

出國報告(出國類別：進修)

失智症磁腦波分析報告

服務機關：台大醫院新竹分院

姓名職稱：蔡佩君主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：自102年7月26日至102年10月10日

報告日期：民國 102 年 12 月 10 日

摘要

失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患常同時合併有癲癇，但長時間此一議題在臨床上被忽略，此行參與教授 Keith Vessel 關於失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患腦部腦波變化分析以及臨床診斷跟治療。加州大學舊金山分校附設醫院的乃西岸三所擁有磁腦波儀實驗室(MEG)的機構之一，磁腦波儀是利用腦部電流傳導引起周遭磁場的變化此一現象了解腦內的變化，此次進修分為兩部分。一部分是磁腦波資料分析處理的學習，另一部分則是參與記憶與老化中心(Memory and Aging Center)運用核磁腦波儀得到的資料，對腦部連結及共振方式做進一步的研究。

目次

壹、目的.....1

貳、過程.....2

參、心得.....7

肆、建議事項.....8

附件

壹、目的

磁腦波跟傳統腦波相較之下，能更全面性得了解腦部神經元細胞訊息傳遞的連結方式，並具備更好的解析度，對於各種腦部疾病的研究有很大的幫助。此次在加州大學舊金山分校附設醫院神經科醫師的指導下，參與研究，了解癲癇在失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患發生的情況，因磁腦波跟傳統腦波相比，測量的範圍更深且得到的訊息更為精確，故應用磁腦波的資料分析在失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患研究上，透過這個過程，對於疾病的認知以及未來可能的研究方向有所收穫。

貳、過程

(一)出國期程

台大醫院新竹分院神經內科主治醫師蔡佩君醫師，扣除飛航的交通時間，於102年7月26日至10月10日這一個月的時間，至美國加州大學舊金山分校放射及生物醫學影像部門的核磁腦波實驗室出國進修，共同參與臨床記憶與老年中心(Memory and Aging Center)Keith Vossel教授所主持的研究小組，在指導下從事實驗室內研究部門的研究計畫—藉由失智症病患休息狀態腦波研究腦內連結及共振與語言行為之分析。

日期	行期內容
7/26	前往美國舊金山
7/27-10/8	參與實驗室臨床及研究
10/8	自美國舊金山回程
10/10	抵達臺灣

(二)實習單位介紹

加州大學舊金山分校醫學院是全美排名前五名的醫學院，其附設醫院內部臨床與研究均有出色的表現。尤其是醫院與研究中心比鄰而居，臨床資源跟研究員及教授可以互相配合。這次選擇此處作為進修之處，是因為加州大學舊金山分校附設醫院乃西岸三所擁有核磁腦波儀實驗室(MEG)的機構之一。核磁腦波實驗室內有一台核磁腦波儀，配備有傳統腦波、視聽及觸覺設備，另外還有語言相關研究的音訊設施，除此之外，為了安全起見，也設有氧氣等急救設施，提供癲癇病人連續發作時需求。人員配置包含兩位專門的技術員，執行核磁腦波實驗室的檢查。

實驗室內有九名生物核磁影像的教授，涉及臨床神經科學跟認知行為等相關領域，因本人希望能接觸關於失智症方面的治療，由部門

主任教授 Srikantan Nagarajan 介紹臨床醫師 Keith Vossel 助理教授的研究小組，他隸屬於記憶與老化中心(Memory and Aging Center)，主要從事退化性腦部疾病的相關研究。

(三)進修內容及成效

核磁腦波儀是藉由檢測腦部電流傳導引起周遭磁場的變化，來了解腦內的變化，而傳統的腦波檢查則是直接測量電流的傳導，但因頭骨及軟組織的隔絕，還有紀錄的方式，腦波的測量只限於頭部表層的狀況，核磁腦波儀則可以測量深層的腦部電波傳導，且可以測量到微小的變化，故測量的結果更為精確。

核磁腦波跟傳統腦波跟功能性磁振影像相比，最大的優點是即時性及直接性，它可以在事件發生的當下，直接測量腦部神經元細胞活動的情況，而不用間接藉由測量血流量推測腦部的活動。

失智症的病患罹患癲癇的機率上升，尤其是家族性失智症或是早發性失智。約有 10%到 22%的失智病患會發生非誘發發作的癲癇。合併失智症與癲癇的病患會出現明顯的認知功能缺損以及症狀的惡化，解剖的病理上亦出現嚴重的神經元損失，所以提早診斷出這些病患並給予癲癇藥物的治療是很重要的。

Dr. Vossel 的研究小組安排失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患接受 MEG 的檢查，收集到的核磁腦波資料會經過雜訊排除的處理，與傳統腦波共同傳到房間外側的電腦螢幕，房間內有錄影設備，外側的檢查員亦可通過螢幕成像觀察受試者的狀況，雙方透過麥克風溝通，檢查員告知受試者下一步指示，受試者可隨時藉由麥克風表示需要的幫助。

核磁及傳統腦波資料後會由電腦軟體進行初步的分析，找出可能的腦部放電(epileptic-form discharge)，資料轉交神經內科癲癇次專科的醫師進一步判讀，以確認癲癇的診斷，之後再與磁振影像進行結合，以確定不正常放電的結構性位置。

認知功能退化的時間出自詢問病患或家屬的資料，癲癇發作的時間亦由病患家屬提供，而診斷確定時間由病患症狀符合診斷條件的臨床診斷日，認知功能的評估為簡短智能測驗(Mini-Mental State Examination Scores)。

目前為止的結果顯示：懷疑有癲癇發作的失智症(AD)及輕度認知

功能障礙(MCI)的病患，腦部大約有 62%的出現癲癇放電的腦波變化；而完全沒有臨床懷疑的病患，則有 6%。這些沒有臨床癲癇症狀但有腦部放電(epileptic-form discharge)的病人的認知功能退化亦早於沒有腦部放電(epileptic-form discharge)的病患。

多數臨床癲癇發作都在認知功能退化的時間點附近，大約有 83%的病患抽筋發生的時間早於或同時於診斷失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的時間，約有 51%癲癇的診斷早於或同時於診斷失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的時間，若以首次發生抽筋的時間點，病患的 MMSE 分數多為輕度認知障礙。

多數抽筋發作的型態為局部性且與認知功能障礙相關，例如複雜性發作(complex partial seizure)。約有 47%的病患屬於複雜性發作，其中有些轉成兩側發作(bilateral convulsive seizure)，其餘約有 36%屬於大發作(generalized seizure)，其他均是局部小發作。可注意的是 55%的病患為非抽蓄性發作(nonconvulsive seizure)，包含舊事如新、似曾相識、感覺性症狀(金屬感味覺、燒焦味、胃部上升感、刺痛感 或胸部溫暖感)、精神性症狀(密集的恐懼)、言語或行為的停頓、失語症、失憶症。

多數的腦部放電(epileptic-form discharge)為單側顯著且最常見於顳葉、其次為額顳葉。即使是大發作的病患，77%的放電位置為局部。腦部放電(epileptic-form discharge)位置與臨床認知功能缺損相關，例如顳葉及額顳葉的病患均出現記憶退化的症狀，左額葉的病患一開始便出現失語症。

在治療方面，樂命達(Lamotrigine)的治療效果最佳，約有 53%不再發生癲癇，優閒(Levetiracetam)為 44%，癲能停(Phenytoin) 17%，帝拔癲(Valproic acid) 11%。

雖然癲癇可以視為因為失智末期引起的神經元喪失以及膠質細胞增生可造成癲癇，但癲癇的發生常在失智的早期，甚至在研究中發現教育水準較高的病患發生癲癇的機率上升，在加上對非抽蓄性發作的高忽略性，可以推測是因為教育水準高的病患比較能自行報告那些非典型的癲癇症狀，讓診斷率提高。而在病人群中，沒有臨床症狀報告，僅在腦波中找到腦部放電(epileptic-form discharge)，有些是因為長時間且多次的腦波紀錄才找到，而這並非是在一般無症狀的失智病患上我們會進行的檢查。

另一方面 Dr. Vossel 亦提出一個假設：是否可能在這些失智症的

病患腦部早期，有許多用傳統腦波難以偵測到的微小放電，日積月累與腦部退化的機轉互相加成，致使腦部功能的退化加速。

在動物研究上有證據顯示，人類澱粉樣蛋白轉基因 (hAPPtransgenic) 老鼠腦部跟失智症病患類似，也出現癲癇的腦部放電，出現的原因是 tau 蛋白的出現以及貝塔澱粉樣蛋白肽 (beta-amyloid peptides) 的增加，這些機轉跟一般癲癇發生的原因並不相同。

癲能停會加重這些老鼠發生癲癇及認知功能缺損，可能是因為它會加速電位控門的鈉離子通道缺損，而這一點在老鼠跟失智的病人腦部均有出現。相反的優閒可改善老鼠的認知功能及降低癲癇發作，低劑量的優閒可壓制海馬迴的過度興奮並改善輕度認知障礙病患跟海馬迴相關的認知功能障礙。雖然樂命達也會抑制鈉離子通道，但它更多抑制興奮神經元突觸的電位活化驅動釋放 glutamate。故目前較好的治療為優閒及樂命達。

因為磁腦波在定位上的優勢，Dr. Vossel 希望進一步分析磁腦波的資料，不僅有助於提早並提高找到這些初期微弱的腦部放電變化 (epileptic-form discharge)，亦有助於了解這些病患腦內神經元細胞鍵結共振的方式。神經整合的中心功能表現是各種頻率與型態的共振，這些共振的頻率與型態表現了神經元系統彼此與內部的運算所產生的合作互動與傳遞訊息。輕度認知功能障礙(MCI)的病患認知功能上出現輕微的缺損，常被視為腦內異常的神經元細胞連結共振，功能上連結缺損可於腦部不同區域間神經生理事件發生的統計依賴的降低上看出，因此我們可以利用磁腦波的資料提供了大腦皮質共振在時間向度上的關聯性、呼應性及相位同步性。功能神經影像研究在行為上的研究也同時受到許多研究方法的干擾，例如個體在執行行為時的配合度、無法配合執行行為的受試者被排除或是為了產生足可分析的訊號需要平均數個行為的資料。為避免上述可能造成的誤差。我們用休息狀態腦內神經元連結共振與失智症(AD)及輕度認知功能障礙(MCI)的病患病人平日的認知功能表現作比較，以了解這些因不正常神經元放電，是否已經產生異常的神經元連結迴路，因之造成認知行為的缺損。

磁腦波的來源資料分析使用反向問題分析，腦波的資料呈現電流的雙極，有許多來源的可能性均能造成相同的雙極。來源空間磁腦波 (Source-space MEG-I) 重組跟功能性連結公用軟體(Nutmeg

software) 套組運算，可以改善空間解析度及訊號監測，並克服 MEG 的缺點，例如訊號太小、雜訊比例、輻射狀跟切線的偶極瞬間。MEG 的傳感器(sensor) 資訊處理用保留面向的帶通(bandpass)過濾器跟與最少變異適應性空間過濾技術的空間來源重組。

參、心得

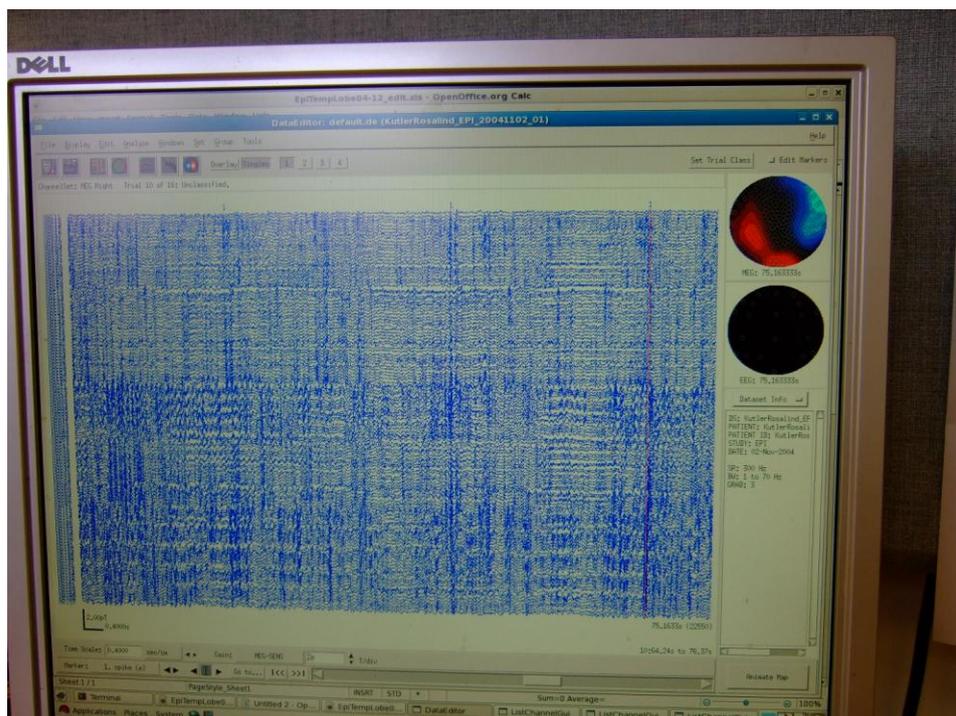
1. 失智症與癲癇的相關性：發生在失智症早期且可治療的腦部放電，在國內的臨床極其被忽略，主因失智症的病患常常無法清楚描述自身的症狀，癲癇症狀的資訊提供常常要倚靠照顧者。一方面家屬可能習慣於病患認知功能缺損的狀況，除非病患為典型癲癇大發作，常會誤認其癲癇發作為其失智症的症狀，特別是非抽搐性發作，例如發呆、前言不接後語，遺忘剛剛講過的話。另一方面因為國內國情，失智症病患多在家中由外籍看護照顧，病患的症狀或變化可能因為種種原因被疏忽。在這些情況之下，往往只注意到失智症的病情變化而忽略同時併發癲癇的可能性，這些病患在接受癲癇藥物之後，往往能夠更好的延緩其認知功能的退化。
2. 了解過度同步(hypersynchrony)在失智症惡化中可能扮演的角色，利用磁腦波的優勢，研究平常神經元細胞共振的頻率與型態，我們分析初期認知功能缺損病人休息狀態的磁腦波發現與臨床認知功能缺損的相關性，以初步的統計結果而言，可找出相關腦區與神經共振迴路與各項認知功能缺損的線性相關，但確定的結論則須待完整的病人族群資料分析後才可獲得。

肆、建議事項

1. 了解癲癇失智病患在診斷上容易被忽略，推廣神經科醫師對此類病患的警覺性及了解，對失智症或早期輕度認知缺損的病患進行腦波檢查，發現腦部放電的可能性，並了解對癲癇藥物的選擇亦有其特殊性，與一般癲癇治療不盡相同。
2. 加強對家屬及病患的衛教，而能在症狀發生時告知醫師，提早診斷的時間，早期用藥，有效延緩認知功能的惡化。
3. 未有臨床確定的癲癇發作，往往難以進行多次或長時間的腦波檢查，但這些病患往往沒有典型的臨床症狀，也非一般的短時間腦波可以偵測到。這些新的研究知識應廣為推展，以便在臨床上排檢查時，不會受到健保局的核刪
4. 因磁腦波儀的準確性，若能利用台大總院擁有的磁腦波儀，與其合作，加強臨床及研究上的應用，並與清大楊梵宇教授合作進行磁腦波的定位跟分析，能為臨床病患提供更高的腦部放電診斷率，同時亦可從事平常神經元細胞共振的頻率與型態研究。若評估有足夠之臨床或研究需求，亦可考慮在新竹分院自購。
5. 影像及資訊處理技術提升：未確定核磁腦波在解剖位置上的定位，磁振造影必須經過影像正常化的處理，且其資訊處理的結果，

亦可跟功能性磁振造影做比對，因此磁振造影的影像處理，以及腦波訊息的生物工程訊號處理，均需要專業工程師的合作。

附件



核磁腦波紀錄



病患正進行磁腦波檢查