosis and reliable identification of the treatment targeted pathology in order to maximizing the potential therapeutic benefit. The use of biochemical biomarkers in the CSF ([tau, phosphor-taup181, \$\beta\$ -amyloid1-42 to detect AD pathology](#)) and [molecular imaging \(MRI-T1p to detect protein aggregation in AD and PET ligands to detect amyloid in AD the VMAT2 dopamine transporter in PD\)](#) provides a potential means to move the clinical diagnoses from one based on disease phenotype to the identification of disease specific pathology. In addition, biomarkers associated with disease specific pathology have the potential to accelerate the evaluation of novel disease modifying treatments, and assist in clinical care management decisions.

3. GENES AND RISK FACTORS FOR PARKINSON'S DISEASE

T. Gasser¹, S. Scholz², C. Schulte³, J.R. Gibbs², M. Sharma³, J. Simon-Sanchez², D. Berg³, O. Riess⁴, J.M. Bras², T. Illig⁵, A. Singleton²

1Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany, 2NIH, Bethesda, United States, 3Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany, 4University of Tübingen, Inst. Medical Genetics, Tübingen, Germany, 5Helmholtz Center Munich, Dept. Epidemiology, Neuherberg, Germany

Genetic findings in rare inherited forms of Parkinson's disease (PD) and other neurodegenerative diseases with parkinsonism have greatly contributed to our understanding of the etiology and molecular pathogenesis of this disease.

Although mutations causing PD with high penetrance can be rather common in specific populations, in general they only account for a small minority of all cases of sporadic PD. We have recently performed a whole genome association study and pooled the analysis of two cohorts from Germany and the US. The results suggest that genetic variability in at least two genes first identified in monogenic forms of parkinsonism, [SNCA encoding a-synuclein](#), and [MAPTAU, encoding microtubule associated protein tau](#), significantly contribute to the common sporadic form of the disease to a variable degree in different populations. The proportion of sporadic PD explained by these known genetic risk factors (population attributable risk) is in the range of [25%](#). Therefore, the stage now is set to establish testable models of pathogenesis based on the available data in order to design interventional studies in patients and high risk individuals.

4. AMYLOID IMAGING IN ALZHEIMER´S DISEASE- EARLY DETECTION AND EVALUATION OF NEW TREATMENT STRATEGIES

A. Nordberg

Karolinska Institutet, Division of Alzheimer Neurobiology, Stockholm, Sweden

There has been a rapid development in the molecular imaging techniques in dementia disorder. The introduction of different PET ligands for in vivo [amyloid imaging](#) in Alzheimer´s disease (AD) has open up a new dimension for further understanding of the complex disease processes leading to AD. Several PET amyloid ligands have been tested in man and so far [11C-PIB](#) is the most experienced amyloid PET ligand. A strong signal with 11C-PIB in both cortical as well as subcortical brain regions has been observed in AD patients and patients with mild cognitive impairment (MCI) compared to healthy subjects. The amyloid deposit in brain as measured with PIB seems to be already very high in prodromal AD. A strong correlation between PIB brain retention and levels of CSF A β 1-42 is observed in MCI patients. The correlation between PIB retention and cognition is less than between cerebral glucose metabolisms and cognition in AD patients. ***The PIB retention is quite stable during the course of the AD disease at group basis which is opposite to the continuous observed deterioration in cerebral glucose metabolisms and cognition.*** Patients with fronto-temporal dementia and Parkinson's disease mainly show

negative PIB scans while a high retention of PIB is observed in patients with Lewy body dementia. Will amyloid imaging be very important for the evaluation of present ongoing new anti-amyloid therapies? AD patients treated with phenserine show a reciprocal change in PIB retention in brain and CSF A β 1-40 after 3-6 months treatment. (Kadir et al. Ann Neurol 2008). Emerging new data are expected from the molecular imaging of amyloid but also other pathological features of the disease. Ongoing correlative studies between in vivo amyloid imaging and autopsy brain studies provide further information about the relevance of the amyloid imaging approach.