โรคพาร์กินสัน : รูปแบบและการรักษา

ธาริณี ตันติไกรสร, วทม.
วิภาวี อนุพันธ์พิศิษฐ์, Ph.D.
ศรีรัฐ ภักดีรณชิต, วทม.

บทคัดย่อ โรคพาร์กินสันเป็นโรคที่พบได้บ่อย เกิดจากการเสื่อมและสูญเสียของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดปามีน ซึ่งเซลล์ประสาทโดปามีน (dopaminergic neuron) พบอยู่ในส่วนที่เรียกว่า substantia nigra ที่อยู่ในก้านสมองส่วน midbrain พร้อมกับมีการทำลายเส้นใยประสาทที่ออกจาก substantia nigra ไปยัง striatum (nigrostriatal dopaminergic pathway) จึงมีผลทำให้มีความผิดปกติต่อการทำงานของร่างกาย เช่น มีกล้ามเนื้อสั่นรัว, กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง, มีความลำบากในการเคลื่อนไหว มีการทรงตัวและการเดินที่ผิดปกติ การบำบัดรักษาผู้ป่วย เช่น การให้ยาเป็นวิธีที่นิยมมากในปัจจุบันและมีการรักษาแบบใหม่ๆ เช่น มีการปลูกถ่ายเซลล์ประสาทที่เสียไปด้วยเซลล์ประสาทใหม่ มีการรักษาทางยีนบำบัด การฝังเข็ม ซึ่งในแต่ละวิธีในการบำบัดรักษาผู้ป่วยทำได้แค่เพียงชะลอไม่ให้การดำเนินโรคเป็นไปมากกว่าเดิมเท่านั้น และได้มีการหาแนวทางและวิธีการบำบัดรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งต้องมีการทดลองในสัตว์ก่อน เพื่อที่จะนำมาเป็นตัวอย่างเพื่อที่จะได้เข้าใจในพยาธิสภาพ การดำเนินของโรคที่เกิดกับมนุษย์ ฉะนั้นจึงเรียกสัตว์ที่เป็นรูปแบบของโรคพาร์กินสันที่สำคัญที่ใช้ในการทดลองทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ว่า animal models of Parkinson's disease โดยใช้สารพิษ (neurotoxin) ที่มีผลทำให้ dopaminergic neuron เกิดการตายและเสื่อมสลาย พร้อมทั้งทำลาย nigrostriatal dopaminergic neuron สารพิษที่นิยมทำให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสันมากที่สุด ได้แก่ MPTP และ 6–OHDA ใช้ได้ดีกับ animal model เกือบทุกสายพันธุ์รวมทั้งในมนุษย์ด้วย แต่อย่างไรก็ตาม สาเหตุการเกิดที่แท้จริงของโรคพาร์กินสันยังไม่มีใครทราบและยังไม่มีวิธีบำบัดใดๆที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ แต่การรักษาในปัจจุบันพบว่าสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ดีขึ้นจนสามารถกลับไปดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด

Abstract **Parkinson's disease : models and treatments**

Tarinee Tantikraisorn, M.Sc.
Vipavee Anuphanpisit, Ph.D.
Srirath Pakdeeronachit, M.Sc.

* ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder characterized by a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The loss of dopaminergic afferents from the substantia nigra to the striatum results in extrapyramidal motor dysfunction, including tremor, rigidity, akinesia and postural defect. The signs and symptoms of Parkinson's disease can be treated with drugs and many new methods. Some commonly used drugs include L-dopa in combination with an enzyme inhibitor, selegeline (a MAO inhibitor), anticholinergic drugs, amantadine and dopamine agonist. Each of these drugs seeks to recreate the balance of chemical messengers in the brain and reestablish homeostasis in its own specific way. Tissue transplantation, gene therapy, acupuncture were used to treat the patient. Animal models are important tools in experimental medical science to better understand pathogenesis of human diseases. Once developed, those models can be exploited to test therapeutic approaches for treating functional disturbances observed in the disease. Several neurotoxins induce Parkinson's-like neuropathology in animals, including the neurotoxins 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 6-hydroxydopamine (6-OHDA). They were the most widely accepted models at the time of the review. MPTP and 6-OHDA selectively destroys dopaminergic neurons and nigrostriatal dopaminergic terminal, resulting in the Parkinson's-like syndrome in many species, including humans, monkeys and mice. However, the cause of the disease remains a mystery and many discoveries have yet to be revealed. It is easy to become fascinated by the intricacies of the disease and its therapy and to overlook the realities of the disease. Therefore, it is necessary to recognize that Parkinson's disease is a very real problem effecting families all over the world. Hopefully, with further researches, Parkinson's disease may eventually be found either curable or entirely manageable.

(MJS 2003 ; 10 : 73 - 84)

บทนำ

โรคทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับหน้าที่และการทำงานของสมองส่วน basal ganglia ที่พบได้บ่อยและได้รับความสนใจมากที่สุด คือ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ซึ่งถูกค้นพบโดย James Parkinson (ค.ศ. 1817) ภาวะนี้พบได้จากหลายสาเหตุด้วยกัน เช่น เกิดหลังจากมีสมองอักเสบ (postence-phalitis) หลังจากที่ให้ยาที่ใช้รักษาโรคทางจิต เช่น reserpine, phenothiazine, butyrophenon tranquilizers (โดยมีฤทธิ์ block dopamine receptor) พบหลังจากได้รับพิษของ manganese, carbon monoxide, cyanide, MPTP[1-5], 6-OHDA[7-10] และหลังจากได้รับพิษจากยากำจัดศัตรูพืช เช่น rotenone[11], paraquat, herbicide และ pesticides[1] พบในผู้ที่เสพยาเสพติดที่ได้รับสารนี้จากการสังเคราะห์จากสารเคมีคล้าย เฮโรอีน[2,12] หรือที่พบบ่อยที่สุดคือไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic Parkinson's disease, paralysis agitan)

จากการศึกษาค้นคว้าพบว่าโรคพาร์กินสัน มีความเกี่ยวข้องกับการเสื่อมสภาพและสูญเสีย (degeneration) ของเซลล์ประสาท (dopaminergic neuron) ที่สร้างสารสื่อประสาท dopamine ซึ่งพบที่บริเวณ substantia nigra ในก้านสมองส่วน midbrain (mesencephalon) โดยเฉพาะในส่วน par compacta ซึ่งประกอบด้วยเซลล์สมองที่มีสาร dopamine และมีกลุ่มเม็ดสีเมลานิน (melanin) ชนิด A8, A9 และ A10[13] รวมกันเป็นตำแหน่งสำคัญของ dopaminergic system ในมนุษย์ โดยจะประกอบเป็น mesolimbic dopaminergic system และ mesostriatral dopaminergic system ในสมองของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน บริเวณ substantia nigra จะมีสีซีดจางทั้งสองข้างอย่างเห็นได้ชัดเจน เนื่องจากเซลล์ประสาทที่มีเม็ดสีเมลานินเสื่อมสลายไปพบว่า astrocyte และ glia fiber พร้อมทั้ง macrophage เพิ่มจำนวนมากขึ้นเพราะเคลื่อนที่เข้ามาทำลายและกำจัดส่วนของเม็ดสีเมลานิน ลักษณะอีกประการหนึ่งที่น่าสนใจของโรคพาร์กินสัน คือโครงสร้างที่เรียกว่า Lewy body พบใน cytoplasm (cytoplasmic eosinophil inclusion หรือ intracytoplasmic ubiquitinated inclusion) มีองค์ประกอบของ alpha-synuclein protein สะสมอยู่ โปรตีนชนิดนี้จะแสดงออกมามาก (overexpession) และเกินมากกว่าสภาวะปกติ (A53T และ A30P) ทำให้เป็นสาเหตุของ familial Parkinson's disease[14] โดยมีผลต่อเนื่องต่อการเสื่อมและสูญเสียของ dopaminergic neuron[15,16] นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ยังพบว่ามีการเสื่อมสลายเส้นใยประสาทยับยั้ง (inhibitory fiber ซึ่งก็คือ nigrostriatral dopa minergic pathway) จาก substantia nigra ไปสู่เซลล์ในสมองส่วน striatum (caudate – putamen nuclei) ทำให้สมดุลของ dopamine และ acetylcholine เปลี่ยนแปลงไปจึงเกิดความผิดปกติขึ้น โดยเฉพาะเกี่ยวกับการควบคุมในการสั่งการและการเคลื่อนไหวของร่างกาย (motor control) เนื่องจาก basal ganglia จัดอยู่ในระบบ extrapyramidal system อาการสำคัญของโรคพาร์กินสันมีดังนี้[17,18]

1. Tremor กล้ามเนื้อสั่นรัว และพบว่าผู้ป่วยสั่นมากขณะพัก (resting tremor) และจะเป็นมากในส่วนปลายของแขนขา เช่นปลายนิ้วจะมีลักษณะเหมือนกำลังปั้นยาลูกกลอน (pill rolling) ของนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้

2. Rigidity มีความตึงของกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้น (hypertonia) เนื่องจากมีการส่งกระแสประสาทตลอดเวลาจาก motorneurons ที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อนั้นๆ ทั้ง flexor และ extensor muscles ของทั้งในส่วนลำตัวและแขนขา อาจพบอาการที่เรียกว่า cog-wheel rigidity

3. Akinesia (Bradykinesia, Hypokinesia) มีความยากลำบากในการเคลื่อนไหวจึงไม่ชอบการเคลื่อนไหว ไม่มีการแสดงออกทางสีหน้า (facial expression) ที่สัมพันธ์กับอารมณ์ความคิดและคำพูด จึงทำให้ผู้ป่วยมีสภาพคล้ายกับสวมหน้ากากไว้ (masked face)

4. Postural defect การทรงตัวไม่ดี ผิดปกติของการทรงท่า ผู้ป่วยไม่สามารถปรับท่าทางให้เหมาะสมเมื่อเอียงตัวไปหรือกำลังจะล้มลง

นอกจากนี้ยังพบอาการข้างเคียง เช่น อาการซึมเศร้า วิตกกังวล หลงลืม พูดลำบาก ความสามารถในการรับกลิ่นลดลง มีความผิดปกติของระบบต่างๆ ในร่างกาย เช่น ระบบทางเดินอาหาร ระบบขับถ่าย และระบบสืบพันธุ์

Animal models of Parkinson's disease

Animal models เป็นสัตว์รูปแบบที่สำคัญที่ใช้ในการทดลองทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ ในการที่จะนำมาเป็นตัวอย่างเพื่อที่ให้เข้าใจในพยาธิสภาพของโรคที่เกิดกับมนุษย์ เพื่อที่จะศึกษาค้นหาสาเหตุการเกิดและการดำเนินของโรคและเป็นแนวทางในการหาวิธีการบำบัดรักษาโรคต่างๆที่มีอยู่ในปัจจุบัน Parkinson's disease ซึ่งเป็นโรคหนึ่งในประเภท neurological disease ที่ได้มีการศึกษาค้นคว้าถึงกระบวนการเกิดโรคและการป้องกันรักษาอย่างมากในปัจจุบันจำเป็นต้องอาศัย animal models เป็นอย่างมากในการที่จะเป็นตัวแทนของสิ่งมีชีวิตในห้องปฏิบัติการทางวิทยาศาสตร์การแพทย์

ก่อนปี ค.ศ. 1960 ได้มีการค้นพบ primate model of Parkinson's disease โดยการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าที่บริเวณก้านสมองส่วน midbrain และในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1964 ถึง 1983 นิยมนำ animal models มาเป็นสัตว์รูปแบบในการทดลองอย่างแพร่หลายในห้องปฏิบัติการในการที่จะคิดค้น วิจัยหาตัวยา

บำบัดชนิดใหม่ๆ ที่ดีที่สุดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ในปี ค.ศ. 1980 พบว่าถ้าได้รับสารที่ชื่อว่า MPTP ที่เป็น dopaminergic neurotoxin จะกระตุ้นให้เกิดอาการ Parkinsonism ได้ในมนุษย์และใน primate อีกหลายชนิด[19] ปัจจุบันได้คิดค้นการรักษาโรคพาร์กินสันได้อย่างแพร่หลาย แต่การที่จะได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดจะต้องมีการค้นคว้า ทดลอง ทำการวิจัยในสัตว์ทดลองสายพันธุ์ต่างๆก่อนที่จะมาใช้รักษาในมนุษย์ ซึ่งที่ผ่านมาก็ได้มีการวิจัยอย่างมากมาย เช่น การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า การฉีดสารที่เป็นพิษ (neurotoxin) ซึ่งจะต้องมีผลที่จะทำให้สัตว์ทดลองแสดงอาการของ Parkinsonism ได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบต่างๆ ดังนี้ เช่น สายพันธุ์ของสัตว์ทดลอง น้ำหนัก อายุ เพศ ความถี่ (frequency) และปริมาณสาร (dose) ที่ให้แก่สัตว์ทดลอง ในปัจจุบันนี้การทำให้สัตว์ทดลองเป็นโรคพาร์กินสัน โดยนิยมใช้วิธีการและสารต่างๆ ดังนี้

1. MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine)

MPTP เป็นสารพิษ (neurotoxin) ที่มีความจำเพาะต่อ substantia nigra มากที่สุดและเป็นสาเหตุของโรคพาร์กินสัน โดยทำให้ dopaminergic neuron บริเวณ substantia nigra และ ventral tegmental area (VTA) ตายและหายไป โดยไม่มีการทำลายเซลล์ประสาทตัวอื่นๆ[20,21]

Metabolism ของ MPTP

MPTP

↓ MAO-B

MPDP+ (1-methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridine)

↓ Auto-oxidation

MPP+ (1-methyl-4-phenyl-pyridine ion)

MPP+ ซึ่งเป็น active neurotoxin จะถูก dopamine uptake เข้ากลับไปใน dopaminergic neuron ใน substantia nigra ทำให้เกิดการทำลายของ dopaminergic neuron ในสัตว์ที่มี neuromelanin มากจะไวต่อ MPP+ มากกว่าสัตว์ที่มี neuromelanin น้อย โดย MPP+ จะสะสมอยู่ใน mitochondria ในเซลล์และจะยับยั้ง complex I (NADH dehydrogenase) ใน mitochondria transport chain[22] ทำให้เซลล์ขาดพลังงาน (ATP) และตายในที่สุด[23,24] และ MPP+ ยังกระตุ้น lipid oxidation[25] ซึ่งทำให้เกิด mitochondria membrane injury ด้วย

ปี ค.ศ. 1947 เคยมีผู้ป่วยนำเอายาที่มีส่วนประกอบของ MPTP มารักษา ปรากฏว่าเกิดอาการ rigidity และเคลื่อนไหวลำบาก ในปี ค.ศ. 1976 มีผู้ได้รับสาร MPTP ปรากฏว่าอีก 3 วัน หลังจากนั้นได้มีอาการ Parkinsonism การ autopsy หลังจากที่เสียชีวิตแล้วพบว่า dopaminergic neuron ใน substantia nigra ถูกทำลายไป อาการของโรคพาร์กินสัน จะแสดงออกมารวดเร็วมากแค่ 2–3 วัน หลังจากให้ MPTP ซึ่งนิยมใช้กับ animal model ได้หลายชนิด เช่น ลิง, หนู (mice, rat, hamster) โดยสัตว์ทดลองจะมีอาการ rigidity และเคลื่อนไหวลำบาก หลังจากนั้นอีก 3 สัปดาห์ สัตว์ทดลองจะมีการทรงตัวเสียไปและเคลื่อนไหวช้าลงเรื่อยๆ

ปี ค.ศ. 1985 Langstan[26] ได้อธิบายอาการของสัตว์ทดลองที่เป็นโรคพาร์กินสัน แบ่งได้เป็น 3 ระยะ ดังนี้

1. **Acute phase** : สัตว์ทดลองไม่สามารถควบคุมทิศทางได้ เคลื่อนที่ช้า มีอาการสั่นขณะพัก ยกศีรษะไม่ขึ้น ตาลอย มีความลำบากในการกลืน

2. **Subacute phase** : ประมาณ 2–3 วัน หลังจากได้รับสารพิษ สัตว์ทดลองจะเกิดอาการกล้ามเนื้อสั่นรัวทั้งตัว เกิดความลำบากในการเคลื่อนไหว แล้วหลังจากนั้นอีก 3 อาทิตย์ สัตว์ทดลองจะมีการเคลื่อนไหวที่งุ่มง่ามและเชื่องช้า

3. **Chronic phase** : สัตว์ทดลองในระยะนี้ จะเกิดอาการของโรคพาร์กินสันอย่างสมบูรณ์ สัตว์ทดลองที่มีอาการแสดงอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 สามารถที่จะรักษาให้กลับมาปกติได้บ้าง แต่ในระยะสุดท้ายไม่สามารถที่จะรักษาให้กลับคืนมาปกติได้ แต่สามารถที่จะชะลอการดำเนินโรคไว้ไม่ให้เลวร้ายลงกว่าเดิมได้

2. 6-OHDA (6- Hydroxydopamine)

เป็น catecholamine neurotoxin ชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ทำลาย nigrostriatal system เหมือนกับ MPTP เมื่อฉีดเข้าไปจะทำให้บริเวณที่มีการ uptake ของ

dopamine ใน nigrostriatal dopaminergic terminal ถูกทำลาย โดยนิยมฉีดเข้าทาง Intracerebral ventricle (lateral ventricle) มากที่สุด และรองลงมาคือที่ medial forebrain bundle (MFB), nigrostriatal bundle, striatum หรือที่ substantia nigra การแสดงอาการของ animal model หลังจากที่ได้รับ 6–OHDA จะขึ้นอยู่กับตำแหน่ง (position) และปริมาณสารที่ใช้ (dose) นอกจากสัตว์ทดลองจะแสดงอาการ Parkinsonism แล้วยังมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย คือ aphagia และ adipsia

นอกจากสังเกต behavior dysfunction แล้วได้มีการศึกษา tyrosine hydroxylase (TH) immuno-reactive ในสมองสัตว์ทดลองที่ได้ฉีด 6–OHDA เข้าไปใน striatum พบว่ามีการทำลาย dopaminergic neuron ใน substantia nigra ในด้านเดียวกับที่มี lesion ส่วนลักษณะของเซลล์ที่เกิด apoptosis จะเริ่มเห็นในวันที่ 6 และชัดเจนยิ่งขึ้นในวันที่ 7 ตรวจสอบโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน[27] พบอีกว่าหลังจากที่สัตว์ทดลองได้รับ 6–OHDA แล้ว dopaminergic neuron ใน substantia nigra (A9) จะถูกทำลายมากที่สุด รองลงมาคือ บริเวณ retrorubral field (A8) และบริเวณ ventral tegmental area (A10)[28]

ในการทดสอบว่าหลังจากที่ให้ 6–OHDA แล้วจะเกิดอาการ Parkinsonism หรือไม่ โดยมีการทดลองทำในหนูโดยฉีด 6–OHDA ที่ด้านใดด้านหนึ่งของ nigrostriatal pathway (unilateral nigral 6–OHDA lesion) ผลที่ได้คือหนูเกิดอาการ hemiparkinsonism โดยสัตว์จะแสดงอาการ swing activity ไปยังด้านตรงข้ามกับที่มี lesion (contralateral) ใช้วิธีตรวจสอบที่เรียกว่า elevated body swing test (EBST) โดยให้ดึงหางของสัตว์แล้วจดสถิติของความถี่และทิศทางของการ swing[29]

การที่จะทำลาย nigrostriatal dopaminergic nerve terminal หรือทำลายตำแหน่งต่างๆ ของสมองโดยใช้ 6–OHDA ต้องมีความแม่นยำในการที่จะหาตำแหน่งที่จะลงเข็มฉีดเข้าไปให้ตรงกับตำแหน่งที่ต้องการพอดี ซึ่งในสัตว์แต่ละสายพันธุ์ก็จะมีความหลากหลายกันไป แต่ก่อนที่จะลงเข็มต้องทำให้สัตว์ทดลองสลบก่อน นิยมใช้ sodium pentobarbitone (60 mg/kg.i.p.) ในหนู rat เมื่อสัตว์สลบก็จะนำมาวางใน David Kopf stereotaxic instrument เพื่อหาตำแหน่งที่ต้องการ โดยจะมีสูตรคำนวณในสัตว์แต่ละสายพันธุ์กันไป เมื่อได้ตำแหน่งที่ต้องการแล้ว จึงลงเข็มที่บรรจุ 6–OHDA ฉีดลงไป ในหนู rat ให้ยาในอัตรา 0.6 ul/min นาน 10 นาที เมื่อครบแล้วให้ค่อยๆ ถอนเข็มออกมา ทำการปิดกระโหลกและเย็บผิวหนังปิดแล้วรอดูอาการว่าจะเกิดอาการ Parkinsonism หลังจากที่ให้ 6–OHDA ภายในกี่วัน โดย 6–OHDA จะไปทำลาย nigrostriatal neuron ให้เกิด hydroxy radicals ทำให้เกิดการทำลายของ nerve terminal อย่างรวดเร็ว[30,31] แล้วเกิด gradual retrograde ทำให้มีการเสื่อมสลายของ dopaminergic neuron ใน substantia nigra ส่วน par compacta และพบว่าหลังจากที่ฉีด 6–OHDA เข้าไปจะพบ iron เป็นจำนวนมากใน substantia nigra วินิจฉัยโดยเครื่อง nuclear microscopy[32]

การรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

ในปัจจุบันยังมีข้อถกเถียง โต้แย้งกันมากในการที่จะเลือกใช้ยาหรือวิธีการใดและเมื่อไรในการบำบัดรักษาโรคพาร์กินสันและจำเป็นต้องศึกษาวิจัยกันต่อไป แต่วัตถุประสงค์หลักในการรักษาระยะแรกคือสามารถทำให้พยาธิสภาพกลับคืนสู่ปกติได้ หรือถ้าไม่สามารถกลับคืนได้ก็ขอให้สามารถหยุดหรือชะลอกระบวนการของโรคไม่ให้ดำเนินต่อไป จากการทดลองที่ผ่านมาเคยมีการกระตุ้น dopaminergic neuron ใน substantia nigra พบว่ามีการหลั่ง dopamine ไปยัง striatum จะมีผลยับยั้งเซลล์ประสาทของ striatum จากการตรวจคนที่เสียชีวิตจากโรคพาร์กินสันพบว่ามีการเสื่อมสลายของ substantia nigra และ nigrostriatral pathway ดังนั้นระดับ dopamine ใน basal ganglia จึงต่ำลง แต่การรักษาโดยให้ dopamine หรือ monoamines อื่นๆ ไม่สามารถทำให้อาการดีขึ้นได้ เพราะไม่สามารถผ่าน blood brain barrier จึงไม่สามารถที่จะเข้าไปทดแทน dopamine ที่ลดจำนวนลงไปได้ การรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มีดังนี้

A : การรักษาโดยใช้ยา (drug therapy) แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. การใช้ยาเพื่อรักษาอาการ (symptomatic treatment) จุดประสงค์เพื่อเพิ่มระดับสารสื่อประสาท dopamine ให้กลับคืนสู่ปกติ แล้วทำให้ functional disability ดีขึ้น

2. การใช้ยาเพื่อป้องกัน (preventive treatment) โดยกำจัดสาเหตุของโรคให้หมดไป แต่เนื่องจากไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด จึงทำได้แค่เพียงให้การดำเนินโรคช้าลงเท่านั้น

1. การใช้ยาเพื่อรักษาอาการ (Symptomatic treatment) ได้แก่

1.1 Levodopa (L-3,4 dihydroxy-phenylalanine, L-dopa) เป็น precursor ของ dopamine และ monoamines ตัวอื่นๆ สามารถผ่าน blood-brain-barrier ได้[33,34] การให้ L-dopa จะสามารถเพิ่มระดับ dopamine ในสมองได้ กลไกการออกฤทธิ์จะเกิดภายหลังที่ L-dopa เข้าสู่ striatum และจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น dopamine โดยเอนไซม์ dopa decarboxylase (DDC) จากนั้น dopamine จะออกฤทธิ์ที่ dopamine receptor ที่ striatum โดย L-dopa ยังคงเป็นยาที่ได้ผลดีที่สุดเท่าที่มีอยู่ในขณะนี้ ในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยอาจจะยังไม่ต้องให้ L-dopa แต่ให้ anticholinergic หรือ amantadine ไปก่อน แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการมากๆ ถึงขั้นกระทบกระเทือนต่อการดำรงชีวิตประจำวันถึงค่อยให้ยา L-dopa ซึ่งยา L-dopa จะให้ผลดีที่สุดเพียง 2-5 ปีแรก โดยถ้าให้ในระยะที่ยาวนานกว่านี้อาจเกิดอาการข้างเคียง เช่น psychiatric, gastrointestinal autonomic โดยเฉพาะผลเสียที่รบกวนมากที่สุดคือ abnormal involuntary movement (dyskinesia) แต่สามารถลดอัตราการเสี่ยงต่อ dyskinesia ได้โดยให้ bromocriptine (D2 agonist) ร่วมกับ L-dopa ในขณะที่เริ่มรักษา ในปัจจุบันนิยมให้ยา L-dopa ร่วมกับ carbidopa (peripheral decarboxylase inhibitor) โดยมีชื่อทางการค้าว่า Sinemet ที่สามารถบำบัดอาการหลักทั้ง 4 ประการได้ดีขึ้น เพื่อหวังว่าจะสามารถลดอาการข้างเคียงของการรักษาด้วย L-dopa เพียงอย่างเดียว

1.2 Dopamine agonists ยากลุ่มนี้จะกระตุ้น dopamine receptor โดยตรงและไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ DDC เพื่อเปลี่ยนไปเป็น dopamine เหมือนอย่าง L-dopa (L-dopa เองไม่สามารถจับกับ dopaminergic receptor ได้) dopamine agonist มี half-life ยาวกว่า L-dopa และไม่ถูกเปลี่ยนเป็น dopamine จึงไม่ทำให้เกิด H_2O_2 และ free radical[34,35] ซึ่งจะเป็นพิษต่อสมองได้ ตัวอย่างของ dopamine agonist ได้แก่

- Bromocriptine (Parlodel®) ให้ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงมาก และจะได้ผลดีในช่วงระยะแรกๆ เท่านั้น โดยถ้าให้ร่วมกับ L-dopa จะให้ผลการรักษาดีกว่า Bromocriptine เพียงอย่างเดียว การรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันไม่ได้ขึ้นอยู่กับการกระตุ้น D_2 receptor แต่ต้องกระตุ้น D_1 receptor ด้วย (โดย dopamine ที่ได้จาก L-dopa) จึงจะได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด สำหรับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เช่น postural hypotension, psychosis, vomiting, nausea
- Pergolide (Permex®) ออกฤทธิ์แรงกว่า bromocriptine 10 เท่า และทำให้การดำเนินอาการของโรคช้าลง อาการที่ดีขึ้นมากคือ tremor แต่ก็ยังไม่มีผลดีเท่า L-dopa การให้ pergolide ร่วมกับ sinemet จะให้ผลเหมือนกับการให้ bromocriptine กับ L-dopa แต่ pergolide ออกฤทธิ์ได้นานกว่า bromocriptine และได้ผลในผู้ป่วยที่รักษาโดย bromocriptine ไม่ได้ผล[36,37]
- Apomorphine โดยมากจะให้โดยการฉีดเข้าผิวหนังหรือพ่นทางจมูก ในสมัยก่อนใช้รักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้ดีแต่ผลข้างเคียงมีมาก เช่น vomiting, nausea
- Carbergoline (Dostinex®)
- Lisuride (Dopergine®) มีทั้งรูปยากินและฉีด มีฤทธิ์แรงกว่า brommocriptine 10-20 เท่า ผลข้างเคียง เช่น psychosis, vomiting, nausea
- Pramipexole (Mirapex®) เป็นยาที่เลียนแบบเหมือน dopamine โดยใช้ร่วมกับ L-dopa และยานี้ยังสามารถใช้รักษาโรค restless legs syndrome, depression และ schizophrenia[38]
- Ropinirole (Requip®) เป็นยาที่เลียนแบบเหมือน dopamine รักษาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรก

1.3 Anticholinergics กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คือลด striatal cholinergic activity ลง เนื่องจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะมีการกระตุ้น striatal cholinergic neurons มากขึ้นเนื่องจากขาดสารสื่อประสาท dopamine ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อ tremor และ rigidity มากกว่า bradykinesia มักเริ่มใช้ยาในกลุ่มนี้เมื่อมีอาการระยะแรกๆ เพื่อที่จะยืดเวลาที่จะเริ่มต้นการใช้ยา L–dopa และ dopamine agonist ออกไป เพราะยาชนิดนี้มีราคาถูก และเป็นยาที่บำบัดผู้ป่วยได้ผลดีที่สุดก่อนที่จะพบ L–dopa โดยอาจใช้ในรูปแบบของการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ ผลข้างเคียงของการให้ยาในกลุ่มนี้ เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ใจสั่น และไม่ควรใช้อย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต[39] ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้

- Trihexiphenidly (Artan®)
- Benztropine (Cogentin®)
- Biperiden (Akineton®)
- Ethopropazine (Parsitan®)

1.4 Mantadine (Symmetrel®) ชื่อทางเคมีว่า 1–amino–adopaminemantadine เดิมเป็นยาต้านไวรัส A2 Asian Influenza[40,41] เพื่อป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ข้อดีของยาชนิดนี้คือช่วยลด motor fluctuations ที่มักเกิดหลังจากที่รักษาด้วย L–dopa เป็นเวลานาน ยานี้ออกฤทธิ์ได้เร็ว และไม่ทำให้ความจำเสื่อม มีรายงานถ้าว่าให้ร่วมกับ L–dopa อยู่ก่อนแล้วอาการจะดีขึ้นบ้าง ผลข้างเคียงไม่รุนแรงแต่อาจจะมีอาการทางจิตร่วมอยู่ด้วย

1.5 Catechol–O–methyl–transferase (COMT) inhibitor เช่น เป็นยาที่ไปยับยั้งเอนไซม์ที่ไปสลาย L–dopa ก่อนที่ L–dopa จะไปถึงสมอง ผลข้างเคียงคือ diarrhea และเป็นพิษต่อตับ ตัวอย่างของยาได้แก่

- Tolcapone (Tasmar®)
- Entacapone (Comtan®)

นอกจากนี้แพทย์ประสาทวิทยาบางท่านยังนิยมให้ vitamin E หรือ tocopheral ร่วมกับยาตัวอื่นๆ ด้วย เพื่อลด free radical ที่เป็นพิษต่อเซลล์สมองร่วมด้วย และพบว่า Coenzyme Q10 สามารถชะลอการดำเนินโรคได้ในช่วงแรก[6,42]

2. **การใช้ยาเพื่อป้องกัน** (preventive treatment) ที่นิยมคือ Selegiline (Eldeprryl®, Deprenyl®) ควรใช้ยานี้ให้เร็วที่สุด จึงจะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด โดยมีคุณสมบัติเป็น MAO–B inhibitor ทำให้การดำเนินโรคช้าลง มีผลไปลดหรือยับยั้ง ป้องกันการเสื่อมของเซลล์ที่สร้าง dopamine ในสมอง มีผลข้างเคียงน้อย แต่ยานี้มีราคาแพง ได้มีการศึกษาว่าถ้าให้ยาชนิดนี้ในระยะยาว พบว่าอาการ akinesia ดีขึ้น[43] ลดอัตราการเกิด fluctuation โดยให้ร่วมกับ L–dopa และในบางรายยังสามารถลดปริมาณ L–dopa โดยไม่มีอาการข้างเคียงอีกด้วย[44] เริ่มนิยมนำมาบำบัดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในระยะต้นๆ เพื่อหวังผลว่ายาชนิดนี้จะมีneuroprotective effect จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า selegiline เป็นตัวป้องกัน MPTP ไม่ให้เปลี่ยนไปเป็น MPP+ ซึ่งเป็นสารพิษต่อ dopaminergic neuron[45–47]

ในปี ค.ศ. 2001 Dr. Yansheng ได้ทำการทดลองในหนูที่ทำให้เป็นโรคพาร์กินสัน โดยใช้สาร MPTP แล้วรักษาโดยให้ยา minocycline ซึ่งเป็นยาในกลุ่มของ tetracycline analog (กลุ่มเดียวกับ doxycycline) พบว่ายาตัวนี้สามารถที่จะป้องกัน หรือชะลอการดำเนินของโรคพาร์กินสัน ได้ (neuroprotective drug) โดย minocycline ไปยับยั้งการแสดงออกของ inducible NO synthase และ caspas 1 และพบว่า minocycline ยังสามารถรักษา neurodegenerative diseases ได้อีกหลายๆ โรคด้วยกัน[6]

B : การรักษาโดยทางศัลยกรรม (Surgical treatment)

เคยเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายด้วยการผ่าตัดแบบ stereotaxic ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนน้อยและได้ผลดี แต่ช่วงหลังความนิยมลดลงเพราะมีการค้นพบ L–dopa นำมารักษาผู้ป่วยได้ดีโดยไม่ต้องเสี่ยงกับการผ่าตัด แต่ในผู้ป่วยที่มีผลแทรกซ้อนจากยา การพิจารณาการทำการผ่าตัดก็อาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่ช่วยแก้ปัญหาของผู้ป่วยได้

อาการ tremor และ rigidity ของ parkinsonism กล่าวได้ว่าเกิดจากการสูญเสียอิทธิพลในทางยับยั้งภายใน basal ganglia ทำให้สร้างพลังประสาทมากผิดปกติไปสู่ ventroanterior (VA) และ ventrolateral (VL) nuclei ของ thalamus และไปสู่ motor cortex ซึ่งทำหน้าที่ในการถ่ายทอดสัญญาณที่ผิดปกตินี้ออกไปตามทางเดินประสาท pyramidal และ extrapyramidal การผ่าตัดทำลายทางออกของ basal ganglia ไม่ว่าที่ globus pallidus (pallidotomy)[48,49] เป็นวิธีแรกที่นำมารักษา

ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แต่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเพียงเล็กน้อย[50,51] และผ่าตัดที่ VL nucleus ของ thalamus (thalamotomy)[52] เป็นวิธีที่นิยมมากในปัจจุบัน[53-57] แต่ต้องระวังเป็นพิเศษเพราะอาจไปถูกโครงสร้างสำคัญที่อยู่ใกล้ๆ กัน เช่นอาจเกิด hemiparesis ถ้าพลาดไปถูก internal capsule พบว่าการผ่าตัดทั้ง 2 แบบนี้สามารถช่วยลดอาการ tremor และ rigidity ได้ แต่อาการ bradykinesia ไม่ดีขึ้น บางทีอาจเป็นเพราะอาการ bradykinesia เป็น primary deficit symptoms แต่หลังจากติดตามอาการผู้ป่วยในระยะยาว อาการ tremor และ rigidity มักกลับคืนมาอีกเพราะการดำเนินโรคดำเนินต่อไปเรื่อยๆ ในปัจจุบันการรักษาด้วยยาประสบความสำเร็จมากขึ้น การผ่าตัดจึงลดน้อยลงไป แต่ปัจจุบันเทคนิคการผ่าตัดก้าวหน้ามาก เนื่องจากวิวัฒนาการของ neuroimaging, neuroelectrophysiology จึงทำให้การผ่าตัดได้ผลเป็นที่น่าพอใจและได้ผลดียิ่งขึ้น

C : การเปลี่ยนย้ายและปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (Tissue transplantation)

วัตถุประสงค์ เพื่อนำกลุ่มเซลล์จากภายนอกเข้าไปทำหน้าที่ทดแทนเซลล์ที่เสียไป ในการนำเอาเซลล์ประสาทจากสมองมนุษย์มาใช้เป็น graft จะมีปัญหาทางจริยธรรมมากเพราะอาจเกี่ยวข้องกับการทำแท้ง ดังนั้นจึงค้นหาเนื้อเยื่อจาก adrenal medulla (สามารถสร้าง catecholamine ได้) ซึ่งมีผู้สนใจและทำการทดลองมากที่สุด มาใช้แทนเซลล์สมองของตัวอ่อน ได้มีการทดลองปลูกถ่ายในหนู[58] และในลิง[59,60] พบว่าอาการดีขึ้นเพียงชั่วคราวและ graft survival อยู่ได้ไม่นาน ในปี ค.ศ. 1980 ได้มีการศึกษาค้นคว้าการเปลี่ยนย้ายและปลูกถ่ายเนื้อเยื่อโดยเอาเซลล์ใน adrenal chromaffin cell ของตัวผู้ป่วยเองมาปลูกถ่ายใน caudate nucleus แต่อาการไม่ดีขึ้นเท่าที่ควร ปี ค.ศ. 1979 Bjorklund และ Perlow ได้ปลูกถ่าย ventral mesencephaon จากตัวอ่อนหนู (fetal graft) ใส่เข้าไปในหนูที่เป็นโรคพาร์กินสัน และมีการศึกษาในลิงที่ทำให้เป็นโรคพาร์กินสัน ด้วยสาร MPTP พบว่าลิงที่ได้ fetal nigral graft เข้าไปยัง striatum มีอาการดีขึ้นหลังจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ[61] และได้มีการทำ cell graft เพื่อที่จะรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยนำเอาเนื้อเยื่อจาก human fetal mesencephalon มาฝังใน caudate และ putamen ของผู้ป่วย พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ตรวจสอบโดยวิธีพิเศษด้วย positron emission tomography (PET)[62] ปี ค.ศ. 2002 Dr. Ronald Mckay แห่งสถาบัน NINDS ได้ทำการวิจัยโดยนำเซลล์มาจากเนื้อเยื่อตัวอ่อนของหนู (embryonic mouse stem cell) มาปลูกถ่ายเนื้อเยื่อประสาททดแทนเซลล์ประสาทที่ตาย พบว่าสามารถทำหน้าที่แทนเซลล์ประสาทเหล่านั้นได้รวมทั้งในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันด้วย[63] ในปีเดียวกัน Dr. Kim ก็ได้นำเอา fetal midbrain มาปลูกถ่ายในสัตว์ที่เป็นโรคพาร์กินสัน ปรากฏว่า dopaminergic neuron ใน midbrain ได้เพิ่มขึ้นและสามารถหลั่ง dopamine ได้เหมือนปกติ[64]

จากการทดลองที่ผ่านมาพบว่าการใช้ fetal nigral graft รักษา ทำให้สัตว์ทดลองอาการดีขึ้นมากกว่า adrenal chromaffin graft และเซลล์จาก fetal nigral graft สามารถยึดติดรวมไปกับ striatum ของ host ได้ดี ซึ่งไม่พบใน adrenal chromaffin graft และจำนวนเซลล์ที่รอดชีวิตจาก fetal nigral graft มีจำนวนและรอดชีวิตมากกว่า และมีผู้วิจัยค้นพบว่า ถ้าทำการใส่ nerve growth factor (NGF) จะกระตุ้นให้ graft survival มีชีวิตอยู่ได้นานขึ้นกว่าที่ไม่ได้ใส่ NGF ใน adrenal chromaffin graft

นอกจากการปลูกถ่ายโดย fetal nigral graft และ adrenal chromaffin graft แล้วยังมีเซลล์อื่นที่มีการทดลอง เช่น cell line PC 12 จาก phenochromocytoma ของหนู[65,66], superior cervical ganglion[67], animal-deviced fibroblasts, tumor cell lines[68] เป็นต้น อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาค้นคว้าและหาวิธีการที่เหมาะสมและปลอดภัยที่สุดสำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสันด้วยวิธีนี้

D : Gene therapy

ในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทในปัจจุบัน ได้มีการนำเทคโนโลยีทางการรักษาด้วย ยีนบำบัด (gene therapy) มาใช้[69] โดยจะนำ gene ที่ต้องการส่งเข้าสู่บริเวณที่มีความผิดปกติอาศัยการนำพาของพาหะต่างๆ อาทิ ไวรัส (adenovirus)

จากการทดลองที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไวรัสจะนำยีนของ tyrosine hydroxylase เข้าสู่สมองของหนูเพื่อที่จะให้เกิดการรวมกันของ tyrosine hydroxylase gene ที่นำเข้ากับ chromosome ของตัวสัตว์ทดลองซึ่งขาด tyrosine hydroxylase gene เนื่องจากอยู่ในภาวะ Parkinsonism

เมื่อเกิดการรวมกันของ tyrosine hydroxylase gene หนูจะใช้กระบวนการผลิตโปรตีนตามปกติและจะเป็นผลทำให้ tyrosine hydroxylase gene ที่นำเข้าจะถูกถ่ายรหัสและเปลี่ยนแปลงเป็นโปรตีนที่ต้องการ ซึ่งก็คือ tyrosine hydroxylase enzyme นั่นเอง tyrosine hydroxylase มีบทบาทสำคัญในการสร้าง dopamine การทดลองทำการควบคุมปริมาณการสร้าง tyrosine hydroxylase enzyme โดยอาศัยการให้ยาในกลุ่มของ tetracycline (antibiotic) : dexycycline เพื่อยับยั้งการแสดงออกของ tyrosine hydroxylase gene ในการผลิต tyrosine hydroxylase enzyme

Doxycycline สามารถควบคุมการแสดงออกของ tyrosine hydroxylase enzyme ได้เนื่องจากได้มีการรวมส่วนของ tetracycline operon ไว้กับพาหะที่นำเข้า การควบคุมการทำงานของ tetracycline operon ขึ้นอยู่กับการให้ยา doxycycline โดยการสร้าง tyrosine hydroxylase enzyme จะถูกยับยั้งเมื่อร่างกายได้รับยา doxycycline

E : Acupuncture treatment

เป็นการฝังเข็มเพื่อรักษาโดยไม่ใช้ยา พบว่าทำให้ลดอัตราการตายของ dopaminergic neuron ได้มีการทดลองในหนู rat ที่ทำให้เกิด parkinsonism โดย 6-OHDA แล้วทำการฝังเข็มลงไปที่ตำแหน่ง GB 34 และ LI3 สามารถลดอาการและรักษาสภาพของ dopaminergic neuron ใน substantia nigra ได้[70]

F : Neurorestorative therapy

ได้มีการศึกษาใน animal primate model[71] โดยทำลาย dopaminergic neuron ด้วยสาร MPTP เพื่อให้สัตว์ทดลองเป็นโรคพาร์กินสัน แล้วทำการฉีด glial-derived nerve growth factor (GDNF) ซึ่งเป็น major nerve growth factor สำหรับ dopaminergic neuron ลงไปยัง lateral ventricle[72] ซึ่งเป็นบริเวณที่ GDNF สามารถที่จะแพร่ผ่านไปยัง dopaminergic neuron และ striatum ได้ พบว่าหลังจากที่ให้ GDNF แล้ว dopaminergic neuron ที่มีพยาธิสภาพมีการฟื้นฟูสภาพให้กลับมาดีอย่างเก่าได้

G : Rehabilitation การบำบัดรักษาด้วยเวชศาสตร์ฟื้นฟู

การบำบัดรักษาด้วยเวชศาสตร์ฟื้นฟู เพื่อบำบัดให้ผู้ป่วยสามารถที่จะช่วยเหลือตัวเองให้ได้มากที่สุด การออกกำลังกาย (therapeutic exercise) เพื่อให้เกิดความคล่องตัวในการเคลื่อนไหว (flexibility) เป็นเรื่องสำคัญที่สุด เป็นการป้องกันไม่ให้ข้อต่อยึดติด (maintain joint mobility) ช่วยกระตุ้นความแข็งแรงของกล้ามเนื้อไม่ให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness) หรือมีกล้ามเนื้อลีบ (atrophy) นอกจากนี้ยังต้องปรับปรุงลักษณะท่าทางที่ผิดปกติของผู้ป่วย (postural abnormality) โดยเน้นออกกำลังกายในท่าเหยียด (extension) เพราะลำตัวของผู้ป่วยจะงุ้มไปข้างหน้า (flexion) การฝึกเดินก็สำคัญ (maintain normal gait) เพราะในผู้ป่วยจะหนีบแขนไว้ข้างลำตัวไม่มีการแกว่งแขนหรือแกว่งน้อยมาก และจะเดินจังหวะสั้นๆ การรักษาควรจะต้องฝึกเดินใน parallel bar และต้องมีการกระตุ้นการแกว่งแขนและหัดหมุนตัว ทั้งนี้ทั้งนั้นก่อนการรักษาด้วยเวชศาสตร์ฟื้นฟูต้องมีการประเมินอาการผู้ป่วยในแต่ละรายไป ซึ่งนอกจากจะฟื้นฟูทางด้านร่างกายแล้วควรมีการฟื้นฟูสภาพจิตใจและสังคมแก่ผู้ป่วยด้วยการให้กำลังใจ เข้าใจและให้ความเชื่อมั่นต่อผู้ที่รักษา ซึ่งจะเป็นแรงสนับสนุนในการบำบัดได้ดียิ่งขึ้น

สรุปการรักษาผู้ป่วย โรคพาร์กินสัน

ปัจจุบันนี้ ในทางการแพทย์ยังไม่มีวิธีการบำบัดรักษาใดๆ ที่จะรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันให้หายเป็นปกติได้ ฉะนั้นยังคงต้องมีการศึกษาค้นคว้าวิจัยต่อไป โดย animal model จะยังคงเป็นตัวแทนของสิ่งมีชีวิตในห้องปฏิบัติการได้ดีที่สุด สำหรับสารพิษที่จะทำให้สัตว์ทดลองแสดงอาการของโรคพาร์กินสันได้ดีและเป็นที่นิยมที่สุดคือ MPTP และ 6-OHDA สำหรับการรักษาด้วยวิธีต่างๆในปัจจุบัน พบว่าสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมี

คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จนสามารถกลับไปดำรงชีวิตได้ใกล้เคียงกับคนปกติได้มากที่สุด โดยการบำบัดรักษาต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายๆประการ เช่น อายุ อาชีพ ฐานะ อัตราการดำเนินของโรค ผลแทรกซ้อน ประสิทธิภาพของยา ทั้งนี้เพราะโรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ที่ผู้ป่วยต้องรักษาเกือบตลอดชีวิต

References

1. Fukuda T. Neurotoxicity of MPTP. Neuropathology 2001; 4: 323-332.
2. H-man. MPTP as Designer Drug Contaminant, Toxicology & Symptoms. The vaults of erowid 1993.
3. Barc S, Page G,et al. Relevance of different striatal markers in assessment of the MPP^+-induced dopaminergic nigrostriatal injury in rat. J Neurochem 2002; 80(3): 365-374.
4. Chen LW, Wei LC,et al. Significant up-regulation of nestin protein in the neostriatum of MPTP-treated mice are the striatal astrocytes regionally activated after systemic MPTP administration. Brain Res 2002; 925(1): 9-17.
5. Duan W, Ladenheim B, et al. Dietary folated deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J Neurochem 2002; 80(1): 101-110.
6. The national Parkinson Foundation, Inc. Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease. The National Parkinson Foundation, Inc. 2003.
7. Cicchetti F, Brownell AL, et al. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHAD dopamine degeneration in rats monitored immunohistochemistry and PET imaging. 2002; 15(6); 991-998.
8. Cunningham LA and Su C. Astrocyte delivery of glia cell line-derived neurotrophic factor in the mouse model of Parkinson's disease. Exp Neorol 2002; 174(2): 230-242.
9. Synder GL, Keeler RW and Zigmond MJ. Dopamine effect from striatal slices after intracerebral 6-OHDA : evidence for compensatory hyperactive of residual terminals. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1990; 253: 867-876.
10. Pickel VM, Johnson E, Carson M and Chan J. Ultrastructure of spared dopamine terminals in caudate-putamen nuclei of adult rats neonatally treated with intranigral 6-hydroxydopamine. Development Brain Research 1992; 70: 75-86.
11. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Summary of the article by Dr. Greenamyre on pesticides and Parkinson's disease. National Institute of Neurological Disorders and Stroke 2001.
12. my Dr Health Information. MPTP and drug-induced Parkinson's disease. my Dr Health Information. 2002.
13. Hokfelt T, Martenssen R, Bjorklund A, et al. Distributional maps tyrosine hydroxylase- immunoreactive neurons in the rat brain. In. Bjorklund A, Hokfelt T,eds. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol 2. Classical transmitters in The CNS. Part 1. London; Elsevier, 1984: 277-379.
14. Junn E, Mouradian MM. Human alpha-synuclein over-expression increases intracellular reactive oxygen species levels and susceptibility to dopamine. Neurosci Lett 2002; 320(3): 146-150.
15. Zeng BY, Dass B, et al. 6-OHDA lesioning differentially affects alpha-synuclein mRNA expression in the nucleus accumben, striatum and substantia nigra of adult rats. Neurosci Lett 2002; 322(1): 33-36.
16. Zhou W, Schaack J, et al. Overexpression of human alpha-synuclein causes dopamine neuron death in primary human mesencephalic culture. Brain Res 2002; 926(1-2): 42-50.
17. Carpenter MB. Core text of neuroanatomy. 4th ed Baltimore, Williams and Wilkins, U.S.A. 1991.
18. Corn PM. Neuroscience in medicine. L.B. Lippincott Company, 227 East Washington Square, Philadelphia, 1994.
19. Matsumura M. Experimental parkinsonism in primates. Stereotact Funct Neurosurg 2001; 77(1-4): 91-97.
20. Jenner P. Clues to the mechanism underlying dopamine cell death in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52(suppl): 22-28
21. Alvord EC, Forno LS, Pathology. In : Koller WL,ed Handbook of Parkinson's disease. New York : Marcel Dekker, 1987: 209-236.
22. Yansheng DU, Zhizhong MA, Suizhen L, et al. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001; 98(25): 14669-14674.
23. Nicklas WJ, Vyas K, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1 methyl-4-phenly-pyridine,a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Life Sci 1985; 36: 2503-2508.
24. Mitzuno Y, Suzuki K, Sone N,et al. Inhibition of ATP synthesis by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP^+) in isolated mitochondria from mouse brains. Neurosci Lett 1987; 81: 204-208.
25. Rios C, Tapia R. Changes in lipid peroxidation induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse brain homogenates. Neurosci Lett 1987; 321-326.
26. Langston JW. MPTP neurotoxicity: an overview and characterization of phases of toxicity. Life Sci 1985; 36: 201-206.

27. Marti MJ, Saura J. Burke RE, et al. Striatal 6-hydroxydopamine induces apoptosis of nigral neurons in the adult rats. Brain Res 2002; 958(1): 185-191.
28. Rodrigues DM, Abdala P, Barroso CP, et al. Motor behavioral changes after intracerebroventricular injection of 6-hydroxydopamine in the rat: an animal model of Parkinson's disease. Behav Brain Res 2001; 122(1): 79-92.
29. Borlongan CV, Sanberg PR. Elevated body swing test : a new behavioral parameter for rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism. J Neurosci 1995; 15: 5372-5378.
30. Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease : and empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. J Neural Trams 1996; 103: 987-1041.
31. Lothrius J, Dugan LL and O'Malley KL. Distinct mechanisms underlie neurotoxin-mediated cell death in cultured dopaminergic neurons. J Neurosci 1999; 19: 1284-1293.
32. He Y, Thong PS, Lee T, et al. Increased iron in the substantia nigra of 6-OHDA induced parkinsonian rats : a nuclear microscopy study. Brain Res 1996 ; 735: 149-153.
33. Cote L, Crutcher MD, The basal ganglia. In E.R. Kandel JH. Schwartz & T.M. Jessel (Eds), Principle of Neuroscience New Jersey : Practice Hall 1991; Ch. 42: 647-659.
34. Vermeulen RJ. Effects of dopamine D1 and D2 receptor agonists on motor behavior of MPTP-lesioned monkeys. Phd-thesis. Vrije Universiteit Amsterdam 1994.
35. Science Research and Education Center. Dopamine-A sample neurotransmitter. Science Research and Education Center. College of Pharmacy The University of Texas Austin.
36. Lewitt PA, Ward CD, Lasen TA, et al. Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in Parkinson's disease. Neurology 1983; 33: 1009-1014.
37. Goetz CG, Tanner CM, Glantz RH, et al. chronic agonist therapy for Parkinson's disease : A five study of bromocriptine and pergolide. Neurology 1985; 35: 749-751.
38. Biglad KM, Holloway RG. A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. Expert Opin Pharmocother 2002; 3(2): 197-210.
39. Parkinson Study Group. Treatments for Parkinson's disease. Parkinson Study Group.
40. Davies WL, Grunert RR, Haff RF, et al. Antiviral activity of I -adamantanamine (amantadine). Science 1964; 144: 862-863.
41. Schwab RS, England AC Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. JAMA 1969; 208: 1168-1170.
42. The National Parkinson Foundation, Inc. Parkinson's disease clinical studies. The National Parkinson Foundation, Inc.
43. Brikmayer W, Knoll J, Riederer P, et al. Deprenyl leads to prolongation of L-dopa efficacy in Parkinson's disease. Mod Prob Pharmacopsychiatry 1983; 19: 170.
44. Yahr MD, Mendoza MM, Moros P, et al. Treatment of Parkinson's disease in early and late phases. Use the pharmacological agents with special reference to deprenyl (selegilline) Acta Neurol Scand
45. Langston JW, Iwin I Langston EB. Pargiline prevents MPTP-induced parkinsonism in primates. Science 1984; 225: 1480-1482.
46. Hekkila RE, Manzino L, Cabbat FS, et al. Protection against dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitor. Nature 1984; 311: 467-469.
47. Cohen G, Pasik P, Cohen B, et al. Pargiline and deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. Eur J Pharmacol 1984; 106: 209-210.
48. Narabayashi H, Okuma T. Procoine-oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism. Proc Jpn Acad 1953; 29: 134-137.
49. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale, Technique et resultants. Rev Neurol 1953; 89: 578-580.
50. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, et al. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. Acta Psychiatr Neurol Scand 1960; 35: 358-377.
51. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell;s posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992; 76: 53-61.
52. Hassler R. The influence of stimulation and coagulation in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism. Proc Second Int Congr Neuropathelogy. London: 1995; Amsterdam Excerpta Medica : 627-642.
53. Kelly PJ. Stereotactic thalamotomies. In : Koller WC, Paulson G, eds. Therapy of Parkinson's disease. New York : Marcel Dekker, Inc. 1990: 415-441.
54. Nagaseki Y, Shibazaki T, Hirai T, et al. Long-term follow up results the selective VIM-thalamotomy. J Neurosurg 1986; 65: 298-302.
55. Heikkinen ER. Stereotactic neurosurgery : new aspects of an old method. Ann Clin Res 1986; 18 (Suppl 47): 73-83.
56. Wester K, Hauglie-Hanssen E. Stereotaxic thalamotomy-experiences from the levodopa era, J Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 427-430.
57. Fox MW,Ahiskog FE, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post -levodopa era Parkinson's disease patients. J Neurosurg 1991; 75: 723-730.
58. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, et al. Transplanted adrenal

chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. Nature 1981; 2292: 351-352.

59. Morihisa JM, Nakamura RK, Freed WJ, et al. Adrenal medulla grafts survive and exhibit catecholamine-specific fluorescence in the primate brain. Exp Neurol 1984; 84: 643-653.

60. Plunkett RJ, Bankiewicz KS, Cummins AC, et al. Long-term evaluation of hemiparkinsonian monkeys after adrenal autografting or cavitation alone. J Neurosurg 1990; 73: 918-926.

61. Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intercerebral nigral transplants. Brain REs 1979; 177: 555-560.

62. Rodnitzky RL. Clinical correlation : Parkinson's disease. In : Corn PM. Neuroscience in medicine. L.B. Lippincott Company, 227 East Washington Square, Philadelphia, 1994.

63. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Embryonic mouse stem cells reduce symptoms in mouse model for Parkinson's disease. National Institute of Neurological Disorders and Stroke 2002.

64. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. Nature 2002; 418 (6893): 50-56.

65. Jaeger CA. Immunocytochemistry study of PC-12 cells grafted into the brain of immature rats. Exp Brain Res 1985; 59: 615-624.

66. Hefti F, Hartikka J, Schlumpf M. et al. Implantation of PC 12 cells into the corpus striatum of Rats with lesions of the dopaminergic system. Brain Res 1985; 348: 283-288.

67. Itakura T, Kamei I. Nakai K, et al. Autotransplantation of the superior cervical ganglion into the brain: a possible therapy for Parkinson's disease. L Neurosurg 1988; 68: 955-959.

68. Horrelou P, Marlier L, Privat P, et al Exogenous expression of L-dopa and dopamine in various cell lines following transfer of rat and human tyrosine hydroxylase cDNA: grafting in an animal model of Parkinson's disease. Prog Brain Res 1990; 82: 23-32.

69. Corti O, Sanchez-Capelo A, Colin P, et al. Long-term doxycycline-controled expression of human tyrosine hydroxylase after direct adenovirus-mediated gene transfer to a rat model of Parkinson's disease. Neorobiol 1999; 96: 12120-12125.

70. Park HJ, et al. Neuroprotective effects of acupuncture in an animal model of PD. Experim Neurol 2003; 180: 93-98.

71. Kordower JH, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. Science; 290: 767-773.

72. Bjorklund A and Lindvall O. Parkinson's disease gene therapy moves toward the clinic. Nat Med 2000; 6: 1207-1208.