

出國報告（出國類別：進修）

兒童腦傷的神經保護及重症治療

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院小兒部

姓名職稱：張寶玲

派赴國家：美國

出國期間：102.07.22.-102.10.02.

報告日期：102.12.27.

摘要

在已開發國家中，周產期缺氧缺血性腦病變 (Hypoxic-ischemic encephalopathy) 的發病率在足月兒活產為 3/ 1000^{1,2}；缺氧缺血性腦病變也是引起新生兒死亡及永久性腦神經病變如腦性麻痺之重要原因。

本次進修的地點為 New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital (Columbia University) 和 New York-Presbyterian Phyllis and David Komansky Center for Children's Health(Weill Cornell Medical Center)及 Johns Hopkins Hospital(JHH) 的 Bloomberg Children's Center 和 Johns Hopkins Medical Institutes (JHMI)。

此次進修的目的是學習目前美國兒童重症醫療服務以及學習加護病房中腦傷兒童之全面性評估方式(如 aEEG (amplitude-integrated EEG，振幅整合腦電波圖)、腦血氧儀 (cerebral oximetry) (Near Infrared Spectroscopy 近紅外光光譜儀(NIRS))及腦組織氧監測儀(Brain Tissue Oxygen Monitoring System)等)及完整照顧模式。

另至 New York Mount Sinai Hospital 的 Hess Center 及 Kennedy Krieger Institute 之 Clinical Neurophysiology Laboratory(臨床腦神經生理實驗室)、Kirby Center 和 Hugo W. Moser Research Institute 參訪以瞭解認知神經科學相關研究(事件相關電位及功能性磁共振造影等) 以提昇研究水平及加強建立與國外研究機構合作。

目次

一、 目的	1
二、 過程	2
三、 心得	4
四、 建議	5
附錄	6
參考文獻	12
致謝	13

一、目的

在已開發國家中，周產期缺氧缺血性腦病變 (Hypoxic-ischemic encephalopathy) 的發病率在足月兒活產為 3/ 1000^{1,2}；缺氧缺血性腦病變也是引起新生兒死亡及永久性腦神經病變如腦性麻痺之重要原因。如何減輕腦神經傷害為目前新生兒及兒童重症醫療研究的重要議題。

本次進修的目的是學習目前美國兒童重症醫療服務以及學習加護病房中腦傷兒童之全面性評估方式及完整照顧模式。

另參訪研究中心以瞭解認知神經科學相關研究(事件相關電位及功能性磁振造影等)以提昇研究水平及加強建立與國外研究機構合作。

二、 過程

此行主要分為學習兒童重症加護醫療及認知神經科學相關研究：

1. 兒童重症加護醫療

a. New York-Presbyterian (NYP) Hospitals 的 Morgan Stanley Children's Hospital (Columbia University)

Morgan Stanley Children's Hospital 為 Columbia University 附設兒童醫院，新生兒加護病房(neonatal intensive care nursery, NICN)共 75 床。此行至 Morgan Stanley Children's Hospital 主要跟翁仁田教授學習新生兒急性呼吸窘迫症候群之通氣策略，如持續正壓(Continue Positive Airway Pressure, CPAP)，高頻震盪(high Frequency Oscillations)通氣的模式，以及輔助肺表面活性素的置換治療(Surfactant replacement therapy)、一氧化氮吸入治療(Inhaled Nitric Oxide Therapy, iNO)及體外膜氧合術(Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO)等的使用。

Morgan Stanley Children's Hospital 與 Weill Cornell Medical College 之 Komansky Center 同為 New York Presbyterian Hospitals 體系，兩者皆以選擇性頭部冷卻(selective head cooling)為低溫治療(therapeutic hypothermia)的方法(附錄 a)。

Morgan Stanley Children's Hospital 以呼吸道重症及先天性心臟疾病治療及手術聞名，在我進修期間，院內有 3 位接受體外膜氧合術治療之病患，皆為胎便吸入症候群合併新生兒持續性肺高血壓，使用高頻振盪式呼吸器無效後，使用體外膜氧合術；其有豐富的新生兒使用體外膜氧合術(附錄 e)之經驗，並有優秀的新生兒及兒童之體外膜氧合術團隊。

b. New York-Presbyterian (NYP) Phyllis and David Komansky Center for Children's Health(Weill Cornell Medical Center)

同為 New York-Presbyterian Hospitals 體系之 Komansky Center，新生兒加護病房(neonatal intensive care nursery, NICN)共 50 床，新生兒加護病房主任 Professor Jeffrey Michael Perlman 專精於新生兒之神經保護。相較於 Morgan Stanley Children's Hospital 中我接觸兩位因心搏停止後(post-cardiac arrest)使用選擇性頭部冷卻之病患，這裡我接觸之選擇性頭部冷卻病患則因窒息後(post-asphyxia)而作頭部冷卻。Professor Perlman 除了依選擇性頭部冷卻計劃(Cool Cap Trials)外，另以振幅整合腦電波儀監控下使用 midazolam 連續性注射以達現抑爆型波(burst suppression pattern)。出院後針對此類病患作定期追蹤至 6 歲(動作、認知等)以達「早期發現、早期治療」之目的。另 Komansky Center 之兒童腸胃外科非常聞名，我在這裡學習到如氣管食道瘻管及先天性十二指腸閉鎖等病患之術後照顧。

c. Johns Hopkins Hospital (JHH) 的 Bloomberg Children's Center (附錄 b)

Johns Hopkins Hospital (JHH) Bloomberg Children's Center 於去年底啟用，兒童加護病房(Pediatric Intensive Care Unit, PICU)共 45 床及新生兒加護病房(neonatal intensive care nursery, NICN)共 50 床；與 New York-Presbyterian Hospitals 不同的是

其病床皆為獨立單人病房。PICU 中每一病床皆可作手術及有完整之監控系統(附錄 c)；NICU 中每一病房為單一病患使用且有父母親可休息處(附錄 d)。相較於 New York-Presbyterian Hospitals 之選擇性頭部冷卻，JHH 新生兒科 Dr. Frances Northington 使用全身冷卻(whole body cooling)之治療計畫(National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) trials)。在進修期間我接觸了 2 位窒息後新生兒(asphyxiated neonates)接受全身冷卻 (NICHD trials) (附錄 d)。較特別的是這裡每週之加護病房會議(PICU(週四)或NICN(週五)) 除新生兒科醫師(neonatologists)或重症醫學醫師(critical care specialists)外，皆會邀請影像醫學醫師(radiologists)及小兒神經科醫師(pediatric neurologists)及護理師參與討論，共同研擬訂病患之照顧方法及計畫。

2. 認知神經科學研究

a. 功能性磁共振造影研究(Functional Magnetic Resonance Imaging (MRI) Studies) (附錄 f)

由於對功能性磁共振造影研究有興趣，故我至 New York Mount Sinai Hospital 的 Hess Center 及 Kennedy Krieger Institute 之 Kirby Center 觀摩其設備及進行交流，期提昇研究水平並加強建立與國外研究機構合作的機會。兩研究中心皆有 7 Tesla 磁共振造影掃描器，Mount Sinai Hospital 的 Hess Center 更有磁振正子電腦斷層掃描儀 (Magnetic Resonance Positron Emission Tomography, MR-PET)及磁振單光子放射斷層掃描 (Magnetic Resonance Single-Photon Emission Computed Tomography, MR-SPECT)設備和磁振相容液晶顯示器(MR compatible liquid crystal display(LCD))及目鏡(goggles)以利功能性磁共振造影研究之執行。兩 centers 皆有磁振相容事件相關電位系統(MR compatible ERP systems)及磁振相容眼球追蹤系統(MR eye tracking systems)以利研究中同時做功能性磁共振造影研究及事件相關電位研究或眼球追蹤技術之資料收集。

b. 事件相關電位研究(Event-related potentials (ERPs) Studies)

由於我曾執行事件相關電位之研究，此行至 KKI(Kennedy Krieger Institute)之臨床腦神經生理實驗室(Clinical Neurophysiology Laboratory)與其主任 Dr. Joshua Ewen 討論事件相關電位研究之執行及資料分析，另作交流及討論未來之合作。

c. 神經保護研究(Neuroprotection studies)

此行至 Johns Hopkins Medical Institutes 主要由 Professor Michael Johnston 協助，因我希望學習神經保護研究，Professor Johnston 特請 Hugo W. Moser Research Institute 的 Dr. Ali Fatemi 及 Dr.Sujatha Kannan 指導及與我討論目前他們所作與腦傷及神經保護相關之研究(如動物模式(animal models)，早產兒周腦室白質軟化症(periventricular leukomalacia)，奈米技術之藥物治療(nanotechnology for drug delivery)等)及參觀相關實驗室。

三、心得

此行至美國醫學中心進修，除學到許多新知識外，發現這些醫學中心之重症照護上有許多值得學習之處：

1. 新穎重症醫療監測設備

在重症醫療照顧中，病患病情監控對治療計畫及預後都很重要。如在低溫治療中以振幅整合腦電波圖作腦功能監測(附錄 g)對病患需否使用抗癲癇藥物及病情預後評估很重要。另腦部血氧量監測(cerebral oximetry)可用近紅外光光譜儀(Near-Infrared Spectroscopy(NIRS))(附錄 h)及腦組織血氧監測儀(Brain Tissue Oxygen Monitoring System)(附錄 i)。近紅外光光譜儀是以非侵入方式於缺氧缺血性腦病變、創傷性腦傷(trumatic brain injury)、接受體外膜氧合術(ECMO)及心臟手術後(post-operation cardiac)等病患作腦組織氧濃度之監測。另 JHH 使用腦組織血氧監測儀(Licox Brain Tissue Oxygen Monitoring System)，此腦部血氧量監測需經神經外科放置腦內壓監測器(intracranial pressure(ICP)monitor)時同時置入。腦部血氧量監測可讓臨床醫師瞭解病患病情變化以決定作腦波及腦部影像檢查以利擬訂治療計畫。

2. 標準化手冊及指南及流程圖(manuals, protocols, guideline flowcharts) (附錄 j)

在兩大醫療體系(NYP 及 JHH) 中皆有訂定標準化手冊及指南及流程圖以利醫療人員臨床使用，如 NYP 之重症照顧標準化手冊中的低溫療法指南包括 therapeutic hypothermia for post cardiac arrest patient、Cool-Cap system、Intravascular temperature management: Thermogard – Alsius system、Arctic Sun Temperature management system Protocol and Procedure 以及 bedside shivering assessment scale(BSAS)等；而 JHH 的標準化手冊有 Hypothermia Protocol、brain Tissue Oxygenation Monitoring interdisciplinary guideline、NIRS、Cerebral oximetry 及 Brain Tissue oxygenation Optimization Guideline Flowchart 等。這些手冊及指南及流程圖有助於醫療人員用標準化流程以減少錯漏及能快速作出適當處理。

3. 醫學計算器 medical calculators

於 New York-Presbyterian Hospitals 的 Morgan Stanley Children's Hospital 之 NICU，每位病患床邊均有已依病患體重計算好的急救藥物劑量及插管管徑大小和插管深度以及電擊強度之記錄(neonatal intensive care unit calculator)。另有為急救準備好之急救藥物箱(emergency medication box)，內有 dopamine、atropine、Sodium Bicarbonate、epinephrine、0.9% N/S。另備有插管工具箱(intubation box)，內有插管工具及以 crown-heel length 計算插管深度之表格。我在 Morgan Stanley Children's Hospital 之 NICU 期間曾遇到多次急救(Cardiopulmonary Resuscitation)，在這種緊急情況，大家都容易慌亂，但因已有計算好的急救藥物劑量表及急救藥物箱，支援急救之護理人員可快速準備好急救藥物，使急救過程更流暢。另於 NYP 之 Cornell center，其 NICU 及 PICU 住院醫師及護理師都會使用其網路上之醫學計算器。

4. 低温療法 Therapeutic hypothermia (Whole body cooling (NICHD trials) vs Head cooling (Cool Cap™ Trials) (附錄 k)

此次進修之兩大醫療體系(NYP 及 JHH) 中可見目前低温療法中兩派：「全身冷卻」Whole body cooling (NICHD trials) v 以及「選擇性頭部冷卻」Head cooling (Cool Cap Trials)。以成本效益及臨床彈性和評估方便性作考量，全身冷卻所需之設備，如低温氈價格較 Cool Cap™ 便宜且使用對象較有彈性(可作低温或常温)及在作冷卻中全身冷卻時可作腦血氧監測(cerebral oximetry, 近紅外光光譜儀(Near- Infrared Spectroscopy (NIRS))、傳統式腦電圖(conventional electroencephalography)或腦部影像檢查(如腦部磁振造影或腦部超音波(brain sonography))。目前美國在執行針對心跳停止後病患(院內(in-hospital)及院外(out-of-hospital) 心跳停止) 之臨床研究，全身冷卻也可用於 PICU post cardiac arrest patients。

5. 團隊合作

不論是 NYP 或 JHH，其重症醫療照顧團隊分工清楚且專業(呼吸治療師、超音波技術員、護理師、臨床藥師、營養師、社工)，相互討論，共同研擬病患之照顧方法及計畫；另定期開聯合討論會以討論病患病情及作溝通。

四、建議

1. 加護病房可增設腦功能監測及腦部血氧量監測以提高重症醫療照顧品質。
2. 建議本院可依需求訂定標準化手冊及指南及流程圖，將有助於醫療人員用標準化流程以減少錯漏及能快速作出適當處理。
3. 建議加護病房可制訂 NICU/PICU calculators 及備有急救藥物箱及插管工具箱，以提昇重症醫療照顧品質及應變效率。
4. 低温療法為腦傷(除腦出血外) 之標準腦神經保護策略，所以建議加護病房增添全身冷卻設備及腦功能監測(brain function monitor, amplitude-integrated EEG(振幅整合腦電波圖, aEEG))。
5. 建議加護病房會議可以聯合討論會方式以提昇重症醫療照顧團隊專業知識及加強溝通以利病患照顧計畫之擬訂。

附錄

- a. New York-Presbyterian Hospitals (Cool Cap™, selective head cooling 選擇性頭部冷卻)
Neonatal Intensive Care Nursery 新生兒加護病房



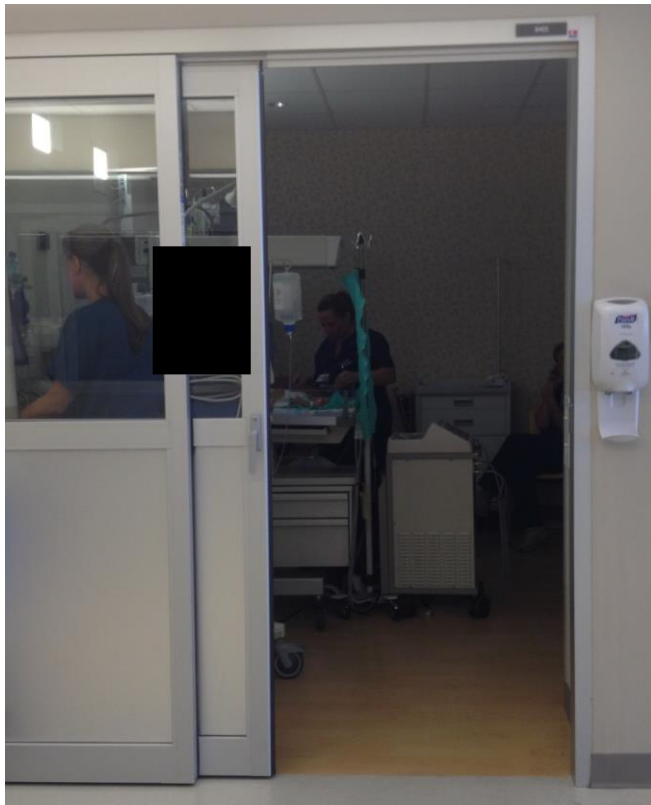
- b. Bloomberg Children's Center (Johns Hopkins Hospital, JHH)



c. Bloomberg Children's Center (JHH) – Pediatric Intensive Care Unit 兒童加護病房



d. Bloomberg Children's Center - Whole body cooling 全身冷卻
(Neonatal Intensive Care Unit 新生兒加護病房)



e. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) 體外膜氧合術



f. Magnetic Resonance Imaging center 磁振造影中心(Hess Center and Kirby Center)



MR-PET Scanner (Hess Center)



goggles(目鏡)



MR compatible LCD



MR compatible ERP systems



MR Eye Tracking System



Simulator(模擬器)

g. Cerebral Function Monitor – amplitude integrated electroencephalogram (aEEG)
 振幅整合腦電波圖



CFM 6000(NYP)

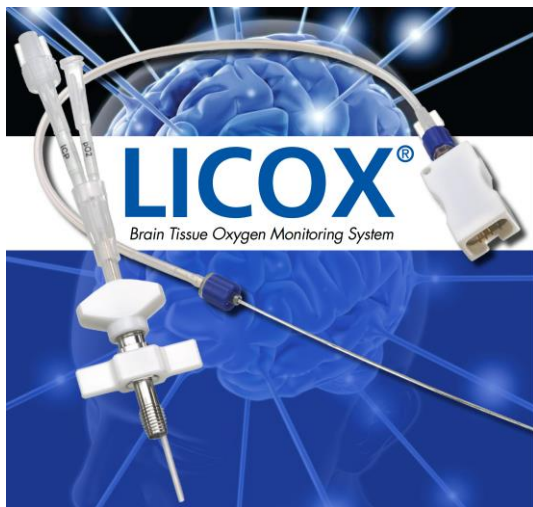


Brainz BRM3(JHH)

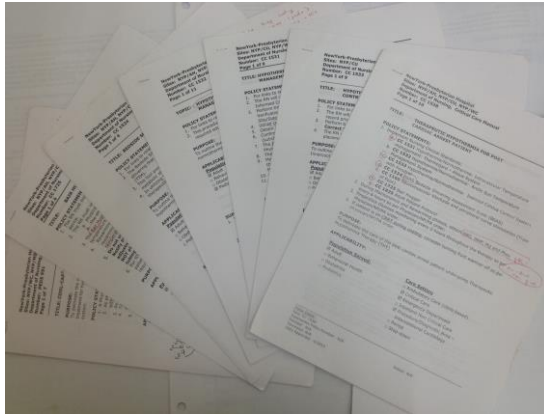
h. Near-Infrared Spectroscopy 近紅外光光譜儀– Cerebral oximetry 腦部血氧量監測器



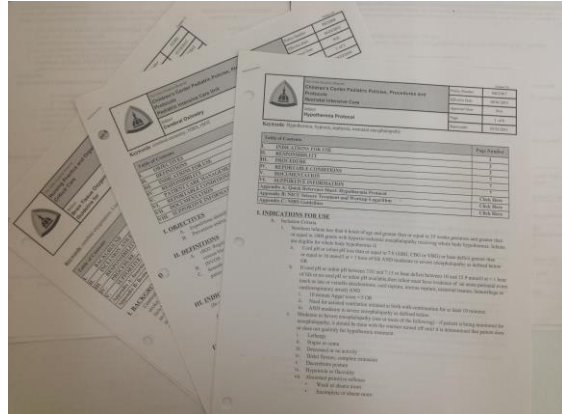
i. Brain Tissue Oxygen Monitoring System 腦組織血氧監測儀



j. Manuals 及 Protocols 標準化手冊及指南



NYP Manuals



JHH Protocols

k. Therapeutic Hypothermia Protocols 低温療法計畫之比較

Table 1: Proportion of Infants with Moderate and Severe Encephalopathy with Primary Outcome of Death and Disability in the NICHD and Cool Cap Trials

	<u>Cooled</u> Death/disability	<u>Control</u> Death/disability
<u>MODERATE HIE</u>		
Whole body Hypothermia NICHD trial (Shankaran 05)	32%	48%
Cool Cap trial (Wyatt 07)	45%	57%
<u>SEVERE HIE</u>		
Whole body Hypothermia NICHD trial (Shankaran 05)	72%	85%
Cool Cap trial (Wyatt 07)	70%	91%

In summary, cooling for 72 hours at a core temperature of $\geq 33.5^{\circ}\text{C}$ resulted in a death or disability rate of 32 to 45% with moderate HIE and 70 to 72% with severe HIE. Therefore the rate of death or disability continues to be high.

五、 參考文獻

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86: 329–38.
2. Ellis M, Manandhar DS, Manandhar N, et al. Stillbirths and neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal: an estimate of the contribution of birth asphyxia to perinatal mortality in a low-income urban population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 39–52.
3. Michael V Johnston, Ali Fatemi, Mary Ann Wilson, Frances Northington. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011; 10: 372–82
4. Frank W. Moler, Kathleen Meert, Amy E. Donaldson, e al. In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: A multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37:2259 –2267)
5. Jeffrey M. Perlman. Summary Proceedings From the Neurology Group on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117;S28
6. Max Perlman, Prakesh S. Shah. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Challenges in Outcome and Prediction. *J Pediatr* 2011;158:e51-4
7. Marianne Thoresen. Patient selection and prognostication with hypothermia treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 247e252
8. Laura D. Selway. Hypoxic Ischemic Encephalopathy and Hypothermic Intervention for Neonates. *Advances in Neonatal Care* 2010, Vol. 10(2); 60-66

六、致謝

此次進修有幸於短時間內至 New York 及 Baltimore 之醫療體系及研究中心實在是得到多位老師及醫師們之幫助。

在此特別要感謝美國哥倫比亞大學附設紐約兒童醫院翁仁田教授，除感謝翁教授在臨床醫學及呼吸治療指導外，我從翁教授身上看到認真及細心照顧病患的態度和用心指導學生及後輩之精神。

感謝美國哥倫比亞大學附設紐約兒童醫院新生兒科 Dr. Helen M. Towers、Dr. Marianne Garland 及 Dr. Ganga Krishnamurthy 指導有關新生兒重症照顧(如體外膜氧合術及選擇性頭部冷卻)。

感謝 NYP Komansky Center Professor Perlman 指導有關選擇性頭部冷卻(selective head cooling)之執行及接受頭部冷卻嬰兒出院後的門診追蹤。

感謝 New York Mount Sinai Hospital 及 City University of New York(CUNY)的 Dr. Jin Fan，讓我可參訪 Hess Center 之磁共振造影中心及 CUNY 之功能性磁共振造影實驗室及作交流及討論。

此行可至 Johns Hopkins Medical Institutes 及 Bloomberg Children's Center 作研究及交流特別要感謝 Professor Michael V. Johnston 之幫助及安排。

感謝 JHH Bloomberg Children's Center 新生兒科 Dr. Frances Northington 及 Charlamaine Parkinson 指導有關全身冷卻(whole body cooling)之執行及新生兒重症照顧。感謝 JHH Critical Care Medicine Dr. Sujatha Kannan 指導兒童加護病房中兒童重症照顧(如 ECMO 等)以及各種監測工具(如 aEEG、NIRS、Licox Brain Tissue Oxygen Monitoring System)之應用及資料判讀。

感謝 Kennedy Krieger Institute Dr. Mary Leppert 指導高危險嬰兒及早產兒之門診追蹤及神經學評估。

感謝 Hugo W. Moser Research Institute 的 Dr. Ali Fatemi 及 Dr. Sujatha Kannan 指導目前神經保護之研究及研發中之治療策略如奈米技術(nanotechnology)之藥物治療。

感謝同為小兒神經科醫師的 Clinical Neurophysiology Laboratory(KKI)主任 Dr. Joshua Ewen 以及 Balaji Lakshmanan 指導事件相關電位研究之資料分析及討論事件相關電位研究執行問題。

感謝 Kirby Center(KKI) Dr. Peter van Zijl、Dr. James Pekar 及 Joe Gillen 介紹 Kirby Center 之設備及指導功能性磁共振造影研究之執行及資料分析。

最後要感謝吳晏慈博士及其他 Hopkins 朋友、小兒部同仁以及家人的幫助和教育部經費補助及醫院的支持讓我可順利出國進修及完成安排進修行程。