

出國報告（出國類別：進修）

# 以CADASIL為模型探討腦部小血管疾病之影像指標與機轉

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：陳志昊

派赴國家：加拿大

出國期間：110年8月8日至112年2月22日

報告日期：112年3月27日

## 摘要

本人臨床及研究方向著重在腦部小血管疾病 (Cerebral small vessel disease, CSVD) 領域，此次前往加拿大亞伯達省的卡加利大學進修，指導教授 Eric E. Smith 為腦部小血管疾病影像判斷標準 STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) criteria 之重要作者，因此更精進學習腦部核磁共振影像之判讀，同時也學習了如何用先進影像分析軟體來定量腦部體積、腦部白質病變、腦部白質連結完整性、以及腦血管反應性 (Cerebrovascular reactivity) 等。此外，由於指導教授團隊有成立影像核心實驗室 (Image Core Lab)，指導教授本身也有進行研究者自行發起之臨床試驗，因此能學習如何參與跨國多中心臨床試驗之影像判讀、以及協調及監測多中心臨床試驗之收案等。整體來說，此次進修讓本人從獨立影像判讀、操作軟體分析、以至臨床研究方法學上，都獲益良多。

# 內容

|   |    |
|---|----|
| 本文.....                                     | 1  |
| 一、 目的.....                                  | 1  |
| 二、 過程.....                                  | 2  |
| (一) <b>University of Calgary</b> 及研究團隊..... | 2  |
| (二) 影像判讀.....                               | 3  |
| (三) 影像軟體分析.....                             | 4  |
| (四) 腦血管反應性.....                             | 5  |
| (五) 臨床試驗.....                               | 7  |
| 三、 心得與建議事項.....                             | 9  |
| (一) 嚴謹的研究態度.....                            | 9  |
| (二) 團隊分工合作.....                             | 9  |
| (三) 工作與休閒的平衡.....                           | 10 |
| 四、 結語.....                                  | 11 |
| 五、 參考資料.....                                | 11 |

# 本文

## 一、目的

腦中風乃是國人十大死因之一、也是造成失能最重要原因，失智症則是在老化社會中造成全球健康負擔最大的議題。這兩者的交集就是腦部小血管疾病 (Cerebral small vessel disease, 簡稱 CSVD), 因為有將近 30-40%的腦中風、以及高達 50%的失智症都與 CSVD 有關。其中, CSVD 導致之腦中風包含小洞性梗塞、以及自發性腦出血。身為臨床神經科醫師, 每天都接觸到不少這類型的病患。在診斷上, CSVD 高度依賴腦部影像, 特別是核磁共振(MRI)上的一些典型特色, 其中由包括加拿大卡加利大學 (University of Calgary) 神經科教授 Prof. Eric Smith 及其他跨國大師所制定的 STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging)(Wardlaw et al., 2013)共識, 目前也成為 CSVD 影像研究上的標準參考。在治療上目前除了用抗血小板預防中風、或控制較明顯的血管危險因子(例如高血壓、糖尿病、抽菸)以外, 其實並無其他良方, 甚至有些病患並無明顯血管因子, 因此得從神經退化角度或基因因素下手。

由於本人在國內的研究方向主要著重在基因或遺傳相關的 CSVD, 特別是 CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變), 其為 *NOTCH3* 單基因突變造成的體顯性遺傳疾病, 病患可能會有偏頭痛、反覆梗塞性腦中風、步態不穩、精神症狀、以及失智等症狀(Chabriat, Joutel, Dichgans, Tournier-Lasserre, & Boussier, 2009)。國人 *NOTCH3* 基因之突變點有熱點、高達 70% 以上是位在 exon 11 之 R544C(Liao et al., 2015), 更重要的是, 腦出血比例甚至可高達 40%, 遠較其他國家零星報導來的多(C. H. Chen et al., 2019)。除此之外, 根據我們團隊以將近 2000 位臺灣腦中風病患研究發現, 可能有高達 2.8%之病患帶有 R544C 位點突變, 而腦出血個案更高達 5%, 可見 *NOTCH3* 基因突變乃是在國人腦中風不可忽視的遺傳病因(Tang et al., 2019)。此外, 本人的研究也發現, 在國人 CADASIL 病患當中, 若是第一次中風就以腦出血為表現者, 其中風再復發率、以及死亡率, 皆比以缺血性腦中風為表現之病患來的高, 同時腦部影像上 CSVD 指標也較為嚴重(C. H. Chen et al., 2019)。

既然 CADASIL 可以作為研究 CSVD 可能機轉的疾病模型, 而臺灣 *NOTCH3* 突變之病患其實不在少數, 因此若能以臺灣本土之 CADASIL 病患作為研究對象, 並向國際上研究 CADASIL 或 CSVD 之團隊學習經驗, 將可能對此類型疾病之治療甚至預防有更好的突破點。其中腦部影像指標、尤其是較為先進的影像分析方式, 可能最能反映 CSVD 疾病的病程以及嚴重度。

因此本次準備進修前, 就先越洋與 Prof. Eric Smith 確認好進修的內容, 希望能帶回適用於 CSVD、特別是 CADASIL 的影像分析方式。這次進修之後, 的確有

學到自己想得到的專業能力，更重要的，是看到了許多在國內不曾體驗的研究面相以及專業素養。下面就分別記述之。

## 二、過程

本進修報告將先簡略描述 University of Calgary 的臨床神經科學研究單位，以及本人進修所處的 Prof. Smith 研究團隊其特色為何。接著會將所學到的內容分成四個方向，分別是影像判讀、影像軟體分析、腦血管反應性 (Cerebrovascular reactivity)、以及臨床試驗。

### (一) University of Calgary 及研究團隊

先介紹一下 Calgary，這是位於加拿大亞伯達省(Alberta)的大城市，約莫有一百四十萬人口，與相隔約四百公里的省會 Edmonton 為 Alberta 省兩大城，全省四百多萬人也就集中在這兩座城裡。整個亞省以石油業與農業畜牧業為主要經濟發展，此外省內還有舉世聞名的洛磯山脈，因此自然風景與資源也不在話下。學術上來說，兩座城市各有一作大學，包括 Edmonton 的 University of Alberta (U of A) 以及 Calgary 的 University of Calgary (U of C)，U of C 雖然是由當年的 U of A 分校而成立的，但目前國際知名度、學術排名、以及投資研發上，均較為領先。

U of C 如同臺灣大學一樣，有校本部以及醫學院。其中的醫學院 Cumming School of Medicine 就緊連著附設醫院 Foothills Medical Centre (FMC) 旁邊，構成一龐大的醫院及醫學院區。FMC 則是 Calgary 市內最大的綜合型醫院，共有一千一百多張床位，有數個 ICU，以及 14 個臨床科部。在醫學院方面，與我進修最有相關的單位就是 Department of Clinical Neurosciences (DCNS)，其包含了神經科、神經外科、復健科、以及轉譯神經學科等部門，共有超過 100 位教職員(faculty)，可訓練住院醫師以及研修醫師(fellowships)，部門下又包含許多功能團隊(programs)，其中與我工作上較為相關的包括在腦中風界舉世聞名的 Calgary Stroke Program (CSP)，以及 Prof. Smith 帶領的 Cognitive Neuroscience Program。此外在研究單位上則都屬於 Hotchkiss Brain Institute (HBI)，此單位的標語是 Healthy brains for better lives，而算是以 dry lab 為導向的研究單位，Prof. Smith 以及其團隊成員的辦公室也都待在 HBI 裡，我自己就在那邊操作電腦以及閱讀 MRI 影像。

關於 Calgary Stroke Program 為何舉世聞名以及其研究影響力，本人另有撰寫一篇文章「洛磯山腳下的巨人——卡加利中風團隊」，投書在臺灣神經學會會訊第 85 期 (<http://www.neuro.org.tw/files/newsletter/085.pdf>)，在此就不再重複贅述。本人雖然不是直接加入 CSP，但由於指導教授 Prof. Smith 也是 CSP 教學主治醫師一員，再加上他也會輪班去 Stroke unit 查房以及接聽 code stroke，因此我也有機會幾次跟著他臨床隨行，觀察並比較該醫院的腦中風中心與本院的異同。

至於 Prof. Smith 自己的研究團隊(如圖一)則是朝著 Vascular Cognitive Impairment (VCI) Research Group 方向邁進。Prof. Smith 主要專精是在 Cerebral

amyloid angiopathy (CAA) 這種類型的 CSVD，因此他自己有收了一群長期追蹤的 CAA 病患，連同其他 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment 或是 healthy controls 等，共同組成一個稱為 FAVR (Functional Assessment of Vascular Reactivity) 的世代追蹤族群(Beaudin et al., 2022; McCreary et al., 2020; Subotic et al., 2021)。其團隊除了他自己是臨床醫師以外，還有一位新進也很活躍的主治醫師 Dr. Aravind Ganesh，也是身兼 CSP 教學主治醫師以及 VCI 研究團隊，並有兩位專精影像分析或生理訊號的 Post-doc (Cheryl McCreary 以及 Andrew Beaudin)，還有一位原本在沙烏地阿拉伯大學醫院的影像科醫師 Dr. Feryal Saad、移民來加拿大後成為 Prof. Smith 團隊影像判讀的重要成員，也有一位精神科醫師以及臨床心理師會此外還有非常多位從行政、世代追蹤收案、臨床試驗收案、以致影像上傳處理等不同工作的助理，分工合作完成。此外也有如同我在內的研修醫師 (clinical or research fellow) 以及夏季學生(summer student)不定期會加入團隊進行研究。研究團隊每周會開一次研究會議，由於與會對象包括上述助理等人，因此會議內容以行政及收案流程為主，大致上討論該周會有那些個案需要收案，還有哪些資料判讀工作待做，以及那些計畫案需要繳交等等，較少討論到專業學術上、也不會在每周會議上報告學術論文。以下將進修所學的最值得提及的四個方向逐一描述。



圖一、Eric Smith 研究團隊合照

## (二) 影像判讀

雖然我們臨床上常常都會去看 MRI 是否有 lacune, WMH 等等，但判讀時往往倚賴影像科醫師的報告，不過影像科因為面對大量報告海，所以也不一定描述得很仔細。但若在做研究上，需要有精確的量化數據，例如幾個 recent infarct、是否有 hemorrhagic transformation 以及其分類，或有幾顆 lacune, cerebral microbleeds 等資料時，還是需要有系統性地閱片才能做到。

前言有提及 Prof. Smith 是腦部小血管影像判讀指標 STRIVE criteria 的主筆人之一，他對於 MRI markers of CSVD 特別有心得，甚至也撰寫了一份 Training

Manual – visual review for infarcts, WMH and microbleeds。也因為他在這方面的卓越貢獻，許多多中心世代追蹤研究、甚至跨國的臨床試驗，尤其需要用影像指標當作結果事件的研究(例如 2022 年發表 Lancet Neurology 上的 PACIFIC-STROKE 試驗(Shoamanesh et al., 2022))，都是以 University of Calgary 當作 Image core lab，將 MRI 片子上傳到這邊的伺服器，再由此處的 1~2 位影像科醫師(通常都包括上文提及的 Dr. Saad)，在未知臨床資訊下盲性地獨立判讀，以便能提供不受干擾的判讀結果。針對每個受試者或病患的 MRI，都有 RedCap 表單可填寫各種 CSVD 指標的判讀結果，同時也會根據不同研究設計不同的表單(因為要看的結果事件可能各不相同)，並且會有隨時更新的 Excel spreadsheet 能追蹤影像上傳及判讀的進度。

在我一加入實驗室時，首要工作就是讀完這份手冊，並實際開始看個 30 個個案。Prof. Smith 常常開玩笑說「我們要假裝自己是影像科醫師」來打報告，他也有確用這樣的程度來要求他自己以及我們。因此一開始看完幾個個案後，就拿來與影像科醫師已經發的表單內容來做比對，看我達到多好的 inter-rater agreement。之後我便被交託任務要判讀一個正在全加拿大進行收案的多中心世代追蹤研究 CLSA-Covid 的 MRI，大概每隔一兩周就會上傳一批影像資料，我就得進去 HBI 裡的 reading room 看片(如圖二)，類似影像科醫師打報告一般，填好表單上的各種資料。若遇到不確定如何判讀時，就會先找 Dr. Saad 來討論一下。之後所有看過的片子也會再經過 Prof. Smith 用他熟練的方式快速跟我核對過，就可以確認報告。但由於第二步驟常常耗時較久(要等 Prof. Smith 有空時)，因此如果看片當下有發現一些重要的 incidental findings (例如腫瘤、新的中風等)，則需要先通知團隊，如此才不會耽誤受試者的權益。如此下來，經過一年多的時間，我也親自看過超過 600 例 CLSA-Covid 研究裡的個案，累積不少看片心得。



圖二、閱片室裡一景

### (三) 影像軟體分析

在 CSVD 的影項指標上，除了上述用人眼判讀的 WMH, lacune, CMB 等等以外，另一項常用的工具就是軟體分析量化指標，例如 brain atrophy (brain

parenchymal volume, cortical thickness)、WMH volume、diffusion tractography image (DTI)等。根據 2022 年發表在 JAMA Neurology 上的 FINESSE (Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease) 回顧文章裡就有提到(Markus et al., 2022), 若就臨床試驗的角度來講, 若能隨時間有明顯改變的指標、才能當作較好的結果事件。其中根據文獻, DTI、WMH 和 Brain atrophy 可以用較少樣本數達到結果事件。也因此 CSVD 的追蹤上能明確量化這些指標是很重要的, 這也是我這趟來的學習目標。

在前往 Calgary 前, 本人已會使用 FreeSurfer 軟體來計算 cortical thickness 和 brain volume。來此處後, Andrew Beaudin 及其他研究者也使用此軟體, 但他們卻能更系統化地做好軟體跑出報表後的品質管控 (quality control, QC), 雖然這花不少時間, 但卻能得到較為準確可用的數據。我從中學到不少, 不再跟以往以樣只單純把報表照抄而已。得到的數據包括 cortical thickness 以及 total brain volume 等, 都可應用在我們自己的 CADASIL 病人族群。此外, 我也將 Prof. Smith 收案的 FAVR cohort 中, 使用 FreeSurfer 去計算 CAA 與 AD 與 controls 的 Subcortical volume 的差異, 並將之撰寫成論文, 目前在投稿修訂中。

此外在 WMH volume 的量化上, 市面上有很多種現成軟體或客製化軟體, Andrew Beaudin 等人採用的是 SPM 裡內建的 Lesion segmentation tool (LST) (Schmidt et al., 2012)裡的 Lesion predictive algorithm (LPA), 只需放入 FLAIR 影像, 即可自動化標記出 WMH 區域並計算體積。但在軟體跑出的結果之後可以再去調整 threshold, 或者手動修減軟體誤判的區域。此外 LPA 也可以拿不同時間點的 FLAIR 進來比對, 來算出經時間變化的 WMH volume。

最後對於 DTI 的分析上, 雖然文獻上也有琳瑯滿目各種分析方法, Prof. Smith 的團隊目前偏好使用 PSMD (Peak width of skeletonized mean diffusivity)(Baykara et al., 2016), 這是一種根據 FSL-based 的全自動化 DTI 分析方法, 若數值愈大、代表白質完整性愈差。雖然也是輸入 DTI source image 即可跑出數據, 但也需要事後 QC, 這部分也是由 Cheryl McCreary 指導我學習。她本人也曾使用這方法發了一篇文章探討 CAA 病患 PSMD 經過長時間的追蹤變化(McCreary et al., 2020)。目前我也將自己手上有的 CADASIL 病人 DTI 影像拿去計算 PSMD, 發現它的確很能與臨床嚴重程度(尤其是認知功能)高度相關, 因此也將是以後研究的重點之一。

#### (四) 腦血管反應性

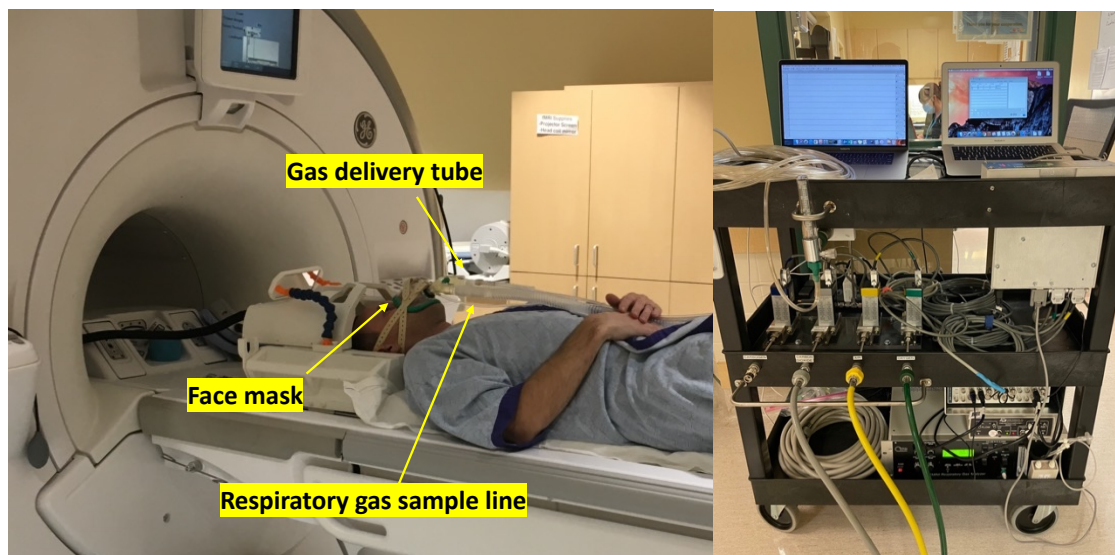
前述的幾種影像指標通常都在 CSVD 已有初期臨床症狀時可被偵測到, 但若要在臨床前期就發現問題則更困難。目前關於 CSVD 的致病機轉偏向是腦部小血管病變後導致神經與血管結合(neurovascular coupling)出了問題, 因此導致神經系統需要有能量供給時、血管卻無法適當反應而提供足夠的血流。而 Cerebrovascular reactivity (CVR)就可以反映出這個功能。CVR 表示的是在腦部組織接受一些刺激測試(challenge or maneuver)時, 腦血管擴張或收縮的能力。在遺傳性的 CAA 病患族群上就觀察到 CVR 常常是最早發生的變化, 緊接著才是白質完整性的改變、以



及白質病變(WMH)的出現。所以 CVR 可說是早期 CSVD 的重要生物標記。

在臨床實務上記錄 CVR 的方法，通常是透過一些對受試者的外在刺激，同時進行 functional MRI 去記錄腦部 BOLD (blood-oxygen-level-dependent)訊號的變化。在刺激方法上，較為簡單的是讓受試者看一些圖片或用格狀視覺刺激，並且記錄視覺皮質的 BOLD 訊號變化。但這畢竟只能代表局部的腦部活性，若要記錄全腦的話，則比較常用到的方法則是 CO<sub>2</sub> hypercapnic challenge test，因為當人體內的二氧化碳濃度升高時，血液酸鹼度改變就會造成血管擴張，而這種反應全腦都會受到影響。雖然理論簡單，檢查做起來卻很複雜，因為需要請受試者閉氣、或者提供外加的 CO<sub>2</sub> 給受試者吸。Eric Smith 團隊曾採用過閉氣方法，但因為受試者配合度沒辦法到很好，因此後來就改用外加 CO<sub>2</sub> 方式。

在經過生理所博士 Andrew Beaudin 以及其他團隊的配合之下，終於設計出能在 MRI 檢查室裡進行的 gas tank 以及連結管路，再搭配設計好的程式、能配合 fMRI 影像序列的時間點控制開啟 5% CO<sub>2</sub> 讓病患戴著面罩吸入，同時以另一條管路紀錄病人呼出的氣體濃度 (如圖三)。如此一來，在給予 5% CO<sub>2</sub> 的前後能比較病人呼出的 CO<sub>2</sub> 差異，搭配 BOLD 訊號的前後差異，使用以下公式  $CVR = (\% \Delta BOLD) / (\Delta PETCO_2 \text{ mmHg})$ ，即可得出腦部的 CVR。同時再使用事後軟體處理，便可得到不同腦區例如灰質、白質、枕葉、海馬迴等區的 CVR。該團隊以 FAVR 收案到的 96 位受試者(26 位 CAA)進行基線的 CVR 測試已發表在 Neurology(Beaudin et al., 2022)，發現 CAA 比健康受試者或輕度認知功能失調者有較差的 CVR，且分佈在全腦都降低，同時 CVR 的活性也與認知功能有關。



圖三、在 MRI 室進行 Hypercapnic CVR test 的設備一覽

但過去並沒有關於 CAA 全腦 CVR 長期變化的研究，因此 Prof. Smith 團隊仍繼續收案，進行兩年左右的 CVR 追蹤，這也正好是我來進修時參與的部份。因此每當有合適的個案回來追蹤時，Andrew Beaudin 就會帶我一起去做。每個個案大概要先花 20 分鐘左右的前置作業，包括接好 gas tank 以及氣體供應裝置，將管線連接好，電腦作業程式設定，以及每次都需要根據當日的大氣壓力來作 gas sampling

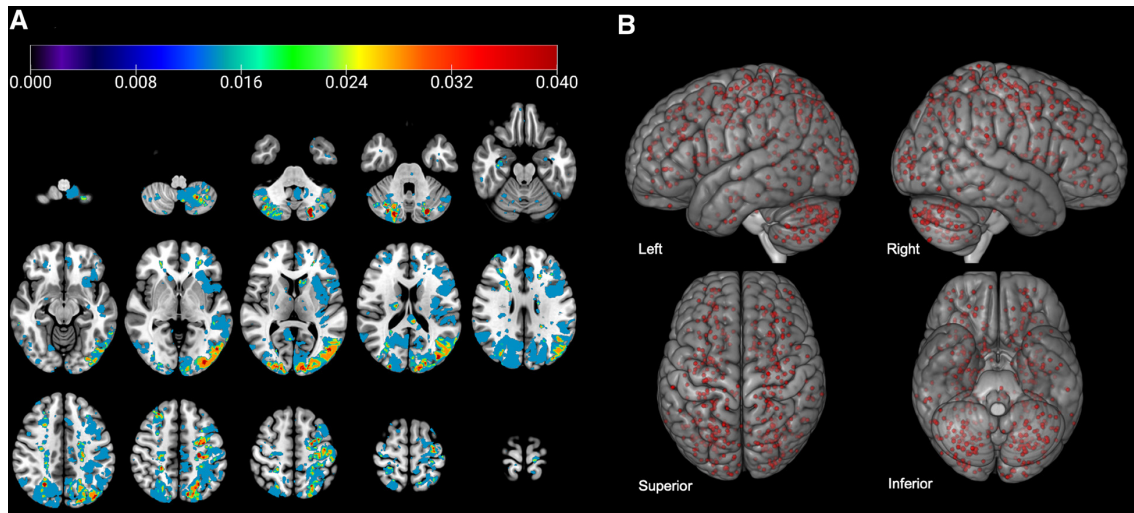
的校正，最後是趁病患在臺上做 MRI 時，把 gas sampling 及 gas supplying 的管線透過牆上的洞伸進去，並等著在做 fMRI 時電腦設定讓 5% CO<sub>2</sub> 在預定好的 2 分鐘內供應出來，整個作業就算大功告成。

但每個個案有時也會遇到突發狀況，例如病患無法配合戴面罩超過 10 分鐘，或者病患呼吸狀況不理想(過度換氣導致 CO<sub>2</sub> 太低)，另外更怕的是電腦程式突然沒辦法在指定時間啟動氣體供應、只得讓我們臨場馬上改成手動開關氣閥、如此會導致事後運算的不準確，等等諸多需考量的因素。此外在事後運算時，也需看影像品質是否良好、病患是否因為過度的頭部移動導致 BOLD 訊號偏移等。有時辛苦收集了一個個案，事後卻只能忍痛刪除，甚是可惜。不過至少我在那邊的時間，仍與 Andrew Beaudin 一起完成了近 25 個個案，並且也向他學習如何進行事後的資料整理及運算。初步資料發現 CAA 患者在兩年追蹤時，CVR 會比健康受試者有明顯下降，此結果也在 2022 International CAA Conference 發表口頭報告，目前相關文章仍在撰寫中。

## (五) 臨床試驗

最後要提及的是臨床試驗的學習。我自己並不專長於基礎實驗(wet lab)，但對於臨床試驗的參與和後續分析卻較有興趣。卡加利大學及 Prof. Smith 的團隊正好可以提供這樣的學習機會。一方面如前述提及，Prof. Smith 的實驗室一直以來是許多臨床試驗的 image core lab，因此試驗相關的影像資料都會儲存於此，可以做進一步的分析。其中一個我參與的計劃案就是 ACE trial 的影像次分析。

ACE (Aortic Surgery Cerebral Protection Evaluation) CardioLink-3 Trial 是一個由多倫多大學心血管外科主導的加拿大多中心臨床試驗，主要欲探討在進行非緊急的主動脈手術時，使用 innominate artery cannulation 灌流腦部是否會不劣於傳統的 axillary artery cannulation，收納了 102 個個案，所有病患皆有術前跟術後的 MRI，試驗終點為手術時間以及是否有「嚴重的缺血病灶」比率，結果發現兩組並無明顯差異(Peterson et al., 2022)。但主要分析時並沒有詳細探討術後新發生的缺血病灶(DWI lesion)的發生比率、位置、以及危險因子等。過往在其他心臟手術例如冠狀動脈繞道手術、瓣膜置換術、或經導管主動脈瓣膜置換術等都有相關報導，而這種非緊急的主動脈手術則尚無。因此經過與該團隊的討論後，Prof. Smith 就讓我來進行這試驗案的影像分析。我需要學習的包括，把臨床試驗的受試者資料、對照 Case report form 上的 coding，找到我要的數據再重新整理過，另外我需要去 Imaging reading room 把這些個案的 MRI DWI 調出來看，確認實際上的中風位置是否與當初試驗 coding 的相符合。在做了初步數據分析後，我們仍希望能用圖示化的方式，將所有受試者術後有腦缺血的位置，綜合放在一起作示意圖能一目了然，讓讀者有概念哪些地方最容易中風。為了完成這項任務，我又得請教 Andrew Beaudin 的幫忙，利用 FSL 把各個影像檔上的病灶位置 co-registration 在 brain template 上，最後就能得到一張漂亮的示意圖(如圖四)。這篇文章獲得 Stroke 雜誌接受刊登(C. H. Chen et al., 2023)，同步於美國心臟學會年會 AHA 2022 海報發表。



圖四、以 *brain template* 標示出所有受試者術後缺血中風位置與頻率

除了參與 core lab 相關的臨床試驗外，Prof. Smith 自己也有進行 investigator initiated clinical trial，目前正在進行的試驗案稱為 TRIC-VCI (Trial of remote ischemic preconditioning in vascular cognitive impairment)，這是一個加拿大多中心收案的第二期臨床試驗(Ganesh et al., 2020)，為了測試在有血管性認知功能退化的病患，進行遠端缺血適應(remote ischemic conditioning，簡稱 RIC)的可適用性。RIC 是一種非侵入性的神經保護方法，透過用血壓計幫周邊肢體加壓而製造短暫缺血狀態，而活化體內的體液媒介或神經媒介作用，讓重要器官(如腦部)能提升血流、抗氧化、抗發炎等反應，進而達到保護實際臨床缺血事件的功效(Hess et al., 2015)。在腦中風領域，有許多臨床試驗已證實在急性或慢性期使用 RIC，是可行的、且可能可以降低下次中風的發生(H. S. Chen et al., 2022; Hou et al., 2022)。此外，也有幾個中國研究顯示在 CSVD 的病患長期進行 RIC，可能也可以改善認知功能(Mi, Yu, Ji, Sun, & Qu, 2016; Wang et al., 2017)。

Prof. Smith 的團隊想要在加拿大收案，看看 RIC 對於可能因為 CSVD 造成 Vascular cognitive impairment (VCI)的病患的效果。此第二期試驗主要是在測試 RIC 的頻率，因此會隨機分配病患接受一天一次、或一天兩次的 RIC 治療。由於 RIC 需要每天實施，一次療程大約 40 分鐘，且可能造成受試者的不適，因此本試驗的終點是治療順從性。其次則看治療前後腦部 MRI 的白質病變體積、腦血流量等的改變，以及是否有新發生中風、認知功能的變化等。我本身也被委任做盲性評估員，去評受試者在接受治療前後的臨床神經功能。此外我也負責監督多中心收案後資料輸入的進度，可以透過一個試驗專屬的 data entry platform 去檢查每個個案是否有遺漏資料，並反饋給研究團隊。在這過程中，我也學習到了如何去設計 case report form、如何在收案對象上縱向追蹤、以及在不同團隊間橫向溝通。整體來說，此試驗案收案進度不快，因此處理起來壓力不大，但也希望能加速收案以便早日達到預定的收案數。與此同時，我也跟 Prof. Smith 以及另一位 PI Dr. Ganesh 常常開會，查找過去文獻，討論更大規模的三期試驗要用什麼當作試驗終點，以便能用最少的所需樣本數來看到治療效果，也希望將來在臺灣進行跨國的三期試驗。

### 三、心得與建議事項

本次進修主要得到的心得體驗有以下三項：

#### (一) 嚴謹的研究態度

雖然以往在臺灣也有做臨床研究，但在這邊體驗到的是針對研究方法學上每個細節都很嚴謹的作法。比如前述的 **Imaging core lab**，除了每個閱片者(神經放射科醫師或者神經科醫師)都該熟讀判讀標準之外，每個臨床研究的受試者都需要兩位醫師獨立判讀，若有問題則需要第三位資深醫師仲裁，即使是再細小的病灶，也可能花上好一段時間，確認它是 **infarct** 或 **WMH**、是 **hemorrhagic transformation type 1** 或 **type 2** 等。另外研究也很重視留下紀錄，雖然我們不是 **wet lab**，但也會要把跑 **FreeSurfer** 或 **FSL** 等的 **code** 紀錄下來，以及用表單方式列出每個個案的處理流程，在每個 **code run** 過去的過程是否有誤、每個步驟得到的影像快速看過去是否可接受，如果該個案影像處理有問題的話也需紀錄無法得到的原因為何，最後整個研究案跑完(甚至投稿)之後，也得把整個 **source image**、**raw data**、**data output** 等資料夾整理好，用個 **readme.text** 文件檔，將我們如何把這筆資料得到最終結果的過程，包括使用哪些程式、每個資料夾裡放了什麼，都寫出來，才能留給後續的研究者參考並重現結果。這些研究態度其實是基本的實驗室守則，但以往常常在臨床研究太過忙碌，無法作到這麼詳盡的紀錄，在此重新受到提醒。

此外退一步來說，剛來的時候、醫學院要求要在網線上職前訓練，類似臺大醫院的 **TMS** 系統上有每年必修時數。但臺灣的系統大多是點開預錄影片，不一定會完整看完，最後再作測驗或問卷通過即可。可是這邊大學設計的線上教育訓練卻是非常紮實要讀者看完，因為它要求你一定要點著那個網頁畫面、過一定的時間把上面的文字看完，才能按下一面，而且很多也是互動式教學，要你選擇、配對、回答是非等，才能繼續看下去。這樣一來，強迫讀者一定得在既定的 **20-30** 分鐘內上完課程，也保證至少會吸收進去一些欲傳達的知識。見微知著，在這點上就可感受到國外作學態度的認真。

再舉個例說，在撰寫並投稿論文方面，所有合著作者都會認真提供意見，不會只有資深作者幫忙修改而已，而且就算資深作者或教授們回覆意見之後，其他較為資淺的共同作者也還是會提供其他修改建議，並不會因為過度禮尚往來就不作聲了。在這點上真的是達到 **intellectual contribution**，而非僅僅掛名而已，也再度表現出他們嚴謹的研究態度。

#### (二) 團隊分工合作

說到團隊合作，我們以往常常都覺得西方很重視個人自由，比較不重視團隊合作。但來了這邊卻感受到剛相反：就是因為重視個人自由，所以每個人負責好自己該做的事，然後不會做的部份就跟其他人合作，不要求自己全部都會，但要尊重其他人、其他團隊的專業，這樣才能達到事半功倍的效果。比如 **Prof. Smith**

的團隊裡，有專門做行政的助理，有專門處理影像上傳的助理，有專門追蹤收案個案、邀請他們回來追蹤或做影像的助理，也有專門負責檢核外部配合臨床試驗事務的助理，在學術上，有專門負責生理訊號的 Post-doc、有專門負責影像處理的 Post-doc、也有合作寫研究計畫的 fellow，光是一 PI 就得養這麼多人。此外，身為大學醫院的醫師，他們在跟大學簽約時就可以白紙黑字地明確寫下，自己要花多少時間在臨床、多少時間在學術、教學，例如 Prof. Smith 能花在研究的時間可能就將近 70% 左右，相對的臨床負擔就少許多。

再退一步來說，Calgary Stroke Program 之所以有名，他們在急性中風領域上的血栓移除治療 (Endovascular therapy, EVT) 之所以會成功，就是因為整座城市 100 多萬人都只送到這家醫院，因此腹地夠大、能收集足夠的個案。而在專業招募上，也能網羅全市甚至附近的人才，就論醫師群來說，他們團隊有 16 位主治醫師輪班 on call，其中 9 位是教學型主治醫師，因此涵蓋領域從急性中風診斷、暫時性腦缺血、影像判讀、介入治療、認知功能、復健功能、平衡或眼動學、以至臨床試驗的設計等都有專人負責。每年也能從全加拿大、甚至全世界招到很優秀的 stroke fellow 來一起教學相長。不像臺灣都市區，兩三百萬人卻有好幾家醫學中心彼此競爭做 EVT，沒有達到良性的合作，反而變成資源的浪費。

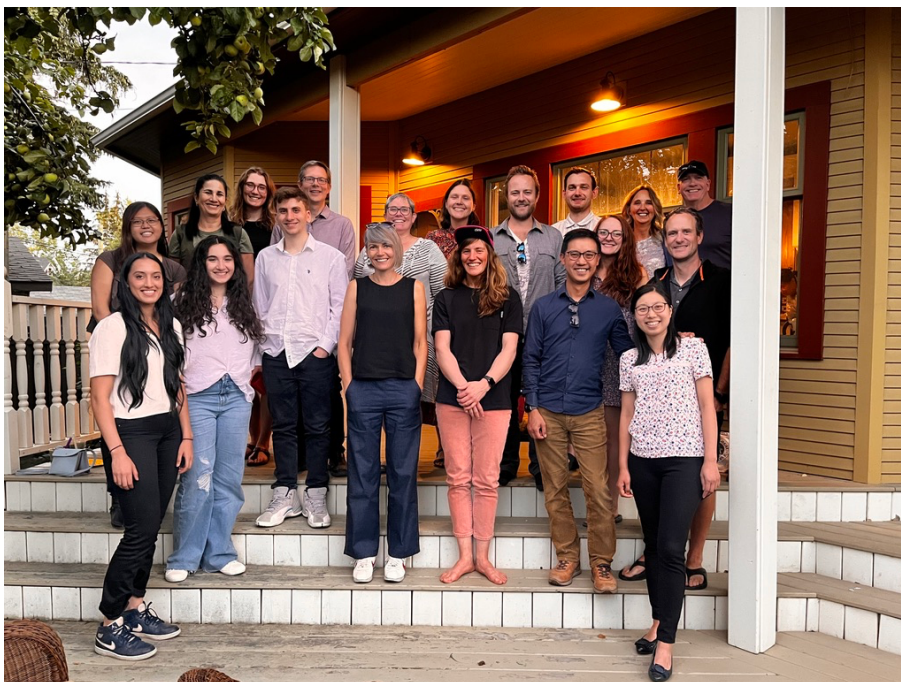
當然，退一萬步來說，這也跟國外在研究上的投注資源有很大相關。給的經費夠多，才能請得到足夠的人，團隊才能順利運作。在臺灣資源不足下，醫師科學家一人、助理一兩人、頂多加上一個 post-doc，就得三頭六臂地負責各種面向，從研究收案到 wet/dry lab 的實驗步驟、到寫計畫要錢，醫師本人還得包括繁重的臨床工作。而從醫院到醫學院卻都期待你有適當的產出與工作績效，也因此大家都覺得做得很累。若要提升整體研究產出，money talks 是不變的真理。與其期待一個萬中選一的神人獨領風騷，不如提供足夠的資源，讓大家都一起往上提升。

### (三) 工作與休閒的平衡

最後這點也是很深的體悟。這邊的研究者雖然有傑出的表現，但該有的私人、家庭生活也都一點不少，而且大家都很尊重彼此的小孩/家人。例如這邊的小學通常下午兩點半就下課、若是托兒所更常常只有半天(全天的更貴)、有些則是小孩有課後活動，因此就算工作到一半、在中午或下午說要去接小孩先離開，大家都完全尊重沒問題。當然這裡的上班時間也很彈性，再加上疫情影響許多人是 work from home，所以也不會被要求整天待在辦公室裡。許多人上午九點才來上班、下午三四點就互道 “have a nice evening/weekend!” 了。

也因為上班時間不會過長，也有很充足的下班後生活可以享受，在休閒活動上這兒一點也不無聊、甚至也都「玩」得很認真，夏天有各種水上活動(划船、立槳、獨木舟等)、游泳、腳踏車、飛盤、烤肉、公園野餐、健行、露營等，冬天雖然很冷，卻也可以溜冰、滑雪、冬季健行，或者室內運動也有很多類型。例如 Calgary Stroke Program 就在夏天辦過 BBQ、秋天辦過 hiking。Prof. Smith 也會定期在他家裡招開 potluck 或 BBQ party (如圖五)。

當然再度回過頭來說，能夠妥善保持工作與休閒平衡，也是有賴於團隊分工合作，自己做好該做的事，不要求加班加到天荒地老，但該負責的部份卻得認真嚴謹地完成。因此，這三項心得體驗還真的是環環相扣、缺一不可的。



圖五、在 Prof. Smith 家舉辦夏季 BBQ Party 後大合照

#### 四、結語

整體來說，這趟出國進修讓我獲益匪淺。首先，我對腦部 MRI 的判讀更有信心，也學到了 CSVD 的影像指標量化分析方法，更學到要用更嚴謹的態度來紀錄研究內容，同時也學習到執行 investigator-initiated clinical trial 應注意的地方。除此之外，我自己及家人更能在北國自然風景下，體驗截然不同的生活方式，除了能遊覽絕美的洛磯山脈及班夫國家公園以外，也在冬季嘗試到如何應對零下三十度的極寒氣候，更可在冰湖上溜冰、初嘗滑雪、看過極光等，更是畢生難忘。

#### 五、參考資料

- Baykara, E., Gesierich, B., Adam, R., Tuladhar, A. M., Biesbroek, J. M., Koek, H. L., . . . Duering, M. (2016). A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms. *Ann Neurol*, 80(4), 581-592. doi:10.1002/ana.24758
- Beaudin, A. E., McCreary, C. R., Mazerolle, E. L., Gee, M., Sharma, B., Subotic, A., . . . Smith, E. E. (2022). Cerebrovascular Reactivity Across the Entire Brain in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurology*, 98(17), e1716-e1728. doi:10.1212/wnl.0000000000200136

- Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., & Bousser, M. G. (2009). Cadasil. *Lancet Neurol*, *8*(7), 643-653. doi:10.1016/s1474-4422(09)70127-9
- Chen, C. H., Peterson, M. D., Mazer, C. D., Hibino, M., Beaudin, A. E., Chu, M. W. A., . . . Smith, E. E. (2023). Acute Infarcts on Brain MRI Following Aortic Arch Repair With Circulatory Arrest: Insights From the ACE CardioLink-3 Randomized Trial. *Stroke*, *54*(1), 67-77. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041612
- Chen, C. H., Tang, S. C., Cheng, Y. W., Tsai, H. H., Chi, N. F., Sung, P. S., . . . Jeng, J. S. (2019). Detrimental effects of intracerebral haemorrhage on patients with CADASIL harbouring NOTCH3 R544C mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *90*(7), 841-843. doi:10.1136/jnnp-2018-319268
- Chen, H. S., Cui, Y., Li, X. Q., Wang, X. H., Ma, Y. T., Zhao, Y., . . . Investigators, R. (2022). Effect of Remote Ischemic Conditioning vs Usual Care on Neurologic Function in Patients With Acute Moderate Ischemic Stroke: The RICAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *328*(7), 627-636. doi:10.1001/jama.2022.13123
- Ganesh, A., Barber, P., Black, S. E., Corbett, D., Field, T. S., Frayne, R., . . . Smith, E. E. (2020). Trial of remote ischaemic preconditioning in vascular cognitive impairment (TRIC-VCI): protocol. *BMJ Open*, *10*(10), e040466. doi:10.1136/bmjopen-2020-040466
- Hess, D. C., Blauenfeldt, R. A., Andersen, G., Hougaard, K. D., Hoda, M. N., Ding, Y., & Ji, X. (2015). Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*, *11*(12), 698-710. doi:10.1038/nrneurol.2015.223
- Hou, C., Lan, J., Lin, Y., Song, H., Wang, Y., Zhao, W., . . . investigators, R. (2022). Chronic remote ischaemic conditioning in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (the RICA trial): a multicentre, randomised, double-blind sham-controlled trial in China. *Lancet Neurol*, *21*(12), 1089-1098. doi:10.1016/S1474-4422(22)00335-0
- Liao, Y. C., Hsiao, C. T., Fuh, J. L., Chern, C. M., Lee, W. J., Guo, Y. C., . . . Lee, Y. C. (2015). Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: Distinct Genotypic and Phenotypic Profiles. *PLoS One*, *10*(8), e0136501. doi:10.1371/journal.pone.0136501
- Markus, H. S., van Der Flier, W. M., Smith, E. E., Bath, P., Biessels, G. J., Briceno, E., . . . Dichgans, M. (2022). Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease (FINESSE): A Review. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2262
- McCreary, C. R., Beaudin, A. E., Subotic, A., Zwiers, A. M., Alvarez, A., Charlton, A., . . . Smith, E. E. (2020). Cross-sectional and longitudinal differences in peak skeletonized white matter mean diffusivity in cerebral amyloid angiopathy. *Neuroimage Clin*, *27*, 102280. doi:10.1016/j.nicl.2020.102280

- Mi, T., Yu, F., Ji, X., Sun, Y., & Qu, D. (2016). The Interventional Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Cerebral Small Vessel Disease: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Eur Neurol*, 76(1-2), 28-34. doi:10.1159/000447536
- Peterson, M. D., Garg, V., Mazer, C. D., Chu, M. W. A., Bozinovski, J., Dagenais, F., . . . Group, A. C. E. C.-T. W. (2022). A randomized trial comparing axillary versus innominate artery cannulation for aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 164(5), 1426-1438 e1422. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.10.152
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., . . . Mühlau, M. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*, 59(4), 3774-3783. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.032
- Shoamanesh, A., Mundl, H., Smith, E. E., Masjuan, J., Milanov, I., Hirano, T., . . . Hart, R. G. (2022). Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*, 400(10357), 997-1007. doi:10.1016/s0140-6736(22)01588-4
- Subotic, A., McCreary, C. R., Saad, F., Nguyen, A., Alvarez-Veronesi, A., Zwiers, A. M., . . . Smith, E. E. (2021). Cortical Thickness and Its Association with Clinical Cognitive and Neuroimaging Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Alzheimers Dis*, 81(4), 1663-1671. doi:10.3233/jad-210138
- Tang, S. C., Chen, Y. R., Chi, N. F., Chen, C. H., Cheng, Y. W., Hsieh, F. I., . . . Jeng, J. S. (2019). Prevalence and clinical characteristics of stroke patients with p.R544C NOTCH3 mutation in Taiwan. *Ann Clin Transl Neurol*, 6(1), 121-128. doi:10.1002/acn3.690
- Wang, Y., Meng, R., Song, H., Liu, G., Hua, Y., Cui, D., . . . Ji, X. (2017). Remote Ischemic Conditioning May Improve Outcomes of Patients With Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*, 48(11), 3064-3072. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017691
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., . . . Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 12(8), 822-838. doi:10.1016/s1474-4422(13)70124-8