

出國報告（出國類別：發表研究成果）

17<sup>th</sup> Quadrennial Meeting for World Society for  
Stereotactic and Functional Neurosurgery

以立體定位高頻腦電波定義顳葉癲癇  
發作的型態

Ictal pattern of temporal lobe epilepsy based  
on high frequency oscillations of  
stereotactic electroencephalography

服務機關：台北榮總神經醫學中心神經外科

姓名職稱：主治大夫 李政家

派赴國家：德國 柏林

出國期間：2017/6/26-29

報告日期：2017/7/7

## 摘要（含關鍵字）

台北榮總於民國 103 年，開始執行立體定位腦電波電極置放術，目前累積有六十個的病例，共 532 支的深部電極。經由立體定位腦電波電極置放術，讓更多的難治型癲癇的病人，可以接受根治性的切除性手術。臨床上平均電極置放的時間為 7.5 天。我們希望利用 HF0 這套分析方式，配合上新的圖型理論(graph theory)，來研究我們癲癇病人在發作與發作間期的癲癇迴路變化。由於我們使用 SEEG 的訊號本身有其獨特的 3-D 特性，可以讓我們更加釐清大腦病灶、致癲區、癲癇症狀區(symptomatic zone)、及癲癇刺激區(irritative zone)等癲癇網路的相關性。此次研究是神經醫學中心內部神經內科、神經外科、及交通大學生物電子轉譯研究所合作，歷經一年半的研究成果。利用第十七屆世界立體定位功能性神經外科大會來做發表，並期待會得一個月內進行論文的投稿。與會其間，除了癲癇手術、放射手術、及深部腦刺激術外、我們也再度看到磁振導航聚焦超音波(MRgFUS)的未來，希望將來我們的病人也能使用這樣的機器進行治療。

Keywords: brain connectivity, graph theory, epileptogenic networks, topology, epilepsy surgery, MRgFUS

## 目次

	頁	碼
摘要	1	
目次	2	
一、目的	3	
二、過程	3	
三、心得	4	
四、建議事項	5	

## 一、目的

此次前往 Berlin 參加 17<sup>th</sup> Quadrennial Meeting for World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery，國際立體定位功能性神經外科手術大會，為四年一次的功能性神經外科大會，為 functional neurosurgery 領域，在國際上最大的學會，參與者來自世界各國，此會能見度高。過去台北榮總的功能性神經外科團隊一直在此會議有積極的參與，此次本人即將發表的論文，作海報的發表。這也是台北榮總自成立 SEEG program 以來，第一篇發表的文章。

## 二、過程

台北榮總於民國 103 年，開始執行立體定位腦電波電極置放術，目前累積有六十個的病例，共 532 支的深部電極。經由立體定位腦電波電極置放術，讓更多的難治型癲癇的病人，可以接受根治性的切除性手術。臨床上平均電極置放的時間為 7.5 天。大約可讓額外的 75% 的病人接受切除性手術

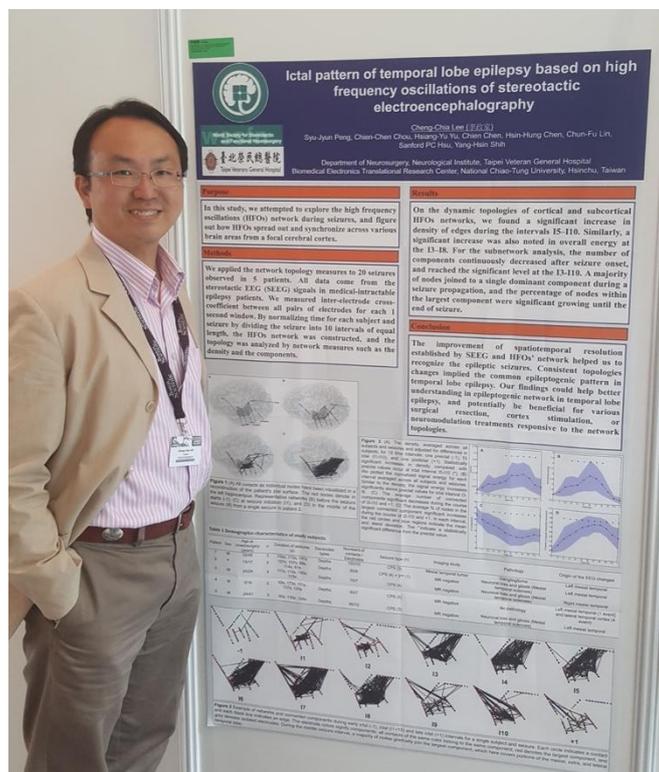
在台北榮總，任何一台癲癇手術，都是經過多專科團隊的評估，包括神經內外科、放射診斷科、核醫科、復健科、及臨床心理師。經由立體定位手術放置深部腦電極的決定，也是經由每周一次的癲癇討論會做出決定。首先，病人在立體定位的手術前，必需要詳細的非侵入性檢查，我們稱之為 phase I study。這樣的檢查包括了癲癇病史的詢問、個人及家庭病史的詢問、例行腦波圖、錄影腦波圖、腦部磁振造影、正子掃描、腦磁圖、瓦達試驗、神經心理評估等等。其目的是希望了解病人癲癇疾病的型態、嚴重度、及可否定位於單一或少數病灶。若 phase I study 很明確的將癲癇病灶定位出來，可直接手術；若否，則可進行侵入性的腦波錄影檢查，我們稱之為 phase II study。Phase II study 的目的在於，將病人之癲癇病灶更精確的定位，避免切除過多的非癲癇放電點(epileptogenic zone, EZ)，並增加病灶切除後的癲癇控制率。

立體定位腦電波(Stereotactic electroencephalography, SEEG) 即為癲癇術前評估中一種侵入性的腦電波研究方式(phase II study)，隨著國內接受癲癇手術病人逐年增加，此類侵入性腦電波研究也呈現慢慢增加之趨勢。相對於傳統使用硬腦膜下電極板(subdural grid)不同的手術步驟，立體定位腦電波有其特定的適應症。此項技術一開始是由法國的 Jean Talairach 及 Jean Bancaud 兩位醫師於 1950 年代共同發展，後在法國及義大利地區廣為流行。根據歐洲學會的報告，立體定位腦電波可以精確地紀錄深部的皮質及皮質下結構、也可用於多發性、非連續之腦葉病灶、更可以同時紀錄兩側大腦半球的腦電波，避免掉實行開顱手術置放硬腦膜下電極板(subdural grid)的需要。立體定位腦電波電極置放術在設計之初是一多工且複雜的程序。最早是使用 Talairach 立體定位頭架、兩個 grid system、及 teleangiography 來完成。雖然使用立體定位的方式來置放深部電極已經有 60 年的歷史，但因為其技術上的複雜性，在臨床上並未被歐洲以外的區域廣泛使用。然而，因為近年神經影像成像的技術進步、以及對立體定

位手術的熟悉度，立體定位腦電波電極置放術已成為世界上各個癲癇治療中心，一個深入腦部尋找致癲區(epileptogenic zone)的一個重要手術方式。

此外過去腦波的訊號分析大多使用 Fourier transform (FT)去研究複雜的腦波訊號。FT 本身就是一個去計算腦波頻率的一個方式，它的絕對值代表的是某一特定頻率的數量。然而，癲癇的發作，是一種生物訊號的波動(biological fluctuations)，代表的是一種非靜態且非線性的波型變化。這種動態且非線性的波型變化限制了 FT 的可信度。因此，此篇研究希望使用新的訊號分析方式 —HFO (high frequency oscillation)。HFO 在大約十年前由加拿大 Montreal 提出。我們希望利用 HFO 這套分析方式，配合上新的圖型理論(graph theory)，來研究我們癲癇病人在發作與發作間期的癲癇迴路變化。由於我們使用 SEEG 的訊號本身有其獨特的 3-D 特性，可以讓我們更加釐清大腦病灶、致癲區、癲癇症狀區(symptomatic zone)、及癲癇刺激區(irritative zone)等癲癇網路的相關性。

此次研究是神經醫學中心內部神經內科、神經外科、及交通大學生物電子轉譯研究所合作，歷經一年半的研究成果，同時也是科技部(編號：\_\_\_\_)的研究計劃。針對這次的研究內容也寫成論文，預計海報發表後一個月投稿。



### 三、心得

在進行確切之癲癇病灶切除前，立體定位腦電波電極置放術(SEEG)，是一個精確及可

靠的侵入性腦波紀錄方式。它具有個人化、高變異度的置放方式，可曝露出癲癇放電病灶及其相關之網絡連結，並有助於癲癇病灶切除時，腦內 3D 構造的建立。未來，它將成為癲癇手術中不可或缺的一環。

在開會期間，與會人士有許多相關立體定位深部腦電波的討論，大多數學者同意，這是一個癲癇領域新的進展，讓許多過去不能開刀的病人，經由細密的腦內電極錄影，增加了病灶的可切性、精確性、及穩定度。針對本篇癲癇網絡的討論，各國有經驗的內科醫師，也提供了不同圖型理論的看法，針對本篇著重於 intensity, and component 的想法，也有他人提供了 centrality, hub 的觀念，待回國之後，將立即與交大的研究人員進行進一步的分析。

#### 四、建議事項

World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 的範圍當然不只有癲癇方面，事實上，台北榮總功能性神經外科，幾乎可以進行世界上所有的功能性神經外科手術。然而，日新月異的科技，讓我們看到了新的、有前瞻性的手術，即將橫掃功能性神經外科，那就是 MR-guided focused ultrasound (MRg-FUS)

數十年來，經顱超音波治療一直被認為不可能，因為聚焦超音波束、以及超音波產生的破壞性熱量因顱骨而隔斷。新的技術使用高能相控探頭、和多通道驅動電子設備，使超音波束精確聚焦於擬定目標。一個半球形、頭盔狀多元相控的探頭，能夠經完整顱骨對大腦組織進行病灶定位。該系統與使用可拆開式患者床的標準磁共振造影(MRI)系統相結合。在掃描器室，患者躺在患者床上，他們的頭部固定了一個立體頭架中，頭盔樣感測器位於頭部周邊。具有主動冷卻、和排氣功能的密封水系統，維持頭顱和皮膚表面處於舒適的低溫度水準。磁共振影像提供手術期間的解剖資料以辨別目標，即時熱影像可即時進行熱量回饋，以評估治療結果和引導治療。ExAblate Neuro tcMRgFUS 系統是一套，集成了磁共振造影和高能聚焦超音波用於無創的影像引導經顱臨床熱融治療系統。

這次在第十七屆的 World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 的大會中，我們已經見到以下在神經相關疾病的應用：

##### 功能性神經外科手術

治療神經功能性障礙，例如原發性震顫、癲癇、神經性疼痛和帕金森症是 tcMRgFUS 的一個重要應用。當前，上述疾病使用藥物療法、腦深層電刺激(DBS)、射頻銷蝕(RF)、放射外科、或切除特異性神經通路進行治療。這種侵入性治療技術相關的風險，包括感染、出血、非目標腦組織損傷，和因組織正常變異而造成的定位錯誤。與立體定向

神經外科技術的風險相比，tcMRgFUSd 明顯小得多。

### 腫瘤治療

在美國腦腫瘤的發生率為每年新增診斷病例超過 200000 例。現有的腦腫瘤的治療方法包括神經外科、放射外科、放療和化療方案。然而，5 年存活率為大約 30%，表明臨床結果並未達到最佳。即使是立體定位放療，在上述病例中作為治療的黃金標準，也會著重警告，需注意腫瘤周圍健康組織所達到輻射最大容許暴露量。因此，tcMRgFUS 具備一個顯著的優勢，即它可以根據需要隨時進行重複治療，而沒有累積劑量效應的風險

### 靶向給藥(Targeted drug delivery)

以可重現和可控制的方式，傳送大分子藥物至中樞神經系統（CNS）以克服血腦屏障（BBB）對藥物傳輸的障礙。研究人員知道超音波能夠開啟 BBB 已經很多年了，也一直在考慮將超音波作為一種傳輸有效治療藥劑至 CNS 的方法。目前研究已顯示，聚焦超音波，能有效引導多種可發揮藥理作用的藥劑穿過 BBB 進入 CNS，其方法具備重複性和可控性，整個過程可使用 MRI 監視。使用聚焦超音波可局限性地、臨時性地和可逆性地開啟 BBB，能夠實現局部控制藥物傳輸至 CNS 目的地區域。FUS 可把不同物質介導（包括基因、抗體、生長因數和化學治療藥物），靶向傳輸至大腦。很多治療腦腫瘤的化學藥物，發揮不了藥效，是因為它們分子過大而不能穿過 BBB。聚焦超音波可增強 BBB 的穿透性，改善腫瘤治療。微泡(microbubble)是一種有效的載體，可以加強聚焦超音波穿透 BBB 的能力。微泡降低 BBB 破壞機制中，機械生物效應 (mechanical biological effect)發生的閾值，例如空化作用(cavitation)的發生。因此有助於在低超音波能量下對於 BBB 的開啟。



檢討我們目前已擁有的加馬機、及高頻熱凝機，我簡單做了以下比較：

#### 磁振導航超音波與加瑪刀之比較

	磁振導航聚焦超音波 (MRgFUS)	加瑪刀放射手術 (Gamma Knife)	高頻熱凝治療 (RF)
適應症	Tremor, Parkinsonism, Epilepsy, malignant tumor, BBB opening, Microbubble + target therapy, thrombotomy	Benign tumor, vascular lesion, metastases, lesioning for functional disorder	Epilepsy, Tremor, Parkinsonism, other lesioning for functional disorder
立體定位頭架	需要	需要	需要
即時 MRI 定位	有	需當天早上進行放射手術前搭頭架後定位	需當天早上進行放射手術前搭頭架後定位
即時體內溫度偵測	有	無	無
重複治療	可，不限次數	可，但通常為 3-5 次內	可，但通常為 3-5 次內
輻射曝露	無	有	無
更換射源	不需要	需要	不需要
可集中能量	sharp boundary 為 0.2mm，能量路徑和原徑範圍較小(不易傷到目標外組織)	在 target 外仍有輻射劑，能量路徑和原徑範圍較廣(可能傷到目標外組織)	集中，但能量和燒灼範圍因人而易，有時燒灼範圍無法定量
侵入性	非侵入性	非侵入性	侵入性
麻醉	無需麻醉	無需麻醉	需麻醉
治療時間	較長	因 SOP 及機器更新，治療時間較短	因技術發展多年，治療時間較短

可見，MRg-FUS 有其特殊的物理特性。也有較加馬機及熱凝機安全、穩定之處。且其未來的療效尚未完全確定，相信在未來的 10-20 年，會有爆炸性的臨床研究可做。希望院方可以多加考量 MRg-FUS 的前瞻性、及相關的研究動能，服務更多的病人。