

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證--子計畫
一：癲癇腦區神經病態生理之研究：以開發之微陣列電極
與刺激器測試其適用性與進行基礎研究(3/3)

計畫類別：整合型計畫
計畫編號：MOST 102-2220-E-040-001-
執行期間：102年05月01日至103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

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1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
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 103 年 11 月 10 日

中文摘要：由於近年生醫科技迅速發展，現已有數種針對「癲癇症」之治療方法與植入元件問世，用以取代或補足藥物及外科手術之不足；其中，「深部腦刺激」與「迷走神經刺激」此二種療法由於該相關元件之開發已臻成熟，目前已實際應用於臨床治療中。但此類元件皆採用開迴路刺激，這種較為簡單的元件雖然對無法以藥物控制的「難治型癲癇」確實有其成效，但有效治療率僅約達四成。

本子計畫是總計畫「癲癇治療電子系統之研發」的次計畫：癲癇腦區神經病態生理之研究。原本的目標是以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與同時進行基礎研究。

在總計畫最後的後期延續研發將開發出可植入人腦的主動診斷與治療的癲癇控制器材，在這之前需要更了解癲癇病態的腦部結構與癲癇發作的異常電生理活動之間的關係，所以在最後一年期的研究以臨床癲癇病人的腦部影像資料為研究素材，以癲癇個案的腦磁振攝影進一步分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，去探討在沒有顯著腦部結構異常的癲癇病人所潛在的神經病態，並希望未來成為安置癲癇治療電子系統的參考。

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。所以開發逆向的分析做法，也就是先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦部結構特徵，將平台轉換結合到原始沒有被更動的個人腦部磁振影像上，獲得可自動劃分神經結構區域的分析圖譜，最後再分析個別的癲癇發作區域的特徵。

最後我們發現癲癇病人因長期癲癇發作導致腦皮質與白質的病變，病變更癲癇的藥物反應、發病年齡及發病時間長短有關。這些結果分別發表在國內外學術會議與學術期刊上。

中文關鍵詞：癲癇、磁振攝影

英文摘要：

英文關鍵詞：

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：癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證

子計畫名稱：癲癇腦區神經病態生理之研究：以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與進行基礎研究(3/3)

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 102-2220-E-009 -001 -

執行期間：102 年 5 月 1 日至 103 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

計畫參與人員：彭徐鈞

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 103 年 10 月 31 日

目錄

中文摘要	3
英文摘要	4
前言	5
文獻探討	5
研究目的	5
研究方法	7
結果與討論	8
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	14

中文摘要

由於近年生醫科技迅速發展，現已有數種針對「癲癇症」之治療方法與植入元件問世，用以取代或補足藥物及外科手術之不足；其中，「深部腦刺激」與「迷走神經刺激」此二種療法由於該相關元件之開發已臻成熟，目前已實際應用於臨床治療中。但此類元件皆採用開迴路刺激，這種較為簡單的元件雖然對無法以藥物控制的「難治型癲癇」確實有其成效，但有效治療率僅約達四成。

本子計畫是總計畫「癲癇治療電子系統之研發」的次計畫：癲癇腦區神經病態生理之研究。原本的目標是以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與同時進行基礎研究。

在總計畫最後的後期延續研發將開發出可植入人腦的主動診斷與治療的癲癇控制器材，在這之前需要更了解癲癇病態的腦部結構與癲癇發作的異常電生理活動之間的關係，所以在最後一年期的研究以臨床癲癇病人的腦部影像資料為研究素材，以癲癇個案的腦磁振攝影進一步分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，去探討在沒有顯著腦部結構異常的癲癇病人所潛在的神經病態，並希望未來成為安置癲癇治療電子系統的參考。

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。所以開發逆向的分析做法，也就是先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦部結構特徵，將平台轉換結合到原始沒有被更動的個人腦部磁振影像上，獲得可自動劃分神經結構區域的分析圖譜，最後再分析個別的癲癇發作區域的特徵。

最後我們發現癲癇病人因長期癲癇發作導致腦皮質與白質的病變，病變更癲癇的藥物反應、發病年齡及發病時間長短有關。這些結果分別發表在國內外學術會議與學術期刊上。

關鍵詞：癲癇、磁振攝影

英文摘要

Abstract

In recent years, alternative treatments and devices are proposed to investigate and treat epilepsy in addition to pharmacological and surgical treatments. Several prosthesis devices with deep brain stimulation or vagus nerve stimulation are becoming popular treatment for epilepsy clients. These devices use the open-loop continuous neural stimulations to control medical refractory epilepsies complementarily with the limited effective rate around 45%. To overcome above limitations, this research proposed close-loop epilepsy prosthesis devices with spatial-temporal seizure detection and responsively therapeutic stimulation.

Before the clinical trial is conducted in the future, to investigate the brain structural alterations in the patients with chronic epilepsy is important. In most of the patients with epilepsy, the brain images have no visible lesions. To target the site where is responsible for the epileptogenicity is important to implant the neuroprosthesis for seizure control.

In the last year of the 3-year research project, we collect the brain magnetic resonance image in which, the raw information of diffusion tensor imaging, high resolution T-1 imaging were analyzed. We find that there are microstructural changes of gray matter and white matter in the patients with chronic neocortical epilepsy. The patients with drug resistance tend to have prominent atrophy of subcortical structures and changes of diffusivity in different neural pathways.

Key words: epilepsy, brain imaging

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。。

總計畫「癲癇治療電子系統之研發」目的是做一主動偵測診斷癲癇發作並及時回饋治療的神經輔助器材的開發，最後的目的是希望在後續幾年的研發能真正進行人體試驗，針對上述無法以藥物或手術治療的病人去解決癲癇發作的問題。

但所開發的元件理論上未來會植入人體腦部，需在植入手術前有明確安置位置的評估與了解腦部的病灶結構，所以本計畫主持人以臨床醫師身份，在經過人體試驗的委員會審核後進行腦部影像結構的分析。

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)。

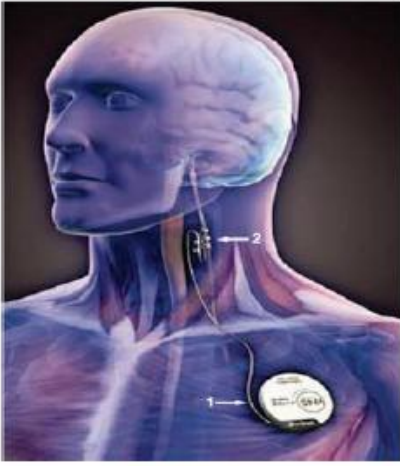


圖 1.(a)VNS 系統

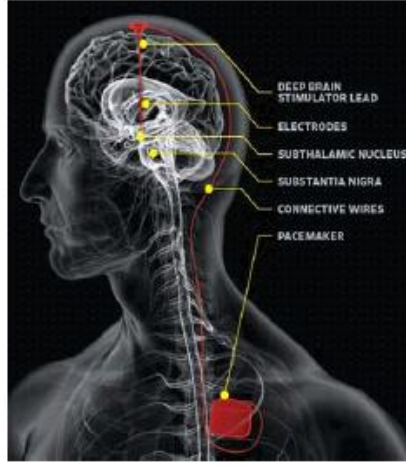


圖 1.(b)DBS 系統

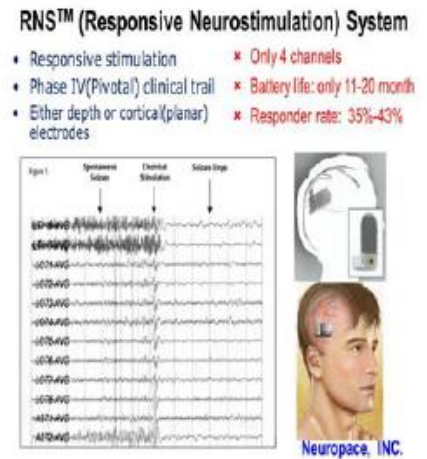


圖 1.(c)RNS 系統

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

子計畫的臨床研究以癲癇個案的腦磁振攝影進一步分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，去探討在沒有顯著腦部結構異常的癲癇病人所潛在的神經病態，並希望未來成為安置癲癇治療電子系統的參考。

所以開發逆向的分析做法，也就是先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦部結構特徵，將平台轉換結合到原始沒有被更動的個人腦部磁振影像上，獲得可自動劃分神經結構區域的分析圖譜，最後再分析個別的癲癇發作區域的特徵。

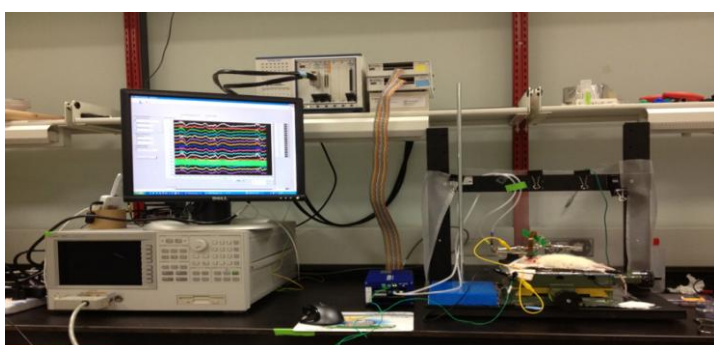
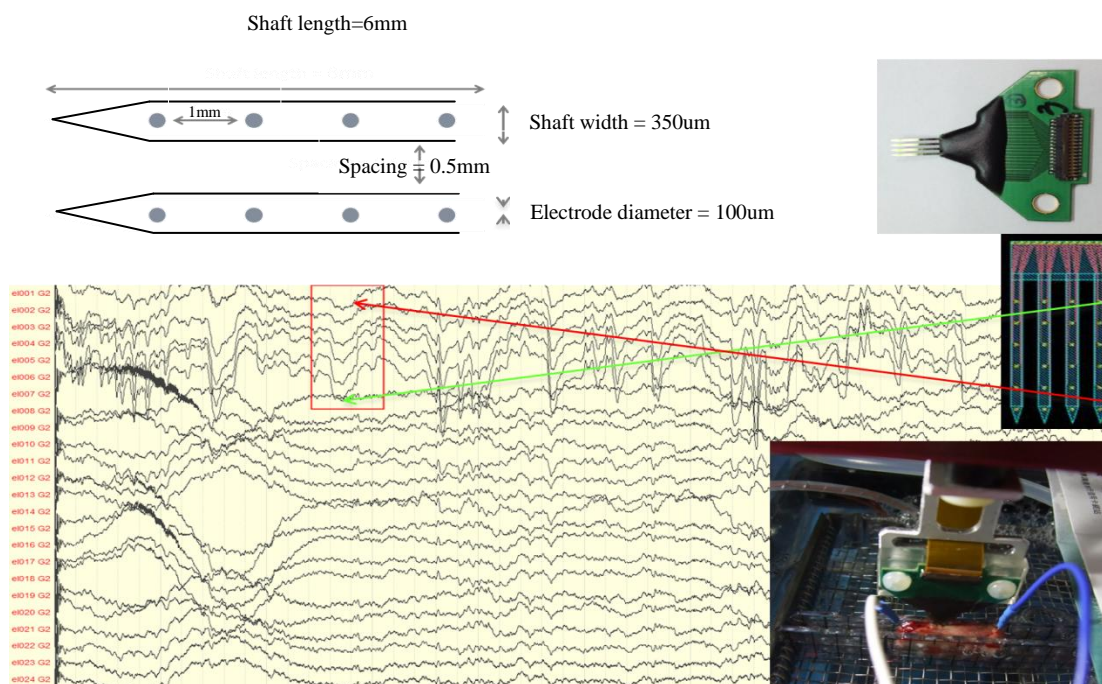
結果與討論

子計畫一:癲癇腦區神經病態生理之研究:以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與進行基礎研究
前期研究成果簡述

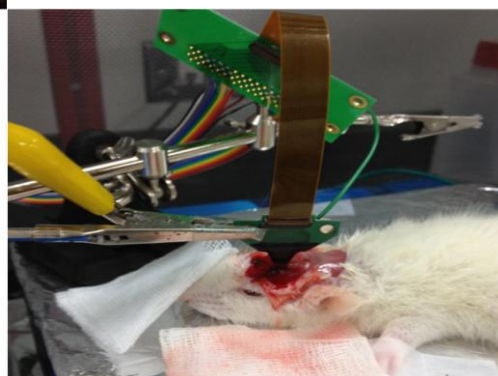
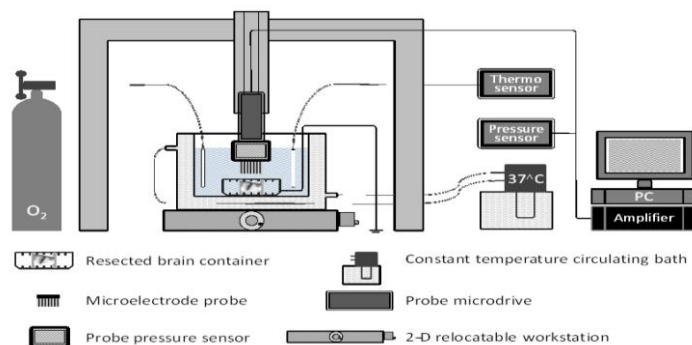
1. 人體試驗『利用存檔癲癇病人的影像與腦電圖資料分析神經纖維與生理活性之結構關聯』核准：正常神經功能對照組的腦部攝影，包括從 10 歲至 70 歲男女各半的影像資料搜集分析。為以後所

研發硬體臨床前測試植入位置的參考準備。

- 急性腦組織生理活性研究平台設立完成，並成功記錄手術切除之癲癇腦病態組織存餘的電訊號。同時活鼠腦的生理訊號同時也可透過這系統擷取，符合原定以這研究平台測試其他子計畫發展電極與刺激器測試所使用。



succeeded to record live brain signals by the multi-electrode probe

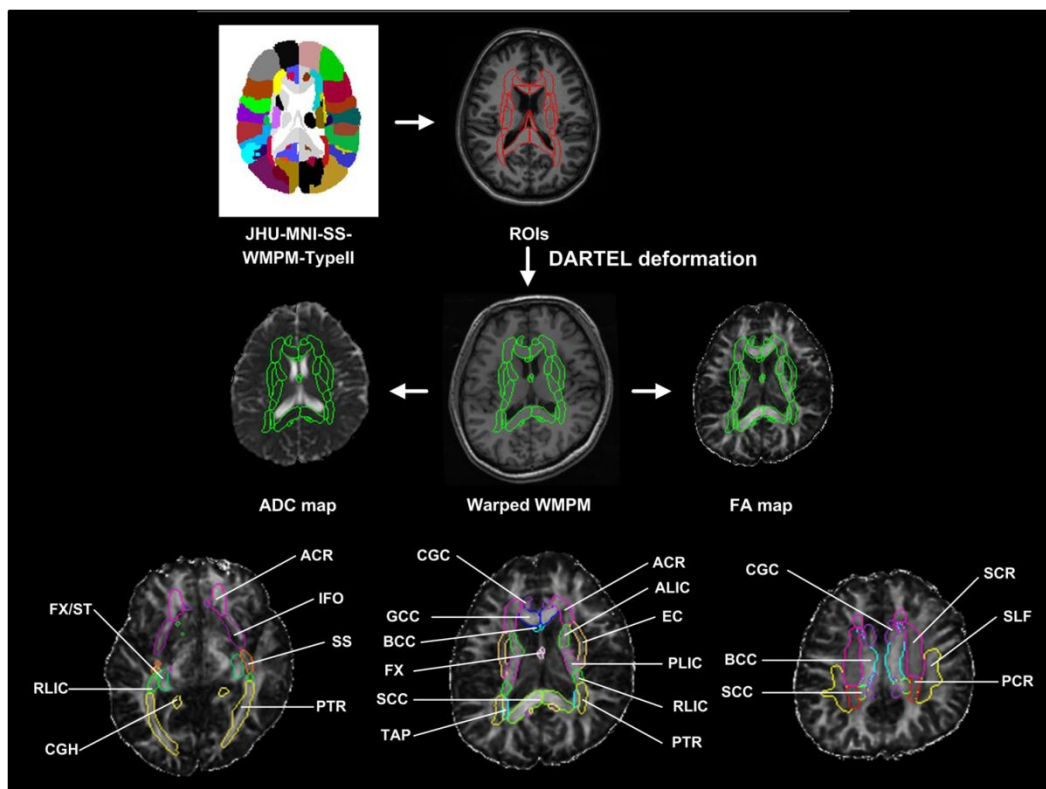


最後一年完成研究成果簡述

- 分析腦皮質下神經纖維技術

子計畫的臨床研究以癲癇個案的腦磁振攝影進一步分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，去探討在沒有顯著腦部結構異常的癲癇病人所潛在的神經病態，並希望未來成為安置癲癇治療電子系統的參考。

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。所以開發逆向的分析做法，也就是先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦部結構特徵，將平台轉換結合到原始沒有被更動的個人腦部磁振影像上，獲得可自動劃分神經結構區域的分析圖譜，最後再分析個別的癲癇發作區域的特徵。

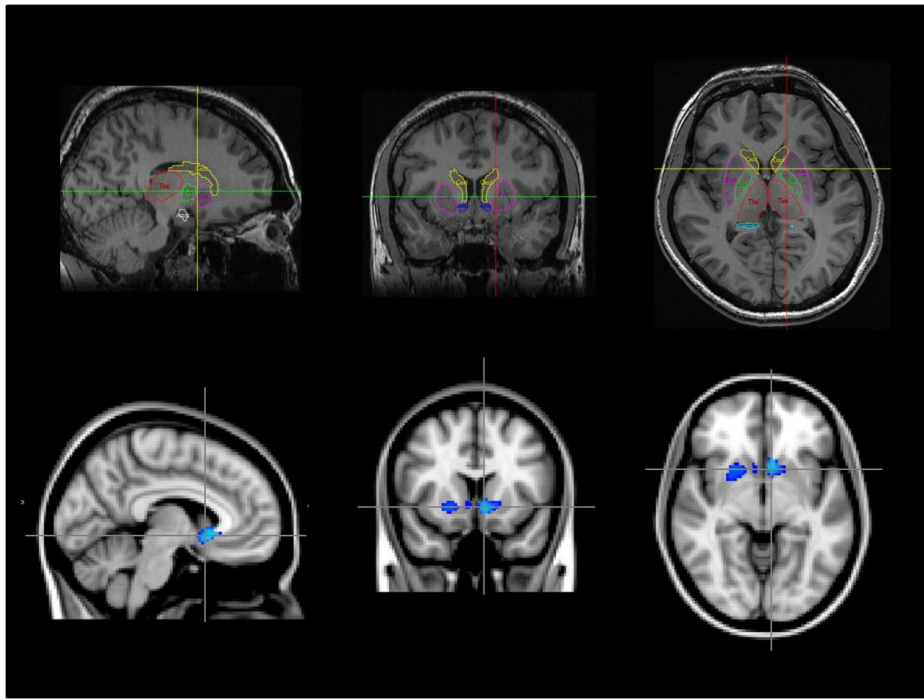


製作個別腦區域結構分析的圖譜

2. 分析腦皮質下灰質技術

除前述技術分析神經纖維外，同時也建立探討皮質下灰質神經核的分析方法。

下圖是已經發表的文章上所顯示的圖，在癲癇病人的基底核有灰質減少的情形。



總綜合分析非顳葉癲癇腦皮質下基底核的變化

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 43 篇論文。其論文列表如下：

序號	題目
1	W.-M. Chen, H. Chiueh, T.-J. Chen, C.-L. Ho, C. Jeng, S-T Chang, M.-D. Ker, C.-Y. Lin, Y.-C. Huang, T.-Y. Fan, M.-S. Cheng, C.-W. Chou, S.-F. Liang, T.-C. Chien, S.-Y. Wu, Y.-L. Wang, F.-Z. Shaw, Y.-H. Huang, C.-H. Yang, J.-C. Chiou, C.-W. Chang, L.-C. Chou, C.-Y. Wu, "A Fully-Integrated 8-Channel Closed-Loop Neural-Prosthetic SoC for Real-Time Epileptic Seizure Control," ISSCC, 2013. (EI)
2	Yue Loong Hsin, Jin-Chern Chiou, Tomor Harnod, and Chien-Chun Huang, "Mapping the Seizure-Association Neural Networks by Cortico-Cortical Evoked Potential Study" <i>18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping</i> , 2012.
3	Syu-Jyun Peng, Changwei Wu, Yue Loong Hsin, and Jang Tsai, "Abnormal Integrity of Short Subcortical Fibers is Fundamental in Patients with Nonlesional Epilepsy" <i>18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping</i> , 2012.
4	Yue Loong Hsin, "Epilepsy as the model to study neural network" <i>2nd International Symposium on Dynamical Biomarkers for Translational Medicine</i> , 2012.
5	Yue-Loong Hsin, "Cortico-cortical evoked potential in the study of brain connectivity," <i>2012 Annual Meeting of Taiwan neurology Society</i> , 2012.
6	Chung-Yu Wu, Yue-Loong Hsin, Sheng-Fu Liang, Fu-Zen Shaw, Jin-Chern Chiou, Ming-Dou Ker, and Herming Chiueh, "A Neural Prosthetic Device with Closed-loop Epileptic Seizure Detection and Conditional Therapeutic Stimulation," <i>Neural Interfaces Conference</i> , Salt Lake City, UT, USA, June 18-20, 2012
7	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin, Jang-Zern Tsai, "Volumetry and morphometry of subcortical gray matter of patients with MRI-negative focal neocortical epilepsy", <i>2013 Annual Symposium on Biomedical Engineering and Technology</i>
8	Yu-Lin Wang, Sheng-Fu Liang, Fu-Zen Shaw, Yu-Hsin Huang, Ssu-Yen Wu. "Detection of spontaneous temporal lobe epilepsy in rats by means of 1-axis accelerometor signal," <i>International Conference on Information, Communications and Signal Processing</i> , 2013.
9	Wei-Ming Chen, Chung-Yu Wu, Herming Chiueh, Tsan-Jieh Chen, Chia-Lun Ho, Chi Jeng, Ming-Dou Ker, Chun-Yu Lin, Ya-Chun Huang, Chia-Wei Chou, Tsun-Yuan Fan, Ming-Seng Cheng, Yue-Loong Hsin, Sheng-Fu Liang, Yu-Lin Wang, Fu-Zen Shaw, Yu-Hsing Huang, Chia-Hsiang Yang," A Fully Integrated 8-Channel Closed-Loop Neural-Prosthetic CMOS SoC for Real-Time Epileptic Seizure Control", <i>IEEE Journal of Solid-State Circuit 2014</i>
10	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin, Tomor Harnod, Jang-Zern Tsai, Chien-Chun Huang, Ming-Dou Ker, Jun-Chern Chiou, Herming Chiueh, Chung-Yu Wu," Through Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging to Evaluate the Original Properties of Neural Pathways of Patients with Partial Seizures and Secondary Generalization by Individual Anatomic Reference Atlas", <i>BioMed Research International</i> , 2014
11	Jang-Zern Tsai, Yue-Loong Hsin, Yu-Wei Chen, Kuo-Wei Wang, Hsiao-Kuang Wu, Yun-Yu Lin, Ying-Ying Lee, Chi-Jen Chen, Huey-Juan Lin, Eric Edward Smith, Poh-Shiow Yeh "Automatic Detection and Quantification of Acute Cerebral Infarct by Fuzzy Clustering and Histogrammic Characterization on Diffusion Weighted MR Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Map", <i>BioMed Research</i> , 2014
12	Syu-Jyun Peng, Yue-Loong Hsin, Tomor Harnod, Jang-Zern Tsai, Ming-Dou Ker, Jun-Chern Chiou, Herming Chiueh, Chung-Yu Wu," Evaluation of subcortical gray matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging" 2014年神經醫學聯合國際學術研討會

■ 其他說明或圖表

子計畫一已通過花蓮慈濟醫院倫理委員會審核進行之人體實驗與相關研究

計畫編號：IRB101-99

計畫名稱：『癲癇病人的腦神經纖維與功能性聯結研究』癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證子計畫附屬次子計畫

同意函核准日：August/14/2012

執行期限：August /13/2013



佛教慈濟綜合醫院
Buddhist Tzu Chi General Hospital

研究倫理委員會
Research Ethics Committee

707, Sec. 3, Chung-Yang Rd., Hualien, 97002, Taiwan, R.O.C.
Tel: 886-3-8561825 Ext. 2124 Fax: 886-3-8561825 Ext. 3272

研究計畫許可書

計畫編號：IRB101-99

計畫名稱：『癲癇病人的腦神經纖維與功能性聯結研究』癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證子計畫附屬次子計畫

計畫主持人：佛教慈濟綜合醫院 神經科 辛裕隆醫師

上述計畫業經 2012 年 08 月 14 日本院研究倫理委員會審查同意，本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。

本研究計畫許可書有效日期至 2013 年 08 月 13 日止，計畫主持人須依國內相關法令及本會規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少 6 週前提出期中報告，經本會審核通過，方可繼續執行。

Certificate of Approval

REC No. : IRB101-99

Title of Protocol : Neurophysiology of the Epileptogenic Zone : Feasibility Study and Consequent Basic Study of the Designed Microelectrodes and Stimulator 『The relationship of normal neural fibers and functional networks to age』

Principal Investigator : Yue-Loong Hsin / Department of Neurology, Buddhist Tzu Chi General Hospital

Version date of documents : **【Protocol : 1sted, July/26/2012 ; ICF : 1.0, July/26/2012】**

The protocol has been approved by the Tzu Chi General Hospital Research Ethics Committee on **August/14/2012**. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

This approval is valid till August/13/2013. The investigator is required to report Serious Adverse Events and Unanticipated Problems in accordance with the governmental laws and regulations and REC of Tzu Chi General Hospital requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.




Hann-Chorng Kuo, M.D.
Chairman, Research Ethics Committee

E6A0021538-06
Page 1 of 1

計畫編號：IRB101-102

計畫名稱：『利用存檔癲癇病人的影像與腦電圖資料分析神經纖維與生理活性之結構關聯』癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證子計畫附屬次子計畫

同意函核准日：August /22/2012

執行期限：August /21/2013



佛教慈濟綜合醫院
Buddhist Tzu Chi General Hospital

研究倫理委員會

Research Ethics Committee

707, Sec. 3, Chung-Yang Rd., Hualien, 97002, Taiwan, R.O.C.

Tel: 886-3-8561825 Ext. 2124 Fax: 886-3-8561825 Ext. 3272

研究計畫許可書

計畫編號：IRB101-102

計畫名稱：『利用存檔癲癇病人的影像與腦電圖資料分析神經纖維與生理活性之結構關聯』癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證子計畫附屬次子計畫

計畫主持人：佛教慈濟綜合醫院 神經科 辛裕隆醫師

上述計畫業經 2012 年 08 月 22 日本院研究倫理委員會審查同意，本委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府相關法律規章。

本研究計畫許可書有效日期至 2013 年 08 月 21 日止，計畫主持人須依國內相關法令及本會規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題，並應於到期日至少 6 週前提出期中報告，經本會審核通過，方可繼續執行。

Certificate of Approval

REC No. : IRB101-102

Title of Protocol : Neurophysiology of the Epileptogenic Zone : Feasibility Study and Consequent Basic Study of the Designed Microelectrodes and Stimulator (Retrieve Data of Brain Images and Intracranial EEGs to Analyze the Spatial Relationship of Neural Networks and Epileptic Activity)

Principal Investigator : Yue-Loong Hsin / Department of Neurology, Buddhist Tzu Chi General Hospital

Version date of documents : **【Protocol: 1st ed, August/09/2012; ICF: Waiver of Informed Consent】**

The protocol has been approved by the Tzu Chi General Hospital Research Ethics Committee on **August/22/2012**. The committee is organized under, and operates in accordance with, the Good Clinical Practice guidelines and governmental laws and regulations.

This approval is valid till August/21/2013. The investigator is required to report Serious Adverse Events and Unanticipated Problems in accordance with the governmental laws and regulations and REC of Tzu Chi General Hospital requirements and apply for a continuing review not less than six weeks prior to the approval expiration date.




Hann-Chorng Kuo, M.D.
Chairman, Research Ethics Committee

E6A0021538-06
Page 1 of 1

科技部補助專題研究計畫移地研究心得報告

日期：102年12月25日

計畫編號	NSC 102-2220-E-009-001-		
計畫名稱	癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證－總計畫暨子計畫五：應用於癲癇治療元件之混合訊號與射頻整合晶片設計(3/3)		
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
出國時間	102年12月4日至 102年12月11日	出國地點	美國洛杉磯 UCLA
出國研究目的	<input type="checkbox"/> 實驗 <input type="checkbox"/> 田野調查 <input type="checkbox"/> 採集樣本 <input checked="" type="checkbox"/> 國際合作研究 <input type="checkbox"/> 使用國外研究設施		

一、執行國際合作與移地研究過程

這次的國際合作研究，是利用參與2013年美國癲癇學會年會到美國，因為從美東華盛頓回西岸至加州洛杉磯可以再到劉文泰教授的研究室討論研究進度與研究方法。

至UCLA劉文泰教授的實驗室與兩位研究員討論。研究的重點在延續之前與劉教授在癲癇病態腦生理訊號的分析與決定未來研究的方向。短期間內由兩位研究員就其方法與目前分析的結果簡報，在當地晚上繼續與劉教授討論研究方法與假說的正確性。

二、研究成果

這次短暫的研究討論有幾項成果：

1. 以高解析腦電圖記錄癲癇病人頭殼表面生理訊號，同時於磁振造影內擷取腦血流動態訊號。結合兩者訊號於時間與空間的互補性，未來繼續開發定位癲癇發作位置的方法。
2. 頭顱內癲癇生理訊號的分析，目前採用的運算方法可以改善空間的解析度，讓腦電生理訊號可辨識性提高。同時因為這樣的運算讓癲癇發作的病態腦電活動的分析出一特徵：發做的前幾秒可看到一亂度的瞬間改變，這亂度的改變是發作區的特徵，後期被陸續影響的腦皮質區，其亂度與同步性呈現瞬時變化的特性。未來將繼續增加腦部資料的分析證明現在運算式的優點，分析癲癇發作的生理機轉。

三、建議

因為個人是計畫內的合作臨床醫師，研究的時間非常有限，僅能利用參加國際會議的過程，順道到劉教授的實驗室去。但發現臨床經驗對研究員的觀念非常重要。劉教授是本計畫國際合作研究非常重要的一員，他過去的研究經驗與知識對計畫有很大的幫助。但一般國際合作無法提供做醫師工作單位請假的理由，這有需要國科會方面重新定義國合或移地研究的正式性。

四、本次出國若屬國際合作研究，雙方合作性質係屬：(可複選)

- 分工收集研究資料
- 交換分析實驗或調查結果

- 共同執行理論建立模式並驗證
- 共同執行歸納與比較分析
- 元件或產品分工研發
- 其他 (請填寫) _____

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：102 年 12 月 15 日

計畫編號	NSC 102-2220-E-009-001-		
計畫名稱	癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證－總計畫暨子計畫五：應用於癲癇治療元件之混合訊號與射頻整合晶片設計(3/3)		
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	102 年 12 月 6 日至 102 年 12 月 10 日	會議地點	美國華盛頓 DC
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)Diffusion and Morphology Anomalies in Subcortical Structures of Patients with MRI Negative Focal 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 MRI Nonlesional 的治療與分析。

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 MRI Nonlesional epilepsy 的治療與分析，是延續上一年的重點 MRI lesional epilepsy 的治療。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、正子造影的技術、腦磁圖的技術、整合影像與腦波的技術去探討定位出癲癇發作病灶的正確性。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。利用擴散當量的造影技術將影像每一 Voxel 的擴散係數提出，結構特徵值提出，去看病人腦部是否有皮質下基底核的變化。

會中另一矚目的焦點是一新癲癇治療器材的發表。

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。

另一方面，大會安排的繼續教育課程已經充分運用網路與APP以便讓講者與聽眾即時直接互動，講者可以立刻了解學員對主題清楚的程度，會前提供的演講內容也容許聽眾藉由平板電腦同步可以瀏覽。

三、發表論文全文或摘要

RATIONALE:

Tensor imaging has discovered the microstructural anomaly of brain not only in the patients with hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia but also in the patient with focal neocortical epilepsy and with nonvisible lesion in MRI. We used an objective image analysis method to quantify the relationship of diffusion tensor imaging (DTI) abnormalities in the major neural pathways with age of onset, duration of seizure and disease severity from the patients with chronic non-lesional epilepsy. METHODS:

Twenty-four patients and 29 age-matched healthy controls were studied. DTI and structural MRI scans were acquired. Individualized fiber-labeled MR imaging template was generated by transformation of template atlas to align with each subject's brain. Registration of interested regions that included major supratentorial pathways was made to estimate the values of fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC). The FA values and the ADC values of the delineated nerve tracts between the two groups were compared. Where the DTI parameters changed, the correlation with age of seizure onset, drugresistance or disease duration was evaluated.

RESULTS:

Increased ADC and decreased FA values were observed in all region-of-interests (ROIs) in our patients. The ADC in the sagittal stratum (SS) and the FA in the SS and posterior thalamic radiation (PTR) showed statistic differences ($p < 0.01$). Among the patient with onset before age of 10 years ($n=12$), the elevated ADC values in the splenium of corpus callosum (SCC), SS and anterior corona radiate (ACR); and the decreased FA values in the body of corpus callosum (BCC), cingulum (CGC), SS, uncinat fasciculus (UNC) and PTR were showed significantly. In the drug-resistant subgroup ($n=10$), the ADC increase was significantly in the SS and PTR; and the FA decrease was in the SS. Duration of epilepsy ($n=9, \leq 10$ years) was significantly related with ADC increase in the F, T, SS, UNC, ACR

and PTR. The white matter alterations in the patients with later onset, shorter disease duration or good medical effect did not achieve statistical significance. Significant correlations were observed between diffusion parameter alterations and duration of disease in GCC, ACR, PTR and SS.

CONCLUSIONS:

We computed the two diffusion parameters using automated approaches to prevent differences from manual ROI setting. The significant correlation between diffusion parameter and clinical variable supports that pre-existing brain abnormality and progressive brain degeneration in patients with chronic and severe epilepsies.

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。

五、攜回資料名稱及內容

RNS system 資料

六、其他

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2014/11/10

科技部補助計畫	計畫名稱: 子計畫一: 癲癇腦區神經病態生理之研究: 以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與進行基礎研究(3/3)
	計畫主持人: 辛裕隆
	計畫編號: 102-2220-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	

102 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：辛裕隆		計畫編號：102-2220-E-040-001-			計畫名稱：癲癇治療電子系統之研發及其動物實驗之驗證--子計畫一：癲癇腦區神經病態生理之研究：以開發之微陣列電極與刺激器測試其適用性與進行基礎研究(3/3)				
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）			
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數(含實際已達成數)	本計畫實際貢獻百分比					
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	相關研究分別在神經醫學聯合國際學術研討會、醫學影像暨放射科學研討會、生物醫學工程研討會上發表。其中神經醫學聯合國際學術研討會獲優秀壁報論文獎，醫學影像暨放射科學研討會壁報發表第一名，生物醫學工程研討會學生海報發表特優		
		研究報告/技術報告	0	0	100%				
		研討會論文	4	4	100%				
	專書	0	0	100%					
	專利	申請中件數	0	0	100%			件	
		已獲得件數	0	0	100%				
	技術移轉	件數	0	0	100%			千元	
		權利金	0	0	100%				
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%			人次	指導博士生順利於今年7月畢業
		博士生	1	1	100%				
博士後研究員		0	0	100%					
專任助理		0	0	100%					
國外	論文著作	期刊論文	3	3	100%	篇	兩篇醫學 SCI 文章，一篇工程 EI 文章		
		研究報告/技術報告	1	1	100%			Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual	

							International Conference of the IEEE
		研討會論文	3	3	100%		在 2013 American Epilepsy Society annual meeting 及 Organization of human brain mapping 上發表
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	1	1	100%	件	' , Seizure detection and epileptogenic lesion localization' 的發明申請美國專利已發表
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力 (外國籍)	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

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。)	無						
--	---	--	--	--	--	--	--

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科教處計畫加填項目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

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：

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 100 字為限）

發表新的腦影像分析的概念。不同於一般方法，本計畫開發逆向的分析，先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦特徵，將平台結合到原始的個人腦部磁振影像上獲得自動劃分神經結構區域的圖譜。

另外自動偵測分析癲癇發作的方法，目前即將正式列為美國研發專利。

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）

本計畫最重要的研發是以癲癇個案的腦磁振攝影分析其腦皮質與皮質下腦神經網路的病態，希望未來成為安置癲癇治療電子系統的參考。

目前的方法多採用將個案的腦影像轉換至相同的平台。但轉換過程的平均演算會導致影像訊號的遺失。本計畫開發逆向的分析，先選用要分析腦皮質或皮下神經網路的有標示結構的影像平台，再依各自腦特徵，將平台結合到原始的個人腦部磁振影像上獲得自動劃分神經結構區域的圖譜。這方法已經發表在醫學文獻上。利用這種分析概念的後續研究，也即將陸續刊載醫學影像雜誌。

最重要的價值是在未來後續的研發中將以這種模式，研發整合總計畫預定發展的醫用電子治療癲癇的系統上。