

出國報告（出國類別：國際會議）

2018 年國際臨床神經生理學會大會

服務機關：台北榮民總醫院 神經醫學中心

姓名職稱：賴冠霖醫師

派赴國家：美國

出國期間：2018 年 5 月 1 日至 2018 年 5 月 8 日

報告日期：2018 年 6 月 4 日

摘要 (含關鍵字)

國際臨床神經生理學會大會 (International Congress of Clinical Neurophysiology, ICCN) 每四年召開一次，今年是第三十一屆。此次大會於美國華盛頓舉行，從 5 月 1 日到 6 日，為期六天 (前兩天為會前會)。本大會的主旨為提供臨床神經科醫師神經生理檢查的最新進展與回顧，並於部分課程提供實際操作課程，讓學員能於課後實地演練，以達到最好的學習效果。本次大會的主題如下：(1) 神經肌肉影像繼續教育課程，(2) 周邊神經肌肉疾病的電生理檢查診斷標準，(3) 免疫相關神經病變，(4) 非侵入性腦電刺激術，與 (5) 疼痛的神經生理評估。

關鍵字：臨床神經生理學、神經肌肉超音波、神經傳導檢查暨肌電圖、磁振造影。

目次

一、 目的	4
二、 過程	4
三、 心得	8
四、 建議事項	8
附錄	9
壁報論文	10

前言

國際臨床神經生理學會大會 (International Congress of Clinical Neurophysiology, ICCN) 每四年召開一次，今年是第三十一屆。此次大會於美國華盛頓舉行，從 5 月 1 日到 6 日，為期六天 (前兩天為會前會)。本大會的主旨為提供臨床神經科醫師神經生理檢查的最新進展與回顧，並於部分課程提供實際操作課程，讓學員能於課後實地演練，以達到最好的學習效果。

一、目的

臨床神經生理檢查涵蓋周邊神經與中樞神經，包括周邊神經傳導檢查暨肌電圖 (nerve conduction study/electromyogram, NCS/EMG)，中樞傳導檢查 (各種誘發電位評估，如動作誘發電位 [motor evoked potential, MEP]、感覺誘發電位 [sensory evoked potential, SEP]) 等，是神經科醫師評估病患神經系統功能不可或缺的利器。近年來，學界更引進超音波，用以評估周邊神經與肌肉的結構，讓臨床醫師能由多面向來了解神經與肌肉的功能。

除了上述的評估工具外，目前亦可藉由特定儀器 (如經顱直流電刺激 [transcranial direct current stimulation, tDCS]) 加以調控中樞神經活性，而改善某些神經症狀，這部分的相關研究也是方興未艾。

基於上述的緣由，本單位派任周邊神經科賴冠霖醫師，參加本屆的 ICCN 會議，以學習目前臨床神經生理檢查的最新進展。

二、過程

本人於 2018 年 5 月 1 日晚間由桃園中正機場出發，於美國西岸舊金山轉機，而後於美國當地時間 5 月 2 日上午抵達華盛頓會場，如期參加 5 月 2 日開始的會前會教育課程。

在五天的議程中 (5/2-5/6)，交叉各式的主題，可分為以下幾大主軸：(1) 神經肌肉影像學 [包含超音波與磁振造影]，(2) 周邊神經肌肉疾病的電生理檢查與診斷標準，(3) 免疫相關神經病變，(4) 非侵入性腦電刺激術，與 (5) 疼痛的神經生理評估。

以下，便針對各個主題內容分別說明。

<<Topic 1：神經肌肉影像學>>

本屆大會在正式會議 (5/3-5/6) 前兩天，規劃了兩天 (5/1-5/2) 的繼續教育課程，讓與會者可根據自己的興趣選擇不同的課程。本人則是參加神經肌肉影像學的場次。在正式會議當中，也可發現，穿插了許多神經肌肉影像的相關課程，足

見該領域在臨床神經生理學的重要性與日俱增。該繼續教育課程是由 Prof. Walker 所規劃。Prof. Walker 來自美國 Wake Forest School of Medicine，是率先將超音波應用在神經肌肉檢查的先驅。繼續教育的開場演講便是由他介紹超音波的物理原理，以及如何應用這些原理，以產生良好的影像。接下來便由兩位講者分別介紹上肢與下肢各神經的解剖與超音波影像，在演講過程中，講者搭配相關的超音波實作影片，讓聽眾很清楚地了解如何應用超音波來探索這些構造，以及發生病變時可能產生的變化。

下午的課程，則將主軸轉到磁振造影於周邊神經的應用。大會特別邀請到來自義大利 University Degli Studi di Brescia 的 Prof. Roberto Gasparotti 介紹的磁振周邊神經造影技術 (MR neurography)。過去針對神經束 (functional tractogram) 的研究 (藉由擴散影像技術)，大部分是用於評估腦部各腦區的連結。Prof. Roberto Gasparotti 利用類似的概念，將 tractogram 的節點放置於頸椎或腰椎神經根部位，便可精美的畫出臂神經叢或腰薦神經叢的構造，對於評估急性神經損傷有著相當好的敏感度。此外，還可以藉由分析在急性神經損傷時的特定肌肉影像變化，釐清神經是在哪個部位受到損傷 (利用肌肉在去神經化時，產生組織間水腫的變化加以評估) (STIR sequency)。此外，MR neurography 可以用來輔助判定受損的神經是否為全斷裂病灶，又或是較不嚴重的狀況。這些特性，讓磁振造影在臨床上，除了有著定位病灶的功能外，更提供是否需要開刀的重要資訊。

最後，則是由 Prof. Francis Walker 進行一天教育課程的總結。他先針對目前超音波在神經肌肉病變的定位與其應用，詳加說明，再於後半段介紹未來神經肌肉超音波可以發展的方向。舉例來說，臨床上最常見的神經病變為腕隧道症候群，過去的診斷標準皆是透過 NCS/EMG 檢查而得。但隨著超音波研究的發展，了解到腕隧道症候群在超音波影像上，可以觀察到神經因受壓而腫脹，藉由量測神經的截面積，我們便可用超音波這樣無侵襲性的檢查工具，來診斷腕隧道症候群。同時，也因為我們可以直接觀察到結構，還能發現是否有其他結構的異常 (如神經髓鞘瘤等)。在未來的發展方面，則是相當多元，例如，體內的深部神經 (如膈神經，迷走神經) 等，無法藉由 NCS/EMG 加以評估，而超音波檢查便提供了這樣的機會！此外，隨著超音波技術的進展 (如肌肉彈性度測量)，我們更可將其拓展到相關的應用層面，對特定疾病能有更深一層的了解。

<<Topic 2：周邊神經肌肉疾病的電生理檢查與診斷標準>>

四肢遠端麻木或無力，是臨床上常遇到的主訴，若神經學檢查亦支持有周邊神經病變 (如肌腱反射下降、遠端感覺異常等)，我們便須透過周邊神經傳導檢查暨肌電圖幫忙確診。這是臨床神經生理檢查相當重要的功用。部分特定疾病，諸如

急性或慢性去髓鞘神經病變 (acute or chronic idiopathic demyelinating polyneuropathy, AIDP/CIDP) 等，更是須符合特定的 NCS/EMG 標準才能加以診斷。此外，運動神經元疾病 (motor neuron diseases)，神經肌肉接合處疾病 (neuromuscular junction disorders) 與上述 AIDP/CIPD 各亞型，如 multifocal motor neuropathy (MMN)、distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS)、multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) 等疾病，也都有各自的診斷標準。更甚者，由於不同學會、國家、地域、年代，針對某特定疾病，可能有不同的標準，造成臨床診斷的困擾，本次 ICCN 大會特別安排時段，由各領域的專家，整理並介紹該疾病的診斷標準，讓臨床醫師在診斷上能有所依歸。

<<Topic 3：免疫相關神經病變>>

會造成多發性神經病變的可能性繁多，但通常為不可逆，較無有效治療方式，可改善病程。但，因免疫反應所引發的多發性神經病變 (如 AIDP/CIDP)，則對特定免疫調節藥物會有反應，是臨床神經科醫師要特別注意，須早期鑑別診斷出來的疾病。過往的醫學教科書，常將多發性神經病變區分為去髓鞘 (demyelinating) 或軸突 (axonal) 病變，這些觀念在這幾年，因為對於疾病的瞭解，而多了一種分類：節點/節點旁 (nodal/paranodal) 病變。本次會議也針對這一較新的觀念，開闢一個時段討論。

其中，最令人印象深刻的是，由日本千葉大學 Prof. Satoshi Kuwabara 所介紹的題目：Pathophysiology and new treatment in Guillain-Barre syndrome (GBS)。GBS 泛指因某些急性(病毒)感染後，身體產生的抗體，攻擊自身的神經系統，所導致的多發性神經病變。前述的 AIDP 即為其中一種亞型，屬去髓鞘性病變。而在亞洲地區，則常見其軸突病變亞型，稱之為 acute motor (and sensory) axonal neuropathy (AMAN/AMSAN)。過往針對 GBS，不管亞型，其臨床治療不外乎使用免疫球蛋白 (IVIg) 或是血漿置換術 (plasma exchange)。但 Prof. Kuwabara 團隊發現，許多 AMAN 患者，其臨床病程恢復快速，不像典型的軸突病變需數月甚至數年才能恢復原先的肌力，而是在幾周後便能觀察到明顯改善。進一步的研究指出，過往認為 AMAN 患者，其自體抗體攻擊軸突上的抗原，這樣的觀念須加以修正。AMAN 的自體抗體，在最新的研究發現，其實是攻擊在蘭氏節 (node of Ranvier) 上的某些特定抗原，引發免疫反應 (包含補體反應，最終形成 membrane attack complex [MAC])，進而影響了節點上的離子通道，在節點會有離子流失，導致神經傳導嚴重受損而導致傳導阻斷 (conduction block, CB)。因 CB 在周邊神經傳導檢查上表現與軸突病變很相近 (皆是震幅的降低)，故在過往被

解讀為軸突病變。Prof. Kuwabara 根基於這些發現，在日本進行 AMAN 的臨床藥物試驗，使用 IVIg 合併抗補體單株抗體 (Eculizumab) 加以治療，並比較和對照組 (IVIg) 的療效差異。該研究共收案 34 為個案，以 2:1 將個案隨機分配到 IVIg+Eculizumab 組 (n=23) 與 IVIg 組 (n=11)，經過治療後，則在 4 周與 24 周後進行功能性評估。在 4 周的評估可以發現，恢復行走能力的比例為 61% vs. 45%，而在 24 周的評估，則為 92% vs. 72%。最令人驚豔的是，在 24 周後的評估發現，AMAN 患者經過 IVIg+Eculizumab 治療後，有 74% 恢復跑步能力，而 IVIg 治療組則只有 18%，有顯著差異 (p=0.0035)。這樣的研究結果，剛於今年四月 Lancet Neurology 線上刊登 (Epub)。而 Prof. Kuwabara 及相關藥廠，也已著手進行國際合作，在其他國家展開類似的臨床試驗。預期在不久的將來，治療 AMAN 的標準流程將會有重大改變。

<<Topic 4：非侵入性腦電刺激術>>

非侵入性腦刺激術 (non-invasive brain stimulation, NiBS)，乃是近年來，神經生理科學領域中，相當重要的一個分支。本次大會議程中，每日皆有安排相關課程，可見其重要性。本人參加的是大會第六天 (5/6) 所舉行的 “Optimizing Transcranial Direct Current Stimulation”，其中一位講者是德國的 Michael Nitsche 教授，他是 tDCS 開發者 Prof. Walter Paulus 的學生，與 Prof. Paulus 發表了許多 tDCS 的經典文章，確認不同極性的 tDCS 刺激 (如 cathodal vs. anodal) 對於腦部的調控差異。Prof. Michael Nitsche 講題為：More is not better, just different。於半小時的演講中，他深入淺出的介紹他早期的 tDCS 研究，慢慢再帶入目前他對於該領域的想法。

本團隊今年在會議中所發表的研究，亦是探討 cathodal tDCS 作用於視覺相關皮質 (MT/V5) 在正常人與偏頭痛患者，對於該腦區功能 (動點偵測) 的影響。

<<Topic 5：疼痛的神經生理評估>>

疼痛是一種主觀的感受，因此需要一客觀的指標供臨床參考。因此，長期以來，神經生理檢查與疼痛醫學的研究可說是相輔相成的。大會邀請了數名學者，介紹一些可用於疼痛研究領域的神經生理檢查，包括”神經纖維密度 (nerve fiber density) 檢查”，”痛覺誘發電位 (nociceptive evoked potential) 檢查”，與腦部磁振造影 (MRI) 等。必須一提的是，國內臺大醫院謝松蒼教授也獲邀在本 session 發表演說，並擔任座長，實乃台灣之光。

謝教授長年研究糖尿病神經病變 (DM neuropathy)，過去他曾結合表皮神經切片檢查與溫痛誘發電位 (Contact heat evoked potential, CHEP)，於 DM neuropathy 的患者發現了(1)表皮神經減少，與(2)疼痛誘發電位振幅增加的現象。近年來，他所帶領的團隊再利用 fMRI 方法，研究 DM neuropathy 病人，其大腦對痛覺刺

激的活化腦區與正常人之間的差異，發表了兩篇相關研究在影像醫學期刊 Human Brain Mapping 上。透過這些研究，謝教授得到了如下的結論：雖然 DM neuropathy 病人周邊的神經有 degeneration，但中樞卻有異常興奮性的現象，而導致病人有自發性疼痛的症狀。這樣的發現，讓我們瞭解之後對於這一類病人的治療，必須針對中樞來加以調控，以獲得最好的療效。

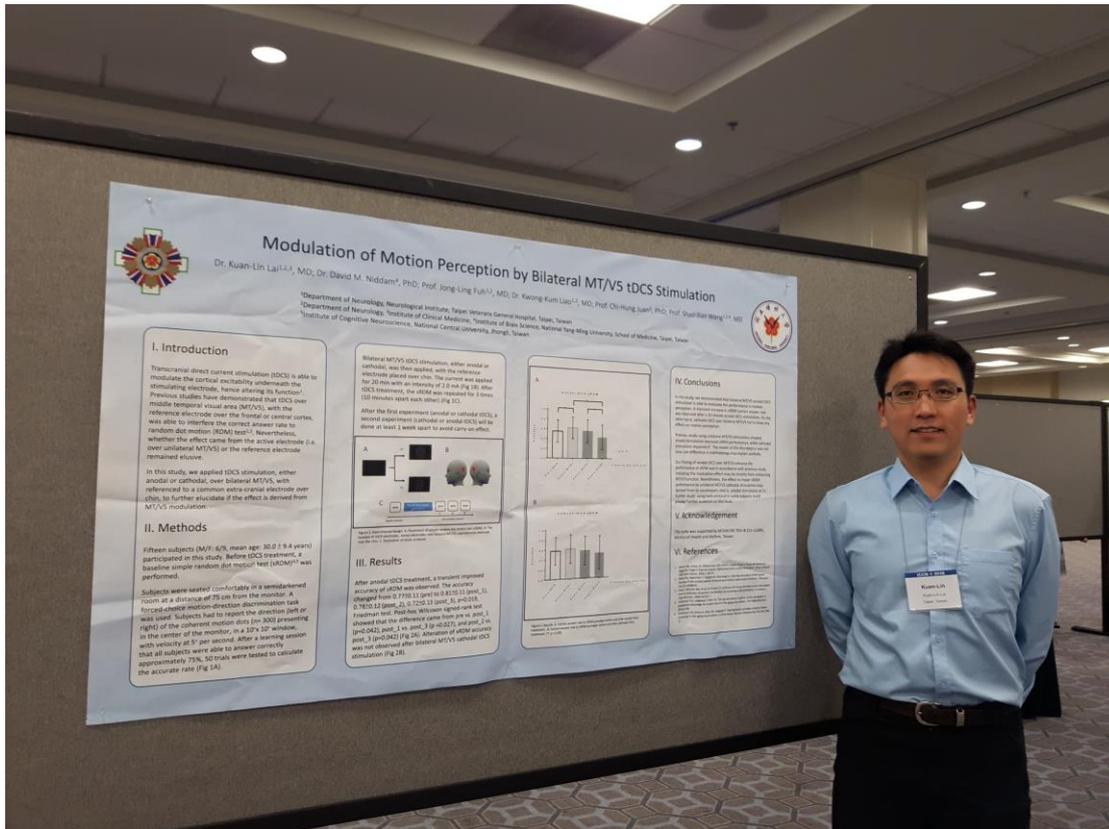
在所參與的五天會程中，本人參與了許多重要的子研討會，見識到了國際性會議的規模與水準；另外也學習到相當多的 cutting-edge knowledge。收穫最大的部分是：透過了解國際上各領導團隊在神經生理研究上的方法，可用於日後之實驗設計，以期能在已知的知識空間上，再有所突破。

三、心得

- (1). 神經肌肉疾患是神經科疾病中，相當重要的一部分。目前的診斷，通常依據神經傳導檢查暨肌電圖檢查 (NCS/EMG) 的結果作判斷。但臨床上，仍有許多情況不易由 NCS/EMG 得到診斷，神經肌肉超音波、磁振造影與中樞神經傳導檢查可以作為輔助工具，甚或是主要診斷工具，幫助我們判定是否有病灶，與病灶的發生部位，抑或是其可能病理變化。
- (2). 隨著對疾病的瞭解，吾人才能針對疾病生理設計治療方式。本次會議發表了在日本 AMAN 的臨床試驗，使用補體單株抗體合併免疫球蛋白治療，能讓患者在 24 周後功能有明顯改善。這個臨床實驗的設計根基，來自於對疾病生理更深一層的了解 (由原本的軸突病變概念，轉變為節點病變)。再次提醒我們轉譯醫學的重要性: from bedside to bench and back again!
- (3). 本次大會，在豐富的課程進行同時，部分場次也舉辦實作工作坊 (如神經肌肉超音波)，讓已有一般能力的學員可以選擇在老師的指導下，進行實際操作，也讓完全沒有經驗的與會人員，有機會第一次接觸這樣的儀器。這樣的作法，可做為日後舉辦類似課程的參考。

四、建議事項

這次的會議收穫甚豐，最重要的學習到許多臨床神經生理檢查 (如神經肌肉超音波、磁振造影、非侵入性腦刺激術的最新進展)，及其醫療應用。此外，根據統計，亞洲區的 Guillain-Barre syndrome 有較高的比例是屬於 AMAN 亞型，本院歷年來也收治不少這樣的個案，目前的證據顯示，合併補體單株抗體與免疫球蛋白治療，能夠有較佳的預後，相信不久的將來，此治療模式將會取代目前的流程，在國內值得進一步展開相關臨床試驗，以提供國人的療效證據。



本人於會場與壁報論文合影。

Abstract

Modulation of motion perception by bilateral MT/V5 tDCS stimulation.

Dr. Kuan-Lin Lai^{1,2,3}, MD; Dr. David M. Niddam⁴, PhD; Prof. Jong-Ling Fuh^{1,2}, MD;
Dr. Kwong-Kum Liao^{1,2}, MD; Prof. Chi-Hung Juan⁵, PhD; Prof. Shuu-Jiun Wang^{1,2,4},
MD

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

²Department of Neurology, ³Institute of Clinical Medicine, ⁴Institute of Brain Science, National Yang-Ming University, School of Medicine, Taipei, Taiwan

⁵Institute of Cognitive Neuroscience, National Central University, Jhongli, Taiwan

Introduction

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is able to modulate the cortical excitability underneath the stimulating electrode, hence altering its function. Previous studies have demonstrated that tDCS over middle temporal visual area (MT/V5), with the reference electrode over the frontal or central cortex, was able to interfere the correct answer rate to random dot motion (RDM) test. Nevertheless, whether the effect came from the active electrode (i.e. over unilateral MT/V5) or the reference electrode remained elusive. In this study, we applied tDCS stimulation, either anodal or cathodal, over bilateral MT/V5, with referenced to a common extra-cranial electrode over chin, to further elucidate if the effect is derived from MT/V5 modulation.

Methods

Fifteen subjects (M/F: 6/9, mean age: 30.0 ± 9.4 years) participated in this study. Before tDCS treatment, a baseline simple random dot motion test (sRDM) was performed. Subjects were seated comfortably in a semidarkened room at a distance of 75 cm from the monitor. A forced-choice motion-direction discrimination task was used. Subjects had to report the direction (left or right) of the coherent motion dots presenting in the center of the monitor, in a $10^\circ \times 10^\circ$ window. After a learning session that all subjects were able to answer correctly approximately 75%, 50 trials were tested to calculate the accurate rate. Bilateral MT/V5 tDCS stimulation, either anodal or cathodal, was then applied, with the reference electrode placed over chin. The current was applied for 20 min with an intensity of 2.0 mA. After tDCS treatment, the sRDM was repeated for 3 times (10 minutes apart each other).

Results

After anodal tDCS treatment, a transient improved accuracy of sRDM was observed. The accuracy changed from 0.77 ± 0.11 (pre) to 0.81 ± 0.11 (post_1), 0.78 ± 0.12 (post_2), 0.72 ± 0.13 (post_3), $p=0.019$, Friedman test. Post-hoc Wilcoxon signed-rank test showed that the difference came from pre vs. post_1 ($p=0.042$), post_1 vs. post_3 ($p=0.027$), and post_2 vs. post_3 ($p=0.042$). Alteration of sRDM accuracy was not observed after bilateral MT/V5 cathodal tDCS stimulation.

Conclusion

Bilateral MT/V5 anodal tDCS stimulation is able to modulate the function in motion perception. Our study provided evidence that tDCS may exert its modulatory effects through MT/V5 directly.