

# Evidence-Based Taiwan Consensus Recommendations for the treatment of Parkinson's disease

Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Movement Disorder Society

## Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common and disabling neurodegenerative disorder with a prevalence set to double by 2030. People with PD present both motor symptoms (such as tremor, rigidity, slowness of movements, and postural instability) and non-motor symptoms (such as dementia, psychiatric symptoms, and sleep disturbances). The treatment of PD is challenging and is highly individualized. The Taiwan Movement Disorder Society (TMDS) has published its treatment recommendations for PD in 2017. Since then, because the advent of medical and device-aided therapy has developed rapidly, the TMDS has recognized the need to disseminate the updated knowledge about the management of PD.

The TMDS acknowledges the importance of evidence-based medicine (EBM) in clinical practice. Therefore, we strive to align our treatment recommendations with EBM principles. Nevertheless, it still needs to be emphasized that therapeutic recommendations should always be tailored to the individual patient, based not only on an accurate understanding of the efficacy and side effect profile of available treatments (the primary focus of guidelines), but also the physician's judgment, patient's preference, and the regulations of national health insurance. To ensure that the updated Taiwan treatment suggestions are appropriate and feasible, the treatment guideline subcommittee of TMDS referred to the guidelines from the International Movement Disorder Society and other treatment suggestions from United States and Europe concerning the level of evidence, recommendation levels, clinical efficacy, and potential adverse reactions of therapeutics for the treatment of motor and non-motor symptoms of PD.

By incorporating the latest research, international guidelines, and treatment suggestions, the TMDS aims to provide comprehensive and up-to-date recommendations for the management of PD in Taiwan. These recommendations serve as a valuable resource for healthcare professionals to enhance their understanding of PD treatment options and optimize patient care.

**Key Words:** Parkinson's disease; treatment; guidelines; evidence-based medicine

Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Movement Disorder Society:

Ming-Kuei Lu, Shey-Lin Wu, Yueh-Feng Sung, Cheng-Hsuan Li, Chuo-Yu Lee, Tsung-Lin Lee, Chin-Hsien Lin, Yi-Ying Lin, Tsu-Kung Lin, Yih-Ru Wu, Ruey-Meei Wu, Chien-Tai Hong, Tian-Sin Fan, Ming-Che Kuo, Yi-Hsin Weng, Ying-Fa Chen, Kai-Hsiang Stanley Chen, Rou-Shayn Chen, Ching-Sung Lu, Yang-Pei Chang, Yung-Yee Chang, Tu-Hsueh Yeh, Han-Lin Chiang, Chun-Hwei Tai, Chung-Yao Chien, Yi-Cheng Tai, Chon-Haw Tsai

Received & Revised July 17, 2023.

Accepted July 17, 2023.

Correspondence to: Taiwan Movement Disorder Society (<http://www.tmds.org.tw/>)

E-mail: [mds.taiwan@gmail.com](mailto:mds.taiwan@gmail.com)

# 台灣動作障礙學會巴金森病治療建議

台灣動作障礙學會治療準則小組

## 中文摘要

巴金森病 (Parkinson's disease) 是常見的神經退化性疾病，隨著人口老化，統計數據指出到西元 2030 年，罹患此病症的病患將會增加一倍。巴金森病患者除表現出動作障礙症狀（如顫抖、肢體僵硬、動作緩慢和步態不穩）外，亦會出現非動作障礙症狀（如認知功能減退、精神情緒症狀和睡眠障礙）。巴金森病的治療因此極富挑戰性，並且具有高度個體差異性。台灣動作障礙學會 (Taiwan Movement Disorder Society, TMDS) 於西元 2017 年發表了巴金森病的治療建議。然而，由於近幾年新穎藥物和非藥物之設備輔助性等手術治療的發展突飛猛進，台灣動作障礙學會因此更新相關治療建議。

有鑑於實證醫學 (Evidence-based medicine, EBM) 在臨床治療與照顧病患的重要性。因此，台灣動作障礙學會秉持遵循實證醫學的精神提出此一治療建議。儘管如此，仍然需要強調的是，治療建議仍須考量每位病患的個體化差異，建議針對患者量身定制。不僅需要準確理解現有巴金森病治療方法的療效和副作用，還須考量醫師本身的判斷、患者的用藥反應差異性，以及台灣健康保險的相關規定。因此，台灣動作障礙學會參考了世界動作障礙學會之治療準則，以及美國和歐洲的巴金森病治療建議，根據相關臨床試驗的品質以及綜合實證醫學的證據，整合最新的研究，不僅考量治療方式的有效性，亦考慮相關副作用與安全性。希望本治療建議不僅可以提供照顧巴金森病患之醫療人員的實證醫學治療建議，並期能優化巴金森病患之治療與照護水平。

**關鍵詞：**巴金森病；治療；準則；實證醫學。

*Acta Neurol Taiwan 2023;32:145-184*

## 第一章 · 初期巴金森病動作症狀的藥物治療 (Pharmacological Therapy for Motor Symptoms in Early stage of PD)

林靜嫻、郭明哲

巴金森病為一漸進性的神經退化性疾病，病患除

了表現出因為多巴胺神經細胞退化導致行動遲緩、肢體僵硬等動作症狀外，亦會出現因為其他神經細胞退化導致的非動作症狀，例如憂鬱、便秘，睡眠障礙與認知功能障礙等等。目前並無可改變病程的藥物治療 (disease-modifying therapy)，多巴胺藥物的補充雖然

台灣動作障礙學會治療準則小組（依中文姓氏排名）：

呂明桂、巫錫霖、宋岳峰、李承軒、李卓育、李宗霖、林靜嫻、林宜穎、林祖功、吳逸如、吳瑞美、洪千岱、范恬心、郭明哲、翁意欣、陳盈發、陳凱翔、陳柔賢、陸清松、張揚沛、張永義、葉篤學、蔣漢琳、戴春暉、簡崇曜、戴逸承、蔡崇豪

通訊作者：台灣動作障礙學會 (<http://www.tmds.org.tw/>)

E-mail: [mds.taiwan@gmail.com](mailto:mds.taiwan@gmail.com)

可以改善動作症狀的不適，但隨著長期使用，病患會出現藥效減退 (wearing-off) 或是異動症 (dyskinesia) 等的運動併發症 (motor complications)<sup>(1)</sup>。因此，理想中的巴金森病的治療原則，希望不僅改善動作和非動作症狀，更同時延緩運動併發症的發生。本動作症狀治療建議流程乃參照歐洲 (北歐 Scandinavian countries 與德國) 治療建議<sup>(2)</sup>、世界動作障礙學會 (Movement Disorder Society) 動作症狀治療實證醫學報告<sup>(3,4)</sup> 與美國神經學會 (American Association of Neurology) 多巴胺藥物治療早期巴金森病治療準則統整<sup>(5)</sup> 之建議。

### · 初期治療

#### (針對動作症狀輕微，不影響日常生活功能之患者)

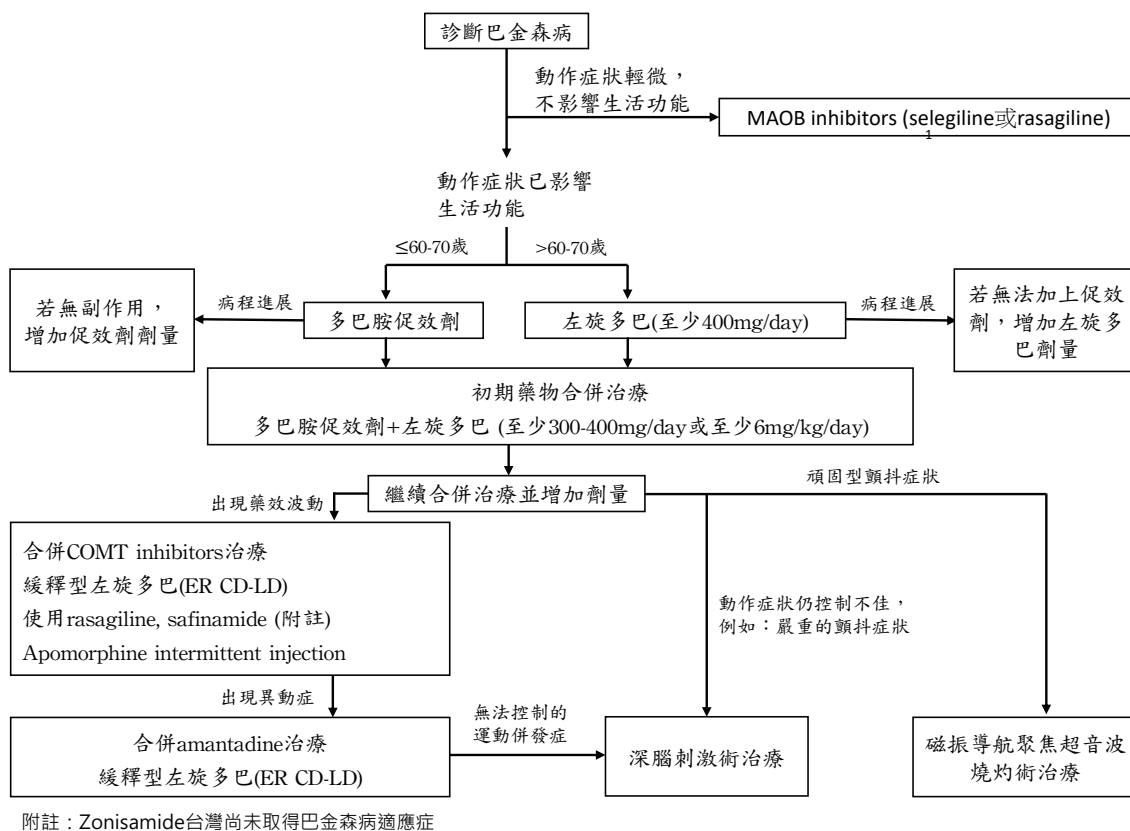
對於初期或是剛診斷的巴金森病患者的治療，若動作症狀不嚴重，尚未影響日常生活功能的患者，初期治療藥物建議可以考慮使用單胺氧化酶 B 抑制劑 (Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors, MAO-Bi)

(圖一)，例如 selegiline 或是 rasagiline。兩個雙盲隨機分派、對照組控制的臨床試驗顯示，相較於對照組，使用 selegiline 患者未來所需使用的左旋多巴藥量較少<sup>(6,7)</sup>；ADAGIO 雙盲隨機分派、對照組控制的臨床試驗研究亦顯示，相較於對照組，使用 1mg rasagiline 患者似乎動作症狀減退較緩，然而 2mg rasagiline 並未較 1mg rasagiline 佳<sup>(8)</sup>，追蹤三年後的結果也未證實 rasagiline 具顯著的神經保護效果<sup>(9)</sup>。因此，截至 2023 年為止，目前尚未有實證醫學證據顯示有神經保護效果的藥物。

### · 動作症狀治療

#### 1. 左旋多巴與多巴胺促效劑藥物

當病患出現動作症狀的不適，並影響到生活功能時，即早開始使用多巴胺製劑 (左旋多巴或是多巴胺促效劑) 的治療可維護生活品質<sup>(10,11)</sup>。有鑑於長期使用左旋多巴會有較高運動併發症的風險，因此，建議



圖一 巴金森病動作症狀治療建議流程

表一·各種單胺氧化 抑制劑、左旋多巴製劑與多巴胺促效劑對初期巴金森病患者動作症狀的控制與延緩運動併發症的效益

藥物種類	有效程度 (延緩疾病進展)	有效程度 (改善動作症狀)	有效程度 (合併左旋多巴的 動作改善)	有效程度 (延緩或預防運動併發症)	安全性
<b>單胺氧化 抑制劑 (MAOBI)</b>					
Selegiline	證據不足	具臨床助益	證據不足	證據不足 (藥效波動) 不具臨床助益 (異動症)	可接受， 無須定期監控
Rasagiline	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	尚未有研究發表	可接受， 無須定期監控
<b>左旋多巴 (Levodopa)</b>					
Levodopa ER	證據不足	具臨床助益	-	證據不足	可接受， 無須定期監控
Levodopa CR	證據不足	具臨床助益	-	不具臨床助益 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控
Levodopa IR	證據不足	具臨床助益	-	不具臨床助益 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控
<b>多巴胺促效劑 (Dopamine agonist)</b>					
Pramipexole IR	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	具臨床助益 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控
Pramipexole ER	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	證據不足 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控
Ropinirole IR	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	證據不足 (藥效波動) 具臨床助益 (異動症)	可接受， 無須定期監控
Ropinirole PR	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	仍需研究 (藥效波動) 具臨床助益 (異動症)	可接受， 無須定期監控
Rotigotine	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	證據不足 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控

CR: controlled release; ER: extended release; IR, immediate release; PR: prolonged release

(modified from Fox SH et al., 2011 and 2018)

對於年齡較輕 ( $\leq 60-70$  歲) 的患者<sup>(5)</sup>，因為預期餘命較長，治療時間較久，日後累積藥物用量將會較高，因此建議首選使用多巴胺促效劑至治療劑量，追蹤治療期間，若動作症狀改善幅度不夠，可再加上對動作症狀的改善效果較顯著之左旋多巴<sup>(12)</sup> 做為合併治療，可維持 300-400mg/ 日或 6mg/kg/ 日<sup>(13)</sup>，並隨病人症狀而調整劑量。而對年齡較大的患者 ( $> 70$  歲)，建議首選使用左旋多巴 (圖一)。除了年齡與藥物劑量以外，其他與動作併發症相關之因素，包含症狀較嚴重、體重低等因素均須依病人個別狀況彈性調整<sup>(13)</sup>。

各種多巴胺促效劑與左旋多巴製劑對動作症狀的控制與延緩運動併發症的效益整理如表一 (因麥角鹼

類多巴胺促效劑過去被發現會增加心臟瓣膜、肋膜與後腹腔纖維化的風險<sup>(14)</sup>，因此，已較少用於巴金森病之治療，本表表列因此以非麥角鹼類多巴胺促效劑為主)。

特別注意的是，雖然所有多巴胺促效劑的安全性皆為“可接受程度，無須定期監控”，但對於 Rotigotine 貼片要注意貼布部位皮膚過敏紅癢等症狀，口服的多巴胺促效劑則須注意衝動控制障礙 (impulse control disorders, ICD)，過去文獻顯示，服用多巴胺促效劑後產生 ICD 的比例為 5.6-13.8% 之間<sup>(15, 16)</sup>，另一與左旋多巴藥物比較的研究顯示，相較於服用左旋多巴發生 ICD 的比例為 0.7%，服用多巴胺促效劑後產



生 ICD 的比例為 13.5%<sup>(17)</sup>。目前並無明確證據證實各種多巴胺促效劑產生 ICD 的風險不同<sup>(5)</sup>。此外，多巴胺促效劑也較易導致白天昏沉，甚至猝睡，開立時應提醒病患。

## 2. 其他抗巴金森病藥物

當病患出現靜止型顫抖症狀時，可以合併使用抗乙醯膽鹼藥物(anticholinergic agents)以減緩病患靜止型顫抖症狀；但長期使用須注意患者的認知功能是否減退，若是已合併失智症患者，建議避免過高劑量並追蹤認知功能；合併青光眼患者則須注意抗乙醯膽鹼藥物(anticholinergic agents)的使用會有增加眼壓的情況；針對巴金森病之頑固型顫抖(medication-refractory tremor)的非藥物治療，亦可考慮磁振導航聚焦超音波燒灼術(magnetic resonance guided focused ultrasound, MRgFUS)，或深腦刺激術(deep brain stimulation, DBS)等非藥物治療<sup>(18)</sup>。

金剛胺(amantadine)為非特異性的 NMDA 受體拮抗劑，可以合併多巴胺系統藥物以改善動作症狀的不適，增進動作功能。除此之外，已有多個 level I 臨床證據顯示 Amantadine 可以改善動作症狀並可以減少異動症症狀(圖一)。抗乙醯膽鹼藥物(anticholinergic agents)與 amantadine 對動作症狀的控制以及對於延緩或是控制運動併發症的效益整理如表二。

## 第二章·中後期巴金森病動作症狀的藥物治療 (Pharmacological Therapy for Motor Symptoms in Advanced stage of PD)

翁意欣、戴逸承

中後期(advanced stage)的巴金森病定義為modified Hoehn and Yahr scale在第四與第五期，日常生活大多

需要輔助，嚴重的動作障礙症狀，容易出現步態凍僵(freezing of gait)或是無法控制的暴衝型步態(festinating gait)，導致跌倒的風險增加，並常合併有認知障礙、精神和情緒問題<sup>(19)</sup>。除此之外，在臨床治療上的主要挑戰是，經過數年的藥物治療後，有相當高比例的患者有可能會出現藥效波動(motor fluctuation)的狀況，如藥效減退(wearing-off)、開關現象(on-off phenomenon)以及異動症(dyskinesia)等併發症<sup>(1, 20)</sup>。這些運動併發症(motor complications)與疾病病程進展、治療的時間以及左旋多巴(levodopa)的累積劑量(accumulation dose)有關。並且由於黑質多巴胺細胞的逐漸凋亡，可以轉化、儲存和釋放外源(exogenous)的左旋多巴(levodopa)的神經突觸(synapse)也愈來愈少；所以導致中後期的巴金森病患者對於血中左旋多巴的濃度變動遠較初期的患者敏感<sup>(21, 22)</sup>。

造成藥效波動的機制有很多，目前認為與外來脈衝性(pulsatile)的多巴胺刺激，以及因病程進展，病患本身的多巴胺神經細胞減少導致左旋多巴的治療窗口(therapeutic window)逐漸變窄有關。因此，中後期的巴金森病藥物治療的主要原則，便是藉由維持穩定的血中藥物濃度，減少脈衝性的多巴胺刺激<sup>(23)</sup>，以達到下列三個主要臨床目標：

(1) 增加有藥效的時間(“ON” time)，但不能增加棘手的異動症(troublesome peak-dose dyskinesia)的時間。(2) 減少嚴重的異動症。(3) 同時須避免藥物相關的非動作症狀副作用，如幻覺幻想等精神症狀和姿勢性低血壓(orthostatic hypotension)等。

台灣動作障礙學會針對中後期巴金森病動作症狀的藥物治療建議乃參照世界動作障礙學會(Movement Disorder Society)動作症狀治療實證醫學報告<sup>(3, 4)</sup>，美國內科醫學會巴金森治療文獻回顧<sup>(24)</sup>，歐洲(北歐

表二· Anticholinergic 與 Amantadine 的對動作症狀的控制與延緩運動併發症的效益

藥物	有效程度 (延緩疾病進展)	有效程度 (改善動作症狀)	有效程度 (合併左旋多巴的動作改善)	有效程度 (延緩或預防運動併發症)	安全性
Anticholinergics	證據不足	具臨床助益	具臨床助益	證據不足 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控
Amantadine	證據不足	可能具臨床助益	可能具臨床助益	證據不足 (藥效波動、異動症)	可接受， 無須定期監控

(modified from Fox SH et al., 2011 and 2018)

Scandinavian countries 與德國) 治療建議<sup>(2)</sup>，英國國家健康和護理卓越研究所 (National Institute for Health and Care Excellence) 的成人巴金森病指引<sup>(25)</sup>，以及一些高品質的雙盲隨機藥物試驗的文獻報告 (圖一)。

### · 藥效波動 (motor fluctuation)( 表三)

控制藥效減退 (wearing-off) 的原則是在不增加異動症的情況下增加“ON”時間。可以考慮的調藥方式如下：

1. 少量多次：為減少脈衝性的多巴胺刺激，可以使用較小劑量和較頻繁給藥頻率的左旋多巴 (表三)。例如將左旋多巴以約 3-4 小時的間隔，每天給藥 5-6 次，是一種常用和有效的策略。但是需注意的是，若

降低單次的左旋多巴劑量，可能會使動作症狀改善的效果較差或延遲藥效啟動 (delayed “ON”) 的風險<sup>(2)</sup>。

2. 減緩左旋多巴的代謝：單胺氧化酶抑制劑 (MAOBI, 如 selegiline、rasagiline、zonisamide 和 safinamide) 和兒茶酚 -O- 甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑 (entacapone、opicapone) 可阻止多巴胺的分解，延長其血漿半衰期。這兩類藥物都可以延長左旋多巴的作用，減少藥效減退現象，其中 selegiline 雖具臨床應用性，但目前尚未有足夠證據支持<sup>(26)</sup>。然而由於增加了突觸多巴胺濃度，COMT 抑制劑可能增加左旋多巴相關的藥物不良反應，如惡化異動症和幻覺等精神症狀。

3. 多巴胺促效劑 (dopamine agonist)：可透過直接刺激突觸後多巴胺受體來調節藥效波動，半衰期也

表三·各種藥物對改善動作波動 (motor fluctuation) 的效益

分類	藥物名稱	有效程度	安全性 <sup>a</sup>	臨床應用性
左旋多巴 (Levodopa/peripheral decarboxylase inhibitor)				
	Standard formulation	證據不足		仍需研究
	Controlled-released	證據不足		仍需研究
	Extended-released	有效		具臨床助益
	Intestinal infusion	可能有效	可接受程度， 但須特別監控	具臨床助益
多巴胺促效劑 (Dopamine agonist)				
	Pramipexole IR	證據不足		仍需研究
	Pramipexole ER	證據不足		仍需研究
	Ropinirole IR	證據不足		仍需研究
	Ropinirole PR	證據不足		仍需研究
	Rotigotine	證據不足		仍需研究
	Apomorphine intermittent s.c.	證據不足		仍需研究
	Apomorphine s.c. pump infusion <sup>b</sup>	可能有效	可接受程度， 但須特別監控	可能有臨床助益
COMT 抑制劑				
	Entacapone	有效		具臨床助益
	Opicapone	有效		具臨床助益
MAO-B 抑制劑				
	Selegiline	證據不足		仍須研究
	Rasagiline	有效		具臨床助益
MAO-B 抑制劑兼具通道阻斷劑 (channel blocker)				
	Zonisamide <sup>b</sup>	有效		具臨床助益
	Safinamide	有效		具臨床助益
其他				
	Amantadine	證據不足		仍需研究

<sup>a</sup> 此欄位如未特別註明，即指此藥物之安全性屬於可接受程度，無須特別監控

<sup>b</sup> 目前 (西元 2023 年) 台灣尚未核准巴金森病適應症

(Modified from Fox SH et al., 2011 and 2018)

較左旋多巴為長。目前 pramipexole、ropinirole IR、ropinirole PR、rotigotine patch 與 apomorphine 注射均已被認為臨床上可有效的減少藥效波動。但多巴胺促效劑在中後期巴金森病使用需非常小心，需注意幻覺和精神症狀以及自主神經功能障礙的惡化<sup>(24)</sup>。

4. Safinamide 與 zonisamide：兩者除 MAO-B 抑制作用之外，亦具有鈉離子與 T 型鈣離子通道抑制作用；safinamide 同時也有抑制 glutamate 作用，最近的研究也顯示對治療中後期巴金森病患者藥效波動是有效的。但截至西元 2023 為止，zonisamide 目前在主要國家中，僅於日本取得巴金森病適應症，在台灣與美國皆只有癲癇適應症<sup>(27-29)</sup>。

5. 左旋多巴小腸膠凝體(levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG)：將 LCIG 直接持續性灌注於空腸(continuous jejunal infusion)，也可以有效的減少藥效波動(請參照第三章節 Device-aided therapy for PD)。

6. 緩釋型左旋多巴：緩釋型(extended-released carbidopa-levodopa, ER CD-LD)左旋多巴(如 Numient，國外商品名為 Rytary)證實可以減少血中左旋多巴濃度的波動，進而增加 ON 時間與減少 OFF 時間；但傳統的持續性(controlled-released)左旋多巴(如

Sinemet CR 與 Madopar HBS)，目前並無充分的證據顯示可有效的改善藥效減退<sup>(26)</sup>。

7. Istradefylline：是一種選擇性 A2A 接受體的拮抗劑，可抑制 adenosine 的作用，因而增加多巴胺在 D2 接受體的作用，可治療波動症狀<sup>(30)</sup>；目前(西元 2023 年)台灣尚未引進。

#### • 異動症 (dyskinesia)(表四)

異動症為不自主 (involuntary) 的舞蹈狀 (chorea form) 與扭曲 (twist) 等動作，通常出現於長期接受左旋多巴治療的巴金森病患者。異動症通常發生在藥效最佳 (頂峰劑量：peak-dose) 狀態，但也可在藥物失效 (“OFF”) 狀態下出現肌張力不全 (dystonia) 的症狀，尤其是在下肢。在中後期的巴金森病中，由於病程進展導致左旋多巴的治療窗口變窄，雙相異動症 (biphasic dyskinesia) 也並不罕見。可以考慮的調藥方式如下：

1. 降低單次的左旋多巴劑量：peak-dose 異動症可隨著左旋多巴劑量減少而改善，但具有動作症狀控制變差以及 OFF 時間增加的風險。

2. 左旋多巴小腸膠凝體：可減少 “OFF” time，增加不合併有嚴重異動症的 “ON time”。

表四·各種藥物對改善異動症 (dyskinesia) 的效益

分類	藥物名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
左旋多巴 (Levodopa/peripheral decarboxylase inhibitor)				
	Standard formulation	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Controlled-released	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Extended-released	有效	可接受程度，無須特別監控	具臨床助益
	Intestinal infusion	可能有效	可接受程度，但須特別監控	具臨床助益
多巴胺促效劑 (Dopamine agonist)				
	Pramipexole IR	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Pramipexole ER	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Ropinirole IR	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Ropinirole PR	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Rotigotine	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Apomorphine intermittent s.c.	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Apomorphine s.c. pump infusion <sup>a</sup>	可能有效	可接受程度，但須特別監控	可能有臨床助益
其他				
	Amantadine	有效	可接受程度，無須特別監控	具臨床助益
	Clozapine	有效	可接受程度，但須特別監控	具臨床助益
	Safinamide	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Zonisamide	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究
	Levetiracetam	證據不足	可接受程度，無須特別監控	仍需研究

<sup>a</sup> 目前 (西元 2023 年) 台灣尚未引進

(Modified from Fox SH et al., 2011 and 2018)

3. 多巴胺促效劑：除 apomorphine 皮下持續性注射 (目前台灣尚未引進) 外，所有的多巴胺促效劑對異動症的療效，均屬於證據不足。

4. 金剛胺(amantadine)：amantadine 100-400 mg 可有效的減少頂峰劑量異動症<sup>(2, 31, 32)</sup>。但應該仔細監測在中後期的巴金森病患者中常發生的副作用，包括水腫，網狀青斑，以及混亂狀態或幻覺和精神症狀等。

5. Clozapine：clozapine 可能可改善異動症<sup>(33)</sup>，其確切的作用機制尚不清楚，可能與紋狀體多巴胺 D2 受體或血清素受體的結合速率有關<sup>(34)</sup>。使用 clozapine 需定期進行血液檢測，因為可能會有導致白血球降低 (粒細胞缺乏症 agranulocytosis)。

6. Safinamide：safinamide 具有 MAOB 抑制與 glutamate 抑制的兩種機轉，可能也有抗異動症的效果，但迄今為止仍屬於證據不足<sup>(30)</sup>。

7. Levetiracetam 為 Sv2a (Synaptic vesicle glycoprotein 2A) 促效劑與鈣離子通道阻斷劑 (Channel Blocker)，其作用機轉可能也有抗異動症的效果，但臨床應用上，目前仍屬於證據不足。

8. COMT 抑制劑與 MAO-B 抑制劑對異動症的改善效果目前均屬於證據不足。

9. 持續性左旋多巴(controlled-released, 如 Sinemet CR 與 Madopar HBS) 對異動症的改善效果屬於證據不足，並且由於藥物累積效應，需注意持續性左旋多巴有可能會惡化異動症，尤其是在每天下午之後<sup>(26)</sup>。

10. 緩釋型左旋多巴 (ER CD-LD, 如 Numient, 國外商品名為 Rytary) 則證實可改善異動症<sup>(26)</sup>。

### · 步態與平衡 (表五)

中後期的巴金森病患者經常有較嚴重的步態異常與失衡的症狀，導致病患極易跌倒以及活動受限等

表五·各種藥物對改善步態與平衡的效益

藥物名稱	有效程度	安全性 <sup>a</sup>	臨床應用性
Donepezil	證據不足		仍需研究
Rivastigmine	可能有效		可能有臨床助益
Intestinal infusion	可能有效	可接受程度，但須特別監控	具臨床助益
Methylphenidate	證據不足		仍需研究
Memantine	證據不足		仍需研究

<sup>a</sup> 此欄位如未特別註明，即指此藥物之安全性屬於可接受程度，無須特別監控

(Modified from Fox SH et al., 2011 and 2018)

問題。而步態與平衡失調，多肇因於非多巴胺 (non-dopamine) 系統；所以這些症狀，通常無法藉由左旋多巴類的藥物得到改善。Rivastigmine 屬於乙醯膽鹼酶抑制劑 (cholinesterase inhibitor)，原本是治療阿茲海默失智症與巴金森病失智症的藥物；最近的研究顯示，rivastigmine 可改善巴金森病患者的步態異常，並減少跌倒次數。Donepezil, methylphenidate 與 memantine 這三種藥物對步態與平衡的治療效果，則仍屬於證據不足。

### · 其他建議

1. 當口服、貼片與間歇性皮下注射藥物均無法改善患者的 motor complications 時，須考慮使用更進階的輔助裝置 (device-aided) 治療，如 apomorphine 皮下持續性注射 (subcutaneous apomorphine pump infusion) (目前台灣尚未引進)，持續性左旋多巴小腸膠凝體 (Levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG)，以及深腦刺激術 (Deep brain stimulation, DBS) (請參照第三章節 Device-aided therapy for PD)。

2. 在開始治療巴金森病患者之前，請先與患者和家屬討論；須根據個人的臨床情況來選擇治療方式，例如他們的症狀，合併症和多藥治療帶來的風險，以及個人生活方式，偏好，需求和目標與不同藥物的潛在效益和危害。

3. 抗巴金森病藥物不應該突然停用 (withdrawal)，或由於吸收不良而突然降低血中濃度 (例如腸胃炎，腹部手術)，以避免潛在的急性運動不能 (acute akinesia) 或抗精神病藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome) 的發生。特別是對中後期使用高劑量藥物的巴金森病患者更需特別小心斷藥的風險<sup>(25)</sup>。



### 第三章·巴金森病的輔助裝置治療 (Device-aided Therapy for PD)

陳凱翔、洪千岱

當巴金森病患者的動作症狀較難以透過一般劑型的藥物控制時，例如出現頻繁的藥效波動現象(motor fluctuations)、異動症(dyskinesia)，無預警的開-關現象(on-off phenomenon)，或藥物無法控制的頑固型顫抖 (medication-refractory tremor)。此時可考慮的進階治療方法，包含深腦刺激術(deep brain stimulation，DBS)、磁振導航聚焦超音波燒灼術(magnetic resonance guided focused ultrasound，MRgFUS)、左旋多巴小腸膠凝體(Levodopa-carbidopa intestinal gel，LCIG)以及 apomorphine 皮下持續性注射(subcutaneous apomorphine pump infusion)。

#### · 深腦刺激術

深腦刺激術的治療方式是將刺激電極放入基底核的神經核，通常是兩側的視丘下核(Subthalamic nucleus，STN)或是蒼白球內核(Globus pallidus interna，GPi)。以雙側STN為例，相較於最佳的藥物治療，STN DBS可以有效減少每日異動症達4.4小時，縮短平均每日“OFF”的時間從6.2小時降至2小時<sup>(35)</sup>。臨床分數評估方面，STN DBS可多改善巴金森症狀衡量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale，UPDRS) Part III分數達16.8分。相較於最佳的藥物治療只能改善PDQ-39生活品質量表0.3分，STN DBS可改善PDQ-39達5分<sup>(36)</sup>。

治療效果上 STN 與 GPi 之間則沒有太明顯的差異。UPDRS part III 於 Gpi DBS 平均可進步 11.8 分，STN 可進步 10.7 分；GPi DBS 可減少每日異動症平均時間 3.2 小時，STN DBS 可減少 2.6 小時。但值得注意的是，GPi DBS 對異動症以及肌張力不全的直接治療效果較佳，而 STN DBS 比較能減少術後多巴胺藥物總量<sup>(37)</sup>(表六)。而根據目前長期的追蹤結果，深腦

表六·深腦刺激術不同位置之效果比較

	STN	GPi
減少藥物波動	++	++
減少異動症	+	++
術後多巴胺藥物總量減少	++	+

刺激在放置五年後，相較於手術前未用藥的情況，仍可改善 UPDRS part III 動作症狀達 50-55%<sup>(38, 39)</sup>，十年後則仍保有約 25-42% 的改善效果<sup>(40, 41)</sup>。常見深腦刺激術不同位置之效果比較表如表六所示。

手術中可能的風險，根據國外的統計結果<sup>(42)</sup>包含了：術後感染(6.1%)，電極位置不佳(5.1%)，顱內出血(3%)，胸前電池處皮膚破損(1.3%)。國內的統計資料亦是類似的結果<sup>(43-46)</sup>。

此外，由於腦部結構精密複雜，有時候因刺激電流影響到其他腦部核區或神經路徑，而引起副作用<sup>(47)</sup>，像是構音困難(dysarthria/dysarthrophonia)、眼瞼失用症(eyelid apraxia)、步態困難(gait disturbance)、姿勢平衡協調障礙(postural instability)、體重增加(weight gain)、認知功能減退(cognitive decline)、語意流暢度障礙(verbal fluency defect)等。這些副作用需經由醫師仔細調整刺激參數或減少刺激強度來得到緩解，但有時並非一定有效。

深腦刺激術要能得到最佳療效，正確的篩選病人相當重要。目前建議的條件如下<sup>(48)</sup>：

1. 確診為原發性巴金森病達五年以上，並排除非典型巴金森病。
2. 藥物治療後，UPDRS part III (動作症狀部分)分數較治療前進步達 30% 以上 (藥物無法控制的頑固型顫抖除外)。
3. 沒有失智症，嚴重的憂鬱症或嚴重內科疾病。
4. 腦部影像 (電腦斷層或核磁共振影像) 沒有明顯的腦部病灶。

目前深腦刺激術施行年紀並無限制，但年紀越大，可能的手術風險越高，且病人能受益於深腦刺激術的時間也較短，因此通常建議 70 歲以前為佳。目前也有新的文獻指出，讓巴金森病患者更早接受深腦刺激術的治療 (產生藥效波動初期或是疾病診斷初期)，其預後比單純服藥控制來的更好<sup>(49, 50)</sup>，但這樣的建議適用範圍目前仍在持續研究中。

### · 磁振導航聚焦超音波燒灼術

磁振導航聚焦超音波燒灼術的原理，是奠基於 20 世紀中期開始的破壞性燒灼術治療巴金森病以及其他動作障礙疾病。透過核磁共振進行術中定位，將 800-1000 個探頭發出的超音波集中於治療目標，達到升溫及燒灼的目的。近年來有多個神經核區的治療效果透過隨機雙盲臨床試驗得到驗證，如單側視丘 (thalamus) 腹中央區 (ventro-intermediate nucleus, VIM) 燒灼可顯著改善對側肢體顫抖<sup>(51)</sup>，單側 STN 燒灼可以顯著改善對側肢體的顫抖、僵硬以及動作緩慢的現象<sup>(52)</sup>，而單側 GPi 燒灼可以顯著改善對側肢體異動以及肌張力不全的現象<sup>(53)</sup>。自西元 2022 年起於國內核准使用磁振導航聚焦超音波丘腦燒灼術來治療以震顫為主的巴金森病。

治療的副作用中，與燒灼術本身有關的包含了步態異常、感覺異常、對側肢體無力<sup>(51, 54)</sup>；異動、對側肢體無力、構音異常及步態不穩 (STN)<sup>(52)</sup>；以及構音異常、步態異常、味覺異常以及視覺異常 (GPi)<sup>(53)</sup>。另外，迄今 (西元 2023 年) 的主要臨床試驗皆僅限於單側執行，階段性雙側 (staged-bilateral) 燒灼術對於巴金森病患者的安全性與療效應用仍有待進一步的研究證實。執行上雖然不需要全身麻醉或開顱，但是仍有一些禁忌症例如：體內有金屬植入物或心律調整器不適合長時間待在磁振造影檢查室 (2~3 小時)、幽閉恐懼症及無法持續維持平躺。與治療相關甚鉅的是頭顱骨

表七·巴金森病輔助裝置治療建議表

分類	有效程度 (減少藥物波動)	有效程度 (減少異動症)	安全性	臨床應用性
DBS STN	確定有效	確定有效	可接受程度，但需定期 監控相關安全指標	具臨床助益
DBS GPi	確定有效	確定有效	可接受程度，但需定期 監控相關安全指標	具臨床助益
MRgFUS	證據不足	可能有效 (GPi)	可接受程度，但需定期 監控相關安全指標	可能有臨床助益
LCIG	確定有效	可能有效	可接受程度，但需定期 監控相關安全指標	具臨床助益
Continuous subcutaneous apomorphine infusion	可能有效	不太有效	可接受程度，但需定期 監控相關安全指標	有臨床助益

DBS, deep brain stimulation ; GPi, globus pallidus interna ; LCIG, Levodopa-carbidopa intestinal gel ; MRgFUS, magnetic resonance guided focused ultrasound ; STN, subthalamic nucleus.

<sup>a</sup> 目前 (西元 2023 年) 台灣尚未引進

的相關狀況，如顱骨密度 (skull density ratio, SDR) 過低，或是頭顱骨過厚<sup>(55)</sup>，都會影響超音波聚焦的效果使得治療無法成功。

### · 左旋多巴小腸膠凝體

中後期的巴金森病病人接受胃 -- 十二指腸管路手術後，藉由帶在身上的幫浦，將左多巴凝膠體持續的灌注入腸道內吸收，以達到體內長時間穩定的多巴胺濃度，藉此減少藥物波動現象與異動症。使用上需每天做管路清潔與凝膠體更換。研究結果顯示，相較於口服左旋多巴減少“OFF”時間 2.14 小時，LCIG 可以減少“OFF”時間 4.04 小時，且 LCIG 比單純口服左旋多巴可多減少異動症的時間達 2 個小時。而在 UPDRS 改善的程度上，口服左旋多巴與 LCIG 是沒有差異的<sup>(56)</sup>。

術後可能會因為胃造口管路的問題而出現副作用，像是胃 -- 十二指腸管路鬆脫導致失效 (PEG-J tube dislocation)、膠凝體藥物外漏造成紅腫 (gel leakage)、管路植入部位感染 (infection)、幫浦功能失效或管路阻塞 (pump dysfunction or tube occlusion)、體重減輕 (weight loss) 及飲食性質造成藥物失效等等<sup>(57)</sup>。維生素 B 的缺乏以及高胱胺血症可能導致多發性周邊神經病變 (polyneuropathy)，這可以透過維生素 B 的補充得到改善。

### · Apomorphine 皮下持續性注射

將多巴胺受體促效劑 apomorphine 在一日當中非睡眠時 (約 14-18 小時) 以隨身攜帶的給藥幫浦, 以持續性皮下注射的方式達到長時間控制波動現象與藥物引致的異動症<sup>(58)</sup>。第三期臨床藥物試驗 TOLEDO study 的結果顯示與安慰劑相比, 可顯著減少每天“OFF”的時間 1.89 小時, 主要的副作用為注射處皮膚結節 (44%), 噁心 (22%) 以及嗜睡 (22%)<sup>(59)</sup>, 目前 (西元 2023 年) 台灣尚未引進。

各種巴金森病輔助裝置治療建議整理如表七。

## 第四章 · 巴金森病患者之運動策略：關於步態和平衡

### (Exercise Strategy for Motor Symptoms of PD: Focusing on Gait and Balance)

呂明桂、簡崇曜

巴金森病患者呈現的動作障礙症狀中, 步態異常 (如小碎步、暴衝型步態等) 和平衡不穩是造成跌倒的主要原因。已有長達 20 年追蹤的研究報告指出 87% 巴金森病患者會發生跌倒事件, 其中的 35% 病患會造成骨折<sup>(60)</sup>。一旦產生骨折, 許多後續的併發症也會隨之而來, 因此如何於疾病早期預防巴金森病患者跌倒已成為臨床上重要的課題<sup>(61,62)</sup>。根據 2017 年發表的一篇整理性文獻指出, 為期至少 12 週的各式運動介入對於巴金森病患者運動功能具有正面的效果<sup>(63)</sup>。於 2018 年世界動作障礙學會整理的回顧性文章<sup>(64)</sup>、2022 年發表的統合分析文章<sup>(65)</sup> 以及 2023 年 Cochrane review<sup>(66)</sup> 中, 也特別指出物理治療及各種運動方式對於巴金森病患的動作障礙可能具有臨床助益。以下將就改善步態及平衡不穩的部分說明:

1. 肌肉力量訓練: 肌力訓練一般需要使用 40-80% 的肌肉最大力量, 有研究結果發現肌力訓練可增加患者的步行速度<sup>(67,68)</sup>; 阻力訓練亦可改善患者平衡功能<sup>(69,70)</sup>。一般建議肌力 (阻力) 訓練頻率建議為一週二到三次<sup>(71)</sup>。

2. 有氧運動: 包括使用跑步機、北歐式健走及腳踏車等。整體而言有氧運動對於改善心肺功能和步態表現具有較大的助益。台灣本土的研究亦發現低強度的腳踏車運動對於巴金森病患的動作不能 (akinesia) 症

狀具有相當不錯的效果<sup>(72)</sup>。持續六個月訓練中強度以上、頻率為一週三次以上, 每次時間三十分鐘以上的有氧運動介入有機會可以稍減緩動作症狀惡化<sup>(73)</sup>。

3. 步態訓練: 通常需要配合跑步機逐步增加速度, 或以機械輔助支撐部分身體負重來加以訓練。文獻指出步態訓練可改善步行速度、步幅、步寬等步態表現<sup>(74,75)</sup>。

4. 平衡訓練: 除了練習身體平衡的維持, 有時也會導入配合注意力、認知功能及預防跌倒等訓練。平衡訓練對於降低病患跌倒發生率具有明顯的效果, 對於改善步態也有正面的效果<sup>(76,77)</sup>。

5. 感覺導引運動: 包括利用視覺、聽覺或體感覺等外部刺激引導病患運動, 有些研究發現這類型的訓練甚至可降低步態凍僵 (Freezing of gait, FOG) 的嚴重度<sup>(78,79)</sup>。節奏聽覺刺激 (rhythmic auditory stimulation) 搭配步態訓練<sup>(80)</sup> 可減少跌倒、搭配平衡訓練<sup>(81)</sup> 可以增強訓練效果。聽覺刺激亦可選擇搭配患者熟悉、較有律動感的音樂可增加步行速度<sup>(82)</sup>。

6. 太極拳: 練習太極拳需要組合許多肢體動作的訓練, 這種複合式的動作訓練已有許多文獻指出對於改善步態及預防跌倒是具有助益的<sup>(83,84)</sup>。

7. 舞蹈: 另外一種複合式的動作訓練, 其中以探戈和愛爾蘭舞蹈為主, 其他如標準舞 (ballroom) 及薩丁尼亞民族舞 (Sardinian folk) 等含有和舞伴互動的舞蹈也有訓練成效<sup>(85)</sup>。研究發現這類型訓練對於改善平衡、降低步態凍僵並避免跌倒具有臨床助益, 不過訓練期間須達 6-12 個月<sup>(86,87)</sup>。

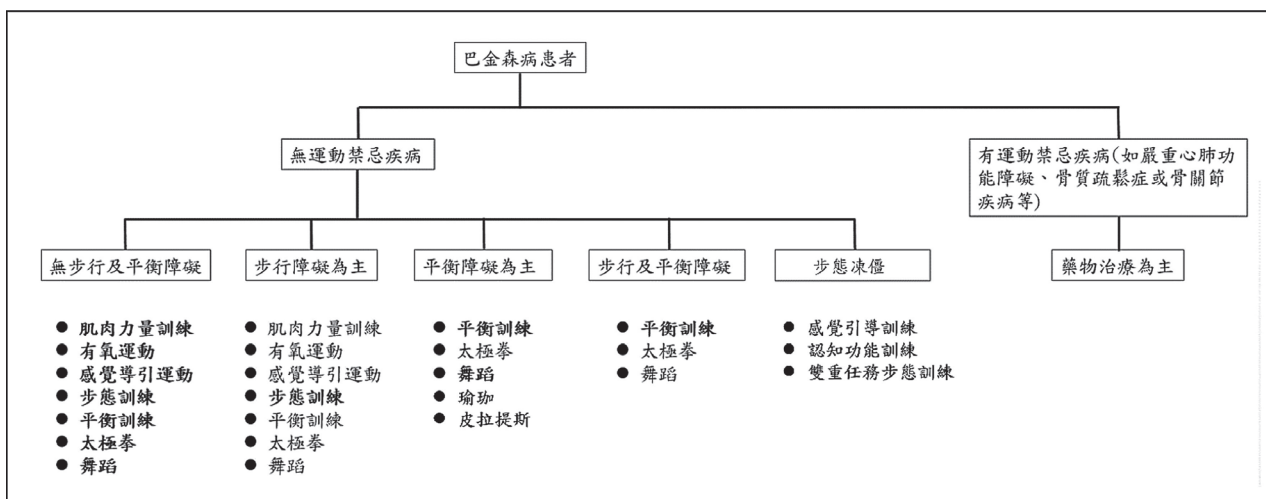
總結而言, 我們可以歸納出上述七項運動訓練對於巴金森病患者改善步態、改善平衡及避免跌倒是具臨床參考價值的 (表八)。對於臨床上已診斷為巴金森病之患者亦可參照流程圖 (圖二)。另有回顧性文章指出, 若訓練內容有目標性地針對 FOG (例如感覺引導克服 FOG、認知功能訓練、雙重任務 dual-task 步態訓練) 比起一般通用訓練對於 FOG 症狀助益更顯著且維持效果較好<sup>(88)</sup>; 其他複合式訓練例如瑜珈和皮拉提斯 (Pilates) 亦有研究發現對焦慮、憂鬱症狀及平衡功能可能有助益<sup>(89,90)</sup>。儘早提供適合患者運動方面的介入治療建議, 相信對於改善患者的生活品質及避免併發症的發生都是有助益的。



表八·各式運動訓練應用於巴金森病患者步行及平衡障礙之參考建議表 a

訓練項目	改善步態表現	改善平衡及避免跌倒	安全性	臨床應用性
肌肉力量訓練	可能有效	證據不足		
有氧運動	可能有效	證據不足		
感覺導引運動	有效	證據不足	皆屬可接受程度， 無須定期監控	皆屬仍須研究
步態訓練	有效	可能有效		
平衡訓練	可能有效	有效		
太極拳	可能有效	有效		
舞蹈	可能有效	有效		

<sup>a</sup> 訓練期間至少應達 12 週以上



圖二 巴金森病患者之運動策略建議流程圖

**第五章 · 巴金森病非動作障礙症狀：憂鬱症 (Non-motor Symptoms of PD: Depression)**

陳盈發、李卓育

憂鬱症是巴金森病患者常見的非動作障礙症狀亦或前驅症狀。從重度憂鬱症 (major depression)、輕度憂鬱症 (minor depression)、到較輕微的精神抑鬱症 (dysthymia) 都有可能發生。在國外的文獻報告中，臨床上憂鬱相關症狀在巴金森病患者的盛行率範圍很廣，從 2-3% 到高達將近九成，平均約 30-35%<sup>(91)</sup>。巴金森病合併憂鬱相關症狀會對病患的生活品質造成影響，且在臨床上容易被忽略，需要醫師的提高警覺。除了依據 DSM-V 的診斷準則來診斷憂鬱症，臨床上也會建議使用評估量表來快速篩檢<sup>(92)</sup>，進而及早診斷，並根據個別患者的情形給予治療<sup>(93-95)</sup>。憂鬱症狀的治療包括藥物和非藥物治療。分述如下：

**· 藥物治療建議**

1. 多巴胺促效劑 (Dopamine agonist, DA) 中的 pramipexole 是目前有較大隨機臨床試驗證實可以改善巴金森病合併的憂鬱症<sup>(96-98)</sup>。統合分析的結果指出，在一個針對輕微至中度巴金森病患族群的隨機對照試驗中，pramipexole 除了動作症狀的改善，也提供了直接改善憂鬱症的療效<sup>(96-98)</sup>。因此，若無多巴胺促效劑之使用禁忌症，合併憂鬱症的巴金森病患者，可以選用 pramipexole 來同時治療動作及憂鬱的症狀，但要小心多巴胺促效劑可能帶來的衝動控制障礙 (impulse control disorder) 和猝睡的副作用。其他的多巴胺促效劑如 ropinirole 的研究雖然對憂鬱症有治療效果但研究並無對照組，實證醫學證據強度稍嫌不足<sup>(99)</sup>。而 rotigotine 的研究結果並沒有一致性<sup>(100,101)</sup>。

2. 抗憂鬱劑藥物治療選擇上，包括三環抗憂鬱



劑 (Tricyclic antidepressants, TCAs)、選擇性血清素再回收抑制劑 (Selective serotonergic reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素及正腎上腺素再回收抑制劑 (Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, SNRIs)、和單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine oxidase inhibitor, MAOI)。在實證醫學的角度上來看，並沒有哪一個藥物可以作成治療建議的首選用藥。研究的結果無法明確顯示哪一種藥物明顯優於另外一種抗憂鬱劑。原因在於病患收案或排除條件、評估工具及進步標準的訂定、統計方法的差異。甚至安慰劑也佔有一定的效果。

(1) 三環抗憂鬱劑 (TCAs)：根據隨機對照試驗的研究顯示，nortriptyline 和 desipramine 對於巴金森病合併憂鬱症有明顯的改善<sup>(102, 103)</sup>，但是台灣並沒有引進。另外 amitriptyline 在西元 2006 年的研究雖然顯示有臨床效果，但因缺少安慰劑的比較，實證醫學證據稍為不足<sup>(104)</sup>。西元 2018 年一篇針對重鬱症患者 21 種抗憂鬱劑藥物的系統性回顧及統合分析認為 amitriptyline 比其它抗憂鬱劑藥物更有效<sup>(105)</sup>；因此，根據西元 2019 年世界動作障礙學會巴金森非動作症狀治療實證醫學回顧<sup>(95)</sup>，TCAs 臨床應用性為“可能有臨床助益”。TCAs 在使用上需要注意心臟傳導阻滯、姿態性低血壓、尿滯留、便秘、意識混亂等抗乙醯膽鹼的副作用 (anticholinergic effects)，尤其年長者更需小心，且在藥物過量時容易有致死性。

(2) 選擇性血清素再回收抑制劑 (SSRIs)：在最近的系統性回顧及統合分析結果指出，SSRIs 在治療巴金森病合併憂鬱症上有臨床療效<sup>(106, 107)</sup>，在隨機對照試驗中，citalopram、paroxetine、sertraline 和 fluoxetine 都可以提供臨床憂鬱症狀的改善<sup>(102, 104, 108-110)</sup>，因此，SSRIs 臨床應用性為“可能有臨床助益”<sup>(95, 105)</sup>。SSRIs 使用上比 TCAs 有較少的抗乙醯膽鹼的副作用，過量時較不容易致死。但如果和單胺氧化酶抑制劑 (例如 selegiline 或 rasagiline) 併用會增加發生血清素症候群 (serotonin syndrome) 的風險，患者會出現認知及行為症狀 (意識障礙、混亂、躁動、幻覺、甚至昏迷)、自律神經症狀 (發燒、冒汗、血壓升高、心跳加快、噁心...等)、以及神經肌肉症狀 (肌陣攣、發抖、肌肉僵硬、過度反射...等)，嚴重時有致命的危險，使用上仍需要非常注意。

(3) 血清素及正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRIs)：Venlafaxine 在西元 2012 年和 paroxetine 一同進行的隨機對照試驗中，顯示對巴金森病合併憂鬱症是有療效的<sup>(109)</sup>。Venlafaxine 的臨床應用性為“具臨床助益”<sup>(95)</sup>。

(4) 單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)：在較早期的研究顯示 MAOI 對於巴金森病合併憂鬱症可能有幫助，但 MAOI 中的 moclobemide<sup>(111)</sup> 並非隨機對照組試驗，MAOBI 中的 selegiline<sup>(112)</sup> 並非以憂鬱症為試驗主要目的。而 MAOBI 的 rasagiline<sup>(113)</sup> 研究則對巴金森病合併的憂鬱症無明顯療效。Safinamide 是 MAOBI 同時具有抑制 glutamate 作用，西元 2017 年一篇針對伴隨藥效波動的巴金森病患的事後分析顯示對憂鬱症狀有助益，但仍需前瞻性研究來證實這結果<sup>(114)</sup>。臨床使用上仍需注意上述和 SSRIs 併用增加血清素症候群的風險。

(5) 其他抗憂鬱劑藥物：Bupropion<sup>(115)</sup>、agomelatine<sup>(116)</sup>和vortioxetine<sup>(117)</sup>目前仍欠缺足夠證據證實其療效。

上述所提之部分抗憂鬱藥物，臨床使用上可能會加重巴金森病患者的動作症狀，建議處方後須小心注意病患動作症狀變化。

### · 非藥物治療建議

1. 心理治療 (Psychotherapy)：在隨機對照試驗的研究指出，認知行為治療 (Cognitive-behavioral therapy, CBT) 在治療巴金森病合併憂鬱症上有治療的效果<sup>(118, 119)</sup>。當患者有服用抗憂鬱劑的疑慮或禁忌時，CBT 是一個可以選擇的治療項目。

2. 重覆性經顱磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)：雖然有研究指出 rTMS 在巴金森病合併憂鬱症的治療效果<sup>(120, 121)</sup>，但近期的隨機對照試驗研究結果並不一致<sup>(122, 123)</sup>，仍需更進一步的臨床證據。西元 2008 年美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用 rTMS 治療重鬱症，因此，rTMS 在治療巴金森病的憂鬱症之臨床應用性為“可能有臨床助益”，但治療效果是短期的<sup>(95)</sup>。

3. 電痙攣療法 (Electroconvulsive therapy, ECT)：近期的系統性回顧指出，ECT 可以用來治療對前述治療皆無效的病患<sup>(124)</sup>，但是沒有一個是隨機對照試驗，且許多研究沒有針對安全性的討論。副作用中的瞻妄

表九·臨床使用於巴金森病憂鬱症 (depression) 之藥物治療建議表

藥物名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
<b>多巴胺促效劑 (Dopamine agonists)</b>			
Pramipexole	有效	可接受程度	具臨床助益
Ropinirole	證據不足	可接受程度	仍需研究
Rotigotine	不太有效	可接受程度	仍需研究
<b>三環抗憂鬱劑 (TCAs)</b>			
Nortriptyline	可能有效	可接受程度	可能有臨床助益
Desipramine	可能有效	可接受程度	可能有臨床助益
Amitriptyline	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益
<b>選擇性血清素再回收抑制劑 (SSRIs)</b>			
Citalopram	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益
Sertraline	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益
Paroxetine	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益
Fluoxetine	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益
<b>血清素及正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRIs)</b>			
Venlafaxine XL	有效	可接受程度	具臨床助益
<b>單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)</b>			
Moclobemide	證據不足	可接受程度	仍需研究
Selegeline	證據不足	可接受程度	仍需研究
Rasagiline	證據不足	可接受程度	仍需研究
<b>非藥物治療</b>			
認知行為治療	可能有效	證據不足	可能有臨床助益
重覆性經顱磁刺激	證據不足	可接受程度	可能有臨床助益 (短期)
電痙攣療法	證據不足	證據不足	仍需研究

TCAs: Tricyclic antidepressants; SSRIs: Selective serotonergic reuptake inhibitors; SNRI: Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor; MAOI: Monoamine oxidase inhibitor

(modified from Seppi K et al., 2011, 2019)

(delirium)，佔了將近三成，短暫性的混亂 (transient confusion) 也近一成，治療上的安全疑慮仍需注意。

總結來說，治療巴金森病患者的憂鬱症，需根據病患作個別考量，起始選項包括多巴胺促效劑、抗憂鬱劑、或認知行為治療等。當選用的藥物治療效果不佳時，可切換到不同種類或機轉的藥物，但需考量每個病患是否有藥物使用上的禁忌症及對藥物副作用的耐受度。各類型藥物之臨床支持證據整理如下頁表九。

治療效果有限或無效的病患，可以嘗試重覆性經顱磁刺激或電痙攣療法。憂鬱症在巴金森病患者是可以治療的，需要醫師及早發現和介入，並且適時給予治療以增進患者生活品質。

## 第六章·巴金森病非動作障礙症狀：倦怠 (Non-motor Symptoms of PD: Fatigue)

陳盈發、林宜穎

倦怠 (fatigue) 是巴金森病患者很常見的非動作障礙症狀之一。統計指出有 33-70% 的巴金森病患深受倦怠症狀的困擾<sup>(125)</sup>。倦怠是指“整體感覺很累，或要開始 (initiation) 或維持 (sustaining) 自發性的活動有困難”。倦怠可以出現在巴金森病發病的初期，甚至出現在動作症狀之前。病患常常會描述『無精打采缺乏精力』、『無法抵抗且不正常的疲累』、『身體很重沒有氣力』…等。倦怠不只影響病患的生活品質，也會干擾醫師對巴金森病患的評估或治療<sup>(126)</sup>。因為病患對倦怠症狀的描述多樣，研究上對倦怠的定義不一，加上倦怠和病患是否有憂鬱症、是否有嗜睡的情形、或動作症狀嚴重度的關聯性並不一致<sup>(127, 128)</sup>，因此要診斷巴金森病患者是否合併倦怠並不單純。

臨床上常用來評估倦怠的量表有三個，分別是『倦怠嚴重度量表』(Fatigue Severity Scale, FSS)、『多面向倦怠量表』(Multidimensional Fatigue Inventory, )

MFI)、和『巴金森病倦怠量表』(Parkinson Fatigue Scale, PFS)<sup>(129)</sup>。根據西元 2016 年 Movement Disorders Society 提出的診斷標準<sup>(130)</sup>，必須符合以下四個要件：

1. 倦怠的症狀(\*)，出現在過去的一箇月中幾乎每天的大部份時間，明顯地覺得缺乏精力或覺得需要花更多努力才能完成想做的或一般性的活動。(\* 症狀細節詳見原文<sup>(130)</sup>)

2. 倦怠已經嚴重影響社交、工作或其他重要功能。

3. 有病史或理學檢查上的證據，意味著倦怠是巴金森病所引起的。

4. 倦怠並非主因於相關的精神疾病(如憂鬱症)、睡眠障礙(如呼吸中止症)或其他內科疾病(如貧血、心臟衰竭)。

因此，臨床醫師必需從病史、藥物史或檢查先排除續發性的問題予以處理。治療建議如下：

根據系統性回顧和實證醫學證據<sup>(131-133)</sup>，針對巴金森病合併倦怠的藥物治療，建議可以考慮使用 rasagiline。另一個單胺氧化酶 B 抑制劑(MAOBi) safinamide 對於巴金森病患倦怠的治療效果，仍需進一步的研究<sup>(134, 135)</sup>。

而神經興奮劑 methylphenidate<sup>(136)</sup> 及三環抗憂鬱劑(TCAs) doxepin<sup>(137)</sup> 雖於小規模的臨床觀察研究顯示能改善倦怠，但是由於病人數量太少、研究觀察期間短，在實證醫學治療建議上仍需更進一步的研究來佐證。其他包括左旋多巴、modafinil、memantine、caffeine 的研究並無明顯療效或結果並不一致。至於非

表十·臨床使用於巴金森病合併倦怠(fatigue)之藥物治療建議表

治療名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
<b>神經興奮劑</b>			
Methylphenidate	證據不足	證據不足	仍需研究
Modafinil	證據不足	證據不足	仍需研究
<b>巴金森病治療藥物</b>			
Levodopa	證據不足	可接受程度	仍需研究
Rasagiline	有效	可接受程度	可能具臨床助益
Safinamide	證據不足	可接受程度	仍需研究
<b>三環抗憂鬱劑(TCAs)</b>			
Doxepin	證據不足	可接受程度	仍需研究
<b>非藥物治療</b>			
運動	證據不足	可接受程度	仍需研究
針灸	證據不足	可接受程度	仍需研究

(modified from Seppi K et al., 2019, Franssen M et al., 2014, Elbers RG et al., 2015)

藥物治療中的運動<sup>(138)</sup>或針灸治療<sup>(139)</sup>，則因為執行的種類和強度不同、患者的遵醫屬性、或安慰劑效果，無法明確顯示其對倦怠的療效，需要更進一步的研究。以下將各類型藥物之臨床支持證據整理如下頁表十。

## 第七章·藥物引致的衝動控制障礙與相關強迫行為

### (Medications-related Impulse Control Disorder and Compulsive Disorder)

陳凱翔、宋岳峰

大約 13-25% 的巴金森病患者在經過藥物治療後會出現衝動控制障礙(Impulse control disorder, ICD)的現象<sup>(140, 141)</sup>。根據台灣過去的研究，大約有 5.6% 病患可能會出現衝動控制障礙的行為或是困擾<sup>(142)</sup>。常見的衝動控制障礙症狀包括性慾亢進(hypersexuality)、衝動性購物(compulsive shopping)、病態性賭博(pathological gambling)以及暴食(binge eating)。這些現象常常與巴金森病患者本身因素(如發病年紀輕、性別、憂鬱病史、成癮病史、衝動性人格…等)，或者多巴胺促效劑(Dopamine agonist)的使用時間長短及劑量有關<sup>(143, 144)</sup>。此外，在足夠的左多巴胺藥物治療效果下，仍無法克制地不斷增加左多巴胺藥物的劑量，稱為多巴胺失調症候群(Dopamine dysregulation syndrome, DSS)，以及一些重複性的複雜動作(punding)，是另一類相近但病理因素不同的衝動控制障礙症狀<sup>(145)</sup>。目前特別針對巴金森病患者類似症狀的臨床評估量表為 Questionnaire for Impulse-

Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)<sup>(146)</sup>，以及評估其嚴重程度之分析量表 Questionnaire for Impulse-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scales (QUIP-RS)<sup>(147)</sup>、Arduoin Scale of Behavior in Parkinson's Disease (ASBPD)<sup>(148)</sup>。

目前僅有兩個隨機，對照組控制的臨床試驗研究探討對巴金森病衝動控制障礙的藥物治療，但結果均不理想。針對病態性賭博 (pathological gambling) 的巴金森病患者，每日使用 amantadine 200mg 的劑量，相對於安慰劑組別，可以顯著的減少衝動控制量表的分數<sup>(149)</sup>。但在後續大規模橫斷研究 (cross-sectional study) 中並無法獲得相同的結論<sup>(15)</sup>。而使用鴉片類受體抑制劑 naltrexone 每日 50-100mg 在具有 ICD 的巴金森病患者，則與使用安慰劑的對照組無顯著治療差異<sup>(150)</sup>。關於非藥物治療方面，認知行為治療 (Cognitive behavioral therapy, CBD) 對 ICD 的效果目前僅單中心研究結果顯示可能有效<sup>(151)</sup>。深腦刺激術 (Deep brain stimulation, DBS) 對於 ICD 的效果並不一致<sup>(152-154)</sup>。

雖然如此，目前仍有以下的治療原則與注意事項<sup>(133, 155-157)</sup>：

1. ICD 首要方法是預防，醫師在開立多巴胺促效

劑前要考慮患者本身因素，並給予病人及家屬先教及告知潛在風險。

2. 當出現症狀，先判斷患者症狀為 ICD、DDS 或是 punding，並評估該行為嚴重度是否影響到病患及其家人的日常生活。

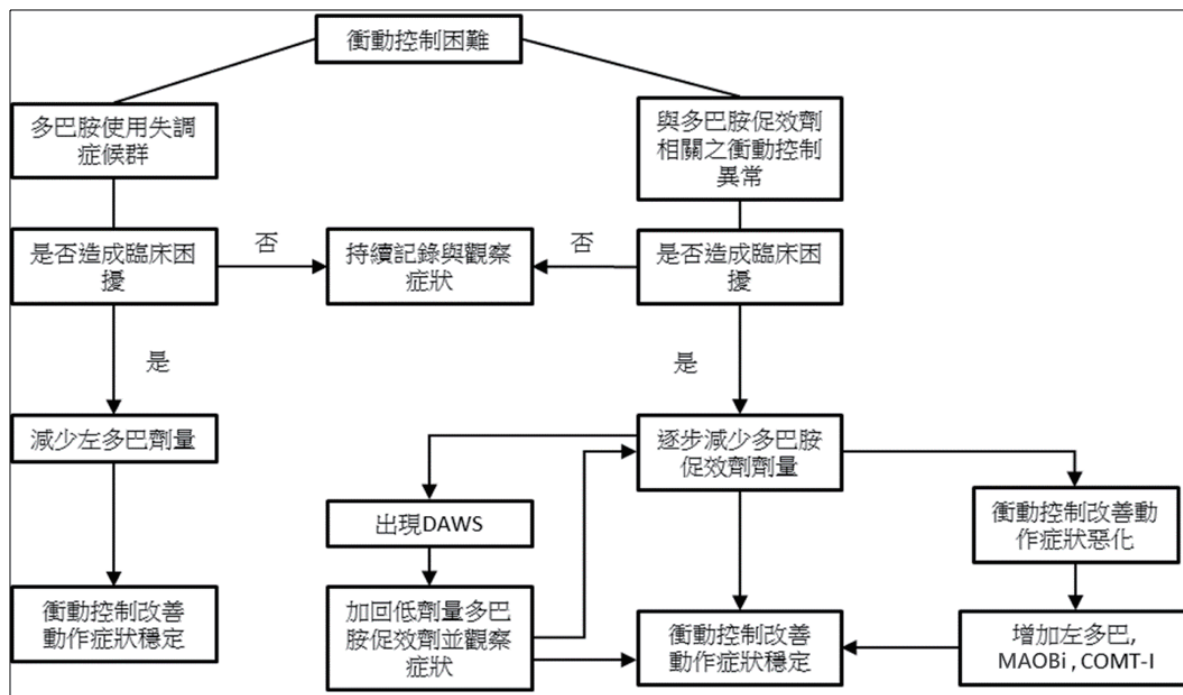
3. 針對 ICD，逐步減少多巴胺促效劑的劑量 (dopaminergic agonist)。

4. 針對 DDS 或是 punding，逐步減少左多巴胺 (levodopa) 的劑量。

5. 減少多巴胺促效劑的劑量不可太快，可能造成患者動作症狀惡化或是多巴胺促效劑戒斷症候群 (Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)(見第 7 點)<sup>(158)</sup>。

6. 當患者動作症狀惡化時，可適度增加 levodopa 劑量，或加上輔助藥物包括 Monoamine oxidase B inhibitor (MAOBI) 或 Catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitor。

7. 當患者出現 DAWS 時，臨床上可能出現的精神症狀包括焦慮、恐慌發作、躁動不安、心情低落、憂鬱甚至自殺傾向，另外疲累、疼痛、自主神經功能異常 (如姿態性低血壓、冒汗) 等症狀也可能合併發生，



圖三 巴金森病衝動控制障礙治療流程圖



表十一·臨床使用於巴金森病衝動控制障礙之藥物及非藥物治療建議表

治療種類	有效程度	安全性	臨床應用性
藥物治療			
Amantadine	證據不足	可接受程度，無須定期監控	仍須研究
Naltrexone	證據不足	證據不足	仍須研究
非藥物治療			
認知行為治療	可能有效	證據不足	可能有臨床助益
深腦刺激術	證據不足	可接受程度，但須定期監控相關安全指標	仍須研究

(modified from Seppi K et al., 2019)

目前並無有效之治療方式，有時必須將多巴胺促效劑以低劑量加回以做控制。

8. 現階段對於一些抗癲癇藥物、抗憂鬱劑、抗精神病藥物、長效型作用藥物 (如：長效型左旋多巴、長效型多巴胺促效劑、apomorphine 皮下持續性注射等)，皆僅有零星個案報告，爭論仍多，尚未有明確的治療建議結論。

以下將上述各類型藥物之臨床支持證據整理如圖三，藥物及非藥物治療建議如表十一。

## 第八章·巴金森病非動作障礙症狀：失智症 (Non-motor Symptoms of PD: PD Dementia)

林靜嫻、李承軒

巴金森病患者除了會出現動作遲緩、肢體僵硬以及重心反射不穩等動作相關症狀，亦會在疾病後期時

合併有認知功能障礙等非動作相關症狀，甚至出現失智症 (巴金森病失智症)，而失智症的發生為影響巴金森病預後及加重照顧者負擔的最重要因子之一<sup>(159)</sup>。巴金森病病理上最主要的變化，是腦幹的多巴胺神經細胞退化死亡並出現以  $\alpha$ -synuclein 為主要成分的路易氏體 (Lewy body)，隨著疾病進展，特別是出現失智症的巴金森病患者，大腦皮質除了路易氏體的沉積之外，亦會出現  $\beta$  澱粉樣蛋白 (amyloid beta) 與 tau 蛋白的沉積<sup>(160, 161)</sup>。這些病理蛋白在腦部的堆積程度與疾病病程退化演進呈現正相關。

過去文獻顯示，巴金森病患者相較同年齡族群，有較高比例合併認知功能障礙，甚至是失智症<sup>(60, 162)</sup>。這些數據顯示，認知功能障礙為巴金森病重要且常見的非動作症狀。如何找出預測因子<sup>(163)</sup>，並以藥物或非藥物的方式協助患者於疾病初期或已經合併有失智症

表十二·巴金森病失智症與巴金森病輕度認知功能障礙之臨床診斷

	巴金森病輕度認知功能障礙 (PD-MCI)(164)	巴金森病失智症 (PDD)(165)
納入條件	根據 UK PD brain bank criteria 診斷為巴金森病 (283)。於巴金森病診斷至少一年之後開始出現漸進式認知功能下降的情況。 客觀全面性的認知功能測驗 (MMSE 或是 MoCA) 或是完整神經心理檢查顯示認知功能 domain 功能下降。 上述認知功能的減退不影響生活功能的獨立性。	根據 UK PD brain bank criteria 診斷為巴金森病 (283)。於巴金森病診斷至少一年之後之後開始出現漸進式認知功能下降的情況。 完整神經心理檢查顯示認知功能在專注力、執行功能、記憶力與語言功能等四個 domains 中至少有兩個 domains 功能下降 (Probable PDD) 或是至少有一個上述 domains 之一功能下降 (Possible PDD)。 上述認知功能的減退已影響生活功能的獨立性。
排除條件	根據世界動作障礙學會診斷依據診斷為巴金森病失智症患者。 其他原因導致之認知功能惡化，例如瞻妄、腦中風、憂鬱症、代謝異常疾病、藥物副作用或是腦外傷。 其他經醫師評估可能導致認知功能受影響的巴金森病共病症，例如動作功能嚴重不良、嚴重焦慮症、憂鬱、日間嗜睡或是出現精神症狀。	其他原因導致之認知功能惡化，例如瞻妄、腦中風、憂鬱症、代謝異常疾病、藥物副作用或是腦外傷。 其他經醫師評估可能導致認知功能受影響的巴金森病共病症，例如動作功能嚴重不良、嚴重焦慮症、憂鬱、日間嗜睡或是出現精神症狀。

時，減緩認知功能的退化，是刻不容緩的議題。

世界動作障礙學會 (Movement Disorder Society) 將巴金森病病患的認知功能減退，依影響的認知功能 domains 以及嚴重程度是否影響日常生活功能，將之區分為巴金森病輕度認知功能障礙 (PD-Mild cognitive impairment, PD-MCI)<sup>(164)</sup> 以及巴金森病失智症 (PD dementia, PDD)<sup>(165)</sup>。其臨床診斷法則如表十二。

### · 巴金森病的失智症治療

過去已有許多隨機分配、雙盲或開放性對照組控制的臨床試驗，針對乙醯膽鹼酶抑制劑 (cholinesterase inhibitors)，例如 donepezil<sup>(166-169)</sup>、rivastigmine<sup>(170, 171)</sup>、galantamine<sup>(172)</sup>，以及 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體拮抗劑 memantine<sup>(173-175)</sup> 對巴金森失智症病患的認知功能進行試驗。其中，以 rivastigmine 對於巴金森失智症的效果最佳，達到有效程度的臨床試驗證據；Emre 學者等人於西元 2004 年發表一項多中心隨機分配、雙盲及對照組控制的臨床試驗結果<sup>(170)</sup>，收案 541 位巴金森失智症患者 (MMSE 10-24 分)，將病患依照 2:1 的比例分配到 rivastigmine 組及安慰劑組，平均使用的 rivastigmine 劑量為 8.6mg/日，在追蹤 24 周後，服用 rivastigmine 的患者相較於對照組在 the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Cog) 的認知功能分數有顯著改善 (P<0.001)。但服用 rivastigmine 的患者有較高比率會出現噁心、嘔吐的副作用與增加原本顫抖的症狀，開立處方時須注意。使用 rivastigmine 經皮貼片有較低的腸胃副作用<sup>(171)</sup>。其他藥物，相較於對照組，雖對巴金森失智症有些助益，但因各試驗結論不一致，仍需進一步大規模臨床試驗研究。根據統合分析研究顯示<sup>(176)</sup>，乙醯膽鹼酶抑制

劑可改善認知功能，故西元 2019 年世界動作障礙學會巴金森非動作症狀治療實證醫學回顧將 donepezil 等乙醯膽鹼酶抑制劑列為有效證據不足，但可能有臨床助益<sup>(177)</sup>。巴金森病患者併有失智症時之藥物建議表如表十三。

### · 巴金森病的非失智認知障礙治療

巴金森病的非失智認知障礙 (nondementia cognitive impairment)，包含輕度認知障礙 (MCI) 和其他未達失智標準的認知障礙，目前治療缺乏大型臨床試驗結果：藥物治療如乙醯膽鹼酶抑制劑<sup>(178)</sup> 或 rasagiline<sup>(179, 180)</sup> 皆未達顯著效果；非藥物治療如非侵入性經顱刺激、認知訓練、非侵入性經顱刺激合併認知訓練的臨床試驗結果不盡一致<sup>(181-187)</sup>。巴金森病患者併有非失智認知障礙之治療建議表如表十四。

## 第九章 · 巴金森病非動作障礙症狀：精神混亂 (Non-motor Symptoms of PD: Psychosis)

呂明桂、范恬心

精神混亂 (psychosis) 是巴金森病患者常見的非動作障礙症狀，在國外的文獻報告中甚至可達 50% 病患會發生精神混亂<sup>(188)</sup>。根據患者的臨床症狀特徵，美國國家心理衛生研究所 (NIMH) 於 2007 年提出巴金森病精神混亂的建議診斷標準 (表十五)<sup>(189, 190)</sup>。精神混亂中以視幻覺最為常見，通常是人或動物的影像，約佔此類病患中的 40%<sup>(191)</sup>，此外，與內疚、迫害或嫉妒相關的妄想也很常見，盛行率約 5-15%<sup>(192, 193)</sup>。治療方面首先須排除可能造成的原因，例如感染或代謝性疾病等造成的譫妄。另外，審視病患目前用藥也是重點，對於具多重用藥史，如高劑量鎮定劑、安眠

表十三 · 巴金森病併有失智症時之藥物建議表

藥物名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
<b>乙醯膽鹼酶抑制劑</b>			
Donepezil	證據不足	可接受程度不需監控	可能有臨床助益 <sup>a</sup>
Rivastigmine	有效	可接受程度不需監控	具臨床助益
Galantamine	證據不足	可接受程度不需監控	可能有臨床助益
<b>NMDA 受體拮抗劑</b>			
Memantine	證據不足	可接受程度不需監控	仍需研究

NMDA, N-methyl-D-aspartate.

<sup>a</sup> donepezil 10 mg (169)

表十四·巴金森病併有非失智認知障礙治療建議表

治療名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
乙醯膽鹼酶抑制劑			
Rivastigmine	證據不足	可接受程度不需監控	仍需研究
單胺氧化酶抑制劑			
Rasagiline	證據不足	可接受程度不需監控	仍需研究
非藥物介入治療			
經顱直流電刺激 (tDCS)	證據不足	證據不足	仍需研究
重覆性經顱磁刺激 (rTMS)	證據不足	證據不足	仍需研究
認知訓練	證據不足	證據不足	仍需研究

tDCS, transcranial direct-current stimulation ; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

表十五·巴金森病精神混亂之建議診斷標準<sup>(189, 190)</sup>

1. 至少存在以下症狀之一：	1. 幻覺 (hallucination)：在沒有外部刺激下出現具有真實感的感知 2. 妄想 (delusion)：錯誤的信念 3. 錯覺 (illusion)：短暫將一個物體誤判為另一種物體 4. 錯誤的存在感 (false sense of presence)：感覺有人在旁邊
2. 根據 UK PD brain bank criteria 診斷為巴金森病	
3. 診斷條件 A 中的症狀出現在巴金森病發病之後	
4. 診斷條件 A 中的症狀反復發作或持續一個月以上	
5. 排除其他因素：	譫妄 (delirium) 路易氏體失智症 (dementia with Lewy bodies, DLB) 精神疾病 (如思覺失調症或具有精神病特徵的情緒障礙等)
6. 有無相關特徵 (如有, 請註明)	有 / 無 病識感 (insight) 有 / 無 失智症 (dementia) 有 / 無 治療 (藥物、手術等)

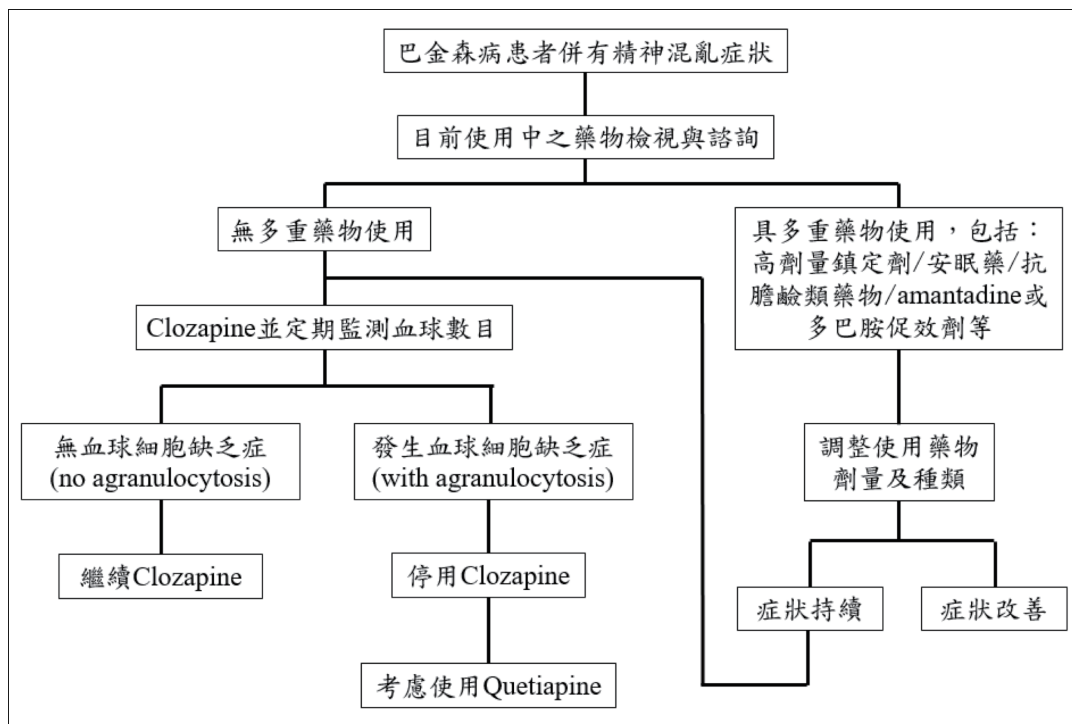
藥、乙醯膽鹼酶抑制劑 (cholinesterase inhibitors)、金剛胺 (amantadine) 或多巴胺促效劑等，應先減少劑量或減少用藥種類，同時觀察是否改善精神混亂症狀。在疾病的早期階段，改善視力及環境照明、教導患者及照顧者應對策略、輔以情緒支持等方式也能有所幫助<sup>(194)</sup>。但隨著患者的洞察力下降，或以上方式都無法改善精神症狀時，則建議可使用 clozapine。但因少部分病患 (0.38%) 可能因為使用 clozapine 發生血球細胞缺乏症 (agranulocytosis) 的嚴重副作用<sup>(195)</sup>，因此使用 clozapine 時須要定期抽血監測白血球數目。對於具有嚴重幻覺或錯覺的巴金森病患，美國食品藥物管理局 (FDA) 於西元 2016 年通過核准可以使用 pimavanserin，但目前 (西元 2023 年) 台灣並未引進此藥。在無法使用 clozapine 的情況下，quetiapine 是可以考慮成為替代的選擇藥物，雖然它在有效程度上實

證醫學結果不完全一致<sup>(196-199)</sup>，但至少在安全性方面並沒有太多的疑慮 (圖四)。

至於另外二種非典型抗精神病藥物 olanzapine 和 risperidone 則不建議使用於控制巴金森病患之精神混亂，研究已證實這兩種藥物可能加劇病患的動作障礙症狀，並不具臨床效益 (200-202)。有些研究指出乙醯膽鹼酶抑制劑如 rivastigmine 和 donepezil 似乎對巴金森病患的精神混亂症狀，尤其是幻覺的改善有助益 (203-208)，惟此部分結論仍待更多證據支持。目前臨床使用於巴金森病精神混亂之藥物建議如表十六。

## 第十章·巴金森病非動作障礙症狀：自律神經功能障礙 (Non-motor Symptoms of PD: Autonomic Dysfunction)

蔣漢琳、李宗霖



圖四 巴金森病患者併有精神混亂症狀時之治療建議流程

表十六·臨床使用於巴金森病精神混亂之藥物建議表 (133)

藥物名稱	有效程度	安全性	臨床應用性
Clozapine	有效	可接受程度，但需定期監控相關安全指標	具臨床助益
Quetiapine	證據不足	可接受程度，無須定期監控	可能有臨床助益
Olanzapine	無效	無法接受之風險	不具臨床助益
Pimavanserin	有效	可接受程度，無須定期監控	具臨床助益

<sup>a</sup> 目前 (西元 2023 年) 台灣尚未引進

巴金森病相關的自律神經功能障礙包括：姿勢性低血壓，性功能障礙，腸胃蠕動障礙，流口水，下泌尿道症候群。以下分述之：

### · 姿勢性低血壓

大約有 30-50% 的巴金森病患者有姿勢性低血壓，但其中，只有約三分之一有症狀<sup>(209)</sup>。姿勢性低血壓目前最廣為使用的定義為起身後三分鐘收縮壓下降 20mmHg 或舒張壓下降 10mmHg<sup>(210)</sup>。有症狀的姿勢性低血壓在患有巴金森病的病患可以嚴重影響日常生活

及生活品質。通常治療目標不在於使病人起身後的血壓值正常，而是讓病人降低因為姿勢性低血壓造成的不適，藉此改善生活品質。治療應分為三步驟：首先必須去除有可能使姿勢性低血壓嚴重的原因，再來可使用非藥物治療，最後才是考慮給予藥物<sup>(211,212)</sup>。

#### 1. 尋找可能使姿勢性低血壓嚴重的原因

檢視病患的藥物是否有會使血壓下降的作用，常見的藥物包括多巴胺製劑，抗憂鬱劑，尤其是三環抗憂鬱劑、抗乙醯膽鹼藥、降血壓藥、利尿劑、抗精神病藥物等。另外如果病人有貧血，也應給與適當治療。



便秘也容易使病人在上廁所時昏倒，應積極給予治療。

## 2. 非藥物治療<sup>(211-214)</sup>

(1) 血液容積擴張 (volume expansion)：可增加水分攝取 (2-2.5 升 / 日)，以及鹽分攝取 (> 8g 或 150 mmol/ 日)。當有症狀時，馬上喝下 500c.c. 的水可在五到十分鐘之內使血壓上升並在 30 分鐘內達到高點，作為緊急救援，短暫使血壓上升的方法。

(2) 生活習慣，運動及飲食：濕熱的環境會加重姿勢性低血壓的症狀，可建議病人儘量避免高溫的所處環境，避免泡熱水澡或三溫暖。另外，就算是短暫的臥床也會加重姿勢性低血壓的症狀，所以可建議病人在白天的時候避免平躺休息。缺乏運動和肌肉流失也會加重姿勢性低血壓，而姿勢性低血壓則會反過來造成病患避免起身運動進而導致一個惡性循環。所以可鼓勵病人多運動，若起身運動有困難，則建議病人採坐式或躺式運動，如踩固定式運動腳踏車或划船機。在水中運動是一個很好的選擇，因為水壓可代償因重力導致的血壓下降，但是離開泳池的時候需特別小心因水壓突然消失而導致症狀加劇。在盥洗可以準備座椅，而如廁 (男性) 的時候改成坐姿方式進行。在飲食方面則須避免飲食過量，尤其是食用大量高澱粉食物，儘量少量多餐。酒精可造成血管擴張，所以在此類病人必須禁止。

(3) 對抗動作 (physical countermaneuvers)：請病人換姿勢的時候動作要慢，起身前先坐幾分鐘後再站起。其他可以改善症狀的動作包括蹲下，墊腳，屁股肌肉縮緊，兩腳交叉和小腿大腿及屁股肌肉同時縮緊，或是彎著腰起身 (讓頭和心臟的高度不至於差太多同時增加腹腔壓力)。

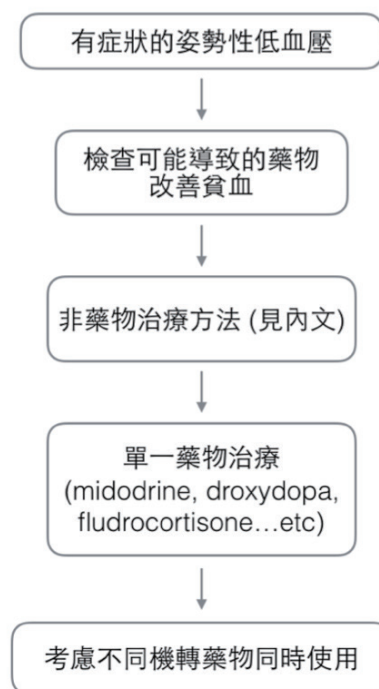
(4) 彈性襪及束腹：可建議病人穿著高腰的醫療彈性襪 (第二級：15-20mmHg)。束腹則建議使用壓力達到 40mmHg 的類型。

(5) 睡覺時頭抬高：可將頭抬高約 30 度，以減少平躺時的血壓上升，使血壓稍降，以刺激 renin-angiotensin system，可以減少腎臟排出鈉離子，可因此降低夜尿次數，以減少夜半水分因夜尿流失，進而減輕早上起床時嚴重的姿勢性低血壓<sup>(213)</sup>。

(6) 使用可折成小三角椅的拐杖，以方便有症狀時可坐下休息。

## 3. 藥物治療<sup>(211-213, 215)</sup>

Droxidopa 目前證據僅支持短期的療效 (一週內)，長期使用的效果以及安全性仍不確定，目前 (西元 2023 年) 台灣尚未引進<sup>(216-218)</sup>。其他證據不足但一般較常使用的藥物有 midodrine (2.5-15mg/ 分一次到三次吃)<sup>(219-222)</sup> 及 fludrocortisone (0.1-0.2mg/ 日)<sup>(223-227)</sup>。在使用 midodrine 和 fludrocortisone 須特別小心病人產生躺臥型高血壓 (supine hypertension)，尤其是在患有心衰竭的病人或慢性腎衰竭的病人需特別注意。另外，也需注意服用 fludrocortisone 的病人容易產生低血鉀，必須儘量鼓勵病人食用一些高鉀食物。其他可能有幫助但仍需進一步證實的藥物包括 pyridostigmine<sup>(228-232)</sup>、domperidone<sup>(233)</sup>、etilefrine hydrochloride<sup>(234)</sup>、dihydroergotamine<sup>(235)</sup>、indomethacin<sup>(236)</sup> 等。在使用 domperidone 時須特別注意在患有心臟疾病的巴金森病患可能會導致 QT 間期延長，而增加發生心室頻脈 (ventricular tachycardia, VT) 的風險<sup>(237)</sup>。治療流程建議如圖五，藥物治療建議如表十七。



圖五 巴金森病患者姿勢性低血壓治療流程建議

表十七·臨床使用於巴金森病姿勢性低血壓之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Droxidopaa	有效 (短期)	可接受程度, 無須定期監控 (短期)	可能有臨床助益
Midodrine	證據不足	證據不足	可能有臨床助益
Fludrocortisone	證據不足	證據不足	可能有臨床助益
Domperidone	證據不足	可接受程度, 但須定期監控相關安全指標	仍須研究
Dihydroergotamine	證據不足	證據不足	仍須研究
Etilefrine hydrochloride	證據不足	證據不足	仍須研究
Indomethacine	證據不足	證據不足	仍須研究
Pyridostigmine	證據不足	證據不足	仍須研究
Yohimbine	無效	證據不足	仍須研究

<sup>a</sup> 目前 (2023 年) 台灣尚未引進

### · 性功能障礙

大約 79% 的男性巴金森病患者有勃起障礙, 射精問題, 和高潮困難。而在約 75 的女性巴金森病患者也會有一些性功能問題, 包括陰道乾燥、性慾減低和高潮困難<sup>(209)</sup>。性功能障礙常常是在治療巴金森病患者時最容易被忽略的症狀。目前針對勃起障礙唯一可使用並且被證實有效的藥物為 sildenafil (表十八)<sup>(238)</sup>。Sildenafil 的耐受性佳, 服用後偶而會有短暫的頭痛, 臉潮紅, 及消化不良。但在系統化文獻回顧結果顯示 sildenafil 在一般族群使用上相對安全<sup>(239)</sup>。有姿勢性低血壓的病人, 須小心使用此藥。有在使用 nitrate 類的藥物的人, 應當禁止使用此藥。針對女性的性功能障礙, 目前治療選擇很少, 臨床證據也不足, 可以考慮的包括陰道潤滑、賀爾蒙治療, 以及心理治療<sup>(209)</sup>。

### · 腸胃功能障礙

巴金森病患者有許多腸胃道方面的症狀, 包括便秘、噁心、嘔吐、脹氣、容易飽、吞嚥困難。其中, 有便秘的患者就佔了 80-90%<sup>(240)</sup>。便秘的治療建議可先從非藥物的方法治療, 建議病人多喝水, 多吃高纖食品, 食用益生菌, 並有可能的話, 停止有可能會造成便秘的藥物。如果要用藥物治療, 可給予滲透型緩瀉劑 (osmotic laxative) macrogol, 此藥安全且耐受性佳並有一個雙盲隨機對照組試驗證實其效果<sup>(241)</sup>。雖然刺激型緩瀉劑 (stimulant laxatives) 如: bisacodyl 和 sennoside 均為臨床上常使用的藥物, 但是因為它們對腸胃道有刺激性和習慣性, 所以如果可以, 最好儘量避免使用。另外, 一些膨脹型瀉劑 (bulk-forming

laxatives) 也可能有幫助, 但是容易減緩巴金森病患者胃排空速度以及容易導致脹氣, 需小心使用<sup>(240)</sup>。

Lubiprostone 為較新的藥物也有可能改善病人症狀<sup>(242)</sup>, 但須注意副作用如: 噁心、腹瀉和呼吸困難 (截至西元 2023 年為止, 台灣尚未引進此藥)<sup>(243, 244)</sup>。益生菌 (probiotics) 和益生元纖維 (prebiotic fiber) 也是另一治療選擇, 除了安全性高和耐受度佳, 並且有一個雙盲隨機對照組試驗證實其效果<sup>(245)</sup>。其他非藥物介入方式如: 腹部按摩 (abdominal massages) 目前臨床療效仍證據不足<sup>(246)</sup>。

幾乎所有的巴金森病患者都有胃輕癱 (gastroparesis) 的問題<sup>(209)</sup>。Mosapride 為臨床上常使用的藥物, 過去雖然有小型開放性試驗研究針對巴金森氏症的病患 (巴金森病及多重系統退化症) 使用 mosapride 安全性高和耐受度佳<sup>(247)</sup>, 但針對巴金森病病患的治療效果和安全性仍證據不足。Domperidone 可治療多巴胺促進劑導致的噁心感<sup>(248, 249)</sup>。但須注意的是當使用劑量過高時 (150 mg/日) 此藥有可能會加重巴金森病的症狀。此藥也曾造成小孩產生急性肌張力不全。如同前面所述, 最近的一些研究認為此藥會增加心律不整及心因性猝死的機率, 建議在患有心臟疾病的病患需小心給予及小心監測<sup>(237)</sup>。其他幫助腸胃蠕動的藥包括 metoclopramide 均無 level-I study 佐證其幫助腸胃蠕動的效用。須注意 metoclopramide 可能會加重巴金森病的動作症狀惡化, 在安全性上屬於無法承受之風險。藥物或其它介入治療建議如下表十九及二十。

表十八·臨床使用於巴金森病勃起障礙之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Sildenafil	有效	可接受程度，無須定期監控	具臨床助益

表十九·臨床使用於巴金森病改善便秘之藥物或其它介入治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Macrogol	可能有效	可接受程度，無須定期監控	可能有臨床助益
Lubiprostone	可能有效	可接受程度，無須定期監控	可能有臨床助益
Probiotics and prebiotic fiber	有效	可接受程度，無須定期監控	具臨床助益
Abdominal massages	證據不足	證據不足	仍需研究

表二十·臨床使用於巴金森病改善腸胃蠕動之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Mosapride	證據不足	證據不足	可能有臨床助益
Domeperidone	可能有效	可接受程度， 但須定期監控相關安全指標	可能有臨床助益
Metoclopramide	證據不足	無法接受之風險	不具臨床助益

## · 流口水

大約 50-60% 的巴金森病患者有流口水的問題，尤其是在疾病後期<sup>(209)</sup>。流口水是巴金森病患者常見的症狀，這個症狀不僅會造成嘴巴附近皮膚發炎，影響口腔衛生，口臭，增加口腔內細菌滋生，吞嚥說話困難以及呼吸道吸入性感染，在心理層面上也容易造成社交上的困窘及情緒上的困擾進而導致生活品質下降<sup>(250)</sup>。藥物治療上，可以進行唾液腺內 A 型或 B 型肉毒桿菌注射 (包括 onabotulinumtoxin A、abobotulinumtoxin A、rimabotulinumtoxin B)<sup>(251-256)</sup>。台灣目前僅有 A 型肉毒桿菌可選擇，截至西元 2023 年健保並不給付此適應症，病患必須要自費。通常效果在注射後一週出現並可持續到三到五個月的時間。注射標的可選擇單獨注射腮腺 (parotid gland) 或，同時注射腮腺 (parotid gland) 和顎下腺 (submandibular gland)。若病患不願意注射，則可考慮使用口服的

表二十一·臨床使用於巴金森病改善流口水之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Botulinum toxin A & B	有效	可接受程度，但需定期監控相關安全指標	具臨床助益
Glycopyrrolate	有效 (短期)	證據不足	可能有臨床助益
Ipratropium bromide spray	證據不足	證據不足	仍需研究

glycopyrrolate (此藥的原適應症為：手術前或手術中減少呼吸道分泌物及胃分泌之游離酸、麻醉或插管治療時用以阻斷心臟迷走神經反射作用，以及消化性潰瘍之輔助治療)，但須注意目前研究證據僅支持此藥物在短期(一週內)的療效而不確定長期使用的效果<sup>(257)</sup>。臨床使用於巴金森病改善流口水之藥物治療建議如表二十一。

## · 下泌尿道症候群 (Lower Urinary Tract

### Symptoms, LUTS)

大約 27-85% 的巴金森病患者為下泌尿道症候群所苦<sup>(258)</sup>。主要的症狀為夜尿，頻尿，尿急，少數病患也會有尿滯留的現象。而這些症狀大部份是和神經性逼尿肌過度活動 (neurogenic detrusor overactivity) 有關<sup>(209)</sup>。一般治療神經性逼尿肌過度活動除了膀胱訓練及行為治療之外(譬如定時排尿)，可使用的藥物包

表二十二·臨床使用於巴金森病逼尿肌過度活動之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Solifenacin	證據不足	可接受程度，無須定期監控	可能有臨床助益
Darifenacin	證據不足	證據不足	仍須研究
Trospium	證據不足	證據不足	仍須研究
Oxybutynin	證據不足	證據不足	仍須研究
Tolterodine	證據不足	證據不足	仍須研究
Fesoterodine	證據不足	證據不足	仍須研究
Mirabegron	有效	可接受程度，但需定期監控相關安全指標	具臨床助益

括蕈鹼阻斷劑antimuscarinic agents：solifenacin、darifenacin、trospium、oxybutynin、tolterodine、fesoterodine與β3-腎上腺接受體(β3-adrenergic agonists): mirabegron。Solifenacin (5-10mg/日)在一針對巴金森病患者的隨機雙盲先導性研究(randomized, controlled pilot trial)中，顯著地減少病患尿失禁及夜尿的次數，但無法減少病患一天之中解尿的次數<sup>(259)</sup>。如需使用蕈鹼阻斷劑，必須注意其副作用。一般的副作用包括尿滯留、口乾、眼乾、胃輕癱與便秘。在使用上，會作用在中樞神經系統(譬如atropine或scopolamine)或雖然作用在周邊神經系統但可穿透至中樞神經的藥物(包括oxybutynin與fesoterodine)有可能會造成認知障礙或使之惡化，所以應盡量避免使用。作用在周邊且少穿透至中樞神經的藥物例如trospium和darifenacin比較建議優先使用。值得注意的是solifenacin亦會穿透至中樞神經系統，如需使用，要小心上述副作用<sup>(260-262)</sup>。Mirabegron在針對巴金森病患者的雙盲隨機對照組試驗中結果顯示<sup>(263, 264)</sup>：mirabegron(50mg/日)顯著地減少病患一天之中解尿的次數、尿失禁以及夜尿的次數，而且使用上相對安全和耐受度佳。相較於蕈鹼阻斷劑，β3-腎上腺接受體(如mirabegron)不會有抗乙醯膽鹼相關的副作用，但仍需注意其可能造成尿滯留、骨盆或肚子痛，以及高血壓<sup>(265)</sup>。臨床使用於巴金森病改善逼尿肌過度活動之藥物治療建議如表二十二。

## 第十一章·巴金森病非動作障礙症狀：睡眠障礙 (Non-motor Symptoms of PD: Sleep Disorders)

蔣漢琳、張揚沛

睡眠障礙為巴金森病常見的非運動症狀之一，約

64%的巴金森病患者有睡眠相關症狀。巴金森病患者的夜眠，一般來說效率較差且易醒，這些症狀一方面和巴金森病人夜間的運動症狀(如僵硬、肌張力不全等)和自律神經功能(夜尿)相關，另一方面則與巴金森病人常見的睡眠障礙有關，如快速動眼期睡眠行為障礙(REM stage sleep behavior disorder, RBD)，不寧腿症候群(restless leg syndrome, RLS)，阻塞性睡眠呼吸中止症(obstructive sleep apnea)。其他睡眠相關的症狀還包括日間過度嗜睡(excessive daytime sleepiness)，猝睡(sleep attacks)<sup>(266)</sup>。

### · 失眠

針對抱怨夜眠不佳的病人，可先區分是否為單純失眠，或是有其他造成的原因，如巴金森相關運動症狀，夜尿，精神症狀(如憂鬱、焦慮)或其他睡眠障礙如不寧腿症候群，快速動眼期睡眠行為障礙，及阻塞性睡眠呼吸中止症等。若非單純失眠，則考慮是否和巴金森病的運動症狀有關，或是有其他睡眠障礙<sup>(267)</sup>。

如果和藥效波動產生的運動症狀有關(如顫抖，僵硬、肌張力不全等)，建議先調整藥物以改善藥效波動症狀(請參照第二章節)；根據隨機雙盲研究顯示，長效型多巴胺促效劑如Rotigotine貼片可以改善睡眠品質與相關睡眠症狀<sup>(177, 268)</sup>。如果夜眠不佳是其他睡眠障礙造成的(如不寧腿症候群、快速動眼期睡眠行為障礙或阻塞性睡眠呼吸中止症等)，則需針對本身的睡眠障礙加以治療，例如連續正壓呼吸治療(continuous positive airway pressure)已經證實可以改善阻塞性呼吸中止症病患之睡眠<sup>(269)</sup>。

若為單純失眠，目前並無足夠的證據(雙盲隨



機試驗)證實任何藥物,包括持續性左旋多巴<sup>(267)</sup>, pergolide<sup>(270)</sup>, eszopiclone<sup>(271)</sup>, melatonin<sup>(272, 273)</sup>的效果<sup>(274)</sup>。但因melatonin(3-5mg)安全性較佳,故建議可優先使用,但此藥台灣沒有進口,必須從國外購買。如melatonin無效,則可考慮一般治療失眠的藥物,包括eszopiclone, doxepin和其他苯二氮平類用藥(benzodiazepine)(表二十三)。需注意的是,藥物本身也可能引起失眠問題,必須與病患討論其所使用藥物

是否會引起失眠之症狀,並進行調整<sup>(275)</sup>。

### · 日間過度嗜睡及猝睡

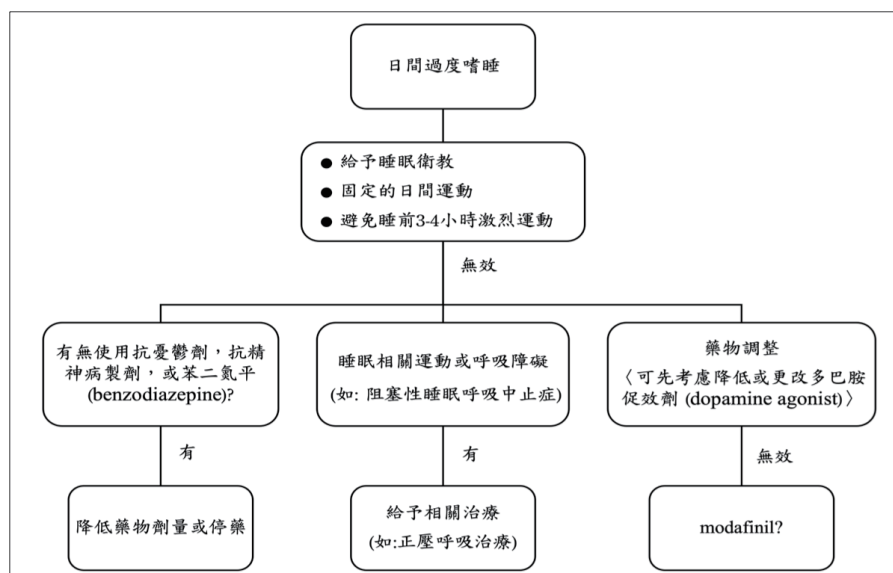
巴金森病患者的日間過度嗜睡的成因有很多,其中,使用的藥物跟夜間睡眠品質是必須先去考慮和調整或治療的。目前為止,有三個雙盲隨機試驗評估 modafinil 對巴金森病患者的日間過度嗜睡的效用<sup>(276-278)</sup>,但目前並沒有研究針對巴金森病患者的猝睡症

表二十三·臨床使用於巴金森病失眠之藥物或介入治療建議表

藥物或介入治療名稱	效用	安全性	臨床應用性
Levodopa/carbidopa CR	證據不足	可接受程度,無需定期監控	仍須研究
Rotigotine	可能有效	可接受程度,無需定期監控	可能有臨床助益
Eszopiclone	證據不足	可接受程度,無需定期監控	可能有臨床助益
Melatonin 3-5 mg <sup>(272, 273)</sup>	證據不足	可接受程度,無需定期監控	可能有臨床助益
Melatonin 50 mg <sup>(272)</sup>	證據不足	無足夠證據	仍須研究
Continuous positive airway pressure	可能有效	可接受程度,無需定期監控	可能有臨床助益 (巴金森病的阻塞性睡眠呼吸中止症)

表二十四·臨床使用於巴金森病日間過度嗜睡之藥物或介入治療建議表

藥物或介入治療名稱	效用	安全性	臨床應用性
Modafinil	證據不足	證據不足	可能有臨床助益
Caffeine	證據不足	可接受程度,無需定期監控	仍須研究
Continuous positive airway pressure	可能有效	可接受程度,無需定期監控	可能有臨床助益



圖六 巴金森病患者日間過度嗜睡之治療建議流程

狀。關於 modafinil，因為三個現有試驗的結論不一致所以並不能證實其在巴金森病患者使用的效用 (表二十四)。

必須注意的是 modafinil 在使用上曾經有少數的病人出現嚴重甚至危及性命的副作用包括 Stevens-Johnson Syndrome、toxic epidermal necrolysis、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms ( 預估發生率為 1-2 例 / 百萬人年 )。另外，此藥也可導致一些精神上的症狀，包括躁症，妄想，幻想，自殺意念，侵略性<sup>(274)</sup>。老人長期使用此藥也會有增加血壓或心跳的疑慮<sup>(279)</sup>。所以使用此藥必須小心可能出現的副作用。咖啡因的使用有可能改善日間嗜睡，但仍需更多

的研究證實<sup>(280)</sup>。此外，連續正壓呼吸治療 (continuous positive airway pressure) 已經證實可以改善阻塞型呼吸中止症病患白天嗜睡之症狀<sup>(269)</sup>。關於巴金森病患者日間過度嗜睡之治療建議流程如圖六。

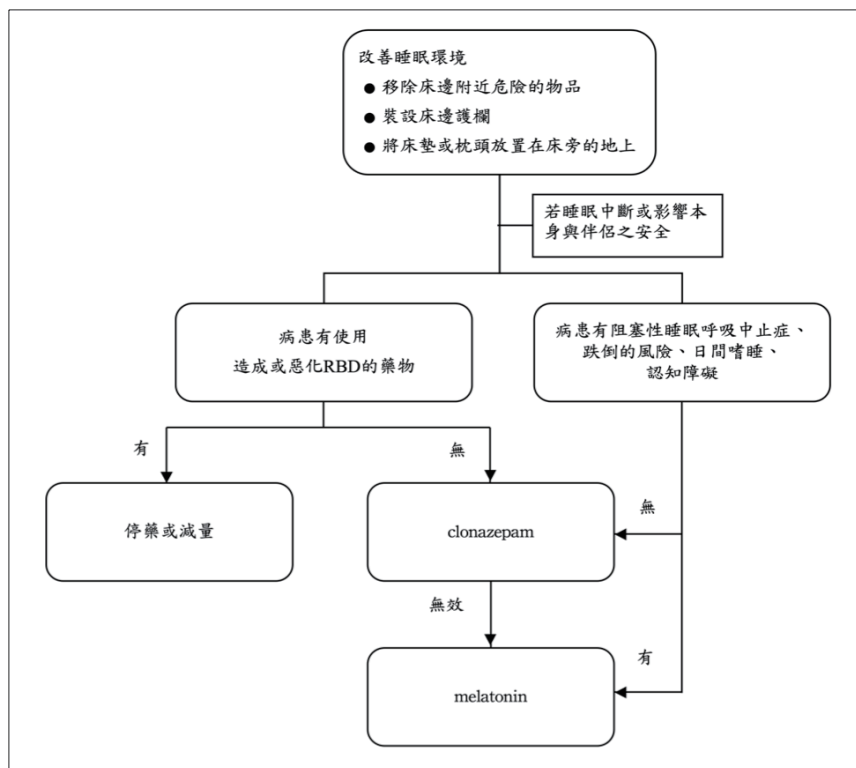
· 快速動眼期睡眠行為障礙 (REM sleep behavior disorder, RBD)

快速動眼期睡眠行為障礙的臨床表現為病患在睡眠的快速動眼期中，失去一般正常在此睡眠期的肌肉張力抑制，把所夢的夢境表現出來，出現複雜的，有時粗魯的，危險的動作。大約有 30% 的巴金森病患者有這樣的問題，而且這樣的症狀常出現得比巴金森病

表二十五 · 臨床使用於巴金森病快速動眼期睡眠行為障礙之藥物治療建議表

藥物名稱	效用	安全性	臨床應用性
Clonazepam	證據不足	可接受程度，但須定期監控相關安全指標	可能有臨床助益
Melatonin 3-12mg(281)	證據不足	可接受程度，無需定期監控	可能有臨床助益

( 巴金森病的阻塞性睡眠呼吸中止症 )



RBD, REM sleep behavior disorder.

圖七 巴金森病患者快速動眼睡眠行為障礙之治療建議流程

的動作障礙還要早，目前建議病患須接受睡眠多項生理檢查 (polysomnography)，排除可能的次發性原因，如阻塞型睡眠呼吸中止症<sup>(281, 282)</sup>。治療而言，首先應排除可能造成此症狀的藥物<sup>(275)</sup>。如果病患的症狀造成睡眠中斷，或影響病患本身或伴侶的安全，則需開始使用藥物治療 (表二十五)。目前並無大型的隨機雙盲試驗來證實任何藥物的效用。一般第一線的藥物治療為睡前 30 分鐘服用 clonazepam(0.25-2 mg)。需小心其嗜睡及增加跌倒風險的副作用，且不可使用在中等嚴重程度以上的阻塞型睡眠呼吸中止症的病患。對於無法使用 clonazepam 的病患，melatonin (3-12mg) 應是一個不錯且安全的選擇<sup>(281)</sup>。關於巴金森病患者快速動眼期睡眠行為障礙之治療建議流程如圖七。

## REFERENCES

1. Stocchi F, Jenner P, Obeso JA. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? *Eur Neurol*. 2010;63(5):257-66.
2. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(5):378-85.
3. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S2-41.
4. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-66.
5. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942-57.
6. Larsen JP, Boas J, Erdal JE. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. The Norwegian-Danish Study Group. *Eur J Neurol*. 1999;6(5):539-47.
7. Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Mäki-Ikola O, Palm R. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(8):1200-6.
8. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-78.
9. Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, Fitzer-Attas CJ, Sidi Y, Abler V, et al. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(10):1489-96.
10. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(4):315-24.
11. Frequin HL, Schouten J, Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, et al. Levodopa Response in Patients With Early Parkinson Disease: Further Observations of the LEAP Study. *Neurology*. 2023;100(4):e367-e76.
12. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama*. 2000;284(15):1931-8.
13. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(8):1064-71.
14. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord*. 2007;22(13):1936-42.
15. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-95.
16. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-2.
17. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
18. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg

- D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/ Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord.* 2022;37(7):1360-74.
19. Poewe W, Mahlknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S28-32.
  20. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123 ( Pt 11):2297-305.
  21. Chase TN, Mouradian MM, Engber TM. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology.* 1993;43(12 Suppl 6):S23-7.
  22. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1130-43.
  23. Chaudhuri KR, Rzos A, Sethi KD. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(9):1305-20.
  24. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2021;97(20):942-57.
  25. [NG71] Ng. Parkinson's disease in adults. The National Institute for Health and Care Excellence. 2017.
  26. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323(6):548-60.
  27. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1343-50.
  28. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29(2):229-37.
  29. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):216-24.
  30. Sharaf J, Williams KD, Tariq M, Acharekar MV, Guerrero Saldivia SE, Unnikrishnan S, et al. The Efficacy of Safinamide in the Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29118.
  31. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2010;5(12):e15298.
  32. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014;82(4):300-7.
  33. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004;62(3):381-8.
  34. Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord.* 2009;24(9):1255-66.
  35. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2006;355(9):896-908.
  36. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology.* 2010;9(6):581-91.
  37. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2010;362(22):2077-91.
  38. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain : a journal of neurology.* 2005;128(10):2240-9.
  39. Schüpbach WMM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2005;76(12):1640-4.



40. Castrioto A, Lozano AM, Poon Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in parkinson disease: A blinded evaluation. *Archives of Neurology*. 2011;68(12):1550-6.
41. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(13):2327-34.
42. Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2006;84(5-6):248-51.
43. Chen SY, Tsai ST, Lin SH, Chen TY, Hung HY, Lee CW, et al. Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease under Different Anesthetic Modalities: A Comparative Cohort Study. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2011;89(6):372-80.
44. Tai CH, Wu RM, Lin CH, Pan MK, Chen YF, Liu HM, et al. Deep brain stimulation therapy for Parkinson's disease using frameless stereotaxy: comparison with frame based surgery. *European Journal of Neurology*. 2010;17(11):1377-85.
45. Chiou S-M, Lin Y-C, Lu M-K, Tsai C-H. Bilateral subthalamic stimulation for advanced Parkinson disease: early experience at an Eastern center. *Neurological Sciences*. 2015;36(4):515-20.
46. Chiou S-M, Lin Y-C, Huang H-M. One-year outcome of bilateral Subthalamic stimulation in Parkinson disease: an eastern experience. *World neurosurgery*. 2015;84(5):1294-8.
47. Hariz MI, Rehn Crona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord*. 2008;23(3):416-21.
48. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Movement Disorders*. 2002;17(3):S94-S101.
49. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):610-22.
50. Charles D, Konrad PE, Neimat JS, Molinari AL, Tramontana MG, Finder SG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(7):731-7.
51. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2017;74(12):1412-8.
52. Martínez-Fernández R, Mániz-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;383(26):2501-13.
53. Krishna V, Fishman PS, Eisenberg HM, Kaplitt M, Baltuch G, Chang JW, et al. Trial of Globus Pallidus Focused Ultrasound Ablation in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(8):683-93.
54. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
55. Chang KW, Park YS, Chang JW. Skull Factors Affecting Outcomes of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Patients with Essential Tremor. *Yonsei medical journal*. 2019;60(8):768-73.
56. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):141-9.
57. Titova N, Ray Chaudhuri K. Intrajejunal levodopa infusion therapy for Parkinson's disease: practical and pragmatic tips for successful maintenance of therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6):529-37.
58. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Garcia Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Doring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(9):1023-30.

59. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):749-59.
60. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-44.
61. Lord S, Galna B, Yarnall AJ, Coleman S, Burn D, Rochester L. Predicting first fall in newly diagnosed Parkinson's disease: Insights from a fall-naive cohort. *Mov Disord*. 2016;31(12):1829-36.
62. van der Marck MA, Klok MP, Okun MS, Giladi N, Munneke M, Bloem BR, et al. Consensus-based clinical practice recommendations for the examination and management of falls in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(4):360-9.
63. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(11):689-703.
64. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018.
65. Radder DLM, Ligia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(10):871-80.
66. Ernst M, Folkerts AK, Gollan R, Lieker E, Caro-Valenzuela J, Adams A, et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD013856.
67. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Gerber JP, LaStayo PC. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves Quality Of Life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(10):752-7.
68. Ni M, Signorile JF, Mooney K, Balachandran A, Potiaumpai M, Luca C, et al. Comparative Effect of Power Training and High-Speed Yoga on Motor Function in Older Patients With Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(3):345-54 e15.
69. Leal LC, Abrahin O, Rodrigues RP, da Silva MC, Araujo AP, de Sousa EC, et al. Low-volume resistance training improves the functional capacity of older individuals with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(7):635-40.
70. Strand KL, Cherup NP, Totillo MC, Castillo DC, Gabor NJ, Signorile JF. Periodized Resistance Training With and Without Functional Training Improves Functional Capacity, Balance, and Strength in Parkinson's Disease. *J Strength Cond Res*. 2021;35(6):1611-9.
71. Gollan R, Ernst M, Lieker E, Caro-Valenzuela J, Monsef I, Dresen A, et al. Effects of Resistance Training on Motor- and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1783-806.
72. Chang HC, Lu CS, Chiou WD, Chen CC, Weng YH, Chang YJ. An 8-Week Low-Intensity Progressive Cycling Training Improves Motor Functions in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *J Clin Neurol*. 2018;14(2):225-33.
73. van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC, Joosten H, Zwinderman AH, Post B, et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):998-1008.
74. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, et al. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(10):1370-3.
75. Picelli A, Melotti C, Origano F, Neri R, Waldner A, Smania N. Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(6):605-10.
76. Wong-Yu IS, Mak MK. Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: A pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(6):615-

- 21.
77. Morris ME, Menz HB, McGinley JL, Watts JJ, Huxham FE, Murphy AT, et al. A Randomized Controlled Trial to Reduce Falls in People With Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(8):777-85.
78. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC, et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2010;25(9):1217-25.
79. Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord*. 2009;24(8):1139-43.
80. Thaut MH, Rice RR, Braun Janzen T, Hurt-Thaut CP, McIntosh GC. Rhythmic auditory stimulation for reduction of falls in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2019;33(1):34-43.
81. Capato TTC, de Vries NM, Int'Hout J, Barbosa ER, Nonnekes J, Bloem BR. Multimodal Balance Training Supported by Rhythmical Auditory Stimuli in Parkinson's Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(1):333-46.
82. Ready EA, Holmes JD, Grahn JA. Gait in younger and older adults during rhythmic auditory stimulation is influenced by groove, familiarity, beat perception, and synchronization demands. *Hum Mov Sci*. 2022;84:102972.
83. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):511-9.
84. Ni X, Liu S, Lu F, Shi X, Guo X. Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(6):e99377.
85. Simpkins C, Yang F. Do dance style and intervention duration matter in improving balance among people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;106:105231.
86. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(2):132-43.
87. Volpe D, Signorini M, Marchetto A, Lynch T, Morris ME. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study. *BMC Geriatr*. 2013;13:54.
88. Gilat M, Ginis P, Zoetewei D, De Vleeschhauer J, Hulzinga F, D'Cruz N, et al. A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):81.
89. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, et al. Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):755-63.
90. Coban F, Belgen Kaygisiz B, Selcuk F. Effect of clinical Pilates training on balance and postural control in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Comp Eff Res*. 2021;10(18):1373-83.
91. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AFJMd. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. 2008;23(2):183-9.
92. Goodarzi Z, Mele B, Guo S, Hanson H, Jette N, Patten S, et al. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. 2016;16:1-13.
93. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society evidence based medicine review update: treatments for the non motor symptoms of Parkinson's disease. 2011;26(S3):S42-S80.
94. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem B, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS ES review on therapeutic management of P arkinson's disease. 2013;20(1):5-15.
95. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence based medicine review. 2019;34(2):180-98.
96. Rektorová I, Rektor I, Bareš M, Dostal V, Ehler E,

- Fanfrdlová Z, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. 2003;10(4):399-406.
97. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicenter parallel-group randomized study. 2006;253:601-7.
  98. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2010;9(6):573-80.
  99. Rektorova I, Balaz M, Svatova J, Zarubova K, Honig I, Dostal V, et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. 2008;31(5):261-6.
  100. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. 2013;19(7):660-5.
  101. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F, Jeon BJEop. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. 2016;17(11):1453-61.
  102. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double blind, randomized, placebo controlled study. 2008;23(6):850-7.
  103. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark M, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. 2009;72(10):886-92.
  104. Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, Barone P, De Gaspari D, Canesi M, et al. Randomized study of sertraline and low dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. 2006;21(8):1119-22.
  105. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. 2018;16(4):420-9.
  106. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch SJP, disorders r. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. 2015;21(8):833-42.
  107. Cooney JW, Stacy MJCn, reports n. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. 2016;16:1-13.
  108. Leentjens A, Vreeling F, Luijckx GJ, Verhey FJJogp. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. 2003;18(6):552-4.
  109. Richard I, McDermott M, Kurlan R, Lyness J, Como P, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. 2012;78(16):1229-36.
  110. Marsh LJCn, reports n. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. 2013;13:1-9.
  111. Gimenez-Roldan S, Dobato J, Mateo DJP, Disorders R. Treatment of depression in Parkinson's disease with moclobemide: a pilot open-label study. 1997;3(4):219-25.
  112. Allain H, Pollak P, Neukirch HJMdojotMDS. Symptomatic effect of selegiline in de novo parkinsonian patients. 1993;8(S1):S36-S40.
  113. Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofrj M, Meco G, Abbruzzese G, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non demented Parkinson's disease patients. 2015;22(8):1184-91.
  114. Cattaneo C, Müller T, Bonizzoni E, Lazzeri G, Kottakis I, Keywood CJJJoPsD. Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease. 2017;7(4):629-34.
  115. Vismara M, Benatti B, Nicolini G, Cova I, Monfrini E, Di Fonzo A, et al. Clinical uses of Bupropion in patients with Parkinson's disease and comorbid depressive or neuropsychiatric symptoms: a scoping review. 2022;22(1):169.
  116. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, et al. Agomelatine for depression in Parkinson disease: additional effect on sleep and motor dysfunction. 2015;35(6):719-23.
  117. Santos García D, Alonso Losada MG, Cimas Hernando I, Cabo López I, Yáñez Baña R, Alonso Redondo R, et al. Vortioxetine Improves Depressive



- Symptoms and Cognition in Parkinson's Disease Patients with Major Depression: An Open-Label Prospective Study. 2022;12(11):1466.
118. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. 2011;168(10):1066-74.
  119. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. 2013;80(9):792-9.
  120. Fregni F, Santos C, Myczkowski M, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. 2004;75(8):1171-4.
  121. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs NJMD. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo controlled study. 2010;25(14):2311-7.
  122. Brys M, Fox MD, Agarwal S, Biagioni M, Dacpano G, Kumar P, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial. 2016;87(18):1907-15.
  123. Shin H-W, Youn YC, Chung SJ, Sohn YHJJon. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. 2016;263:1442-8.
  124. Borisovskaya A, Bryson WC, Buchholz J, Samii A, Borson SJNdm. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. 2016;6(2):161-76.
  125. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):1999-2007.
  126. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010;25(15):2493-500.
  127. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22(3):297-308.
  128. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology*. 2014;83(3):215-20.
  129. Lou JS. Fatigue in Parkinson's disease and potential interventions. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):25-34.
  130. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord*. 2016;31(5):625-31.
  131. Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1675-8.
  132. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):Cd010925.
  133. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-98.
  134. Santos García D, Labandeira Guerra C, Yáñez Baña R, Cimas Hernando MI, Cabo López I, Paz González JM, et al. Safinamide Improves Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease: An Open-Label Prospective Study. *Brain Sci*. 2021;11(3).
  135. De Micco R, Satolli S, Siciliano M, De Mase A, Giordano A, Tedeschi G, et al. Effects of safinamide on non-motor, cognitive, and behavioral symptoms in fluctuating Parkinson's disease patients: a prospective longitudinal study. *Neurol Sci*. 2022;43(1):357-64.
  136. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22(14):2070-6.
  137. Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease -- a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(7):670-5.
  138. Winward C, Sackley C, Meek C, Izadi H, Barker K, Wade D, et al. Weekly exercise does not improve fatigue levels in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):143-6.

139. Kluger BM, Rakowski D, Christian M, Cedar D, Wong B, Crawford J, et al. Randomized, Controlled Trial of Acupuncture for Fatigue in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2016;31(7):1027-32.
140. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Current opinion in neurology*. 2011;24(4):324-30.
141. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2017;88(4):317-24.
142. Chiang HL, Huang YS, Chen ST, Wu YR. Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *European journal of neurology*. 2012;19(3):494-500.
143. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15 Suppl 3:S110-3.
144. Faouzi J, Corvol JC, Mariani LL. Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: risk factors, clinical and genetic aspects, and management. *Current opinion in neurology*. 2021;34(4):547-55.
145. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(3):311-8.
146. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(10):1461-7.
147. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(2):242-7.
148. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(5):705-13.
149. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Annals of neurology*. 2010;68(3):400-4.
150. Papay K, Xie SX, Stern M, Hurtig H, Siderowf A, Duda JE, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2014;83(9):826-33.
151. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013;80(9):792-9.
152. Santin MDN, Voulleminot P, Vrillon A, Hainque E, Béreau M, Lagha-Boukbiza O, et al. Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021;36(3):750-7.
153. Kasemsuk C, Oyama G, Hattori N. Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword. *Journal of the neurological sciences*. 2017;374:63-8.
154. Hernandez-Con P, Lin I, Mamikonyan E, Deeb W, Feldman R, Althouse A, et al. Course of Impulse Control Disorder Symptoms in Parkinson Disease: Deep Brain Stimulation versus Medications. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;n/a(n/a).
155. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, Brotchie JM, Ray Chaudhuri K, Brown RG, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(2):150-9.
156. Ramirez-Zamora A, Gee L, Boyd J, Biller J. Treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease: Practical considerations and future directions. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016;16(4):389-99.
157. Gatto EM, Aldinio V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Frontiers in neurology*. 2019;10:351.

158. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2010;67(1):58-63.
159. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2003;2(4):229-37.
160. Kalaitzakis ME, Pearce RK. The morbid anatomy of dementia in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*. 2009;118(5):587-98.
161. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
162. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-6.
163. Lin CH, Wu RM. Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(5):431-43.
164. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56.
165. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
166. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):708-12.
167. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):934-9.
168. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2004;19(1):1-8.
169. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27(10):1230-8.
170. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
171. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(1):9-16.
172. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2008;38(9):937-45.
173. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1217-21.
174. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):613-8.
175. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(10):969-77.
176. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):135-43.
177. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-98.
178. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in

- Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2015;30(7):912-8.
179. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord.* 2011;26(10):1851-8.
  180. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, Pagan F, Davis MD, Choudhry A. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2016;31(5):709-14.
  181. Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:4318475.
  182. Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, Gobbi E, Brambilla M, Rusich D, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimul.* 2018;11(6):1251-62.
  183. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Gentile G, Giglio M, Schifano R, et al. Double-blind Randomized Trial of tDCS Versus Sham in Parkinson Patients With Mild Cognitive Impairment Receiving Cognitive Training. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1223-5.
  184. Trung J, Hanganu A, Jobert S, Degroot C, Mejia-Constain B, Kibreab M, et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2019;66:3-8.
  185. Buard I, Sciacca DM, Martin CS, Rogers S, Sillau SH, Greher MR, et al. Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(3):489-91.
  186. Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):Cd011961.
  187. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, et al. The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020;35(4):434-47.
  188. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4 Suppl 4):S1-30.
  189. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22(8):1061-8.
  190. Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, Velayudhan L, Ffytche D, Chaudhuri KR, et al. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2018;32(7):621-35.
  191. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123 ( Pt 4):733-45.
  192. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):12-7.
  193. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(8):996-1001.
  194. Rektorova I. Current treatment of behavioral and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2019;59:65-73.
  195. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 3:3-7.
  196. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):331-7.
  197. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(4):153-6.
  198. Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced



- hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(8):958-63.
199. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007;22(3):313-8.
  200. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):438-45.
  201. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15(2):201-11.
  202. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord.* 2002;17(5):1031-5.
  203. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(2):107-10.
  204. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(5):258-64.
  205. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Mecco G. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002;23(1):41-3.
  206. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord.* 2001;16(6):1171-4.
  207. van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):428-41.
  208. Oh YS, Kim JS, Lee PH. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. *J Mov Disord.* 2015;8(2):98-102.
  209. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33(3):372-90.
  210. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996;46(5):1470.
  211. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567-82.
  212. Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(3):298-308.
  213. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol.* 2006;13(9):930-6.
  214. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S57-s64.
  215. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
  216. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83(4):328-35.
  217. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord.* 2015;30(5):646-54.
  218. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension.* 2015;65(1):101-7.
  219. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study

- with midodrine. *Am J Med.* 1993;95(1):38-48.
220. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA.* 1997;277(13):1046-51.
  221. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998;51(1):120-4.
  222. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 4:S1-166.
  223. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1975;24(4):381-4.
  224. Decaux G. Fludrocortisone in orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 1979;301(20):1121-2.
  225. Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol.* 1975;32(1):50-1.
  226. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2000;10(1):35-42.
  227. Watt SJ, Tooke JE, Perkins CM, Lee MR. The treatment of idiopathic orthostatic hypotension: a combined fludrocortisone and flurbiprofen regime. *Q J Med.* 1981;50(198):205-12.
  228. Provitera V, Nolano M, Pagano A. Acetylcholinesterase inhibition and orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2006;16(2):136.
  229. Senard JM. Pyridostigmine in the treatment of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2005;15(6):421-2; author reply 3.
  230. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1294-8.
  231. Singer W, Opfer-Gehrking TL, Nickander KK, Hines SM, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(5):476-81.
  232. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006;63(4):513-8.
  233. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(11):1543-9.
  234. Miller E, Wiener L, Bloomfield D. Etilefrine in the treatment of levodopa-induced orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 1973;29(2):99-103.
  235. Lubke KO. A controlled study with Dihyergot on patients with orthostatic dysregulation. *Cardiology.* 1976;61 suppl 1:333-41.
  236. Abate G, Polimeni RM, Cuccurullo F, Puddu P, Lenzi S. Effects of indomethacin on postural hypotension in Parkinsonism. *Br Med J.* 1979;2(6203):1466-8.
  237. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2016;36(2):97-107.
  238. Bernard BA, Metman LV, Levine L, Ouyang B, Leurgans S, Goetz CG. Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(3):412-5.
  239. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6(2):242-52.
  240. Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;39:17-26.
  241. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007;22(9):1239-44.
  242. Ondo WG, Kenney C, Sullivan K, Davidson A, Hunter C, Jahan I, et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(21):1650-4.
  243. Christie J, Shroff S, Shahnavaaz N, Carter LA, Harrison MS, Dietz-Lindo KA, et al. A Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Examine the Effectiveness of Lubiprostone on Constipation Symptoms and Colon Transit Time in Diabetic Patients. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):356-64.
244. Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y, et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4):456-68.
245. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016;87(12):1274-80.
246. McClurg D, Walker K, Aitchison P, Jamieson K, Dickinson L, Paul L, et al. Abdominal Massage for the Relief of Constipation in People with Parkinson's: A Qualitative Study. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:4842090.
247. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2005;20(6):680-6.
248. Agid Y, Pollak P, Bonnet AM, Signoret JL, Lhermitte F. Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet.* 1979;1(8116):570-2.
249. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 1981;31(6):662-7.
250. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(11):1109-18.
251. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord.* 2012;27(2):219-26.
252. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2006;21(5):704-7.
253. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol.* 2009;256(4):563-7.
254. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology.* 2003;61(9):1279-81.
255. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18(6):685-8.
256. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;62(1):37-40.
257. Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, Poels PJ, Guchelaar HJ, Egberts TC, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* 2010;74(15):1203-7.
258. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:8-16.
259. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):514-20.
260. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2012;23(8):983-91.
261. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:Cd005429.
262. Vouri SM, Kebodeaux CD, Stranges PM, Teshome BF. Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;69:77-96.
263. Cho SY, Jeong SJ, Lee S, Kim J, Lee SH, Choo MS, et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial

- (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). *Neurourol Urodyn*. 2021;40(1):286-94.
264. Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, Fares Y, Dellis A, Papatsoris A. The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial. *Scand J Urol*. 2022;56(1):66-72.
265. Kuo HC, Lee KS, Na Y, Sood R, Nakaji S, Kubota Y, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(7):685-92.
266. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017;8:42.
267. Wallace DM, Wohlgemuth WK, Trotti LM, Amara AW, Malaty IA, Factor SA, et al. Practical Evaluation and Management of Insomnia in Parkinson's Disease: A Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(3):250-66.
268. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med*. 2016;21:140-4.
269. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(1):177-85.
270. Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology*. 2005;64(8):1450-1.
271. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord*. 2010;25(11):1708-14.
272. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005;6(5):459-66.
273. Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, Magalhaes MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2007;254(4):459-64.
274. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3(03):S42-80.
275. Doufas AG, Panagiotou OA, Panousis P, Wong SS, Ioannidis JP. Insomnia From Drug Treatments: Evidence From Meta-analyses of Randomized Trials and Concordance With Prescribing Information. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(1):72-87.
276. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(3):287-93.
277. Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002;25(8):905-9.
278. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1636-9.
279. Dolder CR, Davis LN, McKinsey J. Use of psychostimulants in patients with dementia. *Ann Pharmacother*. 2010;44(10):1624-32.
280. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;79(7):651-8.
281. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):19.
282. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
283. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.