

出國報告(出國類別：進修)

大腦運動皮質與基底核的 臨床電生理進修研究

服務機關：台大醫院新竹分院神經部

姓名職稱：陳凱翔主治醫師

派赴國家：加拿大多倫多

出國期間：2018.07.01~2019.06.30

報告日期：2019.07.09

摘要

2018 至 2019 年度於加拿大進修人體腦科學研究，主要針對低能量聚焦性超音波(Low Intensity Focused UltraSound, LIFUS)對大腦運動皮質的活性影響，以及運動皮質與基底核的連結性兩個主題做探討。我們發現低能量聚焦性超音波可以安全的產生運動皮質神經調控，這樣的調控以抑制運動皮質活性為主，表現為運動誘發電位的減少。而這樣的神經調控程度也與不同的 LIFUS 參數設定有關。而利用穿顱磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)與深腦刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)的應用，我們發現不同的大腦皮質區域接受相同強度的 TMS 刺激，會在特定的 DBS electrode contact 產生反應，而反應間距可能在數毫秒(millisecond)內，可能與訊號直接傳遞於視丘下核和運動皮質有關。最後，利用表面肌電圖以及加速規配合不同的測試 protocol，可以提供臨床上動作障礙疾病更多的診斷或治療依據。

目次

一、 目的：	1
二、 過程：	2
(一) 低強度聚焦性超音波	2
(二) 腦部皮質與基底核連結性探討	6
(三) 臨床電生理於動作障礙疾病的應用	8
三、 心得	9
四、 建議事項	13
(一) 聚焦性超音波的應用	13
(二) DBS 的臨床研究以及應用	14
(三) IRB Issue	14

一、目的：

我在 2018 至 2019 年度前往 Krembil Brain Institute, Toronto West Hospital (TWH), Ontario, Canada，主要在 Professor Robert Chen 的實驗室裡進修人體臨床電生理學研究。此行的主要目的有二，分別為電生理研究與動作障礙學研究。電生理研究的主題為“腦部皮質與基底核連結性探討”以及“低強度聚焦性超音波(LIFUS)對運動皮質活性的調控”，分別使用穿顱磁刺激(TMS)/深腦刺激(DBS)和穿顱磁刺激(TMS)以及新的 single transducer element LIFUS 做研究工具。

在動作障礙學研究方面，由於 TWH 是北美動作障礙疾病與巴金森氏症的研究與治療重鎮，透過案例探討與臨床電學檢測，可以提升日後本科在動作障礙疾患的診斷與治療能力。

二、過程：

(一) 低強度聚焦性超音波

1. 背景：

超音波在臨床的角色絕大部分都是影像診斷(diagnostic ultrasound)，但自聚焦性超音波(Focused Ultrasound, FUS)於近五年進入臨床應用後，已經開啟了治療的大門。

所謂的聚焦，就是讓所有的超音波波前能量匯集在距離 probe 遠處的同一個位置，可以採用數百至近千個 probe，根據 Snell' s law 計算出每個 probe 在通過不同介質的反射與折射角度後，調整入射的角度，讓所有的 probe 能量聚集在一處而產生熱消融(sonication)的效果。另外一種方式是使用單一 probe 但是改變其 element 的形狀為拱形(dome shape)，並根據拱形的角度來讓超音波波前匯集在不同的深度。最後一種方式是使用所謂的相位陣列(phase array)，將超音波震動晶片切割成數小片，並利用震動時間差造成相位角偏移，而讓個小晶片產生的超音波波前能夠在遠處產生波鋒疊加而形成最大能量輸出。

在近年腦部的臨床治療應用上，採用的是 multiple probes 的方式。而每一個 probe 都採用持續性高能量輸出，這樣的能量可以達到 $500\text{W}/\text{cm}^2$ 故也稱為 High intensity focused ultrasound (HIFU)。目前利用這種非侵入性的方式主要用於手部顫抖的治療，以丘腦(thalamus)的 ventrointermediate nucleus 為目標，進行多次的聚焦熱消融治療。通常細胞會因為高能量震盪細胞內的胞器(organelle)而摩擦產生熱能，當細胞溫度上升到攝氏 51 度以上時，即會產生 coagulation 而凋亡，藉以達到治療的效果。除了 energy delivery 不同外，FUS 還有一個與診斷用超音波不同的地方在於 fundamental frequency。一般使用的 diagnostic ultrasound 採用的是高頻率約 2~10MHz，但 FUS 使用的範圍則是在 0.2~0.65MHz。

高頻率的優點是提高影像解析度，但是犧牲了穿透距離，而 FUS 在使用於治療層面時希望觸及腦部較深處的結構，因此使用較低頻。此外較低頻率也比較能產生幅度較大的震盪，對治療比較有利。

而神經調控(Neuromodulation)則是 LIFUS 未來相當看好的趨勢。LIFUS 的條件除了嚴格控制能量輸出 $<50\text{W}/\text{cm}^2$ ，並將刺激的反覆頻率改成間斷式的叢集以降低熱能的累積。而若是應用在人體，更需要符合美國 FDA 的測試條件 $I_{\text{sp}}(I_{\text{sp}})$ (Intensity spatial peak temporal average) $< 94\text{mW}/\text{cm}^2$ ，或是 $I_{\text{ppa}}(I_{\text{ppa}})$ (Intensity spatial peak pulse average) $< 190\text{W}/\text{cm}^2$ 。其實早在 1958 年就已經發現聚焦性超音波於 lateral geniculate body 的刺激可以改變貓的視覺反應，但當時使用的方法必須將動物的頭骨打開。而近期隨著儀器的改進，在許多的動物實驗上發現可以活化老鼠的神經而產生 action potential，或者是完全相反的結果像是抑制神經活性而達到老鼠癲癇控制的效果。這樣的不同可能是因為每個實驗選用的刺激參數不同或是刺激的腦區不同而導致。近年的人體研究更發現單一 channel 的 FUS 刺激不但可以降低人類感覺皮質因為 median nerve stimulation 引起的 evoked potential 反應，但在大腦視覺皮質則會引起視覺皮質的活化產生 phosphene，也可以在腦電圖上看到 spike 的產生。最後再搭配穿顱磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)來做運動皮質興奮性(excitability)的檢測，發現 FUS 可以減低 motor cortical excitability,表現於減少運動誘發電位(motor evoked potential, MEP)以及降低 MEP 的 recruitment curve. 不僅如此，在行為方面也會減少反應時間(reaction time)的長度。逐漸地這樣的研究也開始移向病理模型，像是使用 harmaline 造成類似顫抖症的老鼠，可以利用 LIFUS 在不產生溫度變化的情況下(即並未造成細胞傷害)，刺激腦幹的下橄欖核系統(inferior olivary system)而達到可逆性的停止顫抖。然而，目前的研究仍無法告訴我們 LIFUS 引

起的 neuromodulation 原理為何。可能從振動引起的骨傳導而透過聽神經影響腦幹或是從一些細胞模型推測可能為刺激震盪控制了一些鈉離子通道的通透性而導致神經細胞活性改變，或者是直接擠壓神經細胞細胞膜而引起膜電位的改變，甚至有可能有壓電感應離子通道的存在，這些都有待日後進一步的研究。

2. 研究內容與結果：

我們使用新型的 single transducer element LIFUS (flat form, phased array) 並將之 attach 到 TMS 的 figure-of-eight 線圈上(圖一)，並將 LIFUS focus distance fixed 在從 scalp 往內 30mm。我們嘗試調整各種 LIFUS parameter 以便測試每一種 parameter 對 modulation 的影響，包含了 output intensity, duty cycle, pulse repetition frequency, sonication duration (圖二)。

我們發現延長 sonication duration 以及增加 output power 都會抑制 motor cortical excitability。此外 我們也進行了 paired pulse test, 去測試 SICI, SICF, ICF, cSP and aMEP 的測量。初步結果看來不論 paired pulse associated inhibition or facilitation 皆沒有太多影響，顯示在 intracortical circuit 受到 LIFUS 的影響不大。

在 Behavioral test 部分 我們也做了 reaction time and test force 的測試，初步結果看來 受試者的 reaction time 在有 LIFUS 刺激下會減少。但在 total muscle strength output 的比較上並沒有太大的區別。



(圖一)

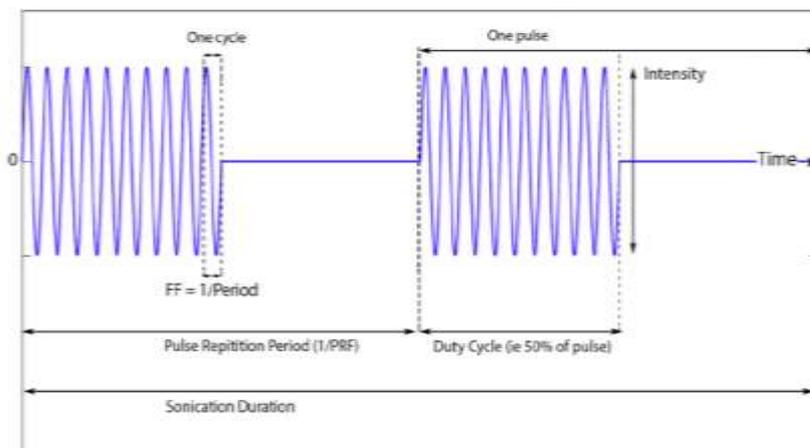


Fig. 1. Key parameters of pulsed ultrasound.

(圖二) [Brain Stimulation 11 \(2018\) 1209–1217](#)

(二) 腦部皮質與基底核連結性探討

1. 背景：

巴金森氏症患者的治療在 advanced stage 多會使用深腦刺激術(Deep brain stimulation, DBS), 但是其原理目前仍未知。以視丘下核(subthalamic nucleus, STN)而言, 這個最常被認定為 DBS 治療目標的核區, 他往上承接蒼白球外核 globus pallidus externa (GPe)訊號, 往下傳遞至蒼白球內核 globus pallidus interna (GPi) 以及網狀黑質區(Substantia nigra reticulata, SNr)。另外有所謂的 hyperdirect pathway 直接連結腦部皮質以及 STN。但是目前大多的解剖學證據都來自於 primate, 而人體的證據只有腦部核磁共振的 tractography。近期有利用 STN DBS 放電後紀錄皮質區誘發電位(evoked potential)的表現, 發現有 very short (< 2 ms), short (2~10ms) and long latency response (10~100 ms), 但是從皮質的直接刺激並由深層紀錄並沒有特別被研究過, 因此我們嘗試使用穿顱磁刺激並直接從 STN DBS 的 contact 紀錄接收到的訊號, 依不同的腦部皮質位置與不同的刺激強度, 測量 evoked potential 的變化。

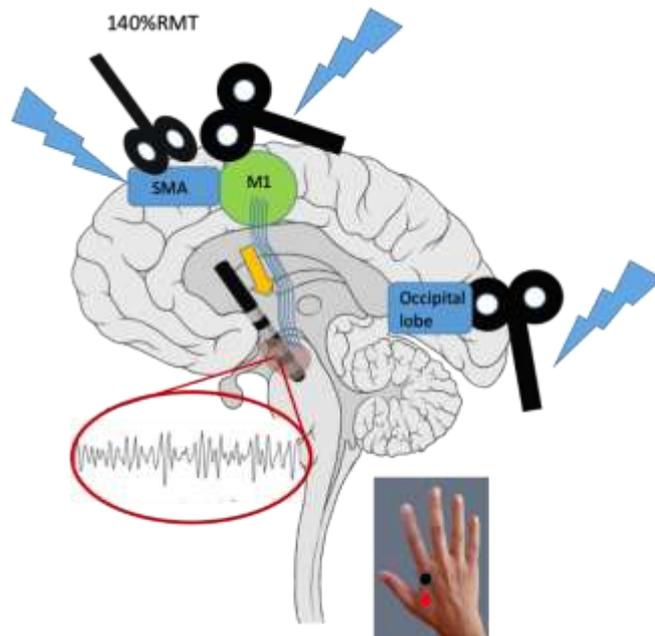
2. 研究內容與結果：

剛植入 DBS 電極的巴金森氏症患者, 在手術後的隔天, 我們將手術中已準備好的 external cable (與顱內連接並拉出置於 scalp 外)與放大器相連接(圖三), 將 TMS figure-of-eight 線圈置放在大腦 primary motor cortex, supplementary motor cortex, 以及 occipital cortex 做 140% rest motor threshold 強度的刺激, 並擷取 DBS 各個 contact 的訊號(圖四)。這樣的研究設計在 Toronto 已經做了好幾年, 對病人並沒有副作用或不良後遺症, 我們的研究過程也相當順利。結果發現, 在 STN 背側(dorsal part), 可以偵測到來自 primary motor cortex 的 evoked potential, onset 時距大概為 3 ms, 與從 STN antidromically 刺激得到的 very short latency 不一致。

可能表示由下而上或者是由上而下的 pathway 可能不是同一條。此外，擷取到的反應位置主要在 dorsal site (contact 2 and 3 之間)為主，而非主要在核區內的 contact 1 and 2，這些結果也與 MRI tractography 大部分的 primary motor cortex connection 在 dorsal STN 相吻合。



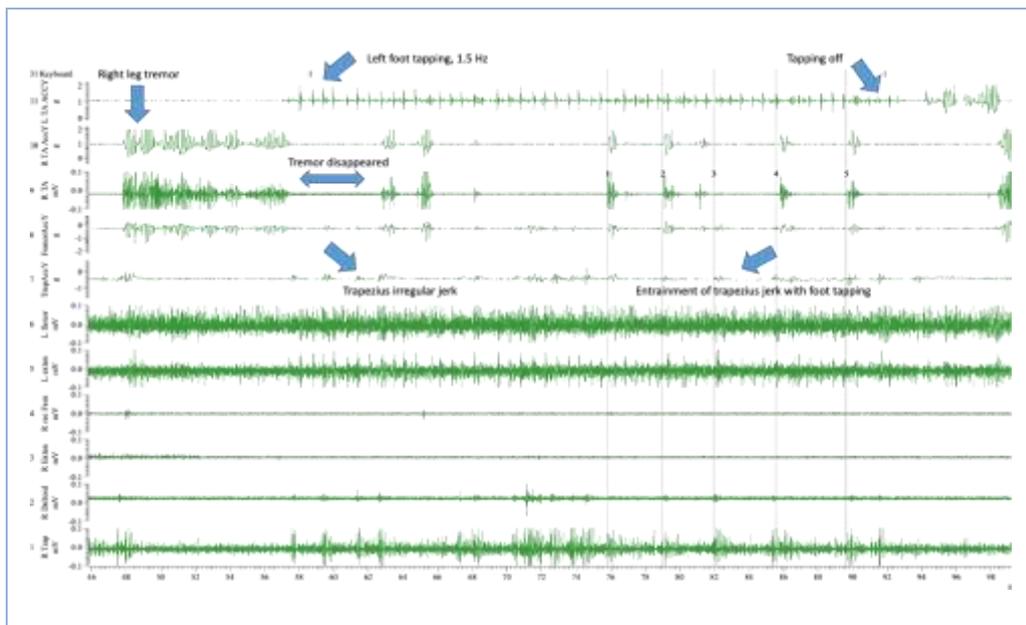
(圖三)



(圖四)

(三) 臨床電生理於動作障礙疾病的應用

除了人體研究之外，在臨床診斷方面，我也有機會精進如何利用表面肌電圖 (surface EMG)，腦電圖 (Electroencephalography) 以及加速規 (accelerometer) 去擷取 Tremor, Myoclonus, Dystonia 等動作障礙疾病。除此之外，我們也可以設定特殊的電刺激模式，像是 long latency reflex 或者是 exteroceptive burst stimulation, 或是 auditory startle reflex，這些方式都可以協助我們做疾病 origin 的定位，有些甚至可以當作診斷的依據(圖五)。而在分析方面，可以利用 Fast Fourier Transform (FFT)，muscular-muscular coherence，waveform correlogram 等等的方式做訊號的進階分析，這樣我們就可以得到更多的診斷資訊。



(圖五) example of sEMG/accelerometer data of a functional tremor patient

三、心得

低強度聚焦性超音波(LIFUS)目前的應用層面越來越廣，已經有不少文獻針對腦部不同的皮質區域包含運動皮質，感覺皮質，以及視覺皮質做刺激，發現在運動皮質部分可以減少皮質的活性，視覺皮質則是在 MRI 下發現增加活性，而感覺皮質的刺激也可以使感覺誘發電位出現抑制的表現。這樣的結果顯示 LIFUS 確實有可能成為繼穿顱磁刺激以及穿顱電刺激之後，第三種 non-invasive neuromodulation methods. 而從我們的研究結果發現，對運動皮質的抑制，是具有潛力成為後續改變巴金森氏症的另一套新的治療方法，畢竟我們瞭解目前證據指出巴金森氏症的患者其大腦運動皮質 (primary motor cortex) excitability 是升高的，而減低過度活化的大腦運動皮質這也有機會達到治療肌張力異常(dystonia)的問題。因此，本次的初期試驗，找尋到現階段安全性範圍內相對較具有 neuromodulation 的參數，可以做為日後穿戴式超音波治療儀器的參考。此外，往更深層的腦部結構以及增加刺激強度將會是接下來研究探討的目標。不但如此，我們還必須要去研究為何在動物上有些是造成神經細胞的活化但有些卻又是造成神經細胞的抑制。

深腦刺激術(DBS)治療巴金森氏症已經有超過 20 年的歷史，但是我們仍然不清楚 DBS 的治療機制。不但如此，在臨床上 DBS 治療的刺激位點選擇或者是刺激強度選擇，仍然需要臨床醫師花大量的時間 trial and error 去調整。因此這兩個問題在神經科學界來說仍是未知，雖然我們已經累積了相當多的知識。而雖然 hyperdirect pathway 僅是其中一個可能解釋的理論，但是 STN 與大腦皮質間的關係相當緊密，許多的研究證據也顯示 STN 與 motor cortex 之間的 oscillation 變化有 high coherence，所以這暗示著可能改變 motor cortex 可以直接改變深層腦部結構的活性，但是要證明此一 pathway 的存在，除了人體解剖上的證據，MRI 的證據，也需要電學的證據去證明他

的存在以及功用。而我們的研究結果顯示，在 very short latency 之間與之前逆向刺激的結果有一點差異，這可能是因為 TMS 先刺激到 pyramidal neuron 旁邊的 interneuron，經過一到兩個 synapses 之後才連接到 pyramidal neuron，與 antidromically 從 STN 直接刺激到 pyramidal neuron 不同，因此這樣的時間差是可以解釋的。但是從 DBS 紀錄到的訊號顯示的位置並非在 STN 中心，而是在其 dorsal site，這表示有可能上行與下行的 pathway 不見得是在同一條線路上，或者是，STN 的治療位點如果在核的中心的話，那代表著可能與 motor cortex 的直接連結沒有特別的關聯。不論是前者或後者，都可以給予我們日後作為 adaptive DBS 的調控依據。

在臨床神經醫學上，利用表面肌電圖，腦電圖或者是加速規或角動量儀來做疾病的區別與嚴重度分析可以提供相當多的資訊，尤其是在動作障礙疾病的患者。我們可以利用 Bereitschaft potential 配合 EMG burst duration 來判定是否為 functional myoclonus，我們也可以利用 exteroceptive stimulation 後的 prolonged muscular activity 來當作 stiff-person syndrome 的診斷，也可以利用 cranial muscle 在 external stimulation 後的 response latency and response sequence 來判斷 reflex 的位置，也可以利用 giant wave of sensory evoked potential (P25-N30) or long latency reflex I enhancement 去判定是否為 pathological jerk 或是提供 jerk origin 的解釋。除此之外，在近年來分析方法的進步與多元化，未來臨床電生理學的結果可以提供更充沛的 information 給臨床醫師。

而在臨床實務的部分，我也抽空參與了 TWH DBS 的手術，他們術前評估病人的會議以及術後門診的追蹤，有許多細節值得我們進一步去改進我們醫院自己的 DBS 流程，以及 DBS 置放位置的選擇。而我也參與了 TWH 做 MRgFUS 的過程，針對 essential tremor 單側治療以及 Parkinson's disease 在單側 globus pallidus 的 clinical trial。MRgFUS 在加拿大目前一樣是沒有保險給付，對單側治療 essential tremor 的效果不差，雖然兩年大概有 60% 的患

者仍能維持相當的 tremor suppression effect，但是顫抖再復發的情形並不算少見。此外，副作用上出現 ataxic gait 或者是 permanent numbness 或者是 weakness 都還是可能出現，最後則是礙於可能的 dysarthria 副作用，目前仍僅限於單側治療。但是這種 non-incision 的“手術”，仍然是有機會在仔細的篩選病人後，給予除了 DBS 之外的另一種治療選擇，也是有良好的效果。

最後，加拿大對 MRgFUS 已經開始進展到以低強度的方式達到不傷害神經細胞的情況下打開血腦屏障(blood brain barrier)，這對後續特定藥物的給予，或者是對特定細胞或單株抗體的注入，提供了相當好的非侵入性路徑，目前已經在臨床試驗的階段。而 University of Virginia 目前在執行的雙側 STN MRgFUS 來治療巴金森氏症患者的臨床試驗過程中，也發現當使用低強度的 FUS 達到深層的核區時，在尚未達到破壞神經細胞之前，可以有持續達 6 小時的症狀改善期，因此再次顯示可能存在的 neuromodulation effect。



With my supervisor Dr. Robert Chen



With master Dr. Anthony Lang



Dr. Robert Chen's lab member

四、建議事項

(一) 聚焦性超音波的應用

聚焦性超音波的後續應用目前的應用仍僅限於非侵入性破壞性的手術，而且現在僅核准原發性震顫患者或者是巴金森氏症患者的單側顫抖治療。但是隨著持續出爐的臨床研究結果，可以預期在治療的疾病項目上應該會越來越廣，包含巴金森氏症的視丘下核(STN)，蒼白球內核(Gpi)或者是肌張力異常(Dystonia)患者的 Gpi 治療，甚至新的治療核區針對妥瑞氏症(Tourette's syndrome)或者是憂鬱症(Depression)都在研究中。但是是否能進展到雙側的治療，就必須要看副作用的統計結果，畢竟雖然是非侵入性質，但是仍舊是破壞性的治療，理論上副作用與 Radiofrequency 的電燒法是一樣的。但是在更進一步的“血腦屏障開啟”(BBB opening)或者是低強度的神經調控(Neuromodulation)，這部分則是相當令人期待。首先，日後可能可以施行的 alpha synuclein 單株抗體(For Parkinson's disease)或者是 A-beta amyloid or Tau protein 單株抗體(for Alzheimer disease)可以藉由 BBB opening 而將之送至 specific area, 而 BBB opening 的可逆性也讓這樣的方式可以有多次重複處理的機會。此外，針對幹細胞植入，也可以利用聚焦性超音波來避免開顱手術但又可以將細胞送達到特定需要的位置。而神經調控的部分，則是以往穿戴式或簡易化探頭的模式，在我們明確確定深層核區可以在低強度的 FUS burst 下達到抑制或興奮性效果後，進行疾病的微調，甚至有機會與 DBS 合併成日後深腦核區的雙治療選項。

目前臨床上使用的 FUS 由 Insightec 公司壟斷整個市場，而處理 BBB opening 使用的 FUS cap 與進行 ablation therapy 的 FUS cap 是不同的，加上整個機器相當的昂貴，以醫院成本來看，可能接受治療的病人數量可能遠不及預期，會有人不敷出的問題。而今年 8 月開始，巴金森症病人 DBS 的自費額會再調降，這也可能會影響接受 FUS ablation therapy for STN/Gpi 的

意願，即便日後 MRgFUS for PD 的 indication 有通過。所以若單從目前的治療層面來看，我個人認為還有一點時間可以觀望一下，以 MRgFUS 的 indication 會不會有大幅度的放寬為前提來考慮是否引進。不過我們必須要非常注意 low intensity FUS 的應用進展，如果 BBB opening 以及 Neuromodulation 技術成熟，或許就需要考慮引進，因為這會是未來治療的趨勢。

(二) DBS 的臨床研究以及應用

這次前往 Toronto 有學習到如何建立 DBS in-patient (手術完隔天，置放 external cable 擷取訊號) 以及 DBS out-patient (chronic stage) 的電生理研究，這種研究在國外即便是一些歐美的 center 也都不容易執行，除了要有儀器外，也要有懂電學的醫師。因此我有信心將這部分在新竹 rebuild 起來，日後對 DBS 的研究就可以有更進一步的瞭解。而由於是人體測試，測試的結果也可以直接在臨床 DBS 電量調整或刺激位點選擇上給予參考，對 DBS 的 mechanism 也可以有更多的了解。希望院方以及 IRB 都能支持我把這部分的研究架構在新竹建立起來。

(三) IRB Issue

這次在 Toronto Western Hospital 我發現他們相當重視人體研究，他們的 REB(即是我們所稱的 IRB)有一點我認為值得參考。他們對超長期研究計畫(or Umbrella study)是給予支持的，像是 Robert 這邊很多的 Umbrella study 甚至是開始於 2004 年，很多子計畫在底下(但他們都是用同一份受試者同意書，不需要因為子計畫不同就再製作另一份)，每年只要做期中報告或 revise 一些需要變更的 criteria 即可，而不需要每年都大費周章重新送新案。比方說今年我的計畫寫的是 median nerve 刺激，而明年我獲得了新的研究計畫，想要改成搭配腳部的 tibial nerve 刺激，而因為是新的研究計畫(今年的與去年的計畫名稱是不同的，等同於新案)，變成需要重新申請新案。我

在想如果我們可以有個共識，依照上述的例子，建立一個”巴金森症病人的周邊刺激研究”的 Umbrella study，然後我能確保所有的刺激電量或模式都是符合臨床神經電學學會的規定，是否我可以直接沿用這個大計畫的 IRB 或者是只要作些許必要的 amendment 就可以，而不需要花費大把的時間在填表送件上。

這次出國期間，我也有聽聞國內正在推行家醫科制度，希望把不需要長期在大醫院治療的病人，下轉到一般診所，我非常支持這樣的做法。我常認為一個醫師要進步不是看很多很多的病人，而是對一種疾病做很仔細的觀察，並且作相關的臨床研究，對疾病的認識才會更深入，更何況如果看的很多病人又是一堆頭痛手麻肌肉痠痛，我得說這樣很難集中精神在主要的領域，這樣永遠追不上國外的腳步。出國前我花了很多的時間在看巴金森氏症的病人，我發現不少我的觀察也都在國外大師的經驗中得到驗證，但是我沒有時間沒有資源把這樣的觀察具體化，而且太多不相關的病人(主要是不需要跑大醫院的疾病)讓我覺得身心俱疲。新竹台大絕對有機會長期在竹苗區當領頭羊，但前提是必須有系統性地建立我們自己科的資料庫以及專注於各次專科的發展，讓我們真正有能力處理別人不會處理的問題，並嘗試留住好的人才(軟體)，不然在逐漸變成醫療紅海的新竹區，我們與其他後發的醫院(只靠硬體或漂亮的新大樓)就不會有太大的區別了。