

出國報告（出國類別：開會）

## 2023 葡萄牙第五屆腦刺激國際會議(The 5th International Brain Stimulation Conference)

服務機關：高雄榮民總醫院/精神部

姓名職稱：朱哲生主治醫師

派赴國家：葡萄牙

出國期間：2023/02/18-2023/02/24

報告日期：2023/03/10

## 摘要

近幾年腦刺激術在精神神經領域蓬勃發展，非侵入性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)尤其受到更多的矚目。台灣衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)於 2018 年通過重覆經顱磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)於難治型憂鬱症的治療(美國 FDA 則在 2008 年通過)，高雄榮民總醫院精神部於 2020 年九月已採用 rTMS 用於臨床服務，至今已超過一千人次服務量。

2023 年第五屆腦刺激國際會議在葡萄牙里斯本舉辦，筆者很高興有機會參加此會議，藉此提升筆者本職學能，期待可以學習新知，提升臨床能力及研究展望，給予患者更多幫助以及提升高雄榮民總醫院國際學術地位。

**關鍵字**（至少二組）。

非侵入性腦刺激術，重覆經顱磁刺激，高精準穿顱直流電刺激術，微電流刺激術

# 目次

一、目的 .....	4
二、過程 .....	4
三、心得及建議 .....	7
附錄 .....	8

## 一、目的

筆者目前服務單位為高雄榮民總醫院精神部，主要專業為失智症及老年精神疾病的診治，本院於2020年9月引進重覆經顱磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)用於難治型憂鬱症的治療(美國FDA已在2008年通過)，至今已經超過一千人次的服務量，目前rTMS治療參數大多依靠國際準則的方式進行，例如使用手動定位(以5-cm rule or BeamF3定位法)傳統高頻(10Hz, 4s on 26s off, for total 3000 pulses 或者是 Dash protocol)於左側腦背外側前額葉每天治療20-30次，此方法雖然可以廣泛使用於多數醫療單位(甚至是診所)，然而腦皮質實際上的興奮性卻是無法得知，因此國際上有許多可以增加精準度的治療，例如使用腦影像輔助定位法(neuro-navigation)或是即時性腦波檢測 TMS-EEG 來增加準確性，增加治療的反應率。另外，目前世界上有許多不同的非侵入性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)應用在許多的疾病，例如常見的高精準穿顱直流電刺激術(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)和微電流刺激術(cranial electrotherapy stimulation, CES)，以及更新型的穿顱超音波刺激術(transcranial ultrasound stimulation, TUS)或穿顱脈衝刺激術(transcranial pulse stimulation, TPS)，可見NIBS目前蓬勃發展的程度。

參加目前世界上最大的腦刺激國際會議可以了解最新的腦刺激相關趨勢，與國外學者面對面交流，分享自己的研究，進而促進未來可能的國際交流，因此筆者很榮幸能在疫情稍趨緩的當下，實際前往葡萄牙里斯本參加此盛會。

## 二、過程

2/17—2/18

2/17 晚上十點四十五分，從桃園機場搭乘阿聯酋航空至杜拜轉機，於當地時間 2/18 下午約十二點抵達葡萄牙里斯本

2/19

下午前往里斯本國際會議中心(Lisboa Congress Centre)Early Registration，隔天可以避開註冊人潮早點進入會場聽演講

2/20

首先由 Columbia University 的 Professor Harold A. Sackeim(同時也是 Brain stimulation 期刊的創始 Editor)介紹腦刺激近幾年的發展，以 2021 當一年為例就有超過 5500 篇的學術論文發表，也概論勾勒出接下來三天會議的樣態，主題涵括的範圍等等。今天有兩個主要的 plenary lecture，讓筆者印象最印象深刻的是 University College London 的 Professor John Rothwell，他的演講主題為” Past, present (and ?future) of TMS” ，在近上千學者的大講堂面前，開始就放上他跟長庚大學黃英儒教授的合影，緬懷黃教授的貢獻，雖然我並不認識黃教授，但深知黃教授在台灣腦刺激的先驅地位，也讓身為台灣人的我感到榮耀。Professor Rothwell 前段在講述 TMS 的歷史和原理(例如 single pulse TMS 不只產生 direct wave (called D wave，來自於 pyramidal cell axon 至 spinal 的神經) but also indirect wave (called I wave，來自 collateral nerve signal))，接著解釋 TMS 對於 Motor cortex 的影響(隨後目前 Brain Stimulation 的主編 Professor Mark S. George 把焦點轉移到了腦背側前額葉，開啟來 TMS 在憂鬱症的治療)，這部分 Prof. Rothwell 談了許多電生理學，聽起來有點吃力，然而從電生理學的角度看來，腦之前的溝通是非常複雜的，除了單一腦區之間無數 single neuron 之間的溝通(其中還夾雜著 excitatory and inhibitory neuron 的不同)，還有不同腦區之間相互的連結，另外刺激線圈(coil，目前大多使用八字線圈)的角度也能大大影響到刺激的強度。接下來介紹了 TMS 應用在許多疾病的治療，尤其是憂鬱症，然而由於憂鬱症治療腦區是在 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)，更無法預知我們刺激病人之後腦真實的反應(過去神經皮質興奮性的研究大多數來自於刺激 motor cortex, M1, 的結果)，最顯著的例子是 theta-burst stimulation (TBS)，隨時 TBS 刺激的時間越長，有可能原本期待的興奮皮質的效應反而會變成抑制性，這也可能造成了某些臨床研究在治療憂鬱症的結果不一致。目前有越來越多可以即時偵測的儀器出現，例如本次會議常被提到的 TMS-EEG system(在會場上也有多家廠商主打這一塊)，real time monitor 或許可以提供更準確的刺激和偵測皮質興奮性的程度(筆者在後面會提到)，然而最後 Professor Rothwell 也提到，近十年來 TMS 相關研究(包跨 neuron-avigation 的發展)似乎到了一個 plateau 程度，可以期待的是有更多 novel device 可能會出現，例如穿顱超音波刺激術(transcranial ultrasound stimulation, TUS)或穿顱脈衝刺激術(transcranial pulse stimulation, TPS)，以及更為優化的 TMS-EEG 優化 monitor system，都對於未來提供更大的可能性。

2/21

今天由 University of Milan 的 Professor Marcello Massimini 來演講 TMS-EEG，Prof. Massimini 團隊

是結合 TMS-EEG 的專家，TMS-EEG 是這幾年很熱門的主題，合併 TMS 和 EEG 更能有效的測量皮質興奮性(cortical excitability)以及皮質之間的連結性(connectivity)。TMS 治療的有效性與許多因素有關，例如施打位置，能量，以及探頭和刺激點的角度，這些並無法在 real time 得知神經之間真實的反應，因此 TMS-EEG 正好能提供即時的訊息來提供治療者更絕佳的準確度。然而 real time EEG 需要處理許多問題，例如 EEG 的測量需要解決施打 TMS(pulse artifact)，在 TMS 每個施打間距之間充電(recharge artifact)時候產生，在施打後的電容誤差(discharge artifact，來自 EEG 電極片和頭皮之間 Gel 接觸點的電位差)，以及施打過程對於周邊肌肉的直接刺激或刺激到支配小肌肉的神經的肌肉誤差(muscle artifact)，另外因為 EEG 是非常微弱的訊號，需要適當的放大器來增加訊號。Prof. Massimini 團隊致力發展於 TMS-EEG 軟體系統，解決優化上述的限制，雖然 TMS-EEG system 尚未被 FDA 所 approved，但在現階段，的確可以當作臨床研究準確性很好的橋接工具，筆者也有非侵入性腦刺激研究在進行，未來若能引進此系統，勢必可以優化整個研究的設計和療效。

今天在 poster session 的會場，筆者主動與慶應義塾大學 Prof. Yoshihiro Noda 自我介紹，Prof. Noda 在日本 TMS 研究中扮演領導腳色，發表許多高品質研究在國際期刊，Prof. Noda 教授近年重點研究之一是要建立一個全日本 TMS 的 database，期待納入多中心，不同醫院的臨床資料，利用大數據分析找尋相關精神疾病的機轉，預後因子，建立更具臨床療效的治療參數，當天 Prof. Noda 就立即寫 email 尋求合作的可能性，因筆者目前擔任臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會腦神經刺激小組執行秘書，當天也與李正達主任委員告知此訊息，回台後將會探討未來進一步合作的細節。

2/22

筆者本次 poster presentation 的主題為” The effect of cranial electrotherapy stimulation as adjunctive therapy on generalized anxiety disorder in elderly: an open-label, pilot study” ，主要探討利用微電流刺激術當作老年廣泛性焦慮症的合併治療，以期減少老年族群減少使用精神藥物，進而減少可能的藥物副作用，提高整體的治療療效。會場中，筆者與 Leah Townsend 博士(本研究使用 CES 的 Electromedical Products International 公司 Chief Science Officer)討論利用 CES 在老年族群的發展性，因為 CES 目前有許多研究發表，但尚無專門針對老年族群的研究，也因此本研究是

preliminary results，尚待更高品質的 RCT 來證實，然而 sham CES 必須要跟原廠討論研究細節，才能獲得 sham CES，因此期待這次的討論可以讓筆者順利進行下一階段 RCT 的研究。

2/23—2/24

2/23 下午一點三十五分，從里斯本機場搭乘阿聯酋航空至杜拜轉機，於 2/24 下午兩點四十五分抵達桃園國際機場。

### 三、心得及建議

1. 這次算是筆者第一次參加腦刺激大型國際會議，感謝輔導會及院方給予筆者機會出國增廣見聞，讓醫師除了臨床服務之外，有更多的機會在學術上精進。此次會議內容，基礎研究的發表占比不少，不過這部分需要有一定的神經生理學基礎才更能了解研究的精隨，也因此聽起來有點吃力；會議另一個強調的部分，乃是精準醫療，如何搭配其他工具(如神經定位系統或 EEG)個別化設計治療參數以達到最佳的療效，筆者目前 TMS 的臨床服務或研究(使用 TMS 來治療老年憂鬱症)的定位方式，仍然是沿用傳統的模式，使用 5.5cm rule or BeamF3 方式定位，雖然有些研究發現傳統定位和神經定位模式治療效果差異不大，但這部分仍未有定數，另外傳統定位方式只能定位 DLPFC，但目前有許多疾病例如失智症，失語症，腦中風後復健，耳鳴等等，腦區的選擇更需要精準(然而目前多依照國際標準 10-20 系統進行定位)，況且某些腦神經退化疾病的腦區(不管是解剖上或腦功能上)會隨著疾病狀態而改變，因此利用客觀儀器定位或即時看到腦皮質活性的方式會越來越重要，此次會議有多家廠商展示不同的神經定位和 EEG 系統，從簡易版到專業版都有，期待未來有機會可以依照預算購買相關的定位系統，讓整體服務品質大大提升。

2. 基礎電生理或動物研究可以探討腦刺激術的相關機轉，成果多可以刊登在不錯的期刊，然而因為筆者是待在醫院，故方向主要是針對臨床介入，目前筆者使用多種非侵入性腦刺激術(例如 TMS，直流電刺激，交流電刺激及微電流刺激術)來治療老年相關疾患(如失智症，老年憂鬱及老年焦慮症等)，期待臨床介入性研究可以提供更堅實的證據來支持基礎研究的理論，有鑑

於目前臨床單位要求精求細，未來期待院內可以成立腦刺激中心，提升整體服務量及研究水平，未來研究成果發表後，期待可以舉辦相關記者會，提升本院在此領域的先導地位，並提供相關患者更多治療選擇。

## 附錄



會議證



海報展示



第一天的 keynote speech，Prof. John Rothwell 在將近千人的大講堂裡面，緬懷台灣 TMS 先驅，林口長庚醫院黃英儒教授  
海報展示