出國報告（出國類別：進修及研究）

# 建立台灣兒童腦炎精準醫療的實驗診斷及標靶免疫治療

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院小兒部

姓名職稱：陳俐文

派赴國家：西班牙

出國期間：2022 年 3 月 10 日至 2024 年 3 月 9 日

報告日期：2024 年 3 月 11 日

**摘要**

神經免疫學領域自從 2007 年抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA)受體抗體被 Josep Dalmau 教授發現以來，於近二十年陸續有針對神經表面受體的新抗體被報告，因此，以往歸類為不明原因的腦炎，得以獲得診斷分類並受益於免疫調節治療。神經免疫學的進步源自於實驗室診斷技術的進步，這兩年於西班牙巴塞隆納大學醫學院 Josep Dalmau 教授的實驗室進修，習得鼠腦免疫組織生化染色以及 live cell-based assay，得以檢驗針對神經細胞表面抗原的抗體，並獲 Josep Dalmau 教授支持於台灣成立神經免疫實驗室。每週固定臨床學習時段，大量接觸神經免疫疾病病患，訓練 autoimmune neurology 次專科。研究成績亦有以第一作者發表的正式論文：Antibody investigations in 2750 children with suspected autoimmune encephalitis （2023 年 11 月刊登於 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 雜誌）。

目次

封面_____1

摘要_____2

目次_____3

本文

目的_____4

過程_____6

心得_____13

建議事項_____15

## 目的

個人化醫療已是現今醫學各領域追求的目標。為了精準治療，正確診斷以及診斷背後所代表的致病機轉是精準醫療必要的基礎。神經免疫學領域自從 2007 年抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA)受體抗體被發現以來，於近二十年陸續有針對神經表面受體的新抗體被報告，因此，以往歸類為不明原因的腦炎，得以獲得診斷分類並受益於免疫調節治療。神經免疫學的進步源自於實驗室診斷技術的進步，得以在少量的腦脊髓液中辨認出對神經細胞表面受體或抗原極具特異性的自體抗體，同時，神經免疫學自實驗技術進步及疾病知識擴充之後，也成為一神經學領域新興的次專科。

神經免疫學的重大轉捩點是 2007 年，Josep Dalmau 教授任職於 University of Pennsylvania 時，在一群有卵巢畸胎瘤的病人中，發現部分病人合併精神神經症狀，其症狀非常類似，臨床上應可視為同一種症候群。這群病人的腦脊髓液得以在鼠腦組織切片呈現特定的染色，後續細胞實驗確認病人檢體中具有針對 NMDA 受體的抗體。抗 NMDA 受體抗體連結到 NMDA 受體之後，會導致 NMDA 受體從細胞表面被吞噬到細胞內，而導致 NMDA 受體路徑功能低下，其臨床症狀與其他 NMDA 受體功能異常之疾病（例如思覺失調症）類似，不同之處在於，抗 NMDA 受體腦炎，在免疫治療之下，若能不再持續產生抗體攻擊 NMDA 受體，則一段時間過後，NMDA 受體會重新回到細胞表面，而病人症狀亦會得到緩解，甚至有極大機會回復到生病前的狀態。抗 NMDA 受體抗體的發現，是近年最成功的轉譯醫學案例之一，將原本歸類為精神疾病症狀的病患，以進步的實驗診斷重新歸類為神經免疫疾病，並以免疫調節治療翻轉病患的人生。

不僅限於抗 NMDA 受體腦炎，同樣的疾病診斷模式，在近二十年陸陸續續發掘出數十種針對神經細胞的自體免疫抗體，大部分都是由 Josep Dalmau 教授實驗室發現、發表、並且技術轉移成現今市面上流通的商業可取得應用於臨床

診斷的神經免疫抗體檢驗。然而，市面上可得之檢驗，僅限於少數抗體，而且是使用經固定的細胞，最適合維持神經細胞表面受體立體結構以供抗體辨認的活細胞檢驗，市面上並不可得。另外，Josep Dalmau 教授實驗室使用的鼠腦組織切片的免疫生化染色，係經由實驗團隊優化始能成功用於偵測抗體，市面上不可得，所以最好的方法是經由 Josep Dalmau 教授實驗室訓練習得。Josep Dalmau 教授於 2011 年將實驗室遷移到西班牙巴塞隆納大學醫學院及附設醫院，該實驗室是現今世界上極少數針對神經表面抗原抗體的頂尖神經免疫實驗室，新興神經細胞表面抗體幾乎都是由此實驗室發現並發表。

以臨床應用而言，市面上可得之檢驗之缺點有：1) 僅限於少數抗體，2)使用固定細胞而非活細胞可能導致某些檢驗失準，3)細胞檢查雖有一定角色，但若有鼠腦切片免疫生化染色輔助，則可以排除細胞實驗的偽陽性，然而鼠腦切片免疫生化染色市面上不可得。以研究價值而言，若只使用市面上可得之檢驗，是無法發現新疾病或是在新興神經免疫疾病研究上佔得先機。因此，習得最標準及最原創的神經免疫抗體檢驗方式，得以確保臨床診斷的正確性及擴大概括的抗體範圍，也能在研究上與最進步的團隊合作接軌。

自 2011 年開始，國立成功大學附設醫院小兒部的抗 NMDA 受體腦炎病人，幾乎都由 Josep Dalmau 教授實驗室協助診斷，成大兒科亦參與 Josep Dalmau 教授後續研究收案。基於雙方已有一些臨床合作往來，本人於疫情前開始徵詢 Josep Dalmau 教授至其實驗室進修研究之可能性，與 Josep Dalmau 教授視訊面試近一小時之後得其同意，然因疫情爆發，最後於 2022 年三月，西班牙疫情趨緩之後，始得前往巴塞隆納大學醫學院及醫院進修。

此研究進修目的有三：1)習得實驗診斷技術以利在台灣建立腦炎診斷之精準醫療平台，2)由於神經免疫疾病發生率低、訓練不易，在專門的神經免疫部門得以接觸較多病人，學習臨床處置，3)進行神經免疫相關研究，與頂尖神經免疫實驗室合作，發表論文。

**過程**

**實驗技術：**

**鼠腦免疫生化染色**

最重要的步驟是製作完整、無裂痕、無皺摺的鼠腦白片。首先將以二氧化碳讓老鼠死亡之後，以剪刀剪下頭部，移除皮膚骨頭之後取出腦部，並以組織剪小心移除腦膜，將左右腦剪開分成兩半，稍加清洗過後，泡入 sucrose water 過兩天，直到腦組織沈下為止。

取出鼠腦，以 OCT 包埋之後，儘速低溫冷凍，直到 OCT 變白，切片時需確認全程低溫進行，每片鼠腦切片 7um，切片之後先在操作台上撐開鋪平再貼到玻片上，之後需要確認一下組織狀態，若是組織狀態不佳，直接丟棄整塊 block，取新的鼠腦重做，直到取到好的組織。

染色時先以 goat serum 稀釋檢體，白片需要以 PBS 以及 H2O2 去除 peroxidase 活性，加入檢體之後放在 moisture chamber 在攝氏 4 度冰箱過夜，之後染 secondary antibody，染 DAB，再染 Hematoxylin，經濃度漸增的酒精槽以及 Xylene 浸泡後，即可黏上蓋玻片固定。

**活細胞 cell-based assay（以 myeline oligodendrocyte glycoprotein antibody 為例）**

週五先進行 Poli-L-Losina 玻片處理（P60）

週一處理 HEK cell passage，並放到 P60 培養

週二檢查 P60 HEK cell 是否長好貼和，以 MOG DNA transfection 到 P60 HEK cell

週三檢驗病人檢體，將病人檢體稀釋滴在 parafilm 上，取出 P60 倒扣在檢體上作用半小時，以 PFA 及 PBS 洗過 P60，貼到 triton 五分鐘再洗掉，加入 secondary antibody 避光半小時，加入 DAPI 染色，放到螢光顯微鏡之下觀察

前置作業：花費 3-4 天製做 MOG DNA

**臨床實習：**

**成人神經免疫**

每週二下午四點固定於 Hospital Clínic 神經免疫部門進行臨床個案討論會議。前半會議由神經免疫部門的研究醫師及主治醫師輪流報告自己最新的研究進度，或是報告 case series 並回顧文獻。後半會議討論特殊病例，主要是針對困難個案建議診斷及治療方式。困難案例並不限於 Hospital Clínic，西班牙其他醫院需要會診的個案亦會經視訊會議提出討論，也常有中南美洲的醫師透過視訊會議會診。臨床會議是以西班牙語或加泰隆尼亞語進行，因此大部分參與的國家以西班牙語系國家為主。

每週四下午四點是 Hospital Clínic 醫院實驗室（並非教授個人實驗室）接受各醫院轉診檢體檢驗之後，鼠腦免疫生化切片染色的判讀，醫院中央實驗室係由兩位免疫學博士主持，會議以西班牙語進行。染色方式有兩種：第一種是針對神經細胞內抗原的染色，由 Professor Graus 示範判讀，第二種是針對神經細胞表面抗原的染色，由 Professor Dalmau 示範判讀，判讀之後通常會猜測可能的抗體，再由兩位免疫學博士揭曉經細胞實驗確認之抗體答案。基本上神經免疫部門的醫師都會參與，如果發現一些特殊的染色模式，會將檢體留下來轉移到教授的 research lab 進行找尋新抗體的研究，若是有鼠腦染色確定應該是某種抗體而商業用的細胞實驗做不出來，也會轉移到教授個人的 research lab 進行 in-house cell-based assay 確認，其中的差距就是商業用實驗需要找原因改善的地方。

教授並沒有固定門診，主要是以個人實驗室的研究工作為主，但是若有特殊病人住院，會帶我們一起去病房看會診。印象最深刻的病人是一位 16 歲發病的抗 NMDAR 受體腦炎的病人，原本由我一位實驗室的同事 Dr. Gemma Olive 在另一家醫院治療（Hospital Clínic 只有成人科，唯一有兒童病人的部門是精神科的兒童精神科，其他科別不收治 18 歲以下的病人），然而即使經過積極免疫治療以及手術移除卵巢畸胎瘤，病人在兩年之內病情起起伏伏，仍然存有明顯

症狀，在 18 時因年紀得以轉到 Hospital Clínic。由於各種免疫治療都沒效，病人抗體濃度一直很高，病人無法進食、長期臥床、併發症多，經驗上極大可能會死亡，最後決定在 Hospital Clínic 以骨髓細胞移植作為最後一線治療希望。出乎意料的是，病人在骨髓移植之後明顯改善，移植後幾個月就可以坐高背輪椅，看起來是意識清醒的，雖然無法說話，但得以眼神以及部分手勢示意。以骨髓移植治療腦炎，大概只有非常有經驗及自信的團隊會提出，這樣頑固的案例非常少見，而以骨髓移植治療成功更是難得一見。

**兒童神經免疫**

每週二上午，實驗室中的兒童神經科醫師 Dr. Thaís Armangue 固定 Hospital Clínic 的兒童精神科看診，因為許多神經免疫病人是由精神症狀為一開始的表現，因次會診兒童神經科的機會很高。再者，因為 Hospital Clínic 醫院沒有其他兒科醫師，兒童神經科醫師也需要提供一些比較 general pediatrics 或是 general pediatric neurology 的意見。

每週四 Dr. Thaís Armangue 在全西班牙唯二的兒童醫院之一，Sant Joan de Déu Hospital，有兒童神經免疫特別門診，Sant Joan de Déu Hospital 也與巴塞隆納大學有關，但是兒童醫院的營運上還有其他慈善或宗教事業的資助。Josep Dalmau 實驗室中的兒童神經科醫師只有我、Dr. Gemma Olive、跟 Dr. Thaís Armangue，因此週四的門診，我跟 Dr. Gemma Olive 都會去 Dr. Thaís Armangue 的門診幫忙，基本上是三個人一起看，常常需要分工合作，從九點開始，把全部病人看完（大約到三點）才會休息。Josep Dalmau 實驗室的兒科病人幾乎都是在這個門診收案，因為兒童神經免疫專家非常少，西班牙的困難或特殊個案都會轉診來這裡尋求第二意見，而且國際醫療也是這間醫院的服務項目之一，之前就曾遇到來自俄羅斯的視訊會診。門診病人種類最大宗是兒童多發性硬化症，因此有許多多發性硬化症新藥的 Clinical trial 會在這裡收案，另外就是 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)以及 myeline oligodendrocyte glycopretoen associated disease (MOGAD)。抗 NMDAR 受體腦炎相較於 demyelinating disease 較為少見，但是也有不少病人，也可以看到其

他如 opsoclonus-myoclonus syndrome，或是其他抗體導致的腦炎（如 GAD antibody, $GABA_AR$ antibody 等等）。西班牙醫院的設置有一個特殊之處，就是日間病房，許多需要打針治療的病人，掛號名單會顯示出來，但是病人不會來門診，而是直接到日間病房開始治療，由醫師去日間病房看病人，當作一次門診。Clinical trial center 跟日間病房一起，Clinical trial 收案的病人會在這裡接受治療及抽血，表單會由研究護士匯整，醫師來看病人的時候一起填寫，最常做的檢查就是為多發性硬化症病人評估 EDSS 跟 SDMT。週四當天也是各次專科照會神經免疫的日子，因為我們平常都在 Hospital Clínic，只有週四在兒童醫院。若有住院病人會診，在門診結束之後會去病房看會診，會診率最高的是兒童癲癇科，通常是為了 Rasmussen encephalitis。病患一旦滿 18 歲，就會被我們轉介到 Hospital Clínic 給成人神經免疫的同事，因此長期追蹤的預後還是掌握在巴塞隆納大學的神經免疫團隊手中，適合做兒童到成人的 longitudinal 收案研究，而且我們也常去 Hospital Clínic 的日間病房看看從兒童醫院轉來的病人，主要是讓病人安心，讓他們知道在兒童醫院跟成人醫院基本上都是同一個團隊在照顧。門診最有趣的是各種神經免疫的罕見疾病及疑難雜症會混雜在一些看似常見的病（例如多發性硬化症）之中，要把他們區分出來其實非常不容易，所幸兩年的進修時間足夠長，得以看到一些病人在診斷跟治療上面的轉折，收穫非常豐富。

研究合作：

**2750 位兒童自體免疫腦炎的抗體研究（Li-Wen Chen, Mar Guasp, Gemma Olivé-Cirera, Eugenia Martínez-Hernandez, Raquel Ruiz-García, Laura Naranjo, Albert Saiz, Thaís Armangue, Josep Dalmau. Antibody investigations in 2750 children with suspected autoimmune encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023;11(1):e200182.）**

檢驗針對神經細胞的自體免疫抗體是診斷自體免疫腦炎最重要的步驟。隨著越來越多針對神經細胞的自體免疫抗體被發現，許多抗體檢驗組合試劑上市，但其應用在兒童自體免疫腦炎的資料仍然非常缺乏。即便有少數研究發表

兒童免疫腦炎的幾個特定神經抗體頻率，目前仍未有研究以一個完整架構系統性檢驗兒童免疫腦炎的神經抗體。知曉兒童免疫腦炎的神經抗體發現頻率非常重要，因為可以避免許多不必要的檢查，並且減少偽陽性導致的誤診。本研究報告神經抗體在 2750 位兒童自體免疫腦炎的檢驗結果。

本研究納入小於十八歲、懷疑自體免疫腦炎、檢體於 2011 年一月到 2022 年四月於本實驗室受檢的兒童。本研究排除急性瀰漫性腦脊髓炎以及視神經脊髓炎的病人。血清及腦脊髓液檢體先使用鼠腦免疫組織生化切片檢驗，陽性者近一步以 cell-based assay 或是 immunoblot 確認抗體，若這兩者呈現陰性，則進行活神經細胞免疫螢光染色以確認抗原位置是否在神經細胞表面。有三個抗體並不能被鼠腦組織染色呈現，分別是 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), glycine receptor (GlyR), 以及 dopamine 2 receptor (D2R) 抗體，若臨床症狀懷疑，病患檢體逕行做 cell-based assay。自 2014 年起，本實驗室針對兒童免疫腦炎病人，全面檢查 MOG 及 GlyR 抗體。

2750 位病人的年紀中位數 9 歲，52%是女性。2161 (79%)為病人有成對的血清及腦脊髓液檢體，317 (11%)僅有腦脊髓液檢體，而 272 (10%)僅有血清檢體。

在 2750 位病人之中， 542 (20%)位病人鼠腦組之染色呈現陽性：497 (92%)呈現 neuropil pattern 代表抗體針對神經細胞表面抗原，20 (4%) 呈現細胞內抗原染色，25 (4%) 呈現其他染色模式。497 位 neuropil immunostaining 的病人，457 (92%) 經由細胞實驗確認抗體種類，另外 40 位陰性者，11 位活神經細胞免疫螢光染色顯示抗原位置是否在神經細胞表面，另外 29 位的抗原應是在細胞膜內。20 位呈現細胞內染色模式者，7 位病人係有目前報告已知抗體 (Hu, Ma2, Yo, Kelch-like protein 11 [KLHL11])，13 位病人的抗體目前文獻仍未被報告過。25 位呈現其他染色模式者，全部都有發現已知抗體（MOG, glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65), aquaporin 4 (AQP4), 以及 glial fibrillary acidic protein (GFAP)）。

19 位病人的抗體並無法用鼠腦組織實驗偵測，包含一部份 MOG 抗體的病人，GlyR，以及 D2R，這下病人是以直接進行細胞實驗確定診斷：15 位 MOG 抗體（894 位病人接受檢驗）, 3 位 GlyR 抗體（731 位病人接受檢驗），以及 1 位 D2R 抗體（148 位病人接受檢驗）。

N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗體在 439（76%）位病人發現，MOG 在 31（5%）位病人發現，兩個抗體合計佔所有陽性抗體個案的 81%。排除 53 (9%)位病人其抗體仍未被文獻報告（未知抗體），剩餘的 10%抗體主要由 γ-aminobutyric acid A receptor (GABAAR), GAD65, AQP4, GlyR, Hu, 及 metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)組成。

本研究之中，五分之一懷疑自體免疫腦炎的兒童病人的血清或腦脊髓液檢體呈現鼠腦免疫組織生化染色陽性，其中超過九成是針對神經細胞表面抗原。最常見的兩個抗體是 NMDAR (76%) 跟 MOG (5%)抗體，接下來依序為 GAD65 (2%)，$GABA_AR$ (2%)，以及其他針對神經細胞表面或是細胞內抗原的抗體 (全部合計佔 6%)。

本研究的特色在於診斷流程同時考量臨床表現以及全面以鼠腦組織切片測試（除了 D2R、GlyR，以及部份 MOG 抗體）。因此，除了上述抗體之外，本研究得以提供大部分抗體的發現率。

在兒童，MOG 抗體常與去髓鞘疾病相關，例如急性瀰漫性腦脊髓炎，然而本研究已排除該類病人。然而，即便排除這些病人，MOG 抗體發現率仍僅次於 NMDAR 抗體。本研究中的 MOG 抗體陽性病人大多是以腦部皮質腦炎表現，因此，臨床醫師需要對這樣的 MOG 表現型特別留意，以作出正確診斷。

除了 NMDAR 跟 MOG 抗體之外，其他抗體在兒童都很少見，僅佔所有陽性病人的 10%，也只佔整個 cohort 病人的 2%。本研究中發現 8 位 $GABA_AR$ 抗體腦炎，其中 2 位係以小腦症狀表現，這樣的表現型在成人非常少見，應是屬於兒童 $GABA_AR$ 抗體腦炎的特殊表現。

在針對細胞內抗原的抗體之中，最常見的是 GAD65（通常與腫瘤無關），以及 Hu 抗體（3 位神經母細胞瘤合併 opsoclonus-myoclonus-ataxia ，1 位腦幹腦炎但未合併腫瘤）。考量神經母細胞瘤合併 opsoclonus-myoclonus-ataxia 的情況之下，Hu 抗體代表的是抗腫瘤反應而非神經症狀特異性，整個研究之中只有 4 個病人（Hu, Yo, Ma2, and KLHL11 個一位）得以受益於市面上常用的 onconeural antibodies 檢驗，也僅佔整個 cohort 2750 位病人的 0.1%。這樣的研究結果顯示，濫用 onconeural antibodies 檢驗在兒童自體免疫腦炎病人是不必要且不建議的。

本研究亦發現 53 (9%) 位病人雖有抗體，但這些抗體並非目前文獻及研究已知的抗體，這些病人及檢體亟待後續研究釐清新的臨床徵狀及免疫學特徵。

本研究的限制在於，2014 年之前的檢體並未全面檢測 MOG 及 GlyR 抗體，因此有些病人可能被遺漏。D2R 抗體也可能有類似問題，但本研究經驗顯示，D2R 抗體相關腦炎其實非常罕見。相反的，我們發現特別多的 $GABA_AR$ 抗體腦炎，也許是因為市面上尚未有檢測方法，而本實驗室能夠偵測該抗體，而導致的 referral bias。

這些研究限制並未影響本研究的影響力。本研究顯示出，目前在兒童自體免疫腦炎能夠應用的檢驗方法尚有不足。首先，病人應依臨床表現檢測 NMDAR 及 MOG 抗體（佔 81%），接著是 GAD65 及 $GABA_AR$ 抗體（少見，佔 4%）。成人腦炎常用的抗體檢測組合並不適用於兒童，會導致偽陽性率以及結果誤判。因次，考慮兒童免疫腦炎的抗體種類與成人免疫腦炎抗體相去甚遠，在兒童病患身上使用為成人設計的神經免疫檢驗，將放大錯誤診斷的機會。因為除 NMDAR 及 MOG 抗體之外，大部分抗體在兒童免疫腦炎都是很少見的，若發現罕見抗體，在進階升高免疫治療之前，應尋求第二個實驗室診斷方法學，以確立該罕見抗體與神經症狀的關聯性。在兒童免疫腦炎，許多抗體大量檢驗方法並不適用。

## 心得

### 實驗部分

在 Josep Dalmau 教授神經免疫實驗室進修的這兩年，首先看到教授對於最正規的實驗室檢驗方法的堅持。檢體部分，神經細胞表面抗原必須以腦脊髓液檢測為主，許多病人血清陰性但是腦脊髓液陽性。再者，永遠以鼠腦染色作為檢查第一關。當然鼠腦組織的成功做法是經由教授不斷優化實驗流程以達到最適合染色診斷的狀態，市面上並不可得，也只有 research lab 能為研究理想跟科學性，負擔如此精細龐大的工作（實驗室有一位技術員專門進行鼠腦切片染色實驗、另有一為技術員專們做 live cell-based assay）。市面上有許多 autoantibody panel，很多醫師臨床上稍有懷疑，即便並不符合 autoimmune encephalitis 臨床診斷準則，仍廣泛使用檢測，然而偽陽性率會導致 overdiagnosis，這時有第二種方法確認抗體真正存在就非常重要，例如 Josep Dalmau 實驗室以鼠腦做第一關，以 cell-based assay 作為第二關確認。

在這兩年期間，已經習得兩個實驗技術：鼠腦免疫組織生化染色、以及 live cell-based assay。Liver cell-based assay 前置作業到真正能進行病人檢體施測，必須在大約兩週的時間，每日進行不同實驗步驟，始能做到最後一步的應用。而鼠腦切片亦有許多等待的時間，大約也要足足一週才能用在病人檢體施測。Josep Dalmau 教授支持我在台灣建立上述技術的實驗，並允諾全力幫忙，但是以臨床醫師的工作量而言，台灣實驗室的人力需要額外安排聘用。

### 臨床部分

Autoimmune neurology clinical fellowship 幾乎很難找到好的訓練中心。首先，領域偏、專家少，因此適合的好老師便少。第二，疾病罕見、發生率低，但是一發生就很嚴重，幾乎一發病就落入神經重症領域範疇，必須在足夠大並且在該領域有良好聲譽及影響力的中心，才能集中病人，讓 fellow 醫師進行密集診斷及鑑別診斷的臨床訓練。很幸運在這兩年期間，每週到兒童醫院看病人，也在 Hospital Clínic 看部份病人，並有每週二固定臨床個案討論，得以看

到全西班牙甚至中南美洲西班牙語系世界的有趣病人，許多只在書或論文上看過的名稱，都能在這裡真正看到病人的臨床表現。但是缺點是，臨床工作都需要以西班牙語進行，必須學會以西班牙語跟病人溝通，以西班牙語進行神經學檢查，才能撐過臨床訓練。

研究部分

Josep Dalmau 教授對於發表論文的自我要求極高，只有最具原創性的研究能從這個實驗室發表出來。從研究計畫執行到論文撰寫，只要其中一個流程的品質達不到要求，研究就會被中斷，因此並不是每個 exploratory hypothesis 都能走到最後問世。在這兩年期間，很幸運地完成 2750 位兒童自體免疫腦炎病患的研究，並得到非常直接的結論：在兒童只要第一線檢驗 NMDAR 及 MOG 抗體，其餘抗體檢查都是不適合放在第一線，甚至應該轉介由較具經驗的神經免疫專門實驗室進行罕見抗體檢查，因為只有這樣才能以兩種以上的實驗方法確認診斷，避免單一檢查的在極低發生率的狀況下產生過高的偽陽性。

建議事項

1. 在台灣建立神經免疫實驗室是精準診斷、精準治療自體免疫腦炎病患的必要規劃。在 **Josep Dalmau** 教授的兩年訓練之下，我已有能力建立實驗室，並獲教授允諾全力支持協助。
2. **Autoimmune neurology** 因專家少、病人也少，所以臨床訓練資源不易取得，未來應整合 **Autoimmune neurology** 專家，共同規劃有志於 **autoimmune neurology** 領域的年輕醫師訓練。
3. 一個具領導地位的團隊，必定是注重品質的，就像 **Josep Dalmau** 實驗室，注意自身實驗流程品質，堅持遵守 **gold standard** 診斷流程。
4. 西班牙語系國家，相較於英語系國家，對台灣人而言較為陌生，但是若能稍加克服語言障礙，便會發現有許多優秀的教授、醫師，值得台灣醫師或研究人員跟隨學習。