

出國進修報告

赴法國進修視丘下核深部腦刺激術研究報告

出國人 服務機關：台大醫院神經部

職 稱：主治醫師

姓 名：戴春暉

出國地區：法國

出國期間：89年12月31日至

91年6月30日

報告日期：92年1月16日

J>/
CO9000061

系統識別號:C09000061

公務出國報告提要

頁數: 14 含附件: 否

報告名稱:

赴法國進修視丘下核深部腦刺激術研究報告

主辦機關:

國立臺灣大學醫學院附設醫院

聯絡人/電話:

李美美/23123456-1582

出國人員:

戴春暉 國立臺灣大學醫學院附設醫院 神經部 主治醫師

出國類別: 研究

出國地區: 法國

出國期間: 民國 89 年 12 月 31 日 -民國 91 年 06 月 30 日

報告日期: 民國 92 年 01 月 16 日

分類號/目: J2/西醫 /

關鍵詞: 巴金森氏病, 視丘下核, 深部腦刺激術, 電生理定位

內容摘要: 本計畫主要內容包括兩大部分, 即針對臨床巴金森氏症病人施行深部腦刺激電極植入術的研究, 以及利用基礎動物實驗的方法, 詳細探討作用在視丘下核的深部腦刺激術, 其治療巴金森氏症的病態生理基礎。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

出國進修報告

赴法國進修視丘下核深部腦刺激術研究報告

出國人 服務機關：台大醫院神經部

職 稱：主治醫師

姓 名：戴春暉

出國地區：法國

出國期間：89年12月31日至

91年6月30日

報告日期：92年1月16日

摘要

深部腦刺激術(Deep Brain Stimulation, 簡稱 DBS)的出現,是巴金森氏症的治療自 1960 年代出現多巴胺藥物後,在治療上的一個最重要突破。對於藥物治療宣告失敗的重度巴金森氏病患者,在治療的方式上有了重大的轉變。作用在視丘下核的深部腦刺激術,可以有效地改善重度巴金森氏病患者的症狀,同時並大幅降低多巴胺治療引起的副作用。目前這種以微電極導引(Microelectrode- guidance)電生理定位進行的深部腦刺激電極植入術,來治療巴金森氏症及其他中樞神經系統的疾病的技術,正在迅速發展當中。本計畫主要內容包括兩大部分,即針對臨床巴金森氏症病人施行深部腦刺激電極植入術的研究,以及利用基礎動物實驗的方法,詳細探討作用在視丘下核的深部腦刺激術,其治療巴金森氏症的病態生理基礎。預期本計畫能融合臨床人類患者電生理定位及治療的經驗,以及基礎實驗動物電生理研究之能力,使兩者能相輔相成,為國內巴金森氏症的治療及研究發展貢獻一份心力。

目次

目的	第 3 頁
過程	第 4 頁
心得	第 12 頁
建議	第 13 頁

目的

- 一、深入瞭解並學習深部腦刺激術治療巴金森氏症的臨床經驗，包括術前病人的評估，術中電生理的定位方法，以及術後電極和藥物的彼此調整和可能併發症的處理，以期能為台大醫院及國內重度的巴金森氏症病人提供更好的治療及臨床照護。
- 二、藉由巴金森氏症基礎動物實驗的方法，配合臨床病人的研究，詳細探討作用在視丘下核的深部腦刺激術，其治療巴金森氏症的作用機轉及基礎理論；並藉由實際操作來熟悉電生理實驗的方法和技術，以期能具備融合臨床人類患者電生理定位及治療的經驗，和基礎實驗動物電生理研究之能力，相輔相成，為國內醫學研究及發展貢獻一份心力。

過程

概論

巴金森氏病(Parkinson's Disease)為一老年人常見的中樞神經退化性疾病，其特徵為中腦黑質分泌多巴胺的神經細胞持續性壞死、減少，以致於造成大腦基底核功能的紊亂及失調，繼而造成顫抖、僵硬、動作遲緩等症狀。以往巴金森氏病的治療是以多巴胺藥物(Levodopa)為主，但是對於長期接受多巴胺治療的重度巴金森氏病病人，藥物往往出現嚴重的藥效波動(Motor Fluctuation)及藥物引起的異動症(Levodopa-induced Dyskinesia)等副作用，造成病人及其家屬極大的痛苦。深部腦刺激術(Deep Brain Stimulation, 簡稱 DBS)的出現，是巴金森氏症的治療自1960年代出現多巴胺藥物後治療上的一個最重要突破。對於藥物治療宣告失敗的重度巴金森氏病患者，在治療的方式上有了重大的轉變。作用在視丘下核的深部腦刺激術，可以有效地改善重度巴金森氏病患者的症狀，同時並大幅降低多巴胺治療引起的副作用。因此，這種以微電極導引(Microelectrode-guidance)電生理定位進行的深部腦刺激電極植入術，來治療巴金森氏症及其他中樞神經系統的疾病的技術，目前正在迅速發展當中。本計畫主要內容包括兩大部分，即針對臨床巴金森氏症病人施行深部腦刺激電極植入術的研究，以及利用基礎動物實驗的方法，詳細探討作用在視丘下核的深部腦刺激術，其治療巴金森氏症的病態生理基礎，並藉由操作實際瞭解並熟悉電生理實驗的方法和技術。

位於法國東部格勒諾堡(Grenoble)的約瑟夫·傅利葉大學(Universitaire Joseph Fourier)醫學院及大學醫學中心，為全世界第一個施行視丘下核(Subthalamic nucleus)深部腦刺激術治療巴金森氏症的發源地，亦為目前世界上深部腦刺激治療術研究發展的重鎮。由神經外科教授 Dr. Alim-Louis Benabid 所領導的深部腦刺激術治療及研究團隊主要可分為三大部分，包括神經內科、神經外科、影像醫學科、精神科及復健科醫師組成的深部腦刺激術臨床醫療及研究小組；以及由神經電生理學家、神經解剖生化學家及動物實驗專家所組成的深部腦刺激術基礎研究及發展小組；另外，由世界各國來此一醫學重鎮擔任臨床及基礎研究員的醫師及博士班研究生，在此亦相當活躍，積極參與各項研究及學術活動。此一團隊同時隸屬於法國國家衛生研究院(Institute Nationale de la Sante et Recherch Medicale, 簡稱 INSERM)之下，為 INSERM 的一個重點研究單位 --- INSERM U318。每年法國政府均支援極為充裕的研究經費，與歐洲及美國其他重要的研究團隊及實驗室均有相當緊密的關係及研究，研究成果十分豐碩。此一團隊目前在臨床的深部腦刺激術相關的學術領域裡，具有權威的地位及深遠的影響力。

本次計畫的基礎實驗部分是與位於法國西部波爾多大學醫學院裡的法國國家科學研究院(Centre Nationale de la Recherche Scientifique, 簡稱 CNRS)下轄的一個著名的神經生理研究機構--- CNRS UMR5543 共同進行的。本機構由神經內科教授 Dr. Bernard Bioulac 主持，以大腦基底核及巴金森氏症的病態生理研究著稱，並為世界第一個發表以高頻電刺激靈長類視丘下核治療動物巴金森氏症成功

的實驗室。Dr. Bioulac 與台灣關係深厚，曾數度造訪我國。本神經生理研究機構歷史悠久，具有十分完整的研究能力和傑出的研究人員，在深部腦刺激治療巴金森氏症的基礎研究上，成果十分豐碩，目前世界上關於高頻率電刺激視丘下核之原理探討的重要文獻，許多皆是出自於這個實驗室。

深部腦刺激電極術的臨床研究

在格勒諾堡大學醫學中心施行治療巴金森氏症的視丘下核深部腦刺激術，主要分為術前、術中及術後三大部分：

視丘下核深部腦刺激術術前階段

術前病人的選擇及藥物調整，主要是由神經內科的醫師。負責病人必須為中至重度的原發性巴金森氏症 (Idiopathic Parkinson's Disease)，對左多巴(Levodopa)治療有顯著反應，並且經長期藥物治療出現藥效不彰(Medication failure)，或合併嚴重的藥效波動(Motor fluctuation)的情形，才考慮進行手術治療。此外，病人不得有癡呆症或憂鬱症的情形，否則此一治療可能無法收效。術前必須詳細對病人的藥物予以調整，並詳細記錄病人各項巴金森氏症量表的分數評估(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)，病人在藥效最好和藥效最差的情況下運動功能的差異，以精確評估病人術後的療效及可能遭遇到的問題。

視丘下核深部腦刺激術手術階段

在準備接受視丘下核深部腦刺激手術前一至二日，病人必須先經過一次小手術，進行腦室攝影(Ventriculography)，並且裝置立體定位之頭釘，之後接受核磁共振攝影(Magnetic Resonance Image, MRI)的檢查。藉由腦室攝影核磁共振攝影及立體定位圖譜(Stereotaxy Atlas of Brain)的比對，神經外科醫師得以進行視丘下核初步的間接和直接定位(Indirect and Direct Localization)的工作。病人必須在術前一晚將抗巴金森的藥物全部停止，以利手術中判斷電刺激改善病人症狀的程度。

手術當日，病人為清醒狀態，全程僅接受局部麻醉。手術中神經外科醫師先將病人顱骨在適當的位置打開一個直徑 2-3 公分的小洞，將可供進行電生理定位的微電極 (Microelectrode)，放置在原先以影像圖譜配合初步定位的視丘下核的上方。電生理定位的微電極組係裝置在特殊製造的微電極組驅動器(Microdrive)上，並以 Dr. Benabid 的姓氏變化命名為 Bengun，為術中電生理定位的利器。微電極組為五支矩陣方式排列的合金(Tungsten)微電極所組成，電極的尖端僅為 100 微米(μm)，一支微電極置中，其他四支則以 2 毫米(mm)之距離排列於其前後左右之位置。由於視丘下核的直徑為 4-6 毫米，而核磁共振攝影一般的空間位移誤差為 2-3 毫米，因此電生理定位視丘下核對於提升視丘下核深部腦刺激手術的安全性及準確性是非常重要的關鍵。神經外科醫師將電生理定位的微電極組放置在起始位置後，即由神經內科醫師及神經電生理專家開始進行後續的視丘下核電

生理定位。

電生理定位的微電極組，在深入視丘下核方向時，進行單一神經元胞外記錄的工作。藉由辨認視丘下核神經元特有的電生理放電型態，來辨識視丘下核的位置深度及邊界，並詳細記錄視丘下核神經元與病患動作相關的動作電位 (Movement-related Action Potential) 出現的位置，此一區域為給予電刺激治療效果最好的區域。在微電極組退出視丘下核的時候則進行高頻微電流刺激試驗 (High-Frequency Microstimulation) ，刺激參數為：頻率 130 赫茲(Hz) ，強度 1000-5000 微安培(Microamperes) ，波寬 60 微秒(Microseconds) 。高頻微電流刺激試驗的目的，主要是要評估不同位置深度的視丘下核對電刺激治療反應的程度，以及不同位置深度電刺激治療，可能引發副作用的閾值及種類，以期確定未來深部腦刺激電極裝置後可以收到最大效果，並降低危險性到最小。

當電生理記錄完成後，即以電生理定位的最佳位置及深度進行深部腦刺激電極的植入(Implant) ，其後再進行另外一側的手術整個手術。至兩側深部腦刺激電極裝置完成的時間約為 8 至 10 個小時。通常在手術的過程中，皆有配合的物理治療師來為病人進行物理治療及按摩，以緩和病患在長時間停藥後所，引起之身體疼痛及僵硬不適。

視丘下核深部腦刺激術後階段

術後，病人經過一至三日的休息觀察，並恢復給予抗巴金森的藥物後，如果

臨床呈現穩定的狀況，則進行電極植入後第一次的效果測試評估。先將病患的抗巴金森藥物於前一晚停止，第二天早晨病患在沒有藥效的情況下，利用外接的電刺激器來測試病患剛裝置完成的兩側深部腦刺激電極，以期找出抗巴金森效果最好副作用最少的電極位置，及其適當的刺激強度，並詳細記錄其他電極位置及其刺激強度所引起之反應，以供日後電刺激治療調整時之參考。病人並接受術後的核磁共振攝影檢查，以進一步確定兩側深部腦刺激電極裝置的位置正確。術後一週左右，病患需接受另一次全身麻醉手術，將長期用電刺激器植入胸前皮下部位，並由皮下電纜與顱頂深部腦刺激的電極裝置連接。

術後基本上以給予左多巴及其他較短效的輔助藥物為主，以配合深部腦刺激逐漸調整的治療情況。電流的刺激強度、頻率及頻寬，需隨時間緩慢的調整增加，並適當地下降病人藥物的用量，以漸次達到最大治療效果，及最少副作用的比率組合。一般這個過程大約需要持續三個到六個月的時間。病患左多巴藥物的劑量大約可以較術前下降一半左右。之後至術後一年左右的時間，僅需小部分的調整即可。病患在術後六個月及一年，需重新接受各項巴金森氏症量表的分數評估，及神經心裡學的測試。

深部腦刺激電極術的基礎研究

近年來以單一神經元細胞外電生理記錄為主的大腦基底核功能研究，配合神經解剖及生化等方面的發現，使的我們對大腦基底核的正常和病態生理的認識有

許多進步及突破性的發展。基於這些新發展對基底核的模型研究，進一步發現視丘下核在巴金森氏病的病態生理中扮演很重要的地位。動物實驗結果證明，如將視丘下核予以破壞，能夠大幅改善巴金森氏病的症狀。但是，由於破壞視丘下核，在人類病人身上具有產生嚴重併發症的機會，因此目前發展的治療方法是採用植入電極進行高頻率電刺激的方式對巴金森氏病加以治療，在臨床上獲得十分顯著的抗巴金森氏病療效，甚或比破壞視丘下核具有較為長期穩定的效果，且副作用遠低於視丘下核破壞術。但是植入電極進行高頻率電刺激的作用原理機轉並不清楚，由於高頻電刺激時會產生訊號干擾的現象，以往對於視丘下核及其他基底核在高頻電刺激時的電生理反應並不清楚，僅能研究高頻電刺激結束後所產生的短暫現象，來推論刺激當時的反應。而其他研究高頻電刺激視丘下核的實驗結果，亦出現互相衝突的現象。

基於以上理由，本次計畫中基礎實驗部分，即是實際操作以神經毒素造成大鼠中腦黑質多巴胺細胞壞死，而形成單側巴金森氏症的病態生理變化，再利用單一神經元細胞外電生理記錄的方法，對高頻電刺激時實驗動物視丘下核的電生理反應加以記錄，輔以最新發展的高頻電刺激平均模版消去法(Averaged Template Subtraction Method)來消除刺激時的訊號干擾，進一步分析探討視丘下核及其他基底核在高頻電刺激當時的電生理反應，以針對視丘下核深部腦刺激術治療巴金森氏症的生理機轉進行更深入的了解。

本次計畫基礎實驗結果證明，高頻電刺激視丘下核對於大部分視丘下核神經

元，的確產生大量抑制的效果，且此一抑制的效應與刺激頻率高低成現正相關。此一結果已於日前先以海報方式於世界神經科學年會(32th Annual Meeting of Society for Neuroscience)中報告，並已完成論文。

深部腦刺激術的未來發展

以微電極導引電生理定位，而進行的深部腦刺激電極植入術，用於治療巴金森氏症及其他中樞神經系統的疾病，目前正迅速發展當中。除了一方面藉由基礎動物實驗的方法，對於深部腦刺激的作用機轉加以瞭解之外，另一方面，對於其他基底核結構進行深部腦刺激，來治療各種運動障礙(Movement Disorder)及其他大腦疾病，許多的嘗試也正在進行。目前，積極在發展中的疾病治療項目包括：於視丘下核刺激治療癲癇症，於蒼白球內側或視丘下核刺激治療全身性肌張力不全症，於下視丘刺激治療肥胖症等等，目前皆在嘗試階段，並有許多初步報告陸續出現。

深部腦刺激術對於目前大腦疾病的治療產生了革命性的影響。經由基礎神經科學家，及臨床神經學內外科的醫師共同努力，而有了此一突破，相信未來將會繼續此一基礎與臨床醫學緊密合作的趨勢，進一步促進人類神經科學的發展及大腦疾病的治療發展。

心得

- 一、深部腦刺激術的出現，是巴金森氏症的治療自劃時代多巴胺藥物在 1960 年代出現後的一個最重要的突破，對於藥物治療宣告失敗的重度巴金森氏症患者的治療，有了重大的轉變。
- 二、臨床上，深部腦刺激術的施行，必須依賴神經內科、神經外科、影像醫學科及相關的醫護人員共同努力，才能進行的工作，不同於以往巴金森氏症的患者一律僅由神經內科的醫師負責治療，而是需要各科良好溝通與共同配合，方得以順利完成此一新式的治療方法。
- 三、在基礎神經科學的研究上，對巴金森氏症實驗動物腦部基底核進行微電極電生理記錄與高頻電刺激的研究提供了我們對基底核病態生理的進一步認識，並且提供進一步發展巴金森氏症及其他運動障礙疾病新治療方法的重要線索。
- 四、深部腦刺激術對於目前大腦疾病的治療產生了革命性的影響。經由基礎神經科學家，及臨床神經學內外科的醫師共同努力，而有了此一突破，相信未來將會繼續此一基礎與臨床醫學緊密合作的趨勢，進一步促進人類神經科學的發展及大腦疾病的治療發展。

建議

- 一、對於基礎神經科學(Neuroscience)的研究,目前已成爲世界上生物醫學研究的一項主流,目前國內已有不少機構或實驗室投入此一研究的行列,且已有相當的成果,希望能夠繼續整合並鼓勵神經科學方面的研究,相信我國應可以有更爲傑出的研究成果及發展,與世界各研究大國並駕齊驅。
- 二、法國國家衛生研究院及法國國家科學研究院下屬的多個神經科學研究所及實驗室,對於基底核疾病及運動障礙疾病的臨床及基礎研究,均爲目前全球首屈一指的研究機構,具有強大的研究群及豐富的研究成果,值得國內相關的研究單位及實驗室進行交流及增加合作的機會。