

公務出國報告

(出國類別：進修)

出國進修「認知神經科學研究」 心得報告

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院

出國人 職 稱：復健部主治醫師

姓 名：潘信良

出國地區：美國

出國期間：九十二年八月十一日至

九十三年四月二十二日

報告日期：九十三年七月十九日

J3/009203074

系統識別號:C09203074

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 15 含附件: 否

報告名稱:

九十二年度計畫/認知神經科學研究

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:

潘信良 國立臺灣大學醫學院附設醫院 復健部 主治醫師

出國類別: 進修

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 08 月 11 日 -民國 93 年 04 月 22 日

報告日期: 民國 93 年 07 月 15 日

分類號/目: J3/醫療 J3/醫療

關鍵詞: 認知神經科學,腦創傷,認知誘發腦電位

內容摘要: 自民國九十二年八月十一日至民國九十三年四月二十二日期間，至美國加州史丹福大學醫學中心復健科及其交流合作的Palo Alto退伍軍人醫學中心復健科進修研究「認知神經科學」主題及腦創傷復健相關領域之最新發展。於進修期間的成果及心得如下：（一）參與認知神經生理研究室的研究工作以及相關論文寫作。（二）參與誘發腦波併使用於腦創傷患者認知功能的研究。（三）觀摩腦創傷復健研究所採取的多醫學中心合作模式。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘要

自民國九十二年八月十一日至民國九十三年四月二十二日期間，至美國加州史丹福大學醫學中心復健科及其交流合作的 Palo Alto 退伍軍人醫學中心復健科進修研究「認知神經科學」主題及腦創傷復健相關領域之最新發展。於進修期間的成果及心得如下：(一) 參與認知神經生理實驗室的研究工作以及論文寫作。(二) 學習事件誘發腦波應用於腦創傷患者認知功能的研究。(三) 觀摩腦創傷復健研究所採取的多醫學中心合作模式。

目次

目的-----第 4 頁

過程-----第 5 頁

心得-----第 10 頁

建議-----第 15 頁

目的

此次出國進修「認知神經科學研究」主要的目的有

- 一、學習事件誘發腦波對於腦創傷患者的認知功能評估以及預後判斷的應用
- 二、學習認知神經生理學實驗室之建立及研究發展。
- 三、學習腦創傷復健領域新知識與教學活動。。
- 四、觀摩腦創傷長期追蹤研究的進行。

過程

本次在美國進修，主要是在加州(California)史丹福大學醫學中心(Stanford University Medical Center) 以及其交流合作的 Palo Alto 退伍軍人醫學中心(Veteran Affairs Palo Alto Health Care System, VAPAHCS) 復健中心(Comprehensive Rehabilitation Center, CRC)進行。Palo Alto 退伍軍人醫學中心復健科是美國 Defense and Veterans Brain Injury Center (DVBIC)計畫其中的一個專責醫學中心，DVBIC 是一個從 1992 年起進行的多醫學中心腦創傷醫療照顧以及長期研究的研究團隊，全美國一共有 9 個醫學中心參與，在美國軍醫院系統所收治的腦創傷患者均會被集中到這些 DVBIC 醫學中心接受長期治療與追蹤，因此造就了非常適合研究腦創傷復健醫療的環境。

本人在該中心期間，跟隨指導教授 Dr. Henry L. Lew 進行認知神經科學以及神經電生理的相關研究。由於史丹福醫學中心的復健科有很嚴謹的病患隱私保護規定(Health Insurance Portability and Accountability, HIPAA)，因此本人在進修期間並不能觀摩復健科的臨床活動（包括在病房與門診均無法進行見習）。在進修期間只能夠接觸有參與研究計畫並簽有同意書的患者，主要的進修研究都是在 VAPAHCS 復健科的認知神經生理實驗室進行，另外在 HIPAA 許可的範圍內，本人則有參與腦創傷患者的 FIM (Functional Independence

Measure)功能討論會，這是一個討論住院病患的功能表現與治療方針的會議，由醫師、治療師、護理人員共同參與討論。另外也有參加住院醫師之教學活動及其它研討會。

本人的進修內容主要以學習事件誘發腦波(event-related potential, ERP)在腦創傷患者的認知功能研究以及預後追蹤的應用，並且參加多項研究計畫的進行以及論文的撰寫，所學皆能符合當初擬定的學習目標。茲摘要如下：

一. 參與事件誘發腦波研究的構思與執行：

- (1) 設計有關表情認知(facial expression recognition)、語意認知(word semantic recognition)等實驗測試。同時並對於腦創傷患者及對照組受試者，以多頻道腦波紀錄儀器(Neuroscan system、Synamp/scanware 系統)與刺激產生器(Neuroscan STIM 系統)進行各種不同的事件誘發腦波測試。腦創傷患者因為有認知功能障礙，常不能對於他人面部表情所傳達的情感訊息做出正確的判斷，以致患者在社交功能上產生障礙，無法順利的重返社會。因此，使用各種不同的面部表情來對於腦傷患者進行測試，可以讓我們測量其在視覺上對面部表達情感的反應。在語意認知方面，設計在分辨上難易度不同的各種語意刺激，來觀察腦傷患者與對照組在區分不同語意時，其事件誘發電位

的表現是否有所不同。由上述實驗設計，我們亦可以將複雜的事件刺激與簡單的事件做比較，以研究不同複雜程度的事件刺激在腦創傷與對照組之間的鑑別能力大小，以尋求最有臨床診斷價值的測試方法。

- (2) 撰寫電腦程式，以產生研究所需的實驗序列，減少原先人工處理所需的時間。並發展以自動化方式轉化腦波數值成為可供統計軟體分析使用的資料檔。大幅減少原先使用人工處理資料輸入計算所需的時間，並提高資料的精確與實驗結果的可靠性。
- (3) 參與 Comprehensive Rehabilitation Center 認知神經生理實驗室工作手冊的編纂，包括硬體的使用說明、實驗原理以及程序，提供給後續新進研究人員，使其快速熟悉研究程序，加速研究計畫的進行。

二、參與研究論文的發表：

- (1) 參與構思，分析及撰寫兩篇有關於事件誘發腦波以及神經電生理診斷的研究論文，並已經先後被國際的醫學期刊所接受發表。其中一篇研究題目為”Electrophysiologic Abnormalities of Auditory and Visual Information Processing in Patients with TBI”已發表於二〇〇四年六月份的 *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 期刊。此研究針對已經出

院，其運動功能也恢復良好的慢性腦創傷患者，測試其對於簡單的聽覺與視覺刺激的反應。結果發現在這些恢復情形已經相當良好的慢性腦創傷患者，即使是施以很簡單的認知測試，其認知誘發腦電位以及行為反應的參數與對照組相比較仍然會顯出明顯的異常。另外一篇研究題目為”Sensitivity, Specificity, and Variability of Nerve Conduction Velocity Measurements in Carpal Tunnel Syndrome”，已被 *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 期刊接受，其研究內容是針對診斷腕隧道症候群的各種電生理診斷參數，以隨機測量變異量加成以及變異數係數分析的觀點，來比較不同的神經電生理測量方法其診斷價值。

- (2) 參與資料蒐集與撰寫有關於事件誘發腦波在腦創傷患者的應用的書籍章節”Electrophysiologic Assessment Techniques: Evoked Potentials and Electroencephalography”其中有關於 quantitative EEG (QEEG)的部分，針對量性腦波測試在腦創傷患者的診斷與追蹤的應用做文獻回顧。

三、於九十二年十二月中旬前往聖地牙哥 Scripps 研究機構 (Scripps Research Institute) 的 Cognitive Electrophysiology Laboratory 參觀。其實驗室主持人 John Polich 博士主要研究領域即為事件誘

發腦波(ERP)，最近並從事於 P3a 的研究，P3a 是在產主 P300 ERP 的腦波記錄當中，較與 novelty processing 相關的成份。本人在與該實驗室研究人員的討論當中，了解到一些有關於 P3a 實驗設計與其在認知神經科學研究的應用，利用 P3a 的特性我們可以設計同時具有 3 種（或更多種）不同刺激的測試程序，以嘗試去觀察分析大腦對於不同 novel 刺激的各種反應。

四、在史丹福/VAPAHCs 除了參與其研究工作之外，本人也應邀對其研究小組成員做一系列的演講簡報，與其他研究人員進行交流，包括：

- (1) 介紹生物統計學與研究設計方法學在醫學以及資料分析的應用。包括生物統計概念、機率概論、敏感度分析、信賴度分析、隨機對照臨床試驗等。並提供其他研究人員研究與論文發表時的統計諮詢服務。
- (2) 指導其它研究人員使用文獻管理軟體(Reference Manager)，建立參考文獻資料庫。並設計有關於投稿科學期刊所使用的格式檔案供研究人員使用，有效提升研究人員撰寫論文與投稿的效率。

心得

這次出國研究進修，除了對「認知神經科學」主題有深入了解外，也同時觀摩到腦創傷復健領域研究的發展模式。綜合整理心得分述如下：

- 一、 發展認知神經生理學的重要性：隨著工業與交通之發達，腦創傷患者日益增加，而這些患者常處於青壯年時期，故不僅使許多家庭頓時失去經濟來源，更因為這些患者有許多功能障礙，造成龐大的社會負擔。因此有效的復健醫療於創傷後及早介入是非常重要的。認知功能異常是腦創傷患者最常見而且恢復最緩慢的功能障礙，並且是決定預後之重要因子。由於目前醫學上對於大腦認知功能的瞭解仍然有限，故發展認知神經生理學實有其必要性。

- 二、 誘發腦波與功能性核磁共振掃描合併使用於認知功能的研究：誘發腦波在認知功能的研究應用上雖然有很高的時間分辨能力（例如小至 50msec），但是其在大腦運作部位的空間解析能力則不佳，而且都要基於許多假設性的數學電學模型來推演，在空間關係的定位有其限制性。而功能性核磁共振掃描則有良好的空間解析能力，但是相對的其時間分辨能力較差。因此如果能結合

誘發腦波與功能性核磁共振掃描，同時進行測試，這兩種檢查方法將可以互補對方的弱點而有加成的效果，在史丹福大學有一盧卡斯影像中心(Lucas center)致力於研究功能性核磁共振掃描，並已經開始與施行誘發腦波測試的神經心理、精神學家合作，進行認知神經科學的研究，將來也會進一步應用到腦中風或創傷患者的認知功能研究，這也是我們應該要努力的方向。

三、 ERP 雖然在認知神經科學研究上是一相當有用的工具，但是 ERP 要運用到臨床診斷上仍有許多限制，因為 ERP 的測量有相當大的個體內 (intrasubject) 與個體間 (intersubject) 的變異性 (variability)：在個體內變異性方面，ERP 的測量會受到許多因子的影響，包括受試者的注意力與對測試的熟悉程度、測試的時間、飲食、運動、疲勞、藥物等都可能影響測量的結果。而在個體間變異性方面，ERP 的測量值 (例如 latency、amplitude) 在正常族群的分佈即呈現相當寬廣的範圍，因此造成正常人與疾病患者的測量值分布容易會有較大的重疊，所以目前有關於 ERP 的臨床研究，常只能以「組」為單位，在疾病組與對照組之間顯示出統計上有意義的差別，這乃是因為樣本平均值分佈的標準誤比樣本分佈的標準差為小，因此較能夠在組間的比較當中達到統計上的顯著差異。然而如果要應用在「個人」的層次，要以 ERP 的

測量值作為診斷標準仍有困難，因為疾病組與對照組的測量結果分佈部分重疊，所以以個人為單位的診斷敏感性與特異性會偏低。要解決這個問題，一方面要設計出更為標準化的測量程序，另一方面則要更深入去研究產生 ERP 的神經生理機轉，以期能找出更有鑑別能力的測量參數。

四、 運算神經科學 (computational neuroscience) 的重要性：由於近年來電腦運算能力以及數學運算軟體的快速進步，利用電腦數學模式來對於神經生理訊號 (例如腦波、核磁共振掃瞄、腦磁圖的訊號) 進行分析，已經成為認知神經科學的重要研究方法，可以藉以瞭解大腦中不同區域的功能單位交互運作的情形，這對於認知神經科學的研究是非常重要的，值得我們去發展。運算神經科學的主軸之一是 independent component analysis (ICA) 的分析模式，其作用是將儀器自腦部測得的混合訊號分解成在獨立的訊號源，而要充分發揮 ICA 其在認知神經科學研究的潛能，必須具備有一定的數理能力與統計分析的基礎，以及操作相關數學軟體的基本能力 (例如 Matlab)，以方便與數值分析與軟體設計人員溝通合作，這部分的能力是本人尚待進一步加強學習的地方。

五、 多醫學中心合作的研究模式：以這次接觸到的 DVBIC 為例，

因為是數個專責醫學中心共同收集全美國軍方系統醫院的腦創傷患者，所以可以快速累積許多個醫療經驗以及研究結果，可藉以探求各種藥物以及復健訓練的治療成效，並且嘗試找出最適當的治療方式。這種多醫學中心的合作模式有相當大的優勢，但是需要有一個健全的領導機構以及定期評量各參與醫學中心的成果表現，方能確保其效率及維持研究的品質。

六、 豐富的研究資源：此次出國進修，發現對方在研究資源相當豐富，以本人所接觸的 Stanford/VAPHCS 的復健科為例，其研究團隊有多位博士後研究員的參與，故其研究素質相當優秀，另一方面由於研究計畫提供了充足的經費，使得臨床醫師可以大幅減少其臨床服務時間（例如門診，病房），專注於研究工作上，這是對方在研究上的一大優勢。

七、 模擬訓練儀器的使用：認知功能異常是腦創傷患者常見的功能障礙，可嘗試使用模擬訓練儀器來測試並且訓練患者。例如 VAPHCS 的復健科有使用電腦汽車駕駛模擬訓練系統（driving simulator）來測試並訓練腦創傷患者，讓腦傷患者可以模擬各種不同路況的駕駛，同時利用模擬駕駛時所測得的各種參數，我們可以嘗試去評估受試者在真實道路駕駛的安全性。在日常生活處

處需仰賴汽車的美國，訓練患者其駕駛汽車能力是復健的一個重要課題。

建議

綜合以上研究進修之經驗，本人有以下幾點建議：

- 一、由於目前醫學上對於大腦認知功能的瞭解仍然有限，故發展認知神經生理學實有必要性，目前國外已經有許多功能性核磁共振掃描、功能性誘發電波以及腦磁圖的研究進行中，我們應加速認知科學研究的進行。
- 二、 加強與基礎研究人員的合作：例如與本校心理、語言、電機等系所合作，在認知神經科學的基礎知識以及運算神經科學的分析模式多加研習，共同討論研究方向與主題。臨床與基礎人員各有其在研究上的優點，唯有互相合作才能發揮加成的最大效益。
- 三、 加強運算神經科學的發展，應用於認知神經電生理與影像學的資料分析，對於各種腦功能分區以及神經生理功能單位進行研究。唯有在深入瞭解外顯認知功能的內在運作機轉之後，才能提高認知神經生理測量在臨床上的應用層面與價值。
- 四、 對於腦部損傷患者，應進行縱向之長期追蹤，可對於腦部功能恢復或是代償的方式更加瞭解。如此可以解釋各種臨床表現，發展新的治療方式，並可對病患的預後更準確的預測。
- 五、 嘗試進行多醫學中心的合作研究，可以快速累積醫療經驗以及研究成果。