

出國報告（出國類別：進修）

神經痛機制之研究與神經痛之治療

報告題目：感覺與運動之交互作用：以穿顱磁刺激術評估

Project Name: Sensory-motor interaction:

Assessed by transcranial magnetic stimulation

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院神經部

姓名職稱：趙啓超/主治醫師

派赴國家：美國/國家衛生研究院人類運動控制中心

出國期間：99 年 12 月 30 日至 101 年 06 月 20 日

報告日期：101 年 9 月 4 日

單位主管核章：



目次

摘要	p.3
本文	
目的	p.4
過程	p.6
心得	p.10
建議事項	p.12

摘要:

本次出國進修是前往美國國家衛生研究院人類運動控制實驗室跟隨 Mark Hallett 教授學習穿顱磁刺激術 (Transcranial magnetic stimulation, TMS) 作為關於感覺異常或神經痛的研究方法及治療方式。穿顱磁刺激術是一種非侵襲性的技術可以用來探討大腦的活性、大腦不同區域間的聯結、及建立大腦可塑性 (brain plasticity)。為了將穿顱磁刺激術應用於感覺異常或神經痛的研究上，因此我的研究題目是以穿顱磁刺激術探討感覺與運動區（頂葉後區與運動區）之交互作用。首先，我先探討頂葉後區不同位置與運動區的交互作用在正常人是否有不同。接著，我又探討頂葉後區與運動區腦皮質與腦皮質間配對關聯性刺激 (posterior parietal cortex-M1 corticocortical paired associative stimulation) 在正常人是否可以誘導初級運動皮層可塑性。我的研究結果顯示穿顱磁刺激術是一項的好的工具可以用來研究大腦感覺與運動區之交互作用。

本文

目的:

神經痛是神經部門診常見的病人，舉凡中風，多發性硬化症、神經病變，脊髓病變和複合局部性疼痛症候群(Complex regional pain syndrome)都是神經部常見神經痛病人的來源。在門診除了須長期追蹤他們神經系統的問題外，也需治療其神經痛的症狀。不過目前對於神經痛的評估工具仍然非常有限。對於神經痛的治療，往往也不甚理想。我們目前對於其病態感覺的形成、傳遞、及中樞神經的加工(processing) 及認知 (perception) 的機制，目前仍然不清楚。神經痛可能牽涉到許多不同層次的、複雜的病生理機轉分別發生在神經系統不同的位置，包括周邊感覺神經以及中樞的脊髓和腦部之病生理變化。但是目前並無任何客觀檢查可以決定各種神經痛的起源，究竟是在周邊神經或是中樞神經內，也沒有客觀的電生理評估可以用來確定療效。所以，神經部需要有人投入該領域的研究發展。而需發展的方向包括疼痛的電生理檢查及功能影像評估、疼痛的神經可塑性研究和神經痛的治療。神經部目前尚無人發展該領域。一切仍須努力。不過，環顧國內外，該領域仍正在發展。本部也應積極投入。

神經痛常伴隨與疼痛傳遞有關之小纖維感覺神經的破壞及中樞神經的病態變化，造成有些病人有神經病態疼痛症狀如疼痛、灼熱、凍冷或刺痛等等。因此周邊神經病變的病患是 探討神經病態疼痛之機制的適當對象。傳統的電生理檢查只對大直徑髓鞘神經傳導路徑有很好的診斷能力。因此無法用於神經痛之評估。開發新的臨床神經生理檢查是台大醫院邁向國際的重要途徑。有鑑於此，台大神經部於過去五年內，建構完成兩項於國際居於領先地位的臨床功能檢查：熱誘發電位 (contact heat evoked potential) 與熱誘發功能性磁共振造影。接觸性熱刺激儀器(Contact heat evoked potential stimulator)是一項新的技術可以提供迅速的溫度升降速度，達到瞬間刺激皮膚內溫覺或熱痛覺受器，卻不會傷害皮膚組織。藉由不同刺激溫度及不同的刺激位置，可以分別活化溫覺或是疼痛覺的神經。如果將之搭配多頻道腦波記錄(高時間解析度)及功能性磁共振造影(functional MRI, fMRI, 高空間解析度)，可以得到熱刺激感覺誘發電位及大腦之功能性影像，用來評估溫度疼痛感覺的傳導路徑及相關之腦區的變化。

神經痛常牽涉大腦包括運動區之重塑(neuroplasticity)及功能重(reorganization)。穿顱磁刺激是一項常用來探討中樞神經尤其是運動區之興奮性及腦內聯結的工具，藉由紀錄肌電圖靜止期(silent period)、短期潛伏性皮質內抑制作用(short

intracortical inhibition)及中樞運動傳遞時間(central motor conduction time),我們可以了解神經痛相關之大腦(尤其是運動區)的變化。因此結合熱刺激感覺誘發電位、功能性磁振造影及穿顱磁刺激檢查將提供一個新的、整合性的方法可以探討神經病變所致神經痛之功能及病生理變化。因此本次出國進修的目的是希望學習穿顱磁刺激術作為關於感覺異常或神經痛的研究方法及治療方式。

過程

1. 參訪單位及訪問過程

本次出國進修的目的是希望學習感覺異常或神經痛研究及治療。因此選擇學習穿顱磁刺激術作為關於感覺異常或神經痛的研究方法及治療方式。穿顱磁刺激術在過去被廣泛應用於運動功能及運動疾病的研究及治療上，美國國家衛生研究院由 Mark Hallett 教授所帶領及指導的人類運動控制實驗室在這方面擁有優秀的經驗與成果，因此選擇該處做為進修學習的地方。Mark Hallett 教授是著名的神經病學家和神經生理學家，是現任美國國家衛生院神經疾患和中風研究所醫學神經科和人類運動控制實驗室主任。曾任美國國家衛生院神經疾患和中風研究所所長，美國運動障礙病學會主席和美國神經病科學院副主席，獲得多項國際獎項殊榮，是開展肉毒素治療運動障礙病和穿顱磁刺激技術的專利發明人之一。他還是 World Neurology 雜誌主編、Brain 雜誌副主編及多個世界著名雜誌評審和名譽主編，發表國際論文超過 800 篇，在人類正常運動的控制和運動障礙的研究領域中做出過巨大的貢獻，在國際上享有很高的聲譽和影響力。此次，我有幸可以到 Mark Hallett 教授的實驗室學習穿顱磁刺激技術。因為我的目標是希望在往後可以將穿顱磁刺激技術應用在神經痛的研究上，因此 Mark Hallett 教授希望我嘗試利用穿顱磁刺激技術來探討感覺與運動（頂葉後區與運動區，posterior parietal cortex and motor cortex）之交互作用，以便之後能夠將研究成果應用於神經痛上。除了學習穿顱磁刺激技術外，我也與 Mark Hallett 教授建立了良好的往來關係，對我們之後在穿顱磁刺激技術發展臨床研究與治療上會有相當的助益。

2. 學習及研究之過程:

穿顱磁刺激術 (Transcranial magnetic stimulation, TMS) 是一種非侵襲性的技術可以用來探討大腦的活性、大腦不同區域間的聯結、及建立大腦可塑性 (brain plasticity)，它目前主要應用於運動系統及功能的研究。因為我在過去並無穿顱磁刺激術相關的經驗，因此一開始是先認識環境及同事，熟悉實驗室運作方式，之後藉由參與我們實驗室中其他同事已進行之研究，以了解各項儀器如穿顱磁刺激器、多頻道腦波，功能性影像之操作執行方式，並學習如何分析資料。在充分了解穿顱磁刺激術實驗的運作方式及具備獨立的操作能力後，便開始擬定屬於自己的相關研究計畫並送美國國家衛生院神經疾患和中風研究所之倫委會審核。通過之後便開始募集受試者進行研究。

3. 執行之研究計畫: (因屬專業領域)

題目是以穿顱磁刺激術探討感覺與運動 (頂頁後區與運動區, posterior parietal cortex and motor cortex)之交互作用。

受試者:

本實驗以 50 歲以下的健康志願者進行實驗。所有受試者的慣用手都是右手, 這是根據愛丁堡慣用手問卷決定的。所有參與者都沒有神經系統疾病和醫療的歷史、或服用藥物。如果穿顱磁刺激器在頂頁後區與運動區的兩個刺激線圈有顯著的重疊且會干擾的兩個線圈準確位置, 則受試者會被排除參加。這個研究是由國家神經疾病和中風研究所 (NINDS) 的機構審查委員會 (IRB) 的批准。所有受試者在實驗前會簽署知情同意書。整個實驗的進行過程都符合赫爾辛基宣言的準則。

記錄過程:

表面電極肌電活動的記錄是以一對銀 - 氯化銀表面電極從右側 first dorsal interosseous (FDI) 肌肉來記錄。電極阻抗保持在低於 $20k\Omega$ 的。使用的肌電圖機是美國的 Nicolet Viking, 使用的軟體是 Labview software (美國國家儀器公司, 美國德克薩斯州奧斯汀市)。數據存儲到計算機以便離線分析。

受試者坐在一張扶手椅上, 下巴有支撐, 手和手臂有支持的枕頭, 以幫助保持雙手的肌肉放鬆。穿顱磁刺激器是採用 Magstim 公司 (Whitland, Dyfed, 英國) 的 Magstim200 磁刺激器, 刺激線圈是 8 字型線圈 (70 mm 直徑)。記錄運動誘發電位時, 線圈被放置在頭皮切面垂直中央溝的方向, 大約前後軸線的 45 度角。最佳位置被定義為該點最小刺激能誘發右 FDI 肌肉的跳動。這一刺激點會被標示下來, 整個實驗過程中都以此為刺激點。對於每個問題, MEP 將被記錄下來, 運動誘發電位其振幅被定義為最大波峰 - 峰谷值。

頂頁後區不同位置與運動區的交互作用:

所有參與者均完成 6 段雙脈衝 TMS 實驗: 其中 3 段實驗運動區線圈被放置在左邊運動區, 而頂頁區頂內溝線圈被放置在左側頂頁區頂內溝前中後三個位置。其他 3 段實驗運動區線圈放置右側運動區, 而頂頁區頂內溝線圈被放置在右側頂頁區頂內溝前中後三個位置, 實驗中的順序是偽隨機的。

穿顱磁刺激器是採用 Magstim 公司 (Whitland, Dyfed, 英國) 的 Magstim200 磁刺激器, 刺激線圈是 8 字型線圈 (70 mm 直徑)。運動區線圈被放置在頭皮切面垂直中央溝的方向, 大約前後軸線的 45 度角。最佳位置被定義為該點最小刺激能誘發右側 FDI 肌肉的跳動。調理線圈則沿頂頁區頂內溝前中後三個不同的位置。神經導航 (Brainsight, Magstim 有限公司, Whitland Dyfed 英國) 用於調節線圈的精確定位。核磁共振影像 (MRI) 被具體用到每個參與者, 以確保線圈正確放置在頂頁區頂內溝的位置。調理線圈刺激強度為 90% 休息運動閾值, 而運動區線圈刺激的強度設置為在 first dorsal interosseous (FDI) 肌肉喚起運動誘發電位為 1 mV。刺激間時間間隔為: 2 毫秒, 4 毫秒, 6 毫秒, 8 毫秒。每段實驗共進行 60 個雙脈衝 TMS。

頂頁後區與運動區腦皮質與腦皮質間配對關聯性刺激

頂頁後區與運動區腦皮質與腦皮質間配對關聯性刺激包括同側半球的 180 配對 TMS, 每對刺激包含後頂葉皮層的一個 TMS 刺激及同側運動區的一個 TMS 刺激。後頂葉皮層的 TMS 刺激與同側運動區的 TMS 刺激之時間間隔為 8 毫秒。配對刺激間的時間間隔是 5 秒, 因此總共須 15 分鐘。穿顱磁刺激器是採用 Magstim 公司 (Whitland, Dyfed, 英國) 的 Magstim200 磁刺激器, 刺激線圈是 8 字型線圈 (70 mm 直徑)。後頂葉皮層線圈的位置被定義為相對於國際 10-20 EEG 系統的 P3 或 P4 的位置。後頂葉皮層線圈刺激強度為 90% 休息運動閾值, 而運動區線圈刺激的強度設置為在 first dorsal interosseous (FDI) 肌肉喚起運動誘發電位為 1 mV。TMS 在 PPC90% 的 RMT 和強度的 TMS 在 M1 的強度進行調整, 以喚起一個 MEP ~ 1 mV 的幅度。

Statistical analysis (因屬專業領域, 僅以英文表達)

All data were checked for normality distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. For the main experiment, first, a student's t-test for dependent samples was used to check for differences in RMT between both hemispheres, Second, to check that there was no difference in TS size alone a repeated measures ANOVA with TS a dependent variable and Site and Hemisphere as independent factors was performed. Finally, to test for the effects that the placement of the conditioning coil had on both hemispheres a 2x3x4 repeated ANOVA was calculated with the dependent factors Hemisphere

(left/right), Stimulation Site (anterior, central, posterior) and ISI (2, 4, 6, 8 ms). Post-hoc comparisons were done using the Fisher's Least Significant Differences (LSD) test. All statistical analyses were performed using Statistica 9.1 (Statsoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Due to the small number of participants in the sub-experiment, this data was not statistically analyzed and is purely descriptive.

心得

1. 參訪心得:

我所前往的美國國家衛生研究院人類運動控制實驗室是位於馬里蘭州貝什斯達 (Bethesda) 郡的主要院區。該實驗室位於其中的第 10 號建築物，該棟建築物是緊鄰臨床中心。因此提供了臨床與基礎神經學研究良好的結合。實驗室中有多位從事臨床神經生理研究的專任研究員或博士後研究員，分別在不同的領域具有專長，例如 穿顱磁刺激技術、功能性核磁共振攝影、磁波圖或腦波圖。另外也有神經科醫師負責收集及篩選合適的受試者或病人，整合臨床資料，並協助神經生理研究。在實驗室中，每個人各有專長，分工合作。每當有新的研究題目時，相關人員可以很快的被整合起來，團隊合作。不論是儀器上、實驗設計上、實驗執行或數據分析上出現問題時，每每可以很快找到可以幫忙的對象，以解決問題。另外，參與研究的神經科醫師，每週約只看轉診過來的 3 - 5 位病患，因此有充裕的時間可以從事臨床研究。如此高功能性，高工作專一性的整合性團隊，是值得我們效法的對象。

2. 研究心得:

首先，我先探討頂頁後區不同位置與運動區的交互作用在正常人是否有不同。越來越多的證據顯示頂頁區頂內溝 (Intraparietal sulcus, IPS) 的前部或後部與運動區之間的聯結在解剖和功能是存在差異的。在這項研究中，我們使用了雙線圈經顱磁刺激技術 (twin coil TMS) 在左腦及右腦沿著頂內溝的前部、中部、後部測試此 3 個點和同側初級運動區 (primary motor area, M1) 的相互作用。我們發現，在兩個大腦半球，頂頁區頂內溝前驅刺激可以抑制初級運動區；在左邊大腦半球，中央和後部頂頁區頂內溝刺激則會導致左側初級運動區的活性增強，但並非右大腦半球。另外，結果也顯示不同的受試者之間在最佳頂葉增強及和抑制位置有相當大的變異存在。所以，我們的研究說明不同頂頁區頂內溝的位置對於同側初級運動區有不同的影響，而且這種影響在左右大腦半球之間是不對稱的。關於找尋頂頁後區對於初級運動區最佳的影響位置。我們建議採用類似尋找初級運動區的“熱點”方式來測定是最有效的。

接著，我轉而探討頂頁後區與運動區腦皮質與腦皮質間配對關聯性刺激 (posterior parietal cortex-M1 corticocortical paired associative stimulation) 在正常人是否可以誘導初級運動皮層可塑性。我們的研究顯示以 0.2 Hz 給予 180 個配對

關聯性刺激後足以產生這樣的可塑性。這種可塑性的主要特點是（1）運動皮質興奮性的增強和改進的手部運動機能，（2）頂葉後區與運動區腦皮質之間的交互作用減弱。被誘導出的可塑性持續至少 120 分鐘，而且是可逆的。無論是在左，右大腦半球，都可誘發類似的可塑性。

建議事項

1. 成立穿顱磁刺激實驗室進行神經痛機制之研究與神經痛之治療:

神經痛之病生理變化，一直是臨床神經生理學中一個非常重要但仍亟待開發的領域。神經痛通常是由周邊神經或中樞神經的病變所引起的，包括周邊神經病變引起的疼痛、疱疹後神經疼痛，幻肢疼痛(phantom pain)、中風後神經痛等，造成病人的失能與生活品質降低。但是目前對於神經痛的評估工具及治療的效果仍然非常有限，特別是對於其病態感覺的形成、傳遞、及中樞神經的加工(processing)及認知(perception)的機制，仍然不清楚。神經痛牽涉到許多不同層次的、複雜的病生理機轉，分別發生在神經系統不同的位置，包括牽涉周邊小纖維感覺神經以及中樞的脊髓和腦部之病生理變化。

神經退化會造成大腦之可塑性變化，是最終導致病態神經痛 (neuropathic pain) 的最重要病生理機制 (pathophysiology)，開發新的臨床神經生理檢查是台大醫院邁向國際的重要途徑。穿顱磁刺激術是藉由非侵襲性的方式，將電流轉換為磁場，再運用磁場可穿透的特性，將磁場透過顱骨送入腦中，於是會在腦中相對位置因為磁場的變化而產生感應電流。而此感應電流會引起神經細胞的去極化 (depolarization)，而使得神經細胞的生物電氣受到影響。近幾年來，穿顱磁刺激術在神經生理學上被廣泛的運用。除了傳統的運動誘發電位，重覆性穿顱磁刺激術 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)的發展，使神經系統疾病的治療進入了一個新領域。rTMS 是全新的治療方式，利用電磁感應的原理，對腦部進行影響，乃是單純的電磁場刺激，並不需依靠任何藥物。而且此一方法，已被美國 FDA 証實其安全性。以 TMS 為主的治療，必然成為未來治療神經痛的主流。

2. 整合神經部、復健部、物理治療部、精神部及醫工專家共同參與穿顱磁刺激研究:

目前 TMS 主要應用在探討大腦可塑性、運動、認知及精神方面等問題。repetitive TMS 則被應用於在巴金森氏症(Parkinson's disease)、肌張力不全(Dystonia)、腦中風的復健、神經痛 (neuropathic pain)甚至精神疾病如憂鬱、焦慮、精神分裂等。為使穿顱磁刺激的研究可以發揮最大的效益，則必須結合神經、復健、物理治療及精神方面的專家共同參與。另外我們也需要醫工背景的專家提供關於儀器設定及電學方面的經驗。

3. 穿顱磁刺激的基礎研究:

穿顱磁刺激所活化的是大腦內一群神經元，也就是一活化一個神經網路，其中包括興奮性或抑制性突觸。另外穿顱磁刺激也會影響突觸的可塑性，或影響神經網路的振盪 (oscillation)。目前，對於穿顱磁刺激在人類大腦所造成影響的機制，所知非常有限，因此將穿顱磁刺激結合動物實驗，將是探討及瞭解穿顱磁刺激作用機制的好方法。