

出國報告（出國類別：進修）

以多模態神經影像學技術 發展個人化的神經調節治療

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：林奕廷

派赴國家：加拿大

出國期間：112年9月1日至113年8月31日

報告日期：113年11月14日

摘要

此次進修地點為位於加拿大多倫多的新寧研究機構(Sunnybrook Research Institute)的多模態腦影像與模擬群(Multimodal Brain Imaging and Modeling Group)，實驗室主持人為林發暄教授(Prof. Fa-Hsuan Lin)。三個主要的進修目標為：進修經顱磁刺激術的原理及應用、學習整合不同的神經影像工具進行大腦功能的分析(multimodal neuroimaging)，以及認識其它的神經調節術方法(特別是聚焦超音波)。在為期一年的進修時間中，主要的研究工作為參與實驗室使用磁振造影掃描儀、經顱磁刺激設備、神經導航設備與機器手臂來進行「以功能性磁振造影導引的動作閾值判定」與「以磁振造影功能性聯結導引的大腦皮質磁刺激」。在資料處理的學習上，改善本人正在使用的腦電圖事件關係電位前處理流程，分析已收集的「以進修經顱磁刺激調節大腦失匹配負波」的研究資料，並整理好文稿進行期刊投稿。此行的另一個重點為參訪新寧研究機構知名的聚焦超音波臨床服務與研究，初步瞭解術式的進行、團隊成員的角色與分工，以及未來利用聚焦超音波治療精神疾病可能的挑戰。

目次

一、目的	第 1 頁
二、過程	第 2 頁
1. 進修機構介紹	第 2 頁
2. 文件準備與落地報到	第 3 頁
3. 實驗室進修：多模態神經影像學與經顱磁刺激	第 4 頁
(1) 功能性磁振造影指引的經顱磁刺激實驗	第 4 頁
(2) 以機器手臂控制磁刺激探頭空間位置	第 6 頁
(3) 優化腦電圖資料的前處理方法	第 6 頁
(4) 實驗室的其它學習	第 7 頁
4. 聚焦超音波	第 8 頁
5. 課外活動	第 9 頁
三、心得	第 10 頁
四、建議事項	第 11 頁
1. 完善的經顱磁刺激與神經影像設備	第 11 頁
2. 多模態神經造影技術	第 11 頁
3. 進行腦影像分析的伺服器	第 12 頁
4. 聚焦超音波	第 12 頁

一、目的

精神疾病是大腦的疾病。大腦功能複雜難解，而精神疾病的個體異質性又特別複雜，這些因素使得精神醫學的研究與治療充滿挑戰。非侵入式的神經影像技術已被廣泛應用於大腦功能的研究，單位已不再是個別腦區，而是數個腦區構成的迴路或是功能性連結。不同的神經影像技術如磁共振造影、腦電圖與腦磁圖，在時間解析度、空間解析度、訊號來源等各有不同，對同一受試者使用這些不同的神經影像技術（多模態神經影像學，multimodal neuroimaging），並以適當的方法分析，能提供更多的個人化的大腦功能資訊。這些資訊不但有助生物精神的研究，更能讓臨床醫師提供個別化的神經調節（neuromodulation）治療。

神經調節術是一種透過電場或磁場來刺激大腦的方法，傳統的電痙攣治療就是一種侵入式的神經調節方法。近年來精神藥物的發展漸趨緩慢，非侵入性的神經調節方法逐漸成為藥物外另一個重要的治療方法。近十年來最成功的例子就是經顱磁刺激（transcranial magnetic stimulation）治療，這種治療模式在國內取得難治型憂鬱症的治療適應症，在其它國家也被用來治療強迫症、創傷後壓力症候群、耳鳴、疼痛等。經顱磁刺激有許多可調整的參數，例如刺激強度、刺激頻率與脈衝序列，再加上結合神經導航裝置能精確地刺激不同腦區，使得經顱磁刺激治療的個人化治療模式成為可行。以高頻磁刺激刺激左側前額葉治療難治型憂鬱症，有 50%至 60%的病人對治療有反應（response），並且有約 30%病人達到疾病緩解（remission）。若根據病人個別的靜息態功能性連結（resting state functional connectivity）選擇刺激位置，則可能有更好的療效，這是以功能性神經影像學指引個別化神經調節治療的例子。

在台大醫院院方支持下，精神醫學部於民國 107 年新增能施行經顱磁刺激治療的高速磁波刺激器，本人於部內負責展開此設備的臨床服務及研究。迄今經顱磁刺激已成為重要的非藥物生物治療方法，本部也成立腦神經刺激中心，以提供更完善的神經調節治療。除了經顱磁刺激外，非侵入式的神經調節術還包括穿顱直流電刺激、穿顱交流電刺激、穿顱隨機雜訊刺激與聚焦超音波（focused ultrasound）等。近年臨床用途的聚焦超音波發展突飛猛進，聚焦超音波能將能量精準地聚集在定腦區（以毫米為單位），高頻率聚焦超音波（high-frequency focused ultrasound, HIFU）被用於神經破壞手術（neuroablation）以治療特定的神經精神疾病如原發性震顫和巴金森氏症，也在臨床試驗被用來打開特定腦區的血腦屏障讓藥物達到目標腦區。低能量的聚焦超音波則有神經調節的效果，除了機械波的效應之外，許多研究也在探討其神經生理機制與理想的參數。近年本院剛引進聚焦超音波設備，希望能拓展其於精神疾病治療上的應用。

基於上述背景及本人在精神醫學部內的任務，所提出的進修研究將有三個重要的任務：進修經顱磁刺激術的原理及應用、學習整合不同的神經影像工具進行大腦功能的分析(multimodal neuroimaging)，以及認識其它的神經調節術方法(特別是聚焦超音波)。本年度進修的地點為加拿大多倫多的新寧研究機構(Sunnybrook Research Institute, SRI)，在林發暄教授(Prof. Fa-Hsuan Lin)的實驗室學習多模態神經造影及經顱磁刺激方法，也同時觀摩新寧研究機構著名的以聚焦超音波治療神經精神疾病的模式。本人在此進修研究的內容已有一些基礎，包括設計與執

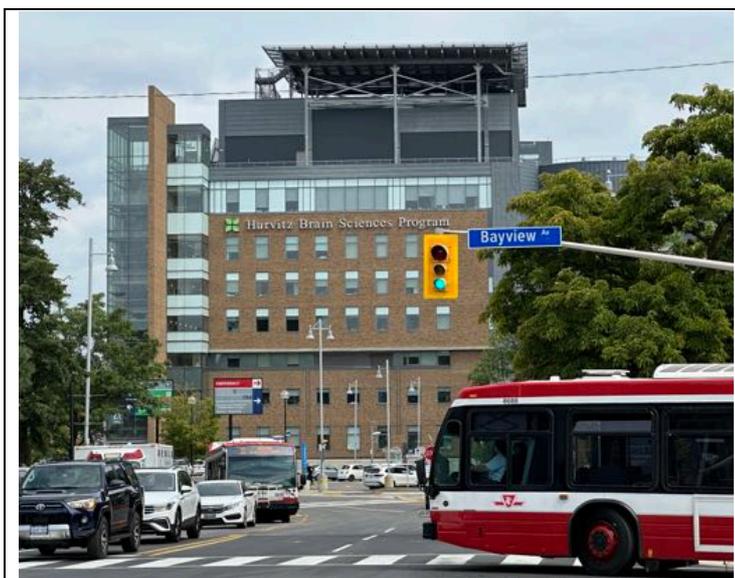
行神經影像學研究、初步分析靜息態磁振造影功能性聯結資料、結合神經導航施行經顱磁刺激治療的經驗等。本人過去的研究計畫有收集思覺失調症患者及健康受試者的腦電波事件關係電位、結構磁振造影、功能性磁振造影、靜息態功能性磁振造影，這次的進修研究除了能學習新的神經影像技術與分析方法，也能幫忙分析自己暨有的資料。

二、過程

1. 進修機構介紹

新寧研究機構位於加拿大安大略省多倫多市，是一個頗富盛名的研究與教學醫院，研究人員分布在多倫多的三個院區，包括新寧健康科學中心（Sunnybrook Health Sciences Centre，又稱 Sunnybrook Hospital）、Holland Centre 與 St. John's Rehab。新寧研究機構有超過三百位科學家與臨床科學家，近一千位研究工作人員，每年的研究經費超過一億加幣。每位科學家同時也任教於多倫多大學的 Temerty 醫學院（Temerty Faculty of Medicine, Toronto University）。新寧研究機構有十個主要的臨床研究領域，每個領域中都有來自三個科學平台（scientific programs）的科學家，這些科學平台為包括生命科學（biological sciences）、評估臨床科學（evaluative clinical sciences）與物理科學（physical sciences）。也就是每個研究領域中都有不同學門背景的科學家們一起合作。

本人這次進修前往新寧健康科學中心實驗室為林發暄教授主持的多模態腦影像與模擬群（Multimodal Brain Imaging and Modeling Group），這個研究室屬於十個主要臨床研究領域中的大腦科學研究領域（Hurvitz Brain Sciences Research Program）（圖一），而林發暄教授是這個研究領域在物理科學的資深科學家（senior scientist of physical sciences）。林發暄教授實驗室未直接提供臨床服務，研究取向為整合非侵入性腦神經影像與刺激方法，包括數學模擬、分析方法開發與硬體設計，使用的設備包括結構與功能性磁振造影（structural and functional magnetic resonance imaging）、腦電圖（electroencephalography）與經顱磁刺激（transcranial magnetic stimulation）。



圖一、Hurvitz Brain Sciences Research Program。由 Blythwood 路穿過 Bayview 大街即可進入新寧健康科學中心，首先印入眼簾的就是腦科學研究計畫。

大腦科學研究領域是新寧健康科學中心這幾年最受矚目的項目了。一個主要原因是世界領先的聚焦超音波（Focused Ultrasound）研究與臨床試驗，被聚焦超音波基金會（Focused Ultrasound Foundation）認證為全世界七個 Centre of Excellence 之

一。新寧健康科學中心的 Harquail 神經調節中心（Harquail Centre for Neuromodulation）進行經顱磁刺激、深腦刺激（deep brain stimulation）與聚焦超音波的治療與臨床試驗，主持人為神經外科醫師 Nir Lipsman。本人這次參與的林發暄教授實驗室未直接提供臨床服務，實驗室的研究取向為整合非侵入性腦神經影像與刺激方法，包括數學模擬、分析方法開發與硬體設計，使用的設備包括結構與功能性磁振造影（structural and functional magnetic resonance imaging）、腦電圖（electroencephalography）與經顱磁刺激（transcranial magnetic stimulation）。

2. 文件準備與落地報到

無論去哪一個國家進修，都有許多必要的資料提供與文件往返。我這次是以 visiting professor 的身份前往進修，在準備階段時對方的主要窗口為多倫多大學 Temerty 醫學院的醫學物理學系（Department of Medical Biophysics），剛到多倫多時也是得先前往位多市中心的醫學院所辦理報到，並確認健康保險事宜。不過由於前往的實驗室位於新寧健康科學中心，所以另一個重要的窗口為新寧研究機構的物理科學平台，即使我這一年原則上不進行臨床工作，仍然被要求提供若干疫苗接種證明與 N95 口罩密合度測試證明，並在到職前完成許多紮實的線上教育訓練課程，這個線上課程的完整度及測驗的難度都讓我印象深刻。最困難準備的就是 N95 口罩密合度測試了，在台北好不容易找到一家公司可以進行該測試並且開立證明。到了新寧健康科學中心後，才發現也可以在院內另外約測試時間，不過這是後話了。

由於是以一年訪問學者的身份進修，我必需申請工作簽證。在線上申請工作簽證時，加拿大政府的官方網站會很清楚的將各種情況作分類並提示需進行的程序，不過我的分類並不明確。與多倫多大學的對口單位幾次聯繫後，才清楚有三個必要程序需要在進入加拿大海關前先完成：第一是申請加拿大的電子旅遊許可（electronic travel authorization, eTA）；第二是由多倫多大學將 offer of employment 提交給加拿大移民難民與公民部（Immigration, Refugees and Citizenship Canada, IRCC），並取得 Offer of Employment ID Number；第三是我需要在台灣接受與 IRCC 簽約認證的醫師的健康檢查並取得體檢報告。最後的流程為持 eTA 入境加拿大，在過海關時表示入境原因並需要落地申請工作簽證，專門的海關官員核對身份、核對 Offer of Employment ID Number、檢視體檢報告、查驗多倫多大學的邀請信、台大醫院出具的進修許可文件、學位證明及個人履歷，並被收取加幣 230 元，就可以立即取得工作簽證了。當海關官員會詢問工作簽證效期到什麼時候比較好時，可以選在進修期間結束日的後一至兩周，這樣可以有較為彈性的時間以應變未來的不確定性。會在出國報告中交待這些細節是希望提供資訊給後人參考，工作簽證申請的不確定性是我在準備出國前最大的壓力來源，深怕在入境加拿大時才發現有文件缺失或是出現意料之外的狀況。

由於這次家人也隨行赴加拿大，所以我們在台灣就已經請房屋仲介代看線上平台我們中意的房子並完成租屋簽約。入境後第二天就與仲介見面取得屋子的鑰匙，接下來幾天的主要工作是認識環境、添購生活日用品、到市中心的多倫多大學與中城區的新寧健康科學中心完成報到、到安大略省服務處（Service Ontario）辦理安大略健康保險（Ontario Health Insurance Plan, OHIP）、到加拿大服務處取

得加拿大社會保險號碼 (Service Canada)、到銀行開戶辦理信用卡等等。到安大略省服務處與加拿大服務處辦事非常花時間，提早幾天到才有較充裕的時間處理這些事情。如果打算在多倫多買車代步，要儘早先到多倫多台灣辦事處將台灣駕照換成安大略省的駕照，因為換照程序需要二至四周的時間。

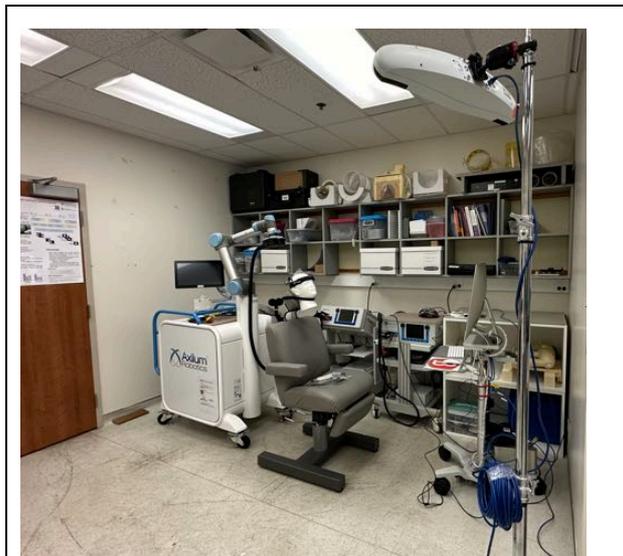
3. 實驗室進修：多模態神經影像學與經顱磁刺激

新寧健康與科學中心有好幾棟彼此相連的大樓，林發暄教授的實驗室位於新寧研究機構所處的 S 棟的地面層，該層有一台研究用的 3-tesla 磁振造影機，距實驗室不用一分鐘的路程，而且醫院的聚焦超音波治療也在這一間磁振造影室進行。S 棟六樓則為會議室和辦公區。我的辦公室則在醫院主建築 M 棟七樓，一個人在裡面可以專心進行資料分析 (圖二)。



圖二、M7 的 510 房間。

實驗室內的主要設備為：數台 MagVenture 經顱磁刺激設備，其中一台可在磁振造影機內使用進行磁刺激實驗；神經導航設備 (Brainsight Neuronavigation System)，可以根據受試者個人的磁振造影影像，指示經顱磁刺激探頭適當的空間擺放位置；磁振造影與經顱磁刺激相容的腦電波儀。我報到後沒多久，實驗室採購的機器手臂 (Axilum TMS Cobot) 也到貨了。這個手臂可以依據神經導航的訊息，自動的將經顱磁刺激探頭擺放到正確位置，而且根據受試者頭部的移動即時改變探頭位置。在硬體之外，新寧研究機構也有提供研究伺服器的使用權限，配合實驗室在伺服器大容量的雲端硬碟，我可以在伺服器上使用 Matlab 進行大量的資料分析。實驗室的其它成員也會使用院內一台 7-tesla 磁振造影機或動物用的磁振造影機進行實驗。



圖三、實驗室設備。

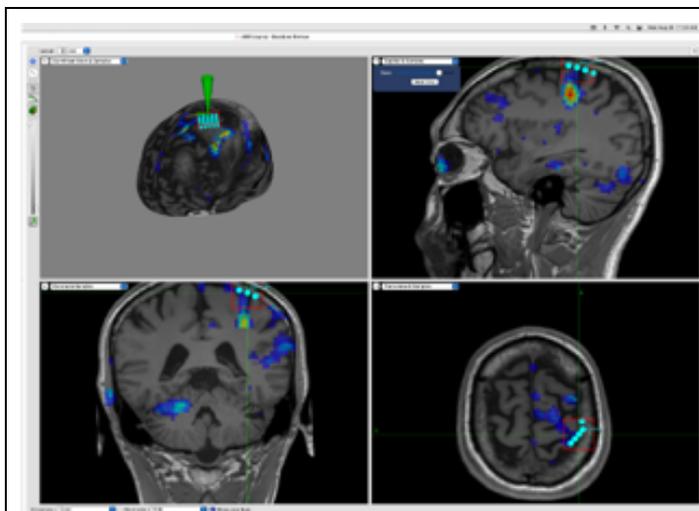
左側為 Axilum 機器手臂，已經接上磁刺激探頭。被座椅及機器手臂遮住的為數台 MagVenture 經顱磁刺激設備。右側為 Brainsight 神經導航系統的攝影機與電腦，攝影機需同時捕捉受試者頭部、磁刺激探頭與機器手臂主機的反光球元件。

(1) 功能性磁振造影指引的經顱磁刺激實驗

以重複經顱磁刺激治療精神疾病時，主有兩個個人化參數，分別為刺激強度與刺激腦區。刺激強度一般是根據運動皮質區的興奮性來決定，也就是需要

多強的磁刺激才能讓刺激大腦對側的手部肌肉有反應。刺激腦區則有許多定位的方法，常用的是由運動皮質出發沿 X-Y-Z 軸移動多少距離、用腦電波電極擺放的 10-20 系統、或是則量個人的頭部大小來校正等。實驗室利用功能性磁振造影來協助決定這兩個個人化的參數。

首先是決定個人化的磁刺激強度。在這個步驟中最關鍵的是刺激到運動皮質區的正確位置。在臨床上我們經常得由 10-20 系統的 C3 出發，在附近尋找較能引起手部肌肉收縮的區域。這個方法的主要缺點有三個：C3 與運動皮質的對應關係在某些受試者並不好；沒有方向指示我研究人員得以精確的移動探頭以尋找熱點（motor hot spot）；沒有神經導航系統時探頭與頭皮的相對位置與角度常常會有變化。我們利用區組設計（block design）的功能性磁振造影實驗，請受試者在掃描時將大拇指及食指尖捏在一起，以決定

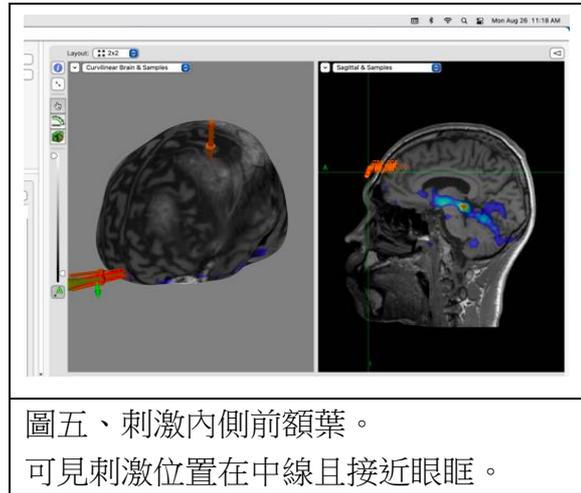


圖四、以功能性磁振造影資訊標定動作皮質。在 Brainsight 電腦介面上，於動作皮質選擇最靠近大腦表面有活化之區域，建立待刺激目標的 5x5 網格。

運動皮質的哪一個區域在第一背側骨間肌（first dorsal interosseus muscle）收縮時有較強的活化。由於經顱磁刺激能夠刺激的深度最多為二至三公分，所以選擇最靠近大腦表面的活化區為目標。接著接結構與功能性磁振造影的資訊輸入 Brainsight 神經導航系統，在目標區域鄰近建立 5x5 的網格（圖四），分別以單發磁刺激刺激這些網格，尋找能以最低刺激能量產生最強動作電位的網格並確認動作閾值（resting motor threshold）。相較於平常在臨床提供磁刺激治療的方法，這個方法可以很快的找到目標區域並記錄其座標，找到較低的動作閾值，確認動作閾值與目標區域的關係。雖然臨床上我們不見得需要這麼精確的資訊，但如果是以運動皮質興奮性為主要指標的磁刺激實驗，這套方法就非常重要。例如未來如果要進行比較重複經顱磁刺激（repetitive TMS）、theta 波叢集磁刺激（theta burst stimulation）或新刺激發法的生理效應時，就需要這種精確的方式。

第二是決定個人化的刺激腦區。以治療憂鬱症為例，左側背外側前額葉（left dorsolateral prefrontal cortex）是經顱磁刺激治療的標準目標區域。但如果能找到左側背外側前額葉的哪個位置與膝下前扣帶迴（subgenual anterior cingulate cortex）在靜息態（resting state）的功能性聯結有最強的負相關，則刺激這個位置可能會有更好的治療效果。以類似的研究設計，林發暄教授實驗在進行以經顱磁刺激改善記憶功能的實驗。先從靜息態功能性磁振造影資料找到在內側前

額葉（medial prefrontal cortex）與海馬迴（hippocampus）有最強功能緘聯結的區域（圖五），再以促進性的林發暄教授實驗在進行以間歇 theta 波叢集磁刺激該區域，檢驗健康受試者的近期記憶功能是否能被促進，並希望這個研究結果可以被應用於失智症的治療。這也是一種透過經顱磁刺激調節大腦迴路中靠近大腦表面的結點以達到調節大腦深部腦區功能的方法。只是刺激內側前額葉相較



圖五、刺激內側前額葉。
可見刺激位置在中線且接近眼眶。

刺激背外側前額葉有更多的局部不適，特別是眼眶與眉心區域，這也是臨床經顱磁刺激待克服的議題。我一向有參與老年精神醫學的臨床與研究，也在思考如何應用經顱磁刺激治療失智症，於是在進修期間於國際老年精神醫學會（International Psychogeriatric Association）官方刊物 IPA Bulletin 的 2023 年 12 月這一期撰寫文章「Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease」(https://www.ipa-online.org/UserFiles/Lin_rTMS.pdf)，其中特別介紹一系列以腦電圖同步記錄經顱磁刺激誘發電位（TMS-evoked potential）來個人化以高頻重複經顱磁刺激刺激阿茲海默氏失智症病人楔前葉（precuneus）以改善認知功能的臨床試驗，並於 2024 年 3 月再撰文「Treatment-Resistant Late Life Depression」介紹以經顱磁刺激治療老年期憂鬱症的研究 (<https://www.ipa-online.org/resources/publications/ipa-bulletin/march-2024-articles>)。

(2) 以機器手臂控制磁刺激探頭空間位置

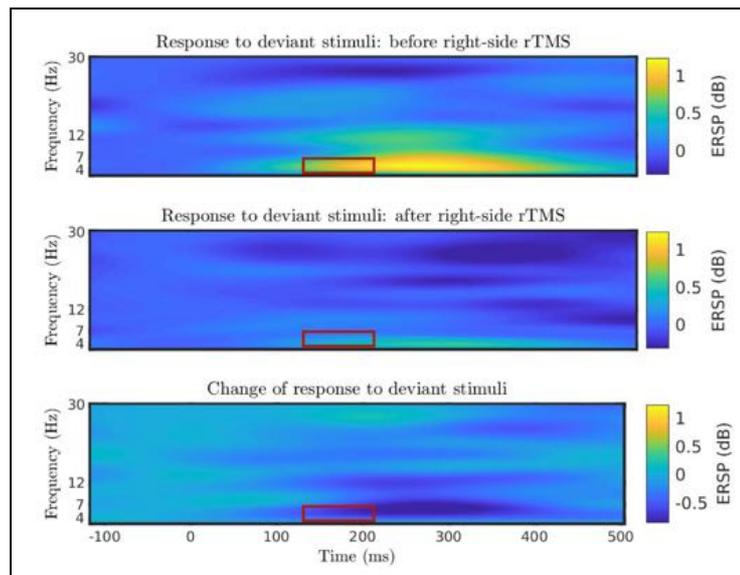
提供經顱磁刺激治療一段時間後，個人覺得影響治療效果的一個關鍵因素為「如何在同一節治療中，確保探頭能緊貼頭皮並以相同的位置與角度持續刺激目標腦區」，更進一步是「如何能可靠地使探頭與目標腦區的相對位置和角度在不同節的治療都能維持一致」。自己當過受試者就知道要在持續幾十分鐘的時間接受磁刺激且保持頭部不動是幾乎不可能的事情，執行過磁刺激治療就知道要隨時以目測與手感確認探頭與受試者頭部的相對位置也幾乎是不可能的。機器手臂可以有效地達成以上目的，依據事先設定好的空間座標與刺激角度以適當壓力擺放探頭於受試者頭皮上，而且因為神經導航系統能持續偵測受試者頭部的空間位置是否有改變，機器手臂可隨時利用這個資訊調整探頭的空間位置。不過機器手臂從偵測到空間位置改變，到開始移動探頭至正確位置之間會有一點點時間差。透過神經導航系統記錄給予每個刺激時控頭與頭位的相對位置，可以幫助我們判斷磁刺激實驗的品質。

(3) 優化腦電圖資料的前處理方法

聽覺失匹配負波（mismatch negativity）是思覺失調症重要的生物標誌，其缺損與病人的認知功能和整體功能有關，而額下迴與聽覺皮質是產生失匹配負波的重要腦區。本人在台灣的兩個研究計畫分別以低頻重複經顱磁刺激與高頻

經顱磁刺激來抑制健康受試者與促進思覺失調症病人的失匹配負波，刺激腦區為左側與右側的額下迴，資料分析是在 MATLAB version 9.5 的環境使用 EEGLAB version 2023.1 來進行。兩個計畫的腦電圖實驗雖然完全相同，但是以思覺失調症為受試者的實驗品質較差。進修期間嘗試以不同的前處理方式處理腦電波資料，發現關鍵在於濾波器的設定。由於失匹配負波主要以 theta 及 alpha 頻段的訊號為主，將低通濾波由 40 赫茲降為 30 赫茲時，能顯著改善思覺失調症受試者腦電波的資料品質。這次也改善以獨立成分分析方法（independent component analysis）來去除眼動、肌肉、心電訊號等雜訊的方法，為了標準化的目的我們使用 ICLabel 這個 EEGLAB 的插件來自動挑選雜訊獨立成分（independent component），並且測試用不同的嚴格度來挑選雜訊成分。較寬鬆的選擇方法會去除可能也與實驗效果有關的大腦訊號獨立成分，較嚴格的選擇方法則可能會保留太多雜訊。可能因為小樣本的關係，在儘刪除非常有可能來自雜訊的獨立成分以避免資料流失的穩況下，比較能看到經顱磁刺激對失匹配負波的影響。最後的分析結果顯示以單節低頻經顱磁刺激抑制額下迴會使健康受試者的失匹配負波減弱，而以單節高頻經顱磁刺激促進右側額下迴則能改善思覺失調症病人的失匹配負波缺損。我們已將研究與分析結果寫成文章進行期刊投稿。

值得一提的是在進修期間，也發展了以時頻方法（time-series analysis）分析失匹配負波時序訊號的方法。結果與文獻類似，失匹配負波主要與 theta 頻段訊號有關，只是在反應磁刺激效果上不如時序訊號的分析如此敏感。圖六為以低頻經顱磁刺激抑制右側額下迴的結果，可以看到刺激前對於罕見刺激的反應主要在 4 至 7 赫茲的 theta 頻段（紅框），但是在刺激後反應就明顯減弱了。



圖六、經顱磁刺激對事件相關頻譜震盪的影響
此為以經顱磁刺激抑制健康受試者右側額下迴的實驗結果。

(4) 實驗室的其它學習

實驗室還有二位博士後研究員與三位博士班學生（圖七）。博士班學生的論文主題各不相同，但都在進行「同時記錄功能性磁振造影與腦電圖訊號」（simultaneous fMRI-EEG recording）的實驗或資料分析，從每周的進度報告與文獻回顧可以增進不少知識與技能。我與經顱磁刺激相關的實驗許多都是由實驗室總管 Hsin-Ju Lee 指導。另一位博士後研究員 Aldin 在發展磁振脈衝序列

(MR pulse sequence) 以減少 simultaneous multi-slice inverse imaging (SMS-InI) 雜訊的方法，SMS-InI 是林發暄教授發展的一個高時間解析度獲得功能性磁振造影訊號的方法。



圖七、實驗室成員（部分）。

由左至右為三位博士班學生 Moh Ishraq、KJ Woudsma、Jessica Din、Fa-Hsuan Lin 教授、Hsin-Ju Lee（博士後研究員，實驗室大總管）與本人。

4. 聚焦超音波

透過林發暄教授牽線，我得以觀摩世界知名的 Harquail 神經調節中心所進行的聚焦超音波治療。新寧研究機構的聚焦超音波治療團隊現在由 Nir Lipsman 醫師帶領，是世界上第一個進行以聚焦超音波打開血腦屏障以遞送化療藥物到腦瘤區域的團隊，並在阿滋海默症病人與肌萎縮性脊髓側索硬化症病人進行打開血腦屏障的臨床試驗。團隊有進行許多治療神經精神疾病的臨床試驗，重鬱症與強迫症。不過在臨床服務上，還是以原發性顫抖症（essential tremor）與巴金森氏症（Parkinson's disease）為大宗。我去觀摩的時候剛好都是對藥物治療反應不佳的原發性顫抖症病人。印象最深的是看到一個病人在聚焦超音波燒灼後，因為發現自己竟然能接過研究人員遞來的一杯水並且喝了幾口，激動的眼淚瞬間奪眶而出，難以相信困擾了幾十年嚴重影響生活品質的問題竟然在經過一個多小時的治療後就顯著改善。

透過觀摩實在談不上學到多少聚焦超音波的實務經驗。但相較與從紙上讀到的知識，神經外科醫師的能力與經驗對於治療的執行非常重要。燒灼範圍大小及移動、由時間－溫度曲線判斷燒灼時間、根據臨床反應決定是否繼續下一次的燒灼，以及可能的副作用的評估等等，都不是看著書本就能學會的。在現場進行聚焦超音波治療的團隊包括 Nir Lipsman 醫師，一位從法國來此進修的神經外科醫師、一位麻醉科醫師、一位磁振造影技術師，以及一位專職的物理學家。大概只有很少數的團隊成員會有物理學家參與臨床治療了，他向我解釋他特別在收集與調整的參數，以及不同磁振脈衝序列的目的與用處。他認為以聚焦超音波治療強迫症要燒灼的範圍比治療原發性顫抖症要更廣且涉及的細節更多，我想到科內有

要開展以聚焦超音波治療強迫症的研究計畫，我們是不是太冒進了呢？

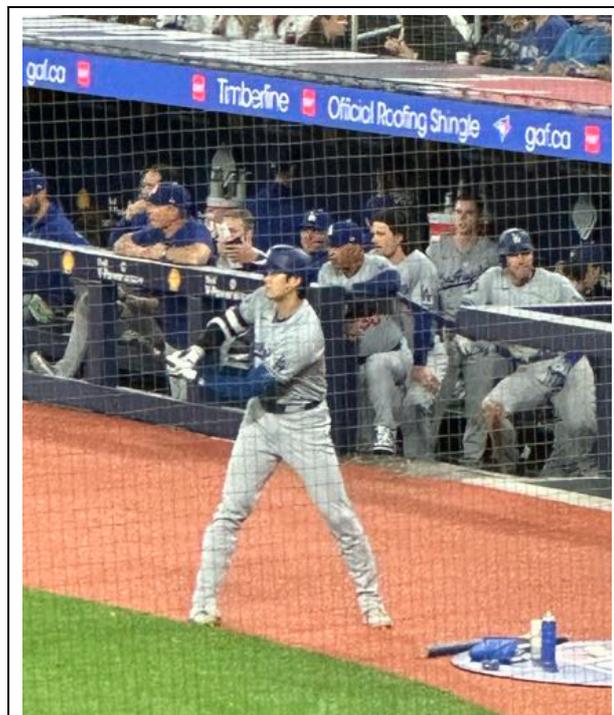
基於粗淺的認識，於是在進修期間於國際老年精神醫學會官方刊物 IPA Bulletin 的 2024 年 6 月這一期撰寫文章「Open the Blood-Brain Barrier for Aducanumab by Focused Ultrasound」討論以聚焦超音波打開血腦屏障讓針對類澱粉蛋白的單株抗體藥物 Aducanumab 進入目標腦區清除類澱粉蛋白的方法 (https://www.ipa-online.org/UserFiles/ResearchandPractice_1_ADRD-FUS.pdf)。另外也在台大醫院團隊提交的智慧醫療產學聯盟計畫的一個子計畫中設計以打開血腦屏障讓單株抗體藥物 Lecanemab 進入目標腦區的臨床試驗，可惜後來計畫未獲通過。

5. 課外活動

加拿大有豐富的自然資源與壯麗的自然景觀，即使在多倫多市或大多倫多地區都有許多貼近自然生態的步道。往西南邊約三小時的車程就可以到尼加拉瓜瀑布，四季都有不同的景色。秋天往北開兩個多小時可以到阿岡昆省立公園 (Algonquin Provincial Park) 賞楓。往東沿聖羅倫斯河 (St. Lawrence River) 是著名的千島湖景觀，三小時後可以拜訪歷史古城金士頓 (Kingston)。加拿大首府渥太華與多倫多都位在安大略省，蒙特婁與魁北克市則在東邊的魁北克省，都是值得一遊的城市。冬季的活動就是溜冰與滑雪了，在多倫多有行動滑冰圖書館讓居民在不同時在於不同公園免費租借滑冰鞋，從多倫多也能很容易地到達附近的雪場進行雪上活動。

如果不想往戶外走（實在太可惜了），在多倫多想去各種市集、展覽館、藝文表演與體育活動都非常方便。美國大聯盟藍鳥隊 (Blue Jays) 的主場在多倫屬的 Rogers Centre，是唯一一個不在美國境內的球隊主場。我們當然不能錯過今年賽季大谷翔平 (圖七) 轉隊到洛杉磯道奇隊 (Dodgers) 後第一次造訪多倫多的比賽，在大谷敲出一支全壘打讓全場噓聲戛然而止後，接下來震耳的歡呼聲讓人感受到球迷對於棒球運動的熱愛，各種生活壓力瞬間就消弭於無形了。

多倫多是一個移民城市，有許多台灣同鄉，包括數位經台大醫院精神醫學部訓練出來的精神科專科醫師，如劉絮愷醫師、賴孟泉醫師與林祥源醫師。他們在加拿大多倫多的成癮及精神健康中心 (Centre for Addiction and Mental Health) 服務，都有非常傑出的臨床與研究表現。與大家小聚話家常是異鄉生活中



圖七、大谷翔平
正在揮棒熱身的大谷翔平。這一個打席就打出了右外野方向的全壘打。

很幸福的時光，從台大醫院聊到現在多倫多的生活，共同的文化與訓練背景容易對彼此的經驗有深刻共鳴。多倫多非常靠近美國紐約州，這個地方也能巧遇在美國打拼的同學好友。或是與不同文化背景的朋友交流，說著不同口音的英語，分享在多倫多的生活經驗。今年的進修不只走出台灣，也更靠近人在自然與社會生活的本質。

三、心得

本次的進修絕大部分的時間是在實驗室中，比較有接觸臨床事務的部分是觀摩聚焦超音波的執行，以及與在加拿大成癮及精神健康中心工作的台大醫院精神醫學部科友討論安大略省的精神醫療現狀。雖然旁觀者的角度不容易瞭解臨床科學家與非臨床科學家的合作模式，但是由新寧研究機構的組織架構「三大類科學平台的科學家，參與十個主要臨床研究領域」，讓我感到由基礎到臨床的整合研究模式。例如在觀摩聚焦超音波時，除了磁振造影設備的技術員外，竟然有一個華裔物理學家全程參與。他受聘於醫院，工作就是與聚焦超音波有關，除了收集不同面向的實驗數據，也在治療過程中調整超音波參數。

回到林發暄教授的實驗室。實驗室規模不大，但是屬於自己的設備相當齊全，離磁振造影室也只是幾步之遙，安排實驗非常方便。以前在設想研究主題是，常常會先想「有什麼工具可以使用，可以回答哪些問題」，或是「時間與經費有限，怎麼樣的研究設計比較方便可行」。這一年則會開始想「什麼是重要且感興趣的問題」或是「做研究的目的是什麼，要解決的問題是什麼」。我覺得這個改變一方面是因為設備的可近性更好，更重要的是自己可利用的時間與精力更多了，而且工作中都是與研究人員對話，不似在醫院的工作中都在想手邊有哪些工具可以用來解決病人的問題。研究上與台灣最大的不同之處應該是受試者招募了。除了民情外，加拿大地廣人稀，雖然在多倫多的中城區，冬天時要快速招募受試者也不是那麼容易。學生、同事以及同事介紹的志願者是受試者的主要來源。加拿大是一個移民國家，如何招募有代表性的受試者，或是將招募工作推展到某個族群中，都不是我們熟悉的事務，卻是當地研究人員必須思考與克服的議題。進修這一年暫時離開了臨床業務，這是一個巨大的改變。許多非特異性的身體症狀很快就消失了，這應該是壓力減少的緣故。以前太習慣在醫院工作的生活了，背負許多壓力而不自覺，進修結束後需要好好思考如何重拾臨床工作。除了壓力外，進修這一年也能將思緒專注在感興趣的研究議題，除了有更好的效率，思考的廣度與靈活度也更好。回國後的工作仍然要兼顧服務、教學與研究，必需有更好時間分配原則，將效率與效能帶回台灣。也得練習在不同的工作中切換不同的思考模式。

在多倫多生活一年的經驗也讓我收穫甚多。食衣住行育樂都有與在台灣很不一樣的地方，外食貴、人力成本高、辦各種事情的等待時間長、義務教育理念不同、寒冷的冬季、大自然的近性高與天然資源豐富等，自不待言。對我而言最大的衝擊是多民族的兼容，以及生活習慣背後的文化價值。加拿大是個移民國家，尤其是多倫多這樣的大都市，人口來自世界各地。在一個辦公室或是一個班級中，大家彼此說的是英文，拿起電話與家人朋友就開始了另一個語言的交談。我無法分辨誰是道道地地的加拿大人，或許也無從定義何為土生土長的加拿大人，這個

議題也或許一點都不重要。親疏遠近是在所難免，但人與人之間的互相尊重是普遍被秉持的價值觀，我幾乎沒有感受到公開的歧視的存在。這也反映在人與其它生物之間的合諧共存，不僅是對寵物極為有善的環境，人就是與野生動物與大自然生活在一起。每個生命與每個人都是獨特的，大自然有其規律，即使過著文明生活，社會組織高度分工，在潛移默化中人們呼應著這個規律。但是不同文化背景的人們從家鄉帶來的生活方式與價值觀，仍然能從有限的互動與觀察中感受到，這個經驗讓我比較能跳脫主觀框架去看待周圍的人事物，相信也會影響自己之後對於病人的照護方式。

四、建議事項

非常感激有這次進修機會。除了豐富的個人收穫外，也提供一些建議，希望能延續此次進修的成果並回饋給醫院與病人。

1. 完善的經顱磁刺激與神經影像設備

感謝台大醫院院方的支持，本科部目前有 Magstim Super Rapid² 的經顱磁刺激設備，BrainsWay 可執行深部經顱磁刺激的系統，以及 Brainsight 神經導航系統。目前設備的使用以提供臨床服務為主，神經導航系統則在研究中被用來搭配磁振造影指引導引磁刺激探頭到目標腦區。神經影像工具，本科部有一台 32 通道的腦電波儀搭配刺激產生系統，我們也會利用院內或院外的磁振造影設備。

本部目前在神經影像與經顱磁刺激的結合都是以線下 (offline) 的模式進行，也就是在重複刺激前與後進行腦影像 (腦電波圖、磁振造影)，可以測量大腦功能在刺激前後的改變，或指引刺激位置。現在愈來愈多的研究是以線上 (online) 的形式，在給予單發或重複磁刺激的同時直接測量腦功能變化，例如以與經顱磁刺激相容的腦電波儀記錄「磁刺激誘發電位」(TMS-evoked potential)；或是以與磁振造影掃描相容的經顱磁刺激設備，一邊給予磁刺激一邊進行功能性磁振造影。以線下方式測量大腦功能較著重在長期增強與抑制作用 (long-term potentiation and depression)，而線上測量則可以直接量測磁刺激是否能在目標腦區產生動作電位或其它生理效應。例如單次刺激 (single-pulse) 的磁刺激誘發電位可以告訴研究人員目前使用的刺激強度與刺激位置是否能產生預期的神經生理效應，再決定是否以目前的參數進行重複經顱磁刺激治療。本人在進修後期有嘗試進行磁刺激時線上收進的腦電圖資料前處理，目前也會持續此工作。

如果要提供更深入及個人化的經顱磁刺激臨床服務與研究，新增與磁刺激相容的腦圖電儀，甚至新增與磁振造影相容的經顱磁刺激設備，都是我們可以努力的方向。

2. 多模態神經造影技術

目前的多模態神經造影常常是整合在不同時間點由不同影像工具獲得的信號，也是本人現在的研究方法。在林發暄教授的實驗室中，同步取得的信號種類包括「經顱磁刺激－腦電圖誘發電位」與「功能性磁振造影－腦電圖」。取得這種資料首先要克服設備的限制 (上述)，再來就是分析時要克服的就是兩種影像工具

對彼此造成的雜訊影響，「經顱磁刺激－腦電圖誘發電位」已經有比較標準化的方式來降噪與分析腦電圖資料。後者則因各實驗室與設備的不同需要有不同的方法來進行前處理，林發暄教授與我有收集了一批資料，功能性磁振造影資料的分析方法與一般方法大致相同，但電腦圖的資料雜訊較多，如何利用兩種資料在空間與時間解析度上的長處互補以獲得更多資訊也是正在努力的方向。總而言之，線上多模態神經造影資料的處理有許多技術門檻，臨床醫師需要有管道持續與相關專家合作，才可以繼續發展下去。

3. 進行腦影像分析的伺服器

腦影像不但資料量大，且需相當時間與電腦運算資來進行分析，以自己的桌上型或筆記型電腦進行運算不是很方便。如果機構能提供伺服器以及常用的分析平台，研究人員就能在上面進行不間斷的運算，不僅能大幅提高工作效率與產能，也能更容易的不懼時間限制以不同方法分析腦影像資料。這次進修期間，新寧研究機構有給我一個研究帳號來使用其伺服器，雖然因安全考量由院內或院外登入需要不同步驟，但分析效率真的提升許多，筆記型電腦也真的被解放而回歸個人使用了。現在雖然有免費的分析平台如 Python 可以使用，但許多影像分析工具仍然要在 Linux 作業系統或是付費的 Matlab 上運作，也建議機構能在伺服器上提供這些工具方便研究人員使用。

4. 聚焦超音波

一般重複經顱磁刺激治療在技術上不會太困難。有了設備後，能相之快速地上手並提供一定品質的臨床服務。但這次參訪聚焦超音波的執行後，發現技術門檻與神經外科醫師的經驗真的很高，如果要更進一步發展此技術，還需要來自物理學家與工程師的支援才行。台大醫院精神醫學部有想要發展以聚焦超音波治療難治型強迫症的研究與服務，會建議在開始之前至少有一個小團隊（神經外科醫師與精神科醫師）能夠到正在進行相關臨床試驗的機構參訪學習。必竟我們對於精神疾病神經生理機制的瞭解不若神經疾病那麼清楚，針對強迫症腦區的燒灼（capsulotomy）複雜度可能比治療原發性顫抖症更高。