

# 科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

## 子計畫一：腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)

計畫類別：整合型計畫  
計畫編號：MOST 104-2220-E-040-001-  
執行期間：104年05月01日至105年07月31日  
執行單位：中山醫學大學附設醫院神經科

計畫主持人：辛裕隆

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

報告附件：出席國際學術會議心得報告

中華民國 105 年 11 月 02 日

中文摘要：癲癇是僅次於腦中風常見的神經疾病，約有0.5至1%的人口罹患有癲癇發作的問題。癲癇手術發展已經超過一百年，現今的手術方法仍以切除發作病灶腦皮質區為最有效的方式。但是不同於前面提到的腦部病灶，癲癇發作的腦皮質區大部分無法以目前的腦部影像技術將其定位來。神經外科切除部位選擇的依據，則需要神經內科醫師檢視顱內腦電圖的發作癲癇腦波去定義癲癇發作區，另外須花費相當長的時間去找出腦功能區。雖然科技的發展讓手術前評估變得更可信賴，但是手術中的腦圖譜描繪仍無可替代。本計畫所提出之多通道顱內腦圖譜儀整體系統操作分為兩個主要的部分，第一個為利用採用閉迴路偵測與抑制法，即透過感應電極持續監測腦波，若發生癲癇發作，則啟動電刺激器迴受訊號以抑制之。第二部分為透過開發圖形介面提供使用人員更快速、更便利的操作環境以監控即時腦波變化並且控制刺激器的參數(輸出電流值、刺激訊號頻率)以針對不同的腦波特性找出最佳的刺激位置以及刺激參數。透過軟、硬體的開發整合出一適用於癲癇術中所使用的多通道顱內腦圖譜儀。另外將運用常見之臨床神經生理測驗，結合腦皮質電刺激可無傷害性暫時改變區域功能的腦圖譜描繪方式，建立配合腦皮質刺激器測驗腦功能的研究方式。

中文關鍵詞：癲癇、腦波

英文摘要：Epilepsy, the common neurological disorder, affects 0.5 to 1% of populations. Although approximate 70% of patients with chronic epilepsies have adequate control of seizures by medication, the curative therapy for epilepsy is epilepsy surgery. To complete remove of epileptogenic zone is the only way to achieve seizure freedom. Even current imaging technique helps epileptologists and neuroradiologists to identify cryptogenic brain lesion preoperatively. The identification of epileptogenic zone is still relied on the findings of intracranial records. In-charge clinician will read through the chronic extra-operative intracranial recording in which includes seizure-onset intracranial electroencephalography (iEEG) activities and responded brain EEG activities to cortical stimulation. In the grand project, the research team will develop a cortical stimulation system. The ideation of the device development is to improve the user-friendliness of brain mapping. With the developing device, there are several

goals will be achieved. The first is to validate the feasibility of “touch-screen control current delivering subsystem”. Therefore, the safe and useful brain stimulation parameters including stimulation frequency/duration and stimulation train can be identified. The second is to integrate conventional neuropsychiatric tests with the cortical stimulation system to develop a convenient tool for brain function mapping.

英文關鍵詞：epilepsy, electroencephalography

# 科技部補助專題研究計畫成果報告

(期中進度報告/期末報告)

總計畫名稱：腦功能手術之整合性顱內腦圖譜儀開發與驗證

子計畫名稱：腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：MOST 104-2220-E-040-001-

執行期間：103 年 5 月 1 日至 105 年 7 月 31 日

執行機構及系所：中山醫學大學神經科

計畫主持人：辛裕隆

期末報告處理方式：

1. 公開方式：

非列管計畫亦不具下列情形，立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否 是

3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考 否 是，\_\_\_\_（請列舉提供之單位；本部不經審議，依勾選逕予轉送）

中 華 民 國 105 年 10 月 31 日

# 目錄

中文摘要 .....	3
英文摘要 .....	4
前言 .....	5
文獻探討 .....	6
研究目的 .....	8
結果與討論 .....	10
附錄 .....	11
論文發表列表 .....	
其他說明或圖表 .....	
科技部補助專題研究計畫移地研究心得報告及出席國際學術會議心得報告 .....	15

## 中文摘要

癲癇是僅次於腦中風常見的神經疾病，約有0.5 至1%的人口罹患有癲癇發作的問題。癲癇手術發展已經超過一百年，現今的手術方法仍以切除發作病灶腦皮質區為最有效的方式。但是不同於前面提到的腦部病灶，癲癇發作的腦皮質區大部分無法以目前的腦部影像技術將其定位來。神經外科切除部位選擇的依據，則需要神經內科醫師檢視顱內腦電圖的發作癲癇腦波去定義癲癇發作區，另外須花費相當長的時間去找出腦功能區。雖然科技的發展讓手術前評估變得更可信賴，但是手術中的腦圖譜描繪仍無可替代。本計畫所提出之多通道顱內腦圖譜儀整體系統操作分為兩個主要的部分，第一個為利用採用閉迴路偵測與抑制法，即透過感應電極持續監測腦波，若發生癲癇發作，則啟動電刺激器迴受訊號以抑制之。第二部分為透過開發圖形介面提供使用人員更快速、更便利的操作環境以監控即時腦波變化並且控制刺激器的參數(輸出電流值、刺激訊號頻率)以針對不同的腦波特性找出最佳的刺激位置以及刺激參數。透過軟、硬體的開發整合出一適用於癲癇術中所使用的多通道顱內腦圖譜儀。另外將運用常見之臨床神經生理測驗，結合腦皮質電刺激可無傷害性暫時改變區域功能的腦圖譜描繪方式，建立配合腦皮質刺激器測驗腦功能的研究方式。

關鍵詞：癲癇、腦波

## 英文摘要

### **Abstract**

Epilepsy, the common neurological disorder, affects 0.5 to 1% of populations. Although approximate 70% of patients with chronic epilepsies have adequate control of seizures by medication, the curative therapy for epilepsy is epilepsy surgery. To completely remove of epileptogenic zone is the only way to achieve seizure freedom. Even current imaging technique helps epileptologists and neuroradiologists to identify cryptogenic brain lesion preoperatively. The identification of epileptogenic zone is still relied on the findings of intracranial records. In-charge clinician will read through the chronic extra-operative intracranial recording in which includes seizure-onset intracranial electroencephalography (iEEG) activities and responded brain EEG activities to cortical stimulation.

In the grand project, the research team will develop a cortical stimulation system. The ideation of the device development is to improve the user-friendliness of brain mapping. With the developing device, there are several goals will be achieved. The first is to validate the feasibility of “touch-screen control current delivering subsystem”. Therefore, the safe and useful brain stimulation parameters including stimulation frequency/duration and stimulation train can be identified. The second is to integrate conventional neuropsychiatric tests with the cortical stimulation system to develop a convenient tool for brain function mapping.

Key words: epilepsy, electroencephalography

## 前言、研究目的

近年全世界的流行病學調查報告中指出平均約有1% 的民眾會出現癲癇，意即全球有超過6,000萬人發生該症狀。然而國際衛生組織WHO 認為在某一些開發中國家的癲癇發生率會有低估的情形發生，因此WHO 預估全世界的癲癇可能盛行率會 $>1\%$ 。而癲癇的出現也會與年齡有關，在剛生下來的一年內的嬰兒癲癇的發生率約 1.2% ，在 1-10 歲年齡的小孩癲癇出現率約為 0.4%-0.5% ，而十幾歲的青少年癲癇的發生率降到 0.2% 。在本國的癲癇流行病學研究結果方面，根據台中榮總對國小學齡兒童所做的癲癇調查發現癲癇的發生率約 0.67% ；而成功大學附設醫院針對台南地區的癲癇發生率調查結果約為 0.89% 。依照這些數據推算，在兩千三百萬人口數中約有 14 萬到 20 萬人患有癲癇，這是一個不可忽視的人口數目。

約有三成的癲癇病患，使用一到兩種藥物即可控制病情，但其餘的病患即使使用兩種以上的藥物也無法有效的控制。傳統上，對於難治型癲癇之病患，切除部分癲癇病灶組織或左右大腦分離的術式可以減少發作。但手術潛在有造成不可逆傷害如導致病人失去部分思考記憶或語言功能；嚴謹的手術過程中，會在兩次開顱手術間，以顱內平面電極記錄器與電刺激的方式來定位癲癇之病灶，同時亦可瞭解局部組織之功能，若病灶位於語言、運動等重要功能區域，便無法以切除手術治療該病患之癲癇症，故癲癇切除手術亦有其侷限性。。

個人參與原計畫團隊於過去五年的晶片系統國家型科技計畫「智慧型仿生系統之晶片系統平台技術開發」，以及智慧電子國家型科技計畫之一延續計畫「癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證」。這兩期計畫最重要的發展是成功的整合電子系統與動物模型實現一閉迴路癲癇治療系統。而個人以醫師的角度協助系統開發方向的調整，以更能在未來讓臨床醫師真正使用在癲癇病人，另一重要的任務就是將臨床治療所產生的各種臨床訊息建立資料庫，最為系統開發驗證的最重要的資料。過去所建立的資料包括腦部影像資料如腦部磁振掃描與腦波，其中以腦波資料正提供給目前開發的系統應証所需。本計劃將以過去的基礎特別設計一用於定位出人類腦部癲癇發作區與重要功能區的系統，這系統將用於腦部手術。

過去的腦部手術以切除病灶區為主例如腫瘤、血塊、畸形的血管，這些都屬於明顯異常的病態結構，但最特殊的是癲癇手術。癲癇(epilepsy)是臨床神經科常見的疾患，導因於各種問題如基因突變、腦皮質發育障礙、後天腦部創傷等等。不論成因為何，罹患癲癇的病人依流行病學調查及世界衛生組織的報告約佔人口的百分之0.5 至1，台灣估計有超過十五萬的癲癇病人需要治療，控制癲癇發作。臨

床上雖然仍以藥物控制為主要治療方式，但仍有近三分之一的病人，在適當服用兩種以上抗癲癇藥物的情況下仍無法達到有效控制發作的情形，而這種情形稱為藥物難治型癲癇(drug-resistant epilepsy)。目前在治療的建議，如果病人已經面臨藥物難治的情況，重新評估藥物使用方式與癲癇手術是否可行是必要的。

癲癇手術發展已經超過一百年，現今的手術方法仍以切除發作病灶腦皮質區 (resection of epileptogenic zone)為最有效的方式。但是不同於前面提到的腦部病灶，癲癇發作的腦皮質區大部分無法以目前的腦部影像技術將其定位來。神經外科切除部位選擇的依據，則需要神經內科醫師檢視顱內腦電圖(intracranial EEG, iEEG)的發作癲癇腦波(ictal EEG)去定義癲癇發作區(seizure-onset zone)，另外須花費相當長的時間去找出腦功能區。雖然科技的發展讓手術前評估變得更可信賴，但是手術中的腦圖譜描繪(brain mapping)仍無可替代。本計畫所提出之多通道顱內腦圖譜儀整體系統操作分為兩個主要的部分，第一個為利用採用閉迴路偵測與抑制法，即透過感應電極持續監測腦波，若發生癲癇發作(seizure)，則啟動電刺激器迴受訊號以抑制之。第二部分為透過開發圖形介面提供使用人員更快速、更便利的操作環境以監控即時腦波變化並且控制刺激器的參數(輸出電流值、刺激訊號頻率)以針對不同的腦波特性找出最佳的刺激位置以及刺激參數。透過軟、硬體的開發整合出一適用於癲癇術中所使用的多通道顱內腦圖譜儀。

本整合性顱內腦圖譜儀的開發將包括幾個子系統：

- (1) 可連結目前臨床使用顱內電極的腦波擷取放大器
- (2) 可由程式控制切換記錄生理訊號自腦部的傳訊端與給刺激的電流產生端的轉換器
- (3) 可長時間監視記錄腦波的主機
- (4) 自動研判癲癇發作及將可能有發作所屬部位電極的頻道
- (5) 優化的電刺激產生器，可從觸控螢幕簡易選擇電流產生條件，
- (6) 可讓負責醫師從觸控螢幕上分析發作頻道，從螢幕上可簡易的選擇刺激頻道，給予適當的腦皮質或深部腦刺激

## 文獻探討

由於近年植入式醫療元件技術之快速發展，有數種植入式元件問世，但這些元件各有其優缺點：

### 1. Vagus Nerve Stimulation 系統

迷走神經刺激系統 (Vagus Nerve Stimulation, VNS) 為第一個經 FDA 核准用於癲癇控制治療之電子系統，其裝置位置繪於圖1.(a)，裝置於左胸前之刺激系統透過連接線連接刺激電極以刺激迷走神經 (Vagus Nerve) ，透過定時啟動的電刺激來刺激迷走神經，產生抑制癲癇發作的效果，人體試驗顯示約可減少 30% 的發作次數，雖然這類裝置簡單且發展已久，安全性高，但刺激迷走神經如何影響癲癇之發作之學理不明，抑制效果不佳，要完全取代腦部切除手術的機會不高。

## 2. Deep Brain Stimulation 系統

圖1.(b)為深部腦刺激 (Deep Brain Stimulation, DBS) ，已被證實可大幅改善帕金森氏症(Parkinson's Disease) 病患之症狀，同樣的技術也被提出以應用於癲癇症之控制，透過定時啟動的深部腦刺激，抑制癲癇之症狀。兩年之臨床實驗顯示約可減少 56% 之發作機率，目前已向 FDA申請使用於癲癇症，雖然較 VNS 有更好的抑制效果，但與 VNS 相同採用開迴路定時刺激，抑制率難以提高，且刺激電極需深植腦部，增加對於腦部傷害之風險，仍非最理想之治療裝置。

## 3. RNS (Responsive Stimulation) 系統

Nueropace 公司所研發之 RNS 刺激系統，不同於前述兩種裝置僅使用定時刺激方式，而使用閉迴路偵測與刺激之方法，透過持續監控病患之腦波，若偵測到癲癇發作才啟動電刺激器抑制症狀，減少不必要之電刺激。臨床試驗顯示 43% 之複雜部分發作癲癇 (Complex Partial Seizure) 與35% 之所有失能性癲癇 (Total Disabling Seizure) 的病患能降低超過一半的發作頻率，甚至有病患完全不再發作，（此部分裝置有效率之定義與上述兩種裝置不同，有效數字看起來較低是由於有效的定義較為嚴格），顯示閉迴路的控制裝置有很大的潛力可以取代腦切除手術控制癲癇之發作。但此種元件還是有缺點，由於除了要提供電刺激外還要耗費額外的電力提供癲癇發作偵測的功能，所以耗電量很高，電池最多可以運作兩年，甚至有病患一年內就必須進行手術更換電池，對病患造成很大的負擔。另外，該系統最多可以提供8 通道之監控與刺激，又受限於電池電力，無法提供高經度的複雜運算，難以提高刺激的成功率。RNS 系統如圖1.(c)。

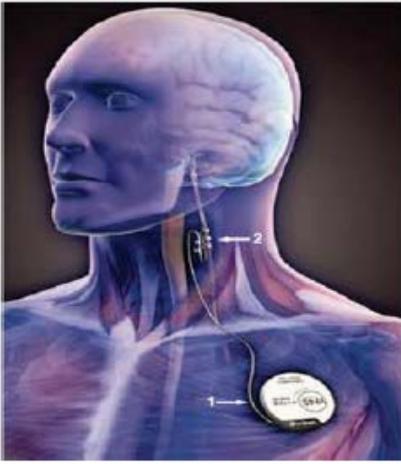


圖 1.(a)VNS 系統

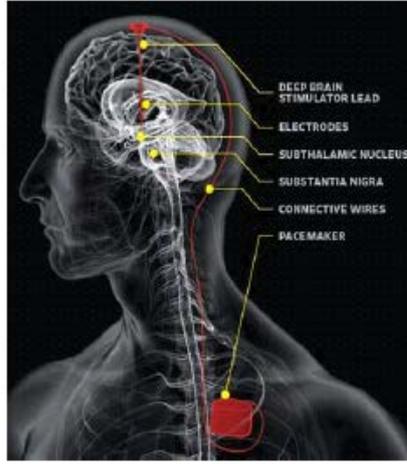


圖 1.(b)DBS 系統

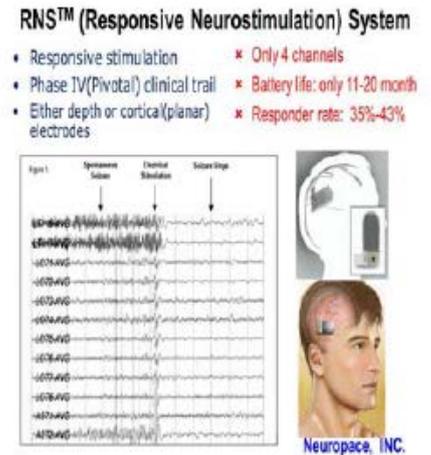


圖 1.(c)RNS 系統

因為各自的腦部大小、形狀有所不同要整體分析研究有困難，所以多半採用將所搜集的個案的腦部影像轉換至相同形狀大小的平台再進一步分析。但轉換過程所需要的平均演算會相當程度影像訊號的遺失，導致不易突顯重要特徵。目前常用的影像分析的概念是voxel base morphometry，這種方法建立腦部結構變形轉換的步驟，也讓前述的分析想法得以落實。

## 研究方法

因為本子計劃主持人為熟悉腦功能圖譜研究及臨床運用的醫師，也繼續從事與神經外科醫師進行傳統癲癇切除手術，所以除了這兩年計劃中負責印證各子計劃所開發的次系統，也將繼續整理過去癲癇手術之顱內腦生理記錄資料以備子計劃印證所需。本子計劃分為以下部分：

(1) 顱內腦生理資料庫建立：在癲癇手術前，需經過臨床藥物治療確定無法以兩種合適的抗癲癇藥物將發作控制在每個月一次以下的情形，有腦部影像檢查，長時動態腦波暨影像監測發作等確認癲癇發作的腦部區域，及設計合理的手術計劃。這階段就有許多重要的數位生理資訊。第二階段腦部電極的植入，將利用來記錄自然癲癇發作的病態腦電生理活性，也用於前面敘述的腦功能圖譜描繪。這又產生對本整合計劃中各子計劃印證的重要資料。進行的方法，需要一專門分析資料的研究助理同時針對計劃所需收集資料、建檔、以及分析。

受試者顱內生理數位訊號的量測與取得（標準切除式癲癇手術簡要說明）：

- ECoG 對象：來源自神經內外科，腦波確定局部發作的區域，已經服用適當的抗癲癇藥二年以上，或對抗癲癇藥有不耐性者為難治頑固型癲癇病人。
- 受試者：數目、納入標準、排除標準：

- a. 抗癲癇藥頑固癲癇的定義為：經神經科診斷為癲癇，有腦電圖曾記錄癲癇波，因為癲癇造成失能，需要服用抗癲癇藥物。經過臨床追蹤兩年以上，需要服用兩種藥物但仍舊每月有超過兩次以上的失能性癲癇發作的癲癇病人。
- b. 癲癇的臨床確定：臨床上有顯著為癲癇發作的病史、住院以長時間腦電圖監測可確定為癲癇發作表現的發作，符合發作的癲癇波。去定位頭部發作的部位。
- c. 頑性癲癇的病人(EECoG 對象)術前評估
- d. 癲癇發作型態的確認：依照發作錄取的影像與發作的癲癇波確定發作的
- e. 腦結構的攝影：依腫瘤的必要條件與癲癇的必要檢查條件完成腦磁振攝影。
- f. 腦代謝攝影：FDG 的正子攝影除腫瘤的病灶外，傳統上可以當成局部發作位置是否有代謝異常的參考。
- g. 腦循環攝影：發作間與發作的單光子攝影用來定局部發作位置的參考。
- h. 頑性癲癇的病人顱內腦電圖記錄評估
- i. 依術前顱外頭皮腦電圖的定位，打開顱骨，置入硬腦膜下電極。讓病人到加護病房執行為期約一周的顱內腦電圖記錄，並且每日確定癲癇波發生的電極，真正癲癇發作的電極。在安排一周記錄期間內有一天，執行每一電極位置的腦皮質電刺激，確實描繪出癲癇發作熱點(seizure zone)與易受電刺激反應區(Irritative zone)。

## 結果與討論

續發全面癲癇發作病患具增加的運動皮質密度與神經纖維線性程度於運動路徑

以續發全面癲癇發作病患的腦部磁振造影分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，去探討這類型態癲癇在沒有顯著腦部結構異常的癲癇病人所潛在的神經異常型態，以voxel- and surface- based analyses 探討皮質密度、皮質厚度以及皮質下腦神經纖維束的線性程度於高解析度的結構影像與擴散張量影像，且進一步研究與癲癇發作的嚴重程度與發病時間長短的相關性以確定病理過程，以16位續發全面癲癇發作病患與年齡、性別匹配的16位健康志願者做群組比較分析，相較於正常對照組，續發全面癲癇發作病患具明顯的皮質密度增加於兩側precentral gyri與paracentral lobules，神經纖維束線性增加於兩側corticospinal tracts且具廣泛地灰質密度與白質纖維束線性程度的顯著降低，在皮質厚度則無顯著差異於病人與正常對照間。同時顯示運動路徑之皮質密度與皮質下神經纖維束與癲癇發作的嚴重程度與發病時間長短具正相關。表明續發全面癲癇發作病患反覆地癲癇發作暗指皮質與神經的可塑性造成運動路徑上微細結構的改變。

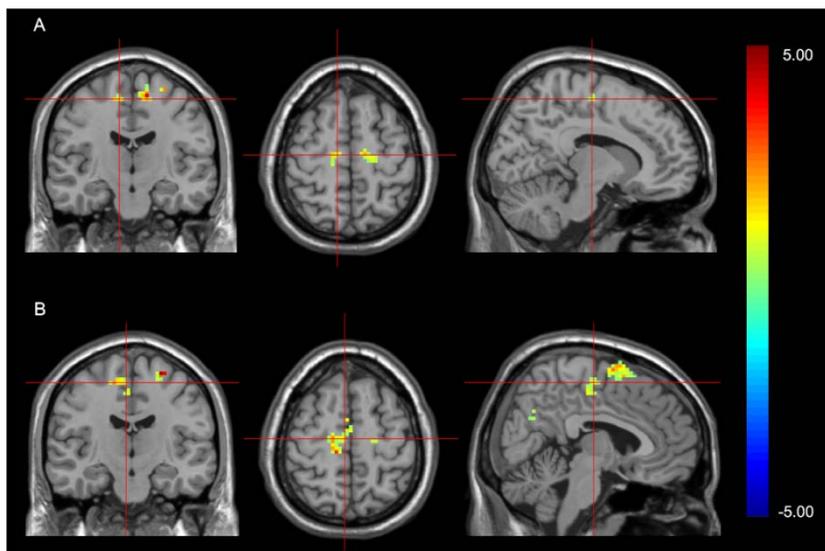


圖3. 續發全面癲癇發作病患具顯著增加皮質密度於兩側precentral gyri；B頑固性續發全面癲癇發作病患具顯著增加皮質密度於paracentral lobules、precentral gyri與precuneus gyri

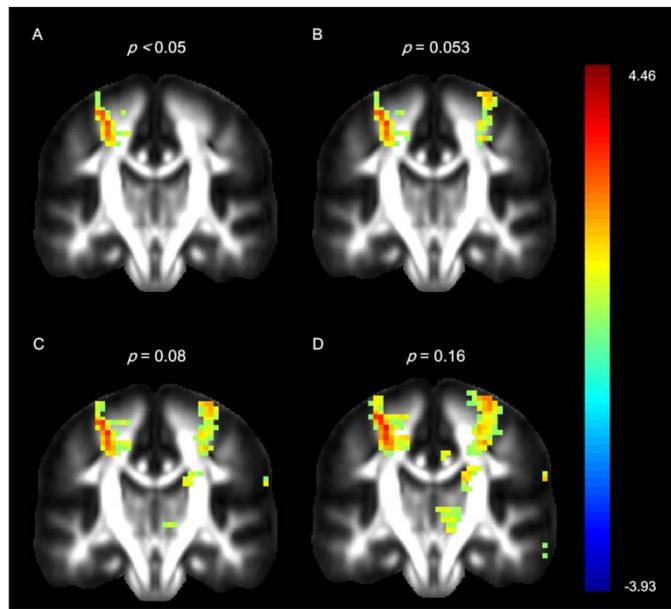


圖4. 頑固性續發全面癲癇發作病患具顯著增加神經纖維束線性程度於右側corticospinal tract，將統計檢定p值微微放寬大於0.05時，兩側corticospinal tracts可清楚地呈現

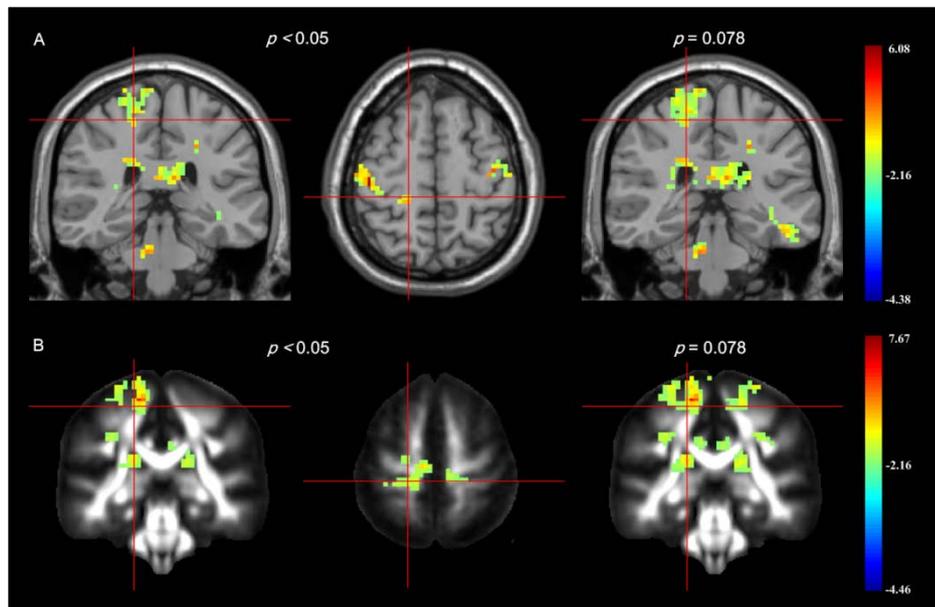


圖5. 續發全面癲癇發作病患皮質密度與病時間長短具正相關於兩側precentral gyri、右側precuneus gyrus、右側thalamus與右側cingulated，B續發全面癲癇發作病患神經纖維束線性程度與病時間長短具正相關於右側部分corticospinal tract與兩側paraventricular區域。

使用適應於非線性且非穩態的希伯特-黃轉換(Hilbert-Huang transform, HHT)分析顱內癲癇發作訊號文獻腦電波訊號處理與時頻分析大多使用短時傅立葉轉換(Short-time Fourier transform)與小波轉換(Wavelet transform)，傳統傅立葉轉換時信號所需條件必須是線性穩態的資料串，時間要夠長且必須先定義，傳統傅立葉轉換將無法提供較好的頻譜解析度於短時間內頻率變化大的情況；而小波轉換理論上在高頻時使用短視窗寬度；低頻則使用長視窗寬度，可以解決短時傅立葉轉換視窗寬度問題，但是

小波轉換頻率解析度相依於基底函數。因此，使用適應於非線性且非穩態的希伯特-黃轉換 (Hilbert-Huang transform, HHT)分析顱內癲癇發作訊號(Electrocorticography, ECoG)，探討ECoG於不同本質模態函數(Intrinsic Mode Functions)的癲癇時間-空間網路特性。

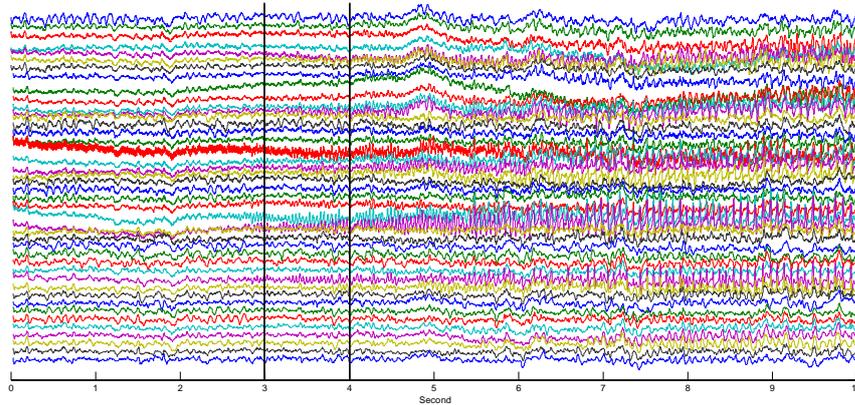


圖6. 頑固性續發全面癲癇發作病患的自發性顱內癲癇腦電圖

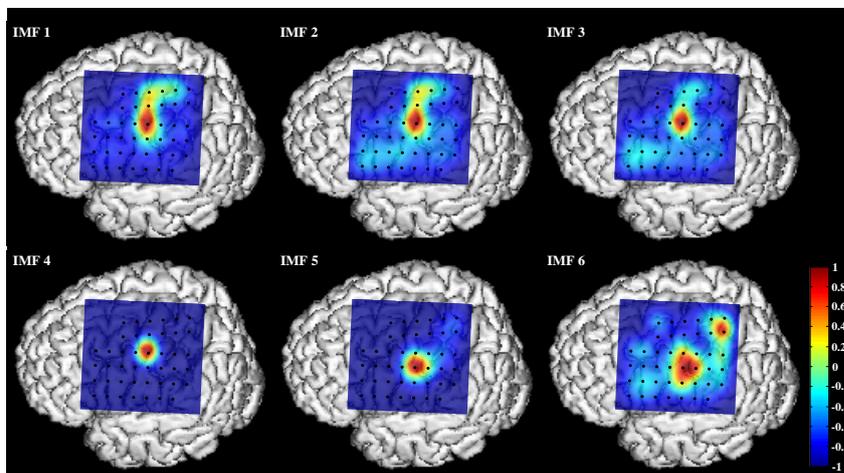


圖7. 頑固性續發全面癲癇發作病患發作初期一秒內的自發性顱內癲癇腦電波高頻至低頻 (IMF1-IMF6)能量圖譜

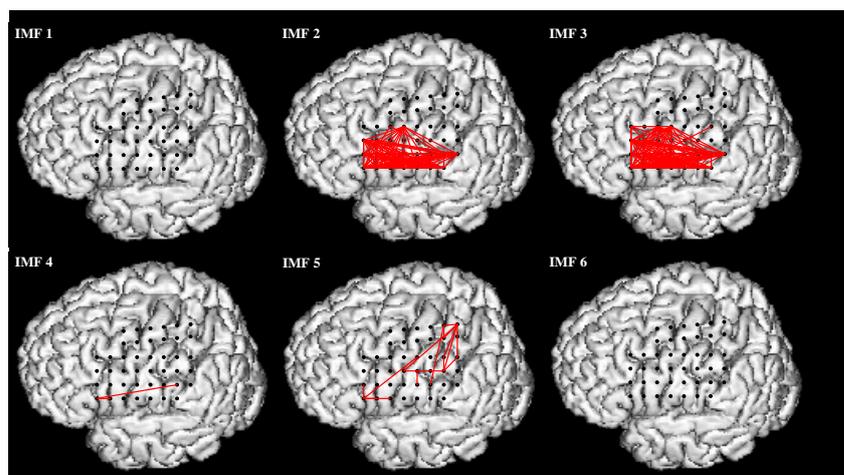


圖8. 頑固性續發全面癲癇發作病患發作初期一秒內的自發性顱內癲癇腦電波高頻至低頻 (IMF1-IMF6)網路圖譜。

## 附錄

### ■ 計畫主持人與博士生論文發表列表

各項研究成果已於國內外重要會議及期刊共發表 15 篇論文。其論文列表如下：

序號	題目
1	Yue-Loong Hsin, Syu-Jyun Peng and T. Harnod, "Individual Anatomic Reference Atlases to Assess Tensor Features of Cerebral Nerve Fibers in Patients with Neocortical Epilepsy, " <i>2014 神經醫學聯合國際學術研討會</i> , Kaohsiung, Taiwan, 12-13 April, 2014.
2	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin and J. Z. Tsai, "Abnormal Neural Networks Responsible for the Spread of Seizure Electric Activity: Studying the Reorganization of Nerve Fibers in Patients with Focal Neocortical Epilepsy," <i>2014 International Symposium on Medical Imaging and Radiological Sciences</i> , Taichung, Taiwan, 24 May, 2014.
3	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin and J. Z. Tsai, "Individual Anatomic Reference Atlas Assess Diffusion Changes of Focal Neocortical Epilepsy," <i>2014 International Symposium on Medical Imaging and Radiological Sciences</i> , Taichung, Taiwan 24 May, 2014.
4	Chien-Chun Huang, Syu-Jyun Peng, Tomor Harnod, Yue-Loong Hsin, "A CCEP-DTI Study for Patients with Chronic Focal Seizures, " (SEMBA) <i>2015 Symposium on Engineering, Medicine and Biology Applications</i> , Kaohsiung, Taiwan, 31 January-1 February, 2015.
5	Chien-Chun Huang, Cheng-Siu Chang, An-Chih Chen, Yue-Loong Hsin, "Time-frequency spectral analysis of cortico-cortical evoked potentials by means of Hilbert-Huang transform," <i>1st International Brain Stimulation Conference</i> , Singapore, 2-4 March 2015.
6	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin, "Plastic Process of Motor Networks in Patients with Frequent Generalization of Focal Seizure," <i>2015 神經醫學聯合國際學術研討會</i> , Taichung, Taiwan, 9-10 April, 2015.
7	Syu-Jyun Peng, T. Harnod, C. C. Huang and Y. L. Hsin, "To Evaluate Original Diffusion Properties of Neural Pathways of Patients with Partial Seizures and Secondary Generalization by Individual Anatomic Reference Atlases," <i>68th American Epilepsy Society Annual Meeting</i> , Seattle, WA, USA, 5-9 December, 2014.
8	Syu-Jyun Peng and Yue-Loong Hsin, "Altered sensorimotor resting-state network in secondarily generalized neocortical seizures," <i>69th American Epilepsy Society Annual Meeting</i> , Philadelphia, PA, USA, 4-8 December, 2015.
9	Yue-Loong Hsin and Syu-Jyun Peng, "Altered thalamic resting-state functional connectivity in secondarily generalized neocortical seizures," <i>69th American Epilepsy Society Annual Meeting</i> , Philadelphia, PA, USA, 5-9 December, 2015.

10	Syu-Jyun Peng and Yue-Loong Hsin, "Altered regional homogeneity in secondary generalized neocortical seizure," <i>11th Asian &amp; Oceanian Epilepsy Congress</i> , Hong Kong, 13-16 May, 2016.
11	Yue-Loong Hsin and Syu-Jyun Peng, "Time series analysis of ictal high-frequency oscillations," <i>70th American Epilepsy Society Annual Meeting</i> , Houston, TEXAS, USA, 2-6 December, 2016.
12	Syu-Jyun Peng and Yue-Loong Hsin, "Altered structural and functional thalamocortical networks in secondarily generalized extratemporal lobe seizures," <i>70th American Epilepsy Society Annual Meeting, Houston, TEXAS, USA, 2-6 December, 2016.</i>
13	Syu-Jyun Peng and Yue-Loong Hsin, "Altered structural and functional thalamocortical networks in secondarily generalized extratemporal lobe seizures" <i>Neuroimage: Clinical</i> (in revision)
14	Yue-Loong Hsin, Tomor Harnod, Syu-Jyun Peng. "Increase in cortical density and linear anisotropy in the motor pathways of patients with secondarily generalized neocortical seizures" <i>Plos One</i> (in revision)

# 科技部補助專題研究計畫出席國際學術會議心得報告

日期：104年12月15日

計畫編號	MOST 104-2220-E-040-001-		
計畫名稱	總計畫名稱：腦功能手術之整合性顱內腦圖譜儀開發與驗證 子計畫名稱：腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)		
出國人員姓名	辛裕隆	服務機構及職稱	中山醫學大學附設醫院神經科
會議時間	104年12月2日至 104年12月6日	會議地點	美國德州費城
會議名稱	(中文)美國癲癇學會年會 (英文)Annual Meeting of American Epilepsy Society		
發表題目	(中文) (英文) ALTERED THALAMIC RESTING-STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH SECONDARILY GENERALIZED NEOCORTICAL SEIZURES		

## 一、參加會議經過

美國癲癇學會是目前關於癲癇研究、臨床照護與相關專業繼續教育的舉辦最大型與最完整的會議。每年在年底12月初舉辦。這次會議在美東華盛頓，年度會議主題是癲癇的神經網路與分析方法。

## 二、與會心得

癲癇是常見的神經疾病，癲癇發作也是常見的各種疾病的神經併發問題。癲癇不論種族或性別，一般人口中罹患的比率約百分之零點五至一，全世界估計有五千萬人。藥物控制發作是基本的方法，當藥物無法有效控制病情的時候，手術就是種輔助治療的選擇。這年度會議主題是癲癇的神經網路與分析方法，是擴大近來神經科學研究的新觀念與方法研討。因為癲癇能被目前使用磁共振造影發現病灶病理的僅約三分之一。其他三分之二的病人經影像檢查無法清楚地被影像醫學科醫師辨認出病灶，如果病人又是非全面性發作的癲癇個案，那就可能面臨使用藥物無法達到有效控制的困境。而以傳統的癲癇手術的治療效果來看，當手術前可以判斷出癲癇發作位置的話，就可以經過腦功能圖譜的描繪劃分出可以手術切除發作的病灶區，達到理想的癲癇控制。會中分別以磁共振造影的技術：特別是靜息態功能性磁共振造影、腦磁圖或高密度腦電圖的技術，去分析癲癇發作的起點、擴散路線與整體影響腦結構與功能。希望以最新的方法結合更多基因突變的發現去了解癲癇的病因與發現治療的方法。

本次參加發表的論文剛符合會議的研議，實驗以新皮質癲癇的病人為研究實驗組，經影像科醫師確認沒有異常腦部結構後將其磁共振造影影像與正常對照組比較。利用靜息態功能性磁共振造影技術將影像每一 Voxel 的血行動態擷取提出，去看病人腦部是否有氾發發作的特定網路。

會中另一矚目的焦點是一新癲癇治療器材的發表後的治療追蹤。

癲癇是佔人口比約百分之零點七的常見神經疾病，病人中有近三成無法以藥物適當控制

發作以及其中一半也無法用手術治療。隨醫用電子科技的進步，神經疾患的治療另一新的領域：神經調控，也開始被用於前述的難治型癲癇。神經調控的發展緣自於希望能藉由極小侵入性的治療達到減少用藥、避免藥物副作用，與避免手術產生不可逆的傷害。1995年迷走神經刺激術被美國食品藥物管理局核准，它用於各種難治型癲癇與無法承受藥物的患者。追蹤至今，約4成多的病人獲得不同程度的改善。運用於治療運動障礙多年的深部腦刺激術，當利用如迷走神經刺激裝置的開迴路刺激前視丘、或視丘下核，可以增強對腦皮質的癲癇活性抑制，產生與迷走神經刺激相似的癲癇控制的治療效果。不同於前述兩種裝置僅使用定時刺激方式，一項治療器材由Neuropace公司所研發之RNS (Response Neurostimulation)刺激系統於2013年11月通過美國FDA上市前許可。此裝置利用了植入於腦部的電極以及電子系統進行癲癇腦波的擷取、偵測與迴受刺激。在包括曾經做過迷走神經刺激術的190名病人的兩年期的臨床試驗證實，有55%病人癲癇發作可減少超過50%發作次數。發表會議上，植入這系統的醫師分享治療的經驗。目前的成果令人相當的驚喜。

### 三、發表論文全文或摘要

#### RATIONALE:

Thalamocortical network has been hypothesized to play a crucial role in the fundamental pathogenesis underlying secondary generalization of focal seizures. This study aimed to explore whether thalamic resting-state functional connectivity (FC) is altered in patients with non-lesional neocortical epilepsy and with secondary generalization of seizures.

#### METHODS:

Resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI) data were obtained from 16 patients with focal neocortical seizures and 16 healthy controls. All patients had normal structural MRIs and were categorized into benign epilepsy for receiving monotherapy and limited numbers of generalized convulsions. Whole-brain voxel-wise analyses were applied to extract the thalamic resting-state functional networks. The altered FC pattern in epileptic patients was evaluated in comparison to normal subjects.

#### RESULTS:

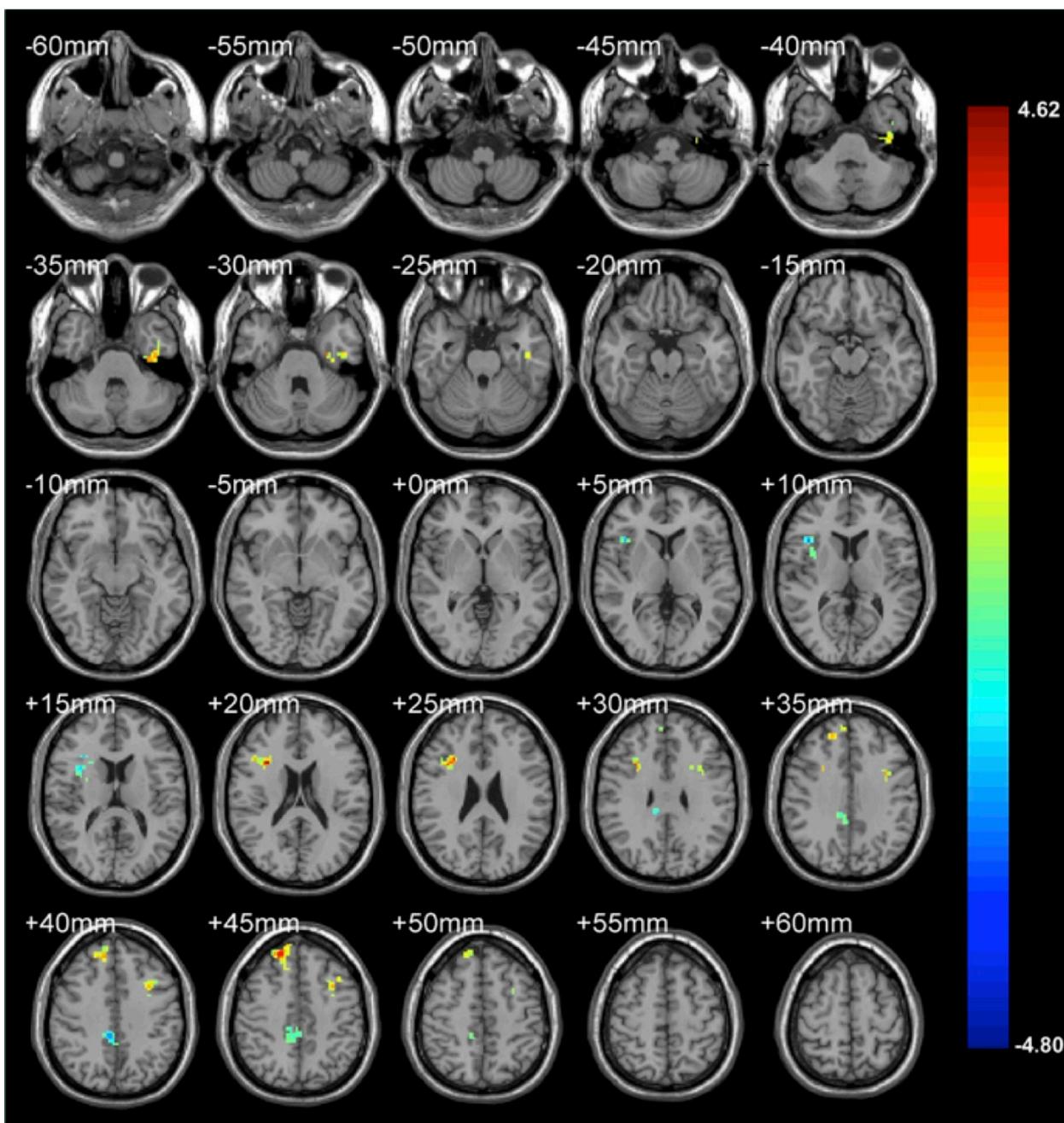
Compared to the healthy controls, the left inferior temporal gyrus, left middle frontal gyrus, right inferior frontal gyrus (triangular part), and right superior frontal gyrus (dorsolateral) exhibited increased FC with the thalamus ( $p < 0.05$ , AlphaSim corrected, cluster size  $> 54$ ) in the patients with SGNS. The right insula and right median cingulate and paracingulate gyri exhibited decreased FC with the thalamus ( $p < 0.05$ , AlphaSim corrected, cluster size  $> 54$ ).

#### CONCLUSIONS:

Even our patients have rare generalized seizures, their thalamo-default mode network still has certain degrees of anomaly. These results highlight the functional importance of the thalamus in epilepsies.

#### FIGURES:

Regions	MNI coordinate	Peak t-score	Number of voxels
Temporal_Inf_L	-45, -12, -27	3.4418	62
Temporal_Mid_L	-36, 6, 36	3.0978	68
Frontal_Inf_Tri_R	33, 18, 21	4.4268	71
Frontal_Sup_R	18, 48, 48	4.6186	104
Insula_R	36, 6, 12	-4.2155	76
Cingulum_Mid_R	6, -39, 39	-3.3348	82



#### 四、建議

本人與交通大學研究團隊研發的重點是開發一封閉迴路反應式電刺激控制癲癇發作的治療系統。團隊師生應增加參與臨床會議的頻率與深度，才能更了解臨床的需求，對日後的人體試驗的方法與研發策略能定更清楚。

# 科技部補助專題研究計畫出席國際學術會議心得報告

日期：104年12月15日

計畫編號	MOST 104-2220-E-040-001-		
計畫名稱	總計畫名稱：腦功能手術之整合性顱內腦圖譜儀開發與驗證 子計畫名稱：腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)		
出國人員姓名	辛裕隆	服務機構及職稱	中山醫學大學附設醫院神經科
會議時間	104年12月2日至 104年12月6日	會議地點	美國德州費城
會議名稱	(中文)美國癲癇學會年會 (英文)Annual Meeting of American Epilepsy Society		
發表題目	(中文) (英文) ALTERED THALAMIC RESTING-STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH SECONDARILY GENERALIZED NEOCORTICAL SEIZURES		

## 一、參加會議經過

美國癲癇學會是目前關於癲癇研究、臨床照護與相關專業繼續教育的舉辦最大型與最完整的會議。每年在年底12月初舉辦。這次會議在美東華盛頓，年度會議主題是癲癇的神經網路與分析方法。

## 二、與會心得

癲癇是常見的神經疾病，癲癇發作也是常見的各種疾病的神經併發問題。癲癇不論種族或性別，一般人口中罹患的比率約百分之零點五至一，全世界估計有五千萬人。藥物控制發作是基本的方法，當藥物無法有效控制病情的時候，手術就是種輔助治療的選擇。這年度會議主題是癲癇的神經網路與分析方法，是擴大近來神經科學研究的新觀念與方法研討。因為癲癇能被目前使用磁振造影發現病灶病理的僅約三分之一。其他三分之二的病人經影像檢查無法清楚地被影像醫學科醫師辨認出病灶，如果病人又是非全面性發作的癲癇個案，那就可能面臨使用藥物無法達到有效控制的困境。而以傳統的癲癇手術的治療效果來看，當手術前可以判斷出癲癇發作位置的話，就可以經過腦功能圖譜的描繪劃分出可以手術切除發作的病灶區，達到理想的癲癇控制。會中分別以磁振造影的技術：特別是靜息態功能性磁振造影、腦磁圖或高密度腦電圖的技術，去分析癲癇發作的起點、擴散路線與整體影響腦結構與功能。希望以最新的方法結合更多基因突變的發現去了解癲癇的病因與發現治療的方法。

本次參加發表的論文剛符合會議的研議，實驗以新皮質癲癇的病人為研究實驗組，經影像科醫師確認沒有異常腦部結構後將其磁振造影影像與正常對照組比較。利用靜息態功能性磁振造影技術將影像每一 Voxel 的血行動態擷取提出，去看病人腦部是否有氾發發作的特定網路。

會中另一矚目的焦點是一新癲癇治療器材的發表後的治療追蹤。

癲癇是佔人口比約百分之零點七的常見神經疾病，病人中有近三成無法以藥物適當控制

發作以及其中一半也無法用手術治療。隨醫用電子科技的進步，神經疾患的治療另一新的領域：神經調控，也開始被用於前述的難治型癲癇。神經調控的發展緣自於希望能藉由極小侵入性的治療達到減少用藥、避免藥物副作用，與避免手術產生不可逆的傷害。1995年迷走神經刺激術被美國食品藥物管理局核准，它用於各種難治型癲癇與無法承受藥物的患者。追蹤至今，約4成多的病人獲得不同程度的改善。運用於治療運動障礙多年的深部腦刺激術，當利用如迷走神經刺激裝置的開迴路刺激前視丘、或視丘下核，可以增強對腦皮質的癲癇活性抑制，產生與迷走神經刺激相似的癲癇控制的治療效果。不同於前述兩種裝置僅使用定時刺激方式，一項治療器材由Neuropace公司所研發之RNS (Response Neurostimulation)刺激系統於2013年11月通過美國FDA上市前許可。此裝置利用了植入於腦部的電極以及電子系統進行癲癇腦波的擷取、偵測與迴受刺激。在包括曾經做過迷走神經刺激術的190名病人的兩年期的臨床試驗證實，有55%病人癲癇發作可減少超過50%發作次數。發表會議上，植入這系統的醫師分享治療的經驗。目前的成果令人相當的驚喜。

### 三、發表論文全文或摘要

#### RATIONALE:

Thalamocortical network has been hypothesized to play a crucial role in the fundamental pathogenesis underlying secondary generalization of focal seizures. This study aimed to explore whether thalamic resting-state functional connectivity (FC) is altered in patients with non-lesional neocortical epilepsy and with secondary generalization of seizures.

#### METHODS:

Resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI) data were obtained from 16 patients with focal neocortical seizures and 16 healthy controls. All patients had normal structural MRIs and were categorized into benign epilepsy for receiving monotherapy and limited numbers of generalized convulsions. Whole-brain voxel-wise analyses were applied to extract the thalamic resting-state functional networks. The altered FC pattern in epileptic patients was evaluated in comparison to normal subjects.

#### RESULTS:

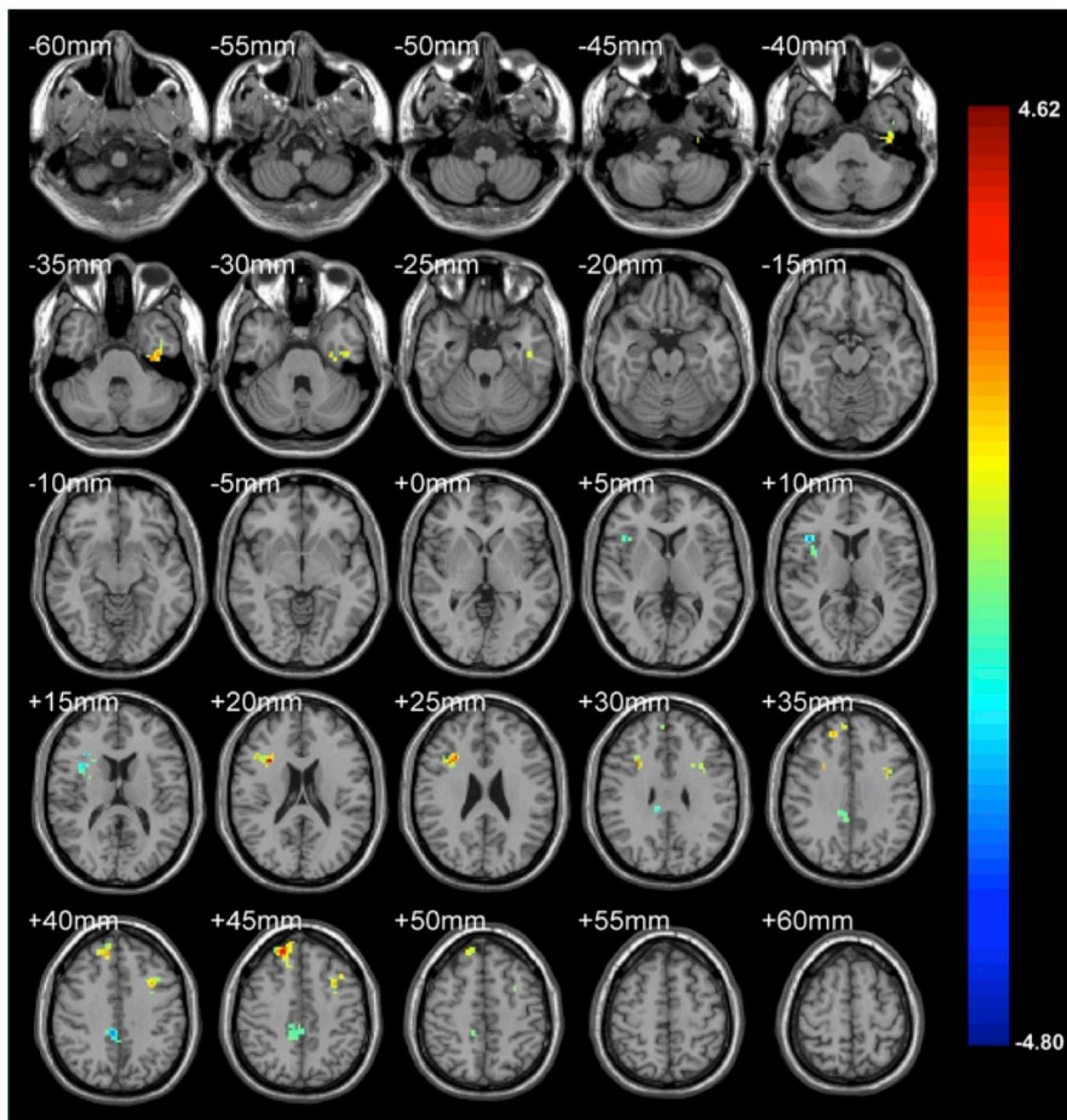
Compared to the healthy controls, the left inferior temporal gyrus, left middle frontal gyrus, right inferior frontal gyrus (triangular part), and right superior frontal gyrus (dorsolateral) exhibited increased FC with the thalamus ( $p < 0.05$ , AlphaSim corrected, cluster size  $> 54$ ) in the patients with SGNS. The right insula and right median cingulate and paracingulate gyri exhibited decreased FC with the thalamus ( $p < 0.05$ , AlphaSim corrected, cluster size  $> 54$ ).

#### CONCLUSIONS:

Even our patients have rare generalized seizures, their thalamo-default mode network still has certain degrees of anomaly. These results highlight the functional importance of the thalamus in epilepsies.

#### FIGURES:

Regions	MNI coordinate	Peak t-score	Number of voxels
Temporal_Inf_L	-45, -12, -27	3.4418	62
Temporal_Mid_L	-36, 6, 36	3.0978	68
Frontal_Inf_Tri_R	33, 18, 21	4.4268	71
Frontal_Sup_R	18, 48, 48	4.6186	104
Insula_R	36, 6, 12	-4.2155	76
Cingulum_Mid_R	6, -39, 39	-3.3348	82



#### 四、建議

本人與交通大學研究團隊研發的重點是開發一封閉迴路反應式電刺激控制癲癇發作的治療系統。團隊師生應增加參與臨床會議的頻率與深度，才能更了解臨床的需求，對日後的人體試驗的方法與研發策略能定更清楚。

# 科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2016/11/02

科技部補助計畫	計畫名稱: 子計畫一: 腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)
	計畫主持人: 辛裕隆
	計畫編號: 104-2220-E-040-001- 學門領域: 智慧電子科技計畫-整合型學術研究計畫
無研發成果推廣資料	

104年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：辛裕隆		計畫編號：104-2220-E-040-001-	
計畫名稱：子計畫一：腦生理訊號與系統連結之驗證(2/2)			
成果項目		量化	單位 質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)
國內	學術性論文	期刊論文	2 Syu-Jyun Peng and Yue-Loong Hsin, "Altered structural and functional thalamocortical networks in secondarily generalized extratemporal lobe seizures" Neuroimage: Clinical (in revision) Yue-Loong Hsin, Tomor Harnod, Syu-Jyun Peng. "Increase in cortical density and linear anisotropy in the motor pathways of patients with secondarily generalized neocortical seizures" Plos One (in revision)
		研討會論文	12 1. 2014 神經醫學聯合國際學術研討會 2. 2014 International Symposium on Medical Imaging and Radiological Sciences, Taichung, Taiwan, 24 May, 2014. 3. 2014 International Symposium on Medical Imaging and Radiological Sciences, Taichung, Taiwan 24 May, 2014. 4. (SEMBA) 2015 Syposium on Engineering, Medicine and Biology Applications, Kaohsiung, Taiwan, 31 January-1 February, 2015. 5. 1st International Brain Stimulation Conference, Singapore, 2-4 March 2015. 6. 2015神經醫學聯合國際學術研討會 7. 68th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2014. 8. 69th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2015. 9. 69th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2015. 10. 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, 2016. 11. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, Houston, 2016. 12. 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2016.
	專書	0 本	
	專書論文	0 章	

		技術報告		0	篇	
		其他		0	篇	
智慧財產權 及成果	專利權	發明專利	申請中	2	件	「具有顱內電極的個人腦結構之顯示裝置及其顯示方法」「顱內腦波異常發生位置之偵測系統」
			已獲得	0		
		新型/設計專利		0		
	商標權		0			
	營業秘密		0			
	積體電路電路布局權		0			
	著作權		0			
	品種權		0			
	其他		0			
	技術移轉	件數				
收入			0	千元		
學術性論文	期刊論文			0	篇	
	研討會論文			0		
	專書			0	本	
	專書論文			0	章	
	技術報告			0	篇	
	其他			0	篇	
國外 智慧財產權 及成果	專利權	發明專利	申請中	2	件	「Methods for temporal and spatial detection of seizure onset」「Personal brain structure displaying device having intracranial electrodes and its displaying method」
			已獲得	0		
		新型/設計專利		0		
	商標權		0			
	營業秘密		0			
	積體電路電路布局權		0			
	著作權		0			
	品種權		0			
	其他		0			
	技術移轉	件數				
收入			0	千元		
參與 本國籍	大專生			0	人次	
	碩士生			0		

計畫 人力		博士生	0	
		博士後研究員	0	
		專任助理	0	
	非本國籍	大專生	0	
		碩士生	0	
		博士生	0	
		博士後研究員	0	
		專任助理	0	
	其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)			

## 科技部補助專題研究計畫成果自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現（簡要敘述成果是否具有政策應用參考價值及具影響公共利益之重大發現）或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以100字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形（請於其他欄註明專利及技轉之證號、合約、申請及洽談等詳細資訊）

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以200字為限）

已申請台灣及美國兩項專利分別是「顱內腦波異常發生位置之偵測系統」與「具有顱內電極的個人腦結構之顯示裝置及其顯示方法」。

另外各項研究成果已於國內外重要會議及已投稿修改中期刊共15篇論文

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，以500字為限）

以技術層面來說，兩項專利申請將有利於未來癲癇自動診斷及治療系統的開發。就基礎研究而言，所發現的癲癇異常結構與網路，將有利於傳統癲癇手術發作位置的評估與術式的設計。

4. 主要發現

本研究具有政策應用參考價值： 否  是，建議提供機關

（勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）

本研究具影響公共利益之重大發現： 否  是

說明：（以150字為限）