

綜合認知和平衡（雙任務）的訓練能否改善平衡 並降低小腦性共濟失調症患者的跌倒風險？

研究人員

香港理工大學康復治療科學系助理教授 Stanley John Winser 博士

香港理工大學康復治療科學系教授彭耀宗博士

香港理工大學康復治療科學系臨床導師 Jessica S. Rauszena 女士

香港威爾斯親王醫院神經科醫生、香港中文大學內科及藥物治療學系腦神經科名譽臨床助理教授陳然欣醫生

新加坡國立大學蘇瑞福公共衛生學院助理教授 Cynthia Chen 博士

美國匹茲堡大學健康及復康科學院 Susan Whitney 教授

撮要

患有小腦性共濟失調（CA）的人經常跌倒是一個重大的問題。因此，從患者的角度來看，可以改善平衡並減少跌倒次數的介入手法是非常重要的。將認知訓練與體育訓練結合以改善平衡是一種新方法，有助降低有跌倒風險的人跌倒的機會。為了確定是否能在常規平衡和協調訓練中增加了結構化的認知需求，我們設計了認知結合強化平衡訓練（CIBT）計劃。我們發現，CIBT 介入能減少雙任務成本，改善平衡，並減少了在樣本中 CA 患者的跌倒次數。我們假設（1）CIBT 能改善平衡並減少跌倒；（2）CIBT 是一種具有成本效益的改善治療方案。為了檢驗這些假設，我們建議進行一項具有經濟評估的隨機對照試驗（RCT）。本文將會記述我們的研究結果，該研究測試了 CIBT 的基本原理以及我們未來研究設計的概述，以測試 CIBT 計劃的有效性和成本效益。

關鍵詞：雙任務、小腦性共濟失調症、平衡訓練、可行性、跌倒預防和經濟評估

背景

小腦性共濟失調症（CA）會影響小腦或其連接的健康狀況，這會導致姿勢不穩定，步態障礙，不協調和認知障礙[1, 2]。健康狀況導致 CA 的普遍程度估計為 8.22 /100,000 [3]。而脊髓小腦性共濟失調，遺傳性疾病導致 CA 的患病率為 0.9-3.0 /100,000 [4]。CA 有關疾病的特點是平衡有困難和行走不佳 [2, 5]。幾乎 93% 的 CA 患者報告在過去 12 個月中至少有跌倒一次[6]。跌倒在脊髓小腦性共濟失調症的 3 型中更是非常常見[7]。小腦性共濟失調症患者每人每年的醫療費用超額成本估計為 18776 歐元[8]。但是，跌倒的成本及帶來的相關後果尚不清楚。

治療性運動被認為是幫助小腦性共濟失調症患者的第一線介入措施[9]。然而，關於以該人群作實證為本的指南是十分有限的[2]。完整的小腦，在運動適應和平衡調節中發揮關鍵作用[10]。但是，CA 的人顯示了有限的運動再學習。可是同時，一些報告也提供了證據說患有 CA 的人的運動技能能反復學習，反復練習[12, 13]。因此，了解運動再學習的可能性對於設計小腦性共濟失調症的治療介入手法是十分重要的。

雙重任務範例

最近的一項系統評價報告稱，雙重任務，即同時執行涉及身體和認知兩項任務[14]，可預測患有認知障礙的人[15]。同時，最近一項涉及健康成人的研究發現，在雙重任務期間會額外激活了小腦，並說小腦可能是控制負責此類活動的神經網絡[16]。同時，研究發現雙重任務會降低神經系統疾病患者的表現 [17, 18]。雙任務表現相對於單任務表現的這種缺陷被稱為雙任務成本[19]。使用雙任務訓練平衡可以提高執行雙重任務的能力，即降低中風[20]，帕金森病[21]和創傷性腦損傷[22]患者的雙重任務成本。在 CA 患者中，雙重任務與跌倒風險增加[23]和步態紊亂[24]是相關的。

CA 患者的臨床研究發現，在身體任務中加入認知能力需求會增加雙任務成本 [23, 25, 26]。由於對運動和認知資源的需求增加，增加了執行雙重任務的難度。有研究發現強化平衡和協調訓練可有效減少不協調的症狀和運動表現[27]，並且在短期內減少他們跌倒的次數[28]。然而，可用的介入手法並未解決認知和運動在相互作用過程中的不足或這班人的雙重任務成本。雙重任務訓練已經被發現可以改善神經系統疾病患者的相互作用[21, 22, 29, 30]。由於運動及認知存在不良的相互作用和與認知缺陷相關[24]，故雙重任務培訓與 CA 患者息息相關。雖然，理論驅動的主張可用於在 CA 患者的雙任務訓練中[23, 24]，但是，到目前為止沒有研究評估雙重任務訓練在 CA 患者中的有效性 [24]。

研究背景

在此之前，我們評估了太極訓練對改善平衡和減少神經系統疾病患者的跌倒次數的影響[31]。太極需要專注，以便在練習時記住正確的動作和記憶順序[32]。這種體力活動結合了認知（注意力和記憶力）使太極拳成為雙重任務[32]。我們進行系統綜述同整合分析後發現沒有研究測試太極對改善 CA 平衡的影響[31]。因此，我們進行了可行性研究以評估初步太極對改善 CA 患者平衡和功能獨立的影響；並測試未來使用隨機對照試驗（RCT）方法的可行性和安全性[33]。可行性研究[33]發現太極對改善 CA 患者的平衡有正面作用。然後我們進行了一項 RCT 來比較太極拳與常規護理（非太極）的效果，是否可以改善 CA 患者的平衡和跌倒。訓練有素的太極師傅教授 8 式太極拳作為團體療法，每節 60 分鐘，兩週一次，持續 12 週。然後，參與者會完成無監督的太極拳運動，每次 60 分鐘，每週兩次，持續 6 個月。在分析了 6 個月的隨訪數據後，我們以伯格平衡量表（BBS）和共濟失調等級量表（SARAbal）量度他們的數據，發現參加者的平衡有顯著改善。但是，如果通過基於實驗室的客觀評估來衡量（穩定性-LOS 和感覺組織測試-SOT），他們的平衡與沒有治療的人相比就沒有改善。另外，太極相與沒有治療相比，也沒有減少介入後 6 個月的跌倒次數 [34]。

可行性研究結果

鑑於臨床試驗中跌倒次數沒有改善，我們開發了認知結合平衡訓練（CIBT）為 CA 患者提供平衡和跌倒預防，以解決我們最近完成的 RCT 跌倒無效結果的潛在原因。我們進行了單組前期設計（倫理參考編號：HSEARS20180807002），在 5 名患有 CA 的參與者進行介入以測試其可行性和安全性。雙任務平衡成本使用計時起走測試的公式： $(d-TUG-標準 TUG) / 標準-TUG) \times 100$ [35] 計算。我們使用感覺整合測試（SOT）的綜合評分和穩定度限制測試(LOS)的最大偏移進行兩個基於實驗室的客觀平衡評估。同時使用評估量表和共濟失調等級量表（SASA）評估共濟失調的嚴重程度，並記錄其跌倒次數。我們發現 CIBT 計劃對於 CA 患者來說是可行，而且是安全和有效的。表格 1 總結了試點研究的主要發現。培訓後評估報告稱，雙重任務成本中的平衡表現，跌倒次數和功能平衡都有所改善。可見，可行性研究的結果令人鼓舞，並支持的我們假設。

根據我們提出的可行性研究的結果進行隨機對照試驗（RCT）以比較雙重任務（實驗：CIBT）培訓和單任務（主動控制：常規平衡，協調和認知）培訓在減少雙重任務成本，改善平衡和減少 CA 患者的跌倒次數的好處。

我們的具體目標是：（1）評估與單項任務（傳統的強化平衡，協調和認知活躍控制）相比，雙任務（CIBT-實驗）訓練對功能平衡和跌倒次數的有效性，以及（2）比較雙任務和單任務培訓的在防止跌倒中的成本效益。

對於測試提出的假設，所提出的科學前提

假設 1：雙重期間注意力分配不均衡能預測之後會否跌倒。改善不平衡和步態能促進步態自動化，這可以令更多的注意力分配到認知任務，從而減少老年人跌倒的風險 [36]和他們跌倒的恐懼[37]。因此，我們假設完成雙重任務後，跌倒的次數與單任務培訓相比，會大幅減少。

假設 2：我們的試點研究結果表明，雙任務培訓（CIBT）計劃有可能減少 CA 患者跌倒的機會（ $d = 0.91$ ）。因此，我們假設減少跌倒次數能降低醫療的效用，令介入手法（雙任務訓練）具有成本效益，可以預防跌倒。

研究方案

一名評估員和統計學家對雙臂平行組進行盲法，44 名患有 CA 的參加者將會進行隨機對照試驗，以比較雙重任務（CIBT）訓練與單任務（常規平衡，協調和認知）訓練。符合條件的參與者將被隱藏地隨機分配到研究組。參與者將被隨機分配到兩組中的其中一組：第 1 組：雙任務（CIBT）訓練，第 2 組：單任務主動控制（常規平衡，協調和認知）訓練。

樣本數量計算

我們將招募 44 名參與者（每組 22 名），容許 10% 的參與者流失率。我們使用試驗性研究作數據，使用在平衡表現中雙任務的成本作為主要結果指標，我們假設成功率為 90%，5% 為 I 型錯誤，及容許 10% 的流失，故所需樣本量為 44（每組 22 個）。

參與者

研究納入標準包括：

- (1) 年齡介乎 18-60 歲；
- (2) 確診患有改善平衡並降低小腦性共濟失調症（任何類型）
- (3) 能夠獨立行走，或者在步行時不用任何輔助。

研究排除標準包括：

- (1) 曾經有其他神經系統疾病（如帕金森病，中風或多發性神經病）的病歷或有嚴重損害平衡，步態或運動表現的肌肉骨骼問題；
- (2) 只能用手持支架行走
- (3) 嚴重視力損害，妨礙運動參與
- (4) 嚴重認知障礙，蒙特利爾認知評估量表（MoCA）[38]分數<16

隨機化和盲法

未參與研究的人會通過電腦的隨機數列表，並使用塊狀隨機分派的方法將參與者隨機分派在研究組當中。同時，研究將招募一名香港註冊物理治療師（RA1）為參與者提供介入。而在評估中，參加者對治療條件是不知情的。統計分析也將由一個對治療條件不知情的統計學家進行。

過程

在書面知情同意後，參與者將完成第一次基線評估（T1）。然後，在六週後，參與者會被邀請進行第二次基線評估（T2）。然而，在這六個星期內，我們不會提供任何關於這研究的介入。與之前的研究一樣[27]。我們會相隔 6 週，進行兩次基線評估，以便進行預期的跌倒評估和疾病嚴重程度的進評。介入完成後的評估也將會在介入（T3）4 週後進行，6 個月後也會進行隨訪評估（T4）。

介入

在第二次基線評估後，兩組將會開始接受治療。運動介入將會持續 7 個月。開始時，理大會提供為期 1 個月的監督培訓。兩組的介入時間為四週，而每週會有 3 次介入，每次為 60 分鐘。在理大培訓階段結束後，研究人員會要求參與者根據試驗中的介入，在接下來的 6 個月內完成無人監督的家庭鍛煉計劃。

第 1 組：雙任務（CIBT-實驗）小組參與者將會接受 10 分鐘的熱身，40 分鐘的 CIBT 訓練和 10 分鐘的緩和練習。CIBT 計劃包括在坐和站立，雙腳分開，單腳站立，腳趾頂端靠攏站立，多向伸展，爬樓梯和步行（10 米）時，執行四種類型的認知任務。這四項認知任務包括：計數，向後減 4 個數字（用於心理追蹤），命名水果，蔬菜或動物（用於工作記憶），聽覺提示活動，例如，當你聽到字母 H 時，腳跟要

抬起（用於提高注意力和聽覺歧視）和說簡短的故事（用於語言流暢）。此外，在過程中也會教導參加者預防跌倒的策略。這些練習與先前關於輕度認知障礙患者的雙重任務訓練的研究相同[39]。

第 2 組：單任務（常規平衡，協調和認知訓練 - 主動控制）小組的參與者將會獲得 10 分鐘熱身，20 分鐘的常規平衡和協調練習，這些活動是根據以前發表的文獻制定的[27]，20 分鐘的單項認知訓練（與 CIBT 所提供的 4 項任務相同），和 10 分鐘的緩和練習。此外，研究人員也會教參加者預防跌倒的策略。

結果測量

在表 2 列明了擬議成果措施的摘要，領域測試，解釋和評估時間表。

我們將指導參與者每週完成一次電子日記。如果參加者沒有經常使用互聯網，我們也會為他們提供印刷版和跌倒日記。同時，我們也會將貼有郵資已付的信封附在每本印刷版日記中以獲得更好的回覆率，同時我們也會指導參與者每月填寫一次表格。

統計分析

假設 1：介入組之間的平均基線（T2），介入後（T3）和隨訪（T4）的主要和次要結

果變化，將會使用信賴區間為 95% 的單因子共變數分析（ANCOVA）進行評估。

假設 2：EQ-5D-5L 的回應將會轉換為有用分數，這會用於估計隨後期間質量調整壽命年（QALY）的收益或損失。我們將會在六個月時計算每組 QALY 的平均收益或損失。此外，我們也會估算干預組 QALY 收益的平均增量。增量成本效益比（ICER）將使用平均增量成本和平均增量效應來計算。公式為： $ICER = \Delta C / \Delta E$ ，其中 E 是 QALY 的增益，C 是成本。而干預組的成本效益會使用成本效益平面（CE）表示。成本效益的閾值（ λ ）或該國願意為獲得一個單位效應（QALY）而支付的金額將會計算。

假設的結果

如果我們提出的假設被認為是真的，那麼這個尖端研究的結果對臨床醫生，政策制定者和患有 CA 的人和研究人員來說是非常重要的。如果能證明在常規平衡和協調訓練中增加認知需求，與 CA 患者的常規護理相比，可以在改善平衡和減少跌倒方面帶來額外的益處，該研究發現也將具有重要的臨床意義。

總結

患有小腦性共濟失調症的患者存在不同程度的認知障礙，使他們難以在日常中執行雙重任務活動。雙重任務已經被發現會降低小腦性共濟失調症的患者一項或兩項任務中的表現。然而，使用雙重任務訓練已經被發現有效降低中風，帕金森症患者和老年人的雙重任務成本。故使用雙重任務訓練以改善小腦性共濟失調症患者的平衡和減少他們跌倒的次數是一個新穎和值得研究的測試。

利益衝突

研究團隊在這研究中沒有任何利益衝突。

感謝

資助來自香港小腦萎縮症協會（HKSCAA）的可行性研究基金。資助參考編號：H-ZH2W。同時研究小組對所有參與者和我們的研究助理 Kwan Wills 先生和 Umar Bello Muhammad 先生的幫助和支持表示感謝。

文獻參考：

1. Maja Steinlin KW. Cerebellum and cognition. In: M Manto DG, JD Chmahmann, N Koibuchi, F Rossi, ed. *Hnadbook of teh Cerebellum and Cerebellar Disorders: Springer Sciecn + Business Media Dordrecht* 2013.
2. Winser SJ, Smith CM, Hale LA, et al. Systematic review of the psychometric properties of balance measures for cerebellar ataxia. *Clinical rehabilitation* 2015;29(1):69-79.
3. Joo B-E, Lee C-N, Park K-W. Prevalence rate and functional status of cerebellar ataxia in Korea. *The Cerebellum* 2012;11(3):733-38.
4. Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clinical rehabilitation* 2011;25(3):195-216.
5. Winser SJ, Shubert MC, Chan AY, et al. Can pre-screening vestibulocerebellar involvement followed by targeted training improve the outcomes of balance in cerebellar ataxia? *Medical Hypotheses* 2018
6. van de Warrenburg BP, Steijns JA, Munneke M, et al. Falls in degenerative cerebellar ataxias. *Movement disorders* 2005;20(4):497-500.
7. Fonteyn EM, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, et al. Falls in spinocerebellar ataxias: results of the EuroSCA Fall Study. *The Cerebellum* 2010;9(2):232-39.
8. López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-álvarez F, et al. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Movement Disorders* 2008;23(2):212-17.
9. Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, et al. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *Journal of neurology* 2014;261(2):251-58.
10. Fonteyn EM, Heeren A, Engels J-JC, et al. Gait adaptability training improves obstacle avoidance and dynamic stability in patients with cerebellar degeneration. *Gait & posture* 2014;40(1):247-51.
11. Smith MA, Shadmehr R. Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration. *Journal of Neurophysiology* 2005;93(5):2809-21.
12. Ioffe M, Ustinova K, Chernikova L, et al. Supervised learning of postural tasks in patients with poststroke hemiparesis, Parkinson's disease or cerebellar ataxia. *Experimental brain research* 2006;168(3):384-94.

13. Schwabe A, Drepper J, Maschke M, et al. The role of the human cerebellum in short-and long-term habituation of postural responses. *Gait & posture* 2004;19(1):16-23.
14. Lauenroth A, Ioannidis AE, Teichmann B. Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC geriatrics* 2016;16(1):141.
15. Muir-Hunter S, Wittwer J. Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. *Physiotherapy* 2016;102(1):29-40.
16. Wu T, Liu J, Hallett M, et al. Cerebellum and integration of neural networks in dual-task processing. *Neuroimage* 2013;65:466-75.
17. Yogev G, Giladi N, Peretz C, et al. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *European journal of neuroscience* 2005;22(5):1248-56.
18. Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, et al. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51(11):1633-37.
19. Strobach T, Torsten S. Mechanisms of practice-related reductions of dual-task interference with simple tasks: data and theory. *Advances in cognitive psychology* 2017;13(1):28.
20. He Y, Yang L, Zhou J, et al. Dual-task training effects on motor and cognitive functional abilities in individuals with stroke: a systematic review. *Clinical rehabilitation* 2018:0269215518758482.
21. Strouwen C, Molenaar EA, Münks L, et al. Training dual tasks together or apart in Parkinson's disease: results from the DUALITY trial. *Movement Disorders* 2017;32(8):1201-10.
22. Evans JJ, Greenfield E, Wilson BA, et al. Walking and talking therapy: Improving cognitive–motor dual-tasking in neurological illness. *Journal of the international Neuropsychological society* 2009;15(1):112-20.
23. Jacobi H, Alfes J, Minnerop M, et al. Dual task effect on postural control in patients with degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum & ataxias* 2015;2(1):6.
24. Ilg W, Timmann D. Gait ataxia—specific cerebellar influences and their rehabilitation. *Movement Disorders* 2013;28(11):1566-75.
25. Maciel MA, Silva ACSM, Cyrillo FN, et al. Impact of dual task on Parkinson's disease, stroke and ataxia patients' gait: a comparative analysis. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2014;27(2):351-57.
26. Kraan CM, Hocking DR, Georgiou-Karistianis N, et al. Cognitive-motor interference during postural control indicates at-risk cerebellar profiles in females with the FMR1 premutation. *Behavioural brain research* 2013;253:329-36.
27. Ilg W, Synofzik M, Brötz D, et al. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009;73(22):1823-30.
28. Miyai I, Ito M, Hattori N, et al. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabilitation and neural repair* 2012;26(5):515-22.
29. Yang Y-R, Wang R-Y, Chen Y-C, et al. Dual-task exercise improves walking ability in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2007;88(10):1236-40.
30. Mendel T, Barbosa WO, Sasaki AC. Dual task training as a therapeutic strategy in neurologic physical therapy: a literature review. *CEP* 2015;41810:480.
31. Winser SJ, Tsang WW, Krishnamurthy K, et al. Does Tai Chi improve balance and reduce falls incidence in neurological disorders? A systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation* 2018:0269215518773442.

32. Chan W-N, Tsang WW-N. Effect of Tai Chi training on dual-tasking performance that involves stepping down among stroke survivors: A pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017;2017
33. Winser Stanley KP, Pang Marco, Smith Catherine & Tsang William. Potential benefits and safety of Tai Chi for balance and functional independence in people with cerebellar ataxia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2018;(In press)
34. Stanley Winser WT, Chan Yin Yan Anne, Susan Whitney, Priya Kannan. Cost effectiveness of Tai Chi for improving balance and falls prevention in cerebellar ataxia: An economic evaluation alongside a randomized controlled trial Singapore International Physiotherapy Conference (SIPC 2018). Singapore: Singapore Physiotherapy Association, 2018:34-35.
35. Abernethy B. Dual-task methodology and motor skills research: some applications and methodological constraints. *Journal of human movement studies* 1988;14(3):101-32.
36. Hall CD, Heusel-Gillig L. Balance rehabilitation and dual-task ability in older adults. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics* 2010;1(1):22-26.
37. Wollesen B, Mattes K, Schulz S, et al. Effects of dual-task management and resistance training on gait performance in older individuals: a randomized controlled trial. *Frontiers in aging neuroscience* 2017;9:415.
38. Winser SJ LS, Law SH, Leung HY, Bello UM, Kannan P. Economic evaluations of physiotherapy interventions for neurological disorders: A systematic review. . *Disability and Rehabilitation* 2018(Epub ahead of print) doi: 10.1080/09638288.2018.1510993
39. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2007;52(5):329-32.
40. Nascimbeni A, Caruso S, Salatino A, et al. Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment. *Functional neurology* 2015;30(1):59.
41. Winser S, Smith CM, Hale LA, et al. Psychometric properties of a core set of measures of balance for people with cerebellar ataxia secondary to multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2017;98(2):270-76.
42. Tsang W, Fong S, Ng S. Dynamic sitting balance control tests in stroke survivors: a study of reliability and validity. *International Journal of Stroke* 2013
43. Peterka RJ, Black FO. Age-related changes in human posture control: sensory organization tests. 1989
44. Kawahara Y, Ikeda Y, Deguchi K, et al. Simultaneous assessment of cognitive and affective functions in multiple system atrophy and cortical cerebellar atrophy in relation to computerized touch-panel screening tests. *Journal of the neurological sciences* 2015;351(1-2):24-30.
45. Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia Development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717-20.
46. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 1990;16(3):199.