

巴金森氏症患者的認知功能障礙及治療方式

物理治療學系 李亞芸助理教授

巴金森氏症為一種神經退化性的疾病，臨床上給予巴金森氏症患者的治療，(包含手術治療、藥物、及運動復健)大都著重於動作功能的改善。近期有愈來愈多研究顯示，巴金森氏症患者在疾病診斷初期就已有一些認知功能缺損的問題，且此認知功能障礙亦會影響患者的動作學習與表現。巴金森氏症患者受到影響的認知功能包含工作記憶能力、專注力、訊息處理速度、計劃能力、注意力轉換及抑制功能、邏輯思考力、視覺空間處理能力及口語表達能力。在學習及記憶力上，則以內隱式(implicit)的學習能力(如，學習新的動作技巧)會率先受到影響，而外顯式(explicit)的記憶(如，記住人、事、物等資訊)在疾病初期影響不大。因外顯式記憶力看似與健康人無異，所以家屬常常會忽略掉巴金森氏症患者較細微的認知功能退化。然而，若不及早給予巴金森氏症患者多一點的認知上的刺激並適時地提供訓練，約有 60-80%的巴金森氏症患者會於 10 年內出現嚴重的認知功能障礙，甚至失智的情形。

造成巴金森氏症患者認知功能缺損的病理生理機轉相當複雜，且目前尚未有確切有效的治療方式。許多研究探討多巴胺的藥物治療能否改善巴金森氏症患者的認知功能，但實驗結果相當不一致，有些顯示多巴胺似乎可以改善認知功能，有些反而發現服用多巴胺會造成認知功能更嚴重缺損。主要原因可能包括認知功能涵蓋的範圍相當廣，因此藥物治療或許只對於其中幾項的認知功能有效。另一方面，有實驗顯示適合改善動作缺損的多巴胺劑量，對於前額葉而言是劑量過高的 (over-dose)，因此反而會造成認知功能的退步。

因藥物治療對於巴金森氏症患者認知功能的效果不彰，愈來愈多學者建議

採用非藥物性的治療方式來改善巴金森氏症患者的認知功能。非藥物治療包含認知訓練、動作訓練、及非侵入性腦部電刺激(如，重複性穿顱磁刺激或是經顱直流電刺激)的治療。認知訓練的方式包含使用電腦化的認知訓練軟體、電腦虛擬實境遊戲(如，Wii 或是 Xbox)、數獨或是桌遊等活動。在一篇 2016 年的系統性回顧文章中，統整了過去十三篇探討認知訓練對於巴金森氏症患者認知功能改善的研究，這些文章一致性地顯示認知訓練可以改善巴金森氏症患者的認知功能，而且有結構性的介入比沒有結構性的介入方式效果更佳。然而，因大部分的研究沒有設計良好的主動控制組，很難去評斷巴金森氏症患者認知功能的進步是否全然來自於認知訓練的成效。

運動訓練，尤其是有氧運動，是另一種被認為能改善巴金森氏症患者認知功能的極好方式。採用腳踏車或懸吊式跑步機的訓練方式來給予巴金森氏症患者有氧運動訓練，不但可以改善參與者的身體功能(如，心肺耐力及走路能力)，更能有效的增進巴金森氏症患者的認知功能並減輕憂鬱的症狀。認知功能的改善則以包含動作學習能力以及執行功能中的抑制能力變好、訊息處理速度變快、和語言能力變流暢。有氧運動對認知功能的改善效果可能來自神經細胞突觸的增生、神經傳導物質如腦源神經滋養因子的調節。影像學的檢查也發現運動可以增加大腦灰質的量，且增強前額葉神經網絡的連結性，因而改善執行功能。現已發現，結合認知訓練與有氧運動的訓練效果，似乎比單純的認知訓練或是運動治療效果更佳。六周的複合式認知與運動訓練，更可以改善邏輯推理能力、視覺空間能力、以及口語流暢度，且此效果可以維持至六個月的追蹤期。

除了認知和運動訓練，最近幾年新興的非侵入性治療方式，為使用重複性穿顱磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)或是經顱直流電刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)來進行腦部電刺激，期望透由腦部電刺激來活化巴金森氏症患者的腦前額葉區，進而改善巴金森氏症患者的認知功能。單一次的經顱直流電刺激來刺激左側腦的背外側前額葉皮層(dorsolateral prefrontal cortex)，可以對工作記憶有正向的影響，而此效果比刺激動作皮質區

或是假的刺激效果更佳。連續兩周的重複性穿顱磁刺激在左側腦的背外側前額葉皮層亦可改善巴金森氏症患者的執行功能。然而，目前使用重複性穿顱磁刺激及經顱直流電刺激對認知功能及情緒改善的研究仍不足，對於最佳的治療方式、治療次數、刺激強度、及刺激部位也沒有一致性的建議。而且目前的研究成果大都顯示短期的效果，長期的治療效益有待被探討，因此這個領域仍有許多努力的空間，希望未來能找出最佳的刺激模式，搭配認知與運動訓練，以協助巴金森氏症患者能以最有效率的方式改善其認知能力。

及早發現巴金森氏症患者的認知功能障礙並給予合適的治療方式，為目前臨床及研究人員共同努力的目標，該如何選擇並結合適當的認知訓練、運動治療以及非侵入性腦部電刺激為目前的一大難題。希望未來能透過有效的治療方式協助巴金森氏症患者增加認知功能、生活獨立性、以及生活品質。

References

1. Altmann, L. J., Stegemöller, E., Hazamy, A. A., Wilson, J. P., Bowers, D., Okun, M. S., & Hass, C. J. (2016). Aerobic exercise improves mood, cognition, and language function in Parkinson's disease: Results of a controlled study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22, 878-889. doi:10.1017/s135561771600076x
2. Glizer, D., & Macdonald, P. A. (2016). Cognitive training in Parkinson's disease: A review of studies from 2000 to 2014. *Parkinson's Disease*, 2016, 1-19. doi:10.1155/2016/9291713
3. Hindle, J. V., Petrelli, A., Clare, L., & Kalbe, E. (2013). Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 28, 1034-1049. doi:10.1002/mds.25377
4. Nadeau, A., Lungu, O., Duchesne, C., Robillard, M., Bore, A., Bobeuf, F.,... Doyon, J. (2017). A 12-week cycling training regimen improves gait and executive functions concomitantly in people with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00690
5. Picelli, A. (2016). Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Functional Neurology*. doi:10.11138/fneur/2016.31.1.025