

出國報告（出國類別：進修）

## 德國腦刺激研究發展及趨勢

服務機關：成大精神部

姓名職稱：張維紘

派赴國家：德國

出國期間：107/12/29-108/12/12

報告日期：109/2/09

## 摘要

進修為赴德國進行腦刺激相關研究。地點為德國萊布尼茲科學研究院心裡暨腦神經科學部門。在教授 Michael Nitsche 的指導下，與當地研究學者一起進行其中一個子計畫，有關於多巴胺(dopamine) 跟麩胺酸(glutamate)在藥物以及周邊協同刺激(paired associated stimulation, PAS)介入後，人體運動神經元的活性是否會有因藥物劑量以及時間不同的改變。這在過去全世界研究上並未有很好的答案，但可以因此看到所謂中樞神經與周邊神經的協同刺激，是可以改變神經可塑性(neuronal plasticity)的可能性的。這在未來臨床的研究治療上，將扮演相當重要的角色，包含憂鬱症以及其他相關神經退化疾病的介入中，都有可能改變治療的模式。

## 目次

(一)目的.....	1
(二)過程.....	2
(三)心得.....	7
(四)建議事項.....	10

## (一)目的

此次成行，感謝各方師長成全幫忙，讓我能順利出國進修沉潛一年。在 2015 年我曾經到德國哥廷根大學進行三個月的短期研究進修，當時就被德國嚴謹且有步驟的實驗態度震撼，加上長期德國方的 **prof. Nistche** 與成功大學一直保有良好的關係，多次訪問指導並且與我們有雙邊研究合作，所以當時已經答應若有機會，會在前往其門下學習。這一次一年其實不長不短，但已經有機會介入一個其手上進行的大型研究。因為在國內我從事的是臨床的腦刺激研究，主要針對的是臨床的治療成效變化以及相關的神經及認知功能變化，但實際的分子神經層次的機轉及變化並非我研究重點。因此此次的目的希望可以探討較為基礎的神經機轉。當時在題目選定上，陷入兩難，因為有兩個主題其實蠻有興趣的，分別為老人認知在腦刺激前後的變化，以及正常受試者在藥物介入以及所謂的周邊刺激協同下(PAS)，對於多巴胺以及 **Glutamate** 的神經可塑性影響為何。因為 **dopamine** 跟 **glutamate** 對於精神科許多疾病都有非常顯著的影響，因此在跟指導教授楊延光教授討論後，決定選擇以此題目來進行研究。但因時間有限，無法在一年內蒐集完成所有預定受試者，因此將目的定為

1. 熟悉 PAS 的操作模式原理
2. 收集部分個案進行研究
3. 建立雙邊未來合作及延續此計畫回台灣繼續進行
4. 思考未來將此模型運用至臨床個案研究

## (二)過程

我與家人在冬天一月到達德國多特蒙德(Dortmund)，位於西北方的工業城，為德國第七大城。我的研究機構名稱為 **Ifado**，是萊布尼茲科學研究院與多特蒙德大學合作的研究機構。在德國有三大研究機構，隸屬政府，類似中研院單位，但會與各大學結合，進行科學研究。我所在的 **Ifado** 是以職業安全為主的研究機構，但並非一般探討職場安全而已，而是透過腦神經科學來完成相關職場壓力或人員安全的相關研究單位。我所在實驗室有 10 個博士班生，三位碩班生，3 位博士後研究員，一位實驗室總研究員，其實陣容相當龐大，研究產能當然相當傑出。



圖: **Ifado** 分為三大棟，有 **psychological neuroscience**，有 **immunology** 免疫部門，還有藥物學部門及職業安全部門，主要實驗室位於地下一樓，為腦刺激實驗室

我加入的計畫為 **Dopaminergic modulation of neuroplasticity: mechanistic aspects, and transferability to prefrontal functions** 的第二個子計畫。其實多巴胺相當的重要，是人體對於情緒，記憶，認知功能，動機回饋都有相關的一個神經傳導物質，我在台灣也針對

多巴胺有一些研究，包含思覺失調症患者在未服藥前多巴胺對於腦體積的影響，以及服藥後長期對於多巴胺轉運體(DAT)的影響。

本實驗主要針對健康受試者進行試驗，每一個受試者必須進行12次的介入治療，每一次介入試驗時間約為5-6小時，其實並不輕鬆。在正式開始進入試驗前，必須先接受先相關研究所需的基本訓練。包含，運動熱點的搜尋及定位，必須有穩定的MEP(motor evoked potential)的表現才可以進入正式試驗。

接下來是受試者招募的問題。德國人普遍能說英文，但在接受試驗時常常會因為溝通上問題而退出試驗。加上本試驗有藥物介入，因此在招募上困難重重。自己身當試驗執行，藥物發放，蒐集資料人員，有時需用簡單德文溝通，備感壓力。幸虧在地博班生常常施以援手，化解相當多不便。

回到本試驗。Dopamine (DA) 對於人類的認知情緒功能相當重要，而且對神經的興奮及可塑性具有調節作用。過去的研究結果認為DA可透過不同亞型的接受器，如D1或D2來促進認知功能或抑制。而這樣的調節功能，將會跟多巴胺具有倒U型(inverted U shape) 的調節功能有關，而這跟多巴胺劑量濃度有關。這樣的調節功能，又會跟NMDA與GABA相關聯。過去這個實驗室曾經發表過一系列論文，證實在經顱刺激(TMS)以及周邊協同刺激(PAS)的誘發下，多巴胺在不同亞型的接受器以及不同多巴胺藥物的同時使用下會對人類腦神經可塑性造成影響。而這樣的結果，只有在使用中等劑量的L-DOP及bromocriptine時才會有影響。根據多巴胺及NMDA的交互影響假說下，認為這樣的結果應該是一個獨特的藥物劑量影響多巴胺而導致鈣離子流

入NMDA receptor而調節後的結果。

因此，我們的假設是，多巴胺的集中效果(focusing effect)，也就是劑量及接受器類型的特殊性，應該是透過特別的NMDA receptor調控所造成。

為了這樣的假設，我們做了雙盲介入試驗。先招募健康受試者，在不知道自己接受何種藥物的狀況下，進行試驗(如下流程圖)



圖: 此為實驗流程包含基礎MEP測定 藥物介入及PAS 以及事後MEP測量

我們再介入前先測量baseline電位(MEP)，然後在雙盲狀況下，給予

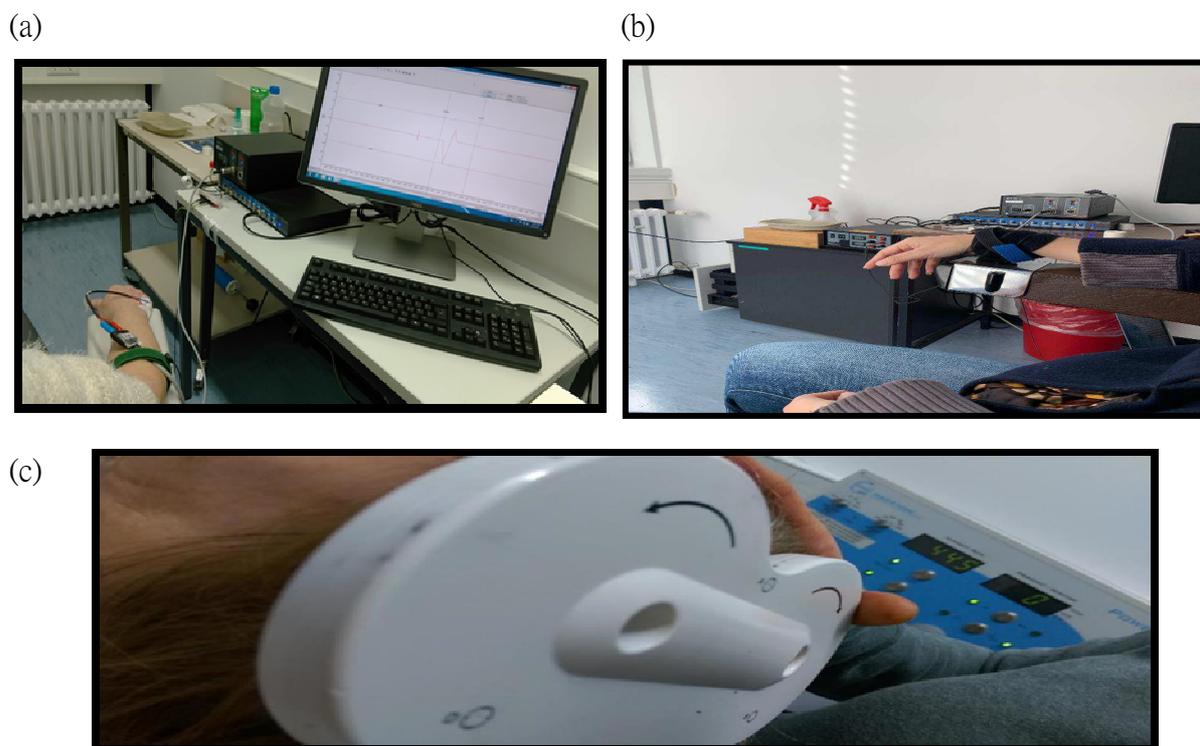
- L-DOPA 100mg (global DA receptor activation)
- Bromocriptine 10mg (D2 receptor agonist)
- D-cycloserine 50, 100, and 200mg (NMDA receptor agonist)

服用完藥物後約一個半小時，會回來接受一次MEP檢驗，接下來會有30分鐘的PAS刺激(0.05Hz, 90 組刺激)。然後會在PAS刺激結束後0,5,10,15,20,25,30,60,90,120分鐘分別測試MEP。總共一個個案須做12次試驗。

配對關聯刺激(PAS)運用重複配對的周邊神經電刺激及特定時間間隔下於大腦運動皮質區(M1)施予穿顱磁刺激，來誘發M1長間期神經塑性。針對PAS周邊及中樞

的時間差，也會影響相關興奮或是抑制的效果，這一些在其他研究上已經被證實。

而本試驗採取的是間隔20ms，而達到興奮刺激的效果。



圖(a) 為測量 MEP 時候的波型，其振幅須達到 1MA

圖(b) 為 PAS 機器，會刺激我們的 ulnar nerve. 需要調整最低的閥值能量來進行刺激

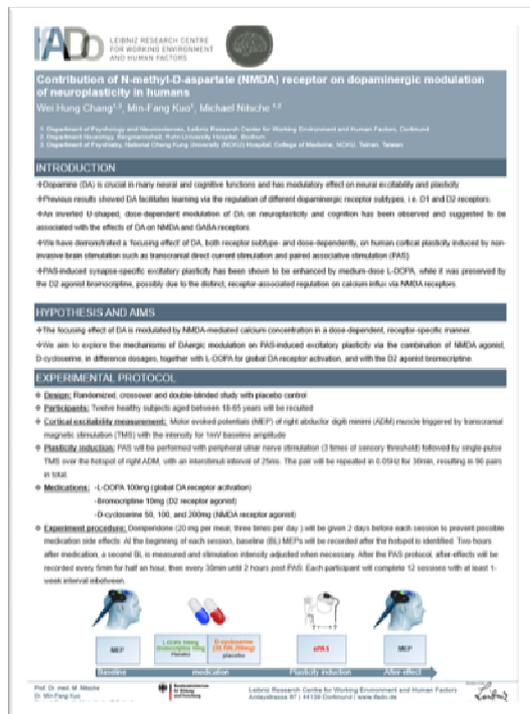
圖(c) 使用 TMS 來測量經藥物及 PAS 刺激後的神經可塑性變化

因為時間限制，沒有辦法收案完畢，因此無法解雙盲試驗，但在試驗過程，發現特定個案會有可塑性被抑制的狀況，且個案會反映較為疲倦，猜測可能與多巴胺被抑制有關，也間接證實前面假設:在劑量不同時地多巴胺具有集中效應。剛好在這樣的機緣下，在德國也舉辦一年一度的神經科學國際會議，也趁機拿這樣的結果進行海報發表，在這個國際會議理，看到各國包含日本韓國巴西等國家在腦刺激研究上的進展，甚至有一些國家發展自己的機器進行試驗，相當佩服，有一些研究者也結合基因做相關研

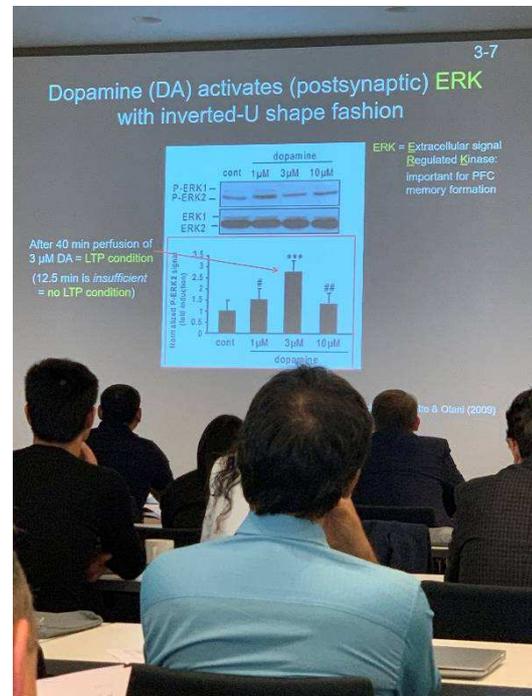
究，這一些我在國內有想過卻未能進行，看到有研究者將他一一證實，覺得相當興奮。

會後也與一些相關研究者交流，也包含了來自台灣的幾位學者，相信未來可以有更多

合作的機會。



圖：此為



The 13th CME International Conference on

## Complex Medical Engineering (CME 2019)

除了這個試驗，我也有參與另一個相關試驗，透過 tDCS(經顱直流電刺激)來改變老人認知注意功能。過去認為老人神經退化可塑性會較差，但研究發現，經過適當刺激，短暫仍有改善認知功能機會。

在德國研究的這一段時間，除了規則研究外，也參與了他們實驗室的討論。發現跟台灣有一些不太相同。因為 prof, Nitsche 太繁忙，因此主要都是 post Doc 帶領大家進行實驗，而且彼此博班生會互相支援，對於彼此的專題也都很熟悉，所以整個團隊運作相當順暢。我也參與了他們的英文期刊討論會。雖然博士班學生報告水準參差不齊，

但大體上他們相當有自信的在報告他們的專題，對於期刊的內容雖然掌握度不一定很完整，但都勇於發問，台下的人也常常和台上的報告者爭論的臉紅脖子粗，對我來說是一個相當新奇的體驗。

### (三)心得

這一次的進修，讓我對腦刺激有更多的想法。

#### 第一:

過去在認定定位同時，主要依靠核磁共振(MRI)來定位，但是這邊主要以搜尋 Hot spot 熱點來定位。這樣其實在運動區的定位上會更有精確的優勢。因為 MRI 上的腦區較為廣泛，但是否可以精準地打到位置仍為未知數。

過去我在強迫症研究上也是依賴腦區定位，現在的熱點尋技巧或許可以增加定位的精準性

#### 第二

對於精神科來說，Dopamine 跟 NMDA 的關係一直是許多嚴重疾病的探討重點，尤其是像思覺失調症(Schizophrenia)這類型的嚴重疾病，一直都是我們研究的重點。所以若是在中等劑量的 dopamine 劑量可以針對特殊的接受器進行調節而活化多巴胺神經元，而 NMDA 及多巴胺都與認知功能有關，是否暗示未來在治療上若可以使用中等劑量(定義未明)的抗精神藥物，加上非侵入性腦刺激術，是否可以增加個案症狀穩定之餘，也可以使其認知功能維持?過去也有相關研究指出，在 400 mg 左右的 Quetiapine 可以降低多巴胺神經元的受損，或許跟這個假設有關係

#### 第三

在實驗室的設置上，我也發現，德國人在研究室的設計上相當用心。凡舉實驗椅子擺設，機器銜接，都有專門人員協助討論，而且會直接依照實驗者的需求作客製化的設計。因此每間腦刺激實驗室的配置及設備都略有不同。例如我在進修期間，有一個試驗需要安靜空間進行腦波檢驗，因此在實驗者以及工作人員開會下，一起擬定相關空間需求，而工作人員也相當尊重實驗者想法，在最短時間協助將實驗室搭建好。

#### 第四

對於整個實驗室的氣氛上面相當的好，彼此雖然有競爭關係，但卻願意彼此幫忙，並且固定都有餐會進行交流彼此感情，餐會上仍然會持續討論相關研究議題，對於研究的熱情不僅僅是為了學位。而且此實驗室及來自世界各地的博士生，大家聚集在一起討論研究，可以發現每一個國家在腦神經科學的進展。最令我訝異的是，如今非洲對於神經科學也以飛快的速度在進步著，相關的研究並未落後其他國家，這是我們應該要更加努力的地方

#### 第五

針對腦刺激研究，在 ifado 似乎用 tDCS 的比率更高，而且在進修期間參加幾個演講，發現德國在 TDCS 的應用上也相當廣，包含對於憂鬱症的治療，tDCS 在德國研究中的成效似乎不亞於 rTMS，這或許是未來我們可以著手的地方。另外，在 PAS 的使用上面，同時進行周邊治療及中樞腦刺激也可以增強對於神經可塑性的強化。所以未來在治療上面，若可以引用 PAS 合併 rTMS 對於相關病人治療或許會更有幫助。

## 第六

德國人對於時間的運用，相當有彈性。常常發現實驗者不一定都很早來，但會有效的運用時間，禮拜天有的時候實驗室都是預約滿的在做實驗。因此並非固定的時間上班或做研究，另一個在博士生養成的過程，他們更注重做中學，因此在所謂的修課的學分上佔的比例不高，大部分都需要自己摸索自修，也因此他們每一個人的專長不同，可以彼此互相學習

## 第七

未來在實驗設計上，針對我在德國的研究，發現他們在個案收集上並不強調樣本數越大越好，反而是以實驗設計的目標來篩選人數。當然這必須經過 power 的檢定，我只是想要說個案量對於德國試驗並非第一重點，在邏輯及推演假設的過程，如果夠嚴謹，他們也常常 10 多個個案就可以上很好的期刊研究。而且他們相當有耐心，在計畫的蒐案上至少都是三年起跳，不會短視結果而有短期計畫。

### (四)建議事項

1. 這一年的進修中，最大的困難並非來自研究本身，而是相關的文件以及身分問題。

在德國簽證的部分相當麻煩，德國在臺協會給予的協助實在有限，到德國當地辦理簽證 VISA 又會被百般刁難，畢竟我們是代表臺灣出國研究，或許可以考慮在簽證這一件事情上由政府協助幫忙處理，可以節省相當多時間而在研究上可以有更多時間進行。

2. 在國內的腦刺激研究上面，主要集中在少數研究中心，但我發現在德國乃至於歐洲已經相當的興盛。在 2018 年我們才剛通過對於難治型憂鬱症的治療，但主要卻使用在臨床治療，對於基礎研究並未有相當多的動能。但腦刺激研究已經勢在必行，目前藥物機轉已經達到瓶頸，對於腦神經元的研究必須從基礎在做起。因此建議未來在國內需要有多所研究中心針對腦刺激有更多的合作及研究
3. 在跨國合作上，必須更加積極。我發現歐洲學者交流相當頻繁，而且分布美洲甚至到非洲都有合作對象。跨國性研究可以蒐集更多寶貴的資訊及更廣泛的結果
4. 針對腦刺激研究的審核，在台灣相當繁瑣。德國相對簡化許多，或許相關單位可以協助簡化審核流程，這樣可以加速研究的進行。
5. 相關研究如果要完成，一年時間是不夠的，或許可以考慮有更長的研究補助案讓後學者可以有更充裕的時間完成研究