

學會消息公佈

一、第一屆台灣亞太腦中風論壇暨 2016 學術研討會於 11 月 11-13 日在台北圓山飯店 10 樓圓滿閉幕，感謝大家踴躍參加。

二、台灣腦中風學會第十二屆理監事暨秘書處名錄

(民國一〇五年~一〇七年)

名譽理事：	李宗海	李悌愷	杜永光	林瑞泰
	邱浩彰	胡漢華	翁文章	高明見
	許重義	陳榮基	劉祥仁	盧玉強
	關皚麗			
理事長：	葉守正			
常務理事：	巫錫霖	張谷州	連立明	鄭建興
理事：	林永煬	林信光	邱弘毅	崔源生
	許弘毅	陳龍	陳右緯	陳柏霖
	陳啟仁	傅維仁	廖漢文	趙雅琴
	劉崇祥	鄧木火	鄭天浚	魏誠佑
常務監事：	任森利			
監事：	尹居浩	胡朝榮	陳志弘	陳昌明
秘書長：	陳晉誼			
副秘書長：	周中興	林宏昇	林清煌	邱映倫
	馬辛一	湯頌君		

理事長的話

各位台灣腦中風學會會員您們好

本人期許在任期落實 <HSBC> 為首要目標；

Harmonious (和諧 共利)

依專長成立各委員會小組，在學會和諧氛圍下，必能共同合作創造出共利之最大值。

Share (分享)

不論是神經內、外科，放射科，復健科，個管師，技術人員等，學會將是大家分享學術研究、技術、經驗等的交流平台，在學會裡非常歡迎大家進行良性的交流及資源的共享。

Be original (本著初衷)

提醒自我未忘自我加入腦中風領域時的熱忱，要為患者謀取福利，做到最好的中風治療與照顧。目前國家的長照 2.0 計畫，正如火如荼的進行；腦血管疾病病人的後續照顧，也是另一個挑戰；目前仍有健保署急性後期(post-acute care; PAC)照護試辦計畫持續進行，但主導權已不在腦中風學會；更進一步如何與長照 2.0 接軌，更是重要課題。

Creation (創新)

學會需要"苟日新、日日新"，有新的做法跟創意，歡迎新血加入，帶進新的創意思維。

腦梗塞急性期的 intra-arterial thrombectomy 在世界各地的臨床試驗，都取得不錯成績，極可能成為未來的標準治療，但是動脈取栓治療，在台灣仍面臨健保給付、人員教育訓練、跨專業團隊合作、甚至跨區域整合等諸多挑戰，仍待大家一起努力。

敬祝大家

身體健康、事事如意

理事長 葉守正

2016 年腦血管疾病防治基金會高明見教授優秀論文獎 從心率變異度看腦中風

陳志昊（亞東紀念醫院神經內科主治醫師）

感謝今年的腦中風學會，讓我得到了此優秀論文獎。此獎項是由高明見教授及腦血管疾病防治基金會贊助，為了鼓勵臨床醫師參與國際三大腦中風學會（美國中風學會，歐洲中風學會及世界中風學會）的年會發表壁報或口頭論文所設置。本人今年首度參與美國中風年會（International Stroke Conference, ISC），很幸運地投稿壁報論文有被甄選上，也讓我進這號稱中風學界的「大觀園」開開眼界。

我的題目是 “Impact of Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Location on the Complexity of Heart Rate Variability”。這個研究是與台大醫院湯頌君醫師合作，針對急性腦中風病患分析心率變異度後的一系列研究。以往有些研究發現在急性中風時，病患的心率變異度可能會下降，但透過傳統的線性分析方式卻可能沒那麼準確，因為生物體的各種生理訊號其實是基於非線性變動的，因此近年來發展出的非線性方法中，多尺度熵（Multiscale Entropy, MSE）分析就成了好用的工具。經過 MSE 分析後，心率變異度的 RR intervals 就會變成一個單一數值，我們稱之為 Complexity Index。若此數值愈大，代表訊號複雜度愈高。在 2015 年的 JNNP 由我們團隊的一篇研究就顯示，非心房顫動的急性中風個案其心律複雜度顯著較低，且 MSE 分析下的 Complexity Index 可做為預測不良預後的獨立因子 [1]。另一篇文章發表在 2015 年的 Scientific Reports，發現急性缺血性中風病患裡，較低的 Complexity Index 也是預測中風惡化（Stroke-in-evolution）的獨立因子 [2]。

本次的研究則更進一步去追根究底去探討，中風的「位置」是否會對心率變異度有影響呢？傳統上認為自律神經在腦部的控制中樞可能位於雙側的腦島（insula）、前扣帶迴（anterior cingulate）及下視丘。較少研究去探討出血性腦中風（ICH）與心臟自律神經

的關連性，但其實 ICH 的位置常比缺血性腦中風更好界定、體積也比較容易計算，因此我們就想從中著手，去看天幕上 ICH 病患其出血位置與心率變異度的關係。

我們共收納了 93 位病患，其中 40 位出血位置在基底核、35 位在視丘、18 位在皮質。三組病患中皮質出血者明顯較老、出血量也較大。但三者的 NIHSS 分數及 ICH score 並沒有明顯差異。三組病患若用傳統的心率變異度分析（例如 SD, RMSSD, LF, HF, LF-HF ratio），則沒有明顯差異，但若用 MSE 分析的 Complexity Index 則可發現，相較於基底核（27.9）及視丘（28.5）組，皮質出血組的數值最低（21.6）。此外，在經過年紀性別校正下，Complexity Index 也與 NIHSS 分數、ICH score 及 ICH volume 皆呈現顯著負相關（相關係數分別為-0.26, -0.40, -0.31），且在皮質出血組其負相關性更高。由此可知，皮質出血者可能是因為影響到上述推測的自律神經控制中樞，加上皮質組通常出血量較大，因此使得心率變異度變低得更明顯。但本研究因為個案數不多，所以沒有將皮質組再區分為是否有影響到腦島、或者左右側，這可待以後收納更多個案後再行討論。

最後還是說點這次去洛杉磯參加 ISC 的心得吧！可能因為重要的 endovascular thrombectomy trials 都在 2015 年發表完了，今年沒有太亮眼的臨床試驗，繞來繞去都還是在講去年那些 trials 的 subgroup 或者 meta-analysis。但首次參加美國的國際性會議，仍感受到其財大氣粗、有錢好辦事、真正願意花錢投入才能有領先全球的進展的氣勢，會場的完善準備、網站及 app 的同步更新、以及學術研究的投入資源與人力都不在話下。最後值得一提的是，由於會場就在 Staples Center 旁邊，因此還趁著開會最後一天去看了現場的 NBA: 湖人對馬刺！能親眼看到即將退休的 Kobe Bryant 以及 Tim Duncan 同場演出也算不枉此行了！

參考文獻

1. Tang SC et al., Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015;86(1):95-100

2. Chen CH et al., Complexity of Heart Rate Variability Can Predict Stroke-In-Evolution in Acute Ischemic Stroke Patients. *Sci Rep.*, 2015;5:17552

2016 年腦血管疾病防治基金會高明見教授優秀論文獎得獎心得

謝鎮陽（台南新樓醫院神經內科主治醫師）

今年我跟嘉基宋昇峯醫師合作得獎的論文是這篇: "Weekend effect" on stroke mortality revisited: Application of a claims-based stroke severity index in a population-based cohort study [1]。這篇研究，一開始是用摘要的形式 [2]，投稿到 2016 International Stroke Conference (ISC)；投稿的動機，主要是自己多年來一直想要去 ISC 這樣的大型腦中風國際會議見識一下，而 2016 的 ISC 剛好選在西岸的洛杉磯舉辦，距離台灣比較近，而從桃園也有直飛、不必轉機的航班，機會難得，所以一定要好好把握！雖然 ISC 光投稿 abstract 就要繳美金 35 元，所費不貲，而且聽說如果 abstract 不夠優還會退稿，所以既然下決心要參加了，就一口氣投了兩篇 abstract [2,3]，以增加被接受的機率，因為如果有 abstract 被接受，才能申請醫院公出進修的補助。

我們這篇論文，主要是討論在腦中風治療中的"weekend effect"，過去國內使用健保資料庫的研究發現，weekend 住院的腦中風病人，30 天的死亡風險比較高 [4]；但我們推測這樣的結果，可能來自於 case-mix adjustment 不足所導致的偏差，即: weekend 住院的腦中風病人，其腦中風的嚴重度比較高，所以死亡風險才比較高。於是我們運用自行開發的 claims-based Stroke Severity Index (SSI) [5]，使用健保資料庫與類似的分析方法，重新做了一次分析，結果符合我們的預期，在校正了 SSI 之後，腦中風病人在 weekend 住院病不會增加 30 天死亡的風險。詳細的內容，除了參照原文論文 [1,2]，也有以下中文網頁可以參考，請讀者參照網頁連結延伸閱讀，在此就不多贅述。

[快訊] 謝鎮陽醫師研究週末住院的中風病患死亡率之健保資料庫文章，獲 *Medicine* 刊登、並獲「高明見教授優秀論文獎」！

http://nhird2014.innovarad.tw/2016/06/medicine_hsiehcy/

建立 NHIRD 團隊，讓研究被世界看見！

http://nhird2014.innovarad.tw/2016/07/medicine_hsiehcy_share/

以下，我跟大家分享今年參加 ISC 的心得報告:

1. 自從 2015 年以來，已連續至少 5 篇刊登在新英格蘭醫學期刊的研究論文，證實 endovascular therapy (EVT)，在急性缺血性腦中風病人的顯著療效之後，而這次 ISC 的主軸幾乎都是圍繞著 EVT 來打轉，特別是這些 EVT 臨床試驗的病人族群，都是嚴重的 anterior circulation stroke，像是 middle cerebral artery or distal internal carotid artery occlusion。這些病人的腦梗塞範圍都很大，過去照顧這些病人的經驗就是不好，死亡率高，就算存活也是失能與長期臥床；但是若能在黃金時間內行 EVT 的治療，比起單純靜脈血栓溶解治療，可以顯著增加這些嚴重中風病人，更多存活與獨立自主的機會。Meta-analysis 顯示 number needed to treat (NNT) 僅有 4，沒看錯喔！每治療 4 個病人，就會有一個病人得到額外的好處；而相較之下，急性心肌梗塞做 primary coronary intervention 的 NNT 則高達 29。例如這次我們去參觀的 UCLA stroke center，有些做 EVT 的 MCA infarction 病人，可以住院不到三天就康復出院，這是我們過去無法想像的。
2. 但是為了配合 EVT 治療，必須使用一些 image modalities 來篩選病人，例如: CT angiography，甚至是 CT/MR perfusion scan，這跟平時我們打 IV tPA，僅做個 non-contrast brain CT 比起來，可說是更加複雜，需要的技術含量極高，而且這些檢查都得越快做完越好，於是腦中風的緊急治療，也就跟著變得更複雜，目的就是要找出最適合的病人來做介入性治療。
3. 因為多件成功的 EVT 臨床試驗，連帶著讓一些鎖定相同病患族群的腦中風治療藥物的臨床試驗提前終止以分析結果；例如 Multistem®，是一種” adult, adherent, stem cell product, having shown safety and efficacy”，其公司 Athersys Inc.的網站在：<http://www.athersys.com/ischemicStroke.cfm>，看起來不只在 ischemic stroke，Multistem®也應用在其他的神經內科疾病。在 oral section 時，該公司有報告 Multistem®的第二期多中心隨機雙盲安慰劑控制的臨床試驗結果，其所定的病患是 NIHSS 8-20，發作時間 24-48 小時，primary efficacy endpoints 包括: 90 天的 mRS \leq 2，NIHSS 進步 \geq 75%，還有 Barthel index \geq 95；試驗結果(total N=126, 治療組 n=65, 安慰劑組 n=61) 顯示主要的 efficacy endpoints 雖未達到顯著差異 (15.4% vs. 6.6%)，但是 post-hoc 分析顯示，在發作 \leq 36 小時內給予治療者(n=27)，病人有較高的比率有

excellent outcome (16.1% vs. 6.6%)，看起來應該還是很有潛力可以進到第三期的臨床試驗。

4. 另外台灣的 Lumosa Therapeutics Inc. (順天醫藥生技: <http://www.lumosa.com.tw/>) 也報告了一個 pre-clinical 很有希望的 Dual Function 腦中風治療新藥~DC009，基礎試驗顯示該藥物同時具備 thrombolysis 與 neuroprotection 效果，雖然在實驗室裡頭看到治療成果很好，但是可惜還是得進入臨床試驗才能見真章，未來研發路途尚漫長。

總結:

這次的 International Stroke Conference，主要的光環仍放在 EVT，還有圍繞著 EVT，所有的相關配套（緊急醫療系統與到院前病人評估、急診緊急處置與影像檢查、如何篩選最合適的病人進入緊急治療）。這些過程不只力求正確，還得分秒必爭，消耗大量人力物力，就好像一台 F1 賽車，出發前旁邊總得圍繞著一個團隊，用最快最有效率的方法把車子搞定可以上路~打通血管，操作者~駕駛，只是其中一個角色，雖然最光鮮亮麗，但是若沒有後面整個團隊(team)的後勤支援，只有一個駕駛，F1 賽車是跑不動的！

而 EVT 的成功，是累積了十幾年失敗的經驗而來，我們絕對沒有辦法 ”get success without failure”，參加這次的 ISC，真的給了我很多正面正向的能量，在飽受目前醫療體制摧殘之餘，能夠思索出更適合自己發展的道路，期許有天，我們台灣的腦中風醫療研發成果，也能進到 ISC 這種”大聯盟等級”的賽場，進行 oral presentation！

參考文獻

- [1] C. Y. Hsieh, H. J. Lin, C. H. Chen, C. Y. Li, M. J. Chiu, and S. F. Sung, ""Weekend effect" on stroke mortality revisited: Application of a claims-based stroke severity index in a population-based cohort study," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, p. e4046, Jun 2016.
- [2] C.Y. Hsieh, S.F. Sung. Abstract TP321: Is Weekend Admission Associated With Increased 30-day Stroke Mortality? The Effect of Adjustment Using a Claims-Based Stroke Severity Index. http://stroke.ahajournals.org/content/47/Suppl_1/ATP321. Accessed on Dec 24, 2016.
- [3] C.Y. Hsieh, S.F. Sung, L.C. Hung. Abstract WP374: Validation of a Novel

Claims-Based Stroke Severity Index in Patients Hospitalized with Intracerebral Hemorrhage. http://stroke.ahajournals.org/content/47/Suppl_1/AWP374. Accessed on Dec 24, 2016.

- [4] Y. C. Tung, G. M. Chang, and Y. H. Chen, "Associations of physician volume and weekend admissions with ischemic stroke outcome in Taiwan: a nationwide population-based study," *Med Care*, vol. 47, pp. 1018-25, Sep 2009.
- [5] S. F. Sung, C. Y. Hsieh, Y. H. Kao Yang, H. J. Lin, C. H. Chen, Y. W. Chen, *et al.*, "Developing a stroke severity index based on administrative data was feasible using data mining techniques," *J Clin Epidemiol*, vol. 68, pp. 1292-300, Nov 2015.

2016 年日新論文獎

頸動脈狹窄患者之腦功能性連結的圖形理論分析與其認知功能的關聯

張庭瑜

嚴重頸動脈狹窄除了會增加腦部缺血事件發生之外，多項研究也顯示此類患者會有輕度認知障礙（mild cognitive impairment, MCI）或是併發失智症，甚至在校正患者的高血壓、糖尿病、抽煙...等後，頸動脈狹窄仍是認知障礙的一個獨立危險因子。然而，頸動脈狹窄是如何影響到認知功能呢？目前主流的推測原因，可能和低腦部灌流（hypoperfusion）或是微小栓子（microemboli）有關，只是確切的致病機轉，仍然沒有結論。

“靜息態磁振造影”（resting state fMRI）近年在進行腦退化性疾病的研究上是非常熱門的工具。有別於傳統的任務型 fMRI, resting state fMRI 不需受試者配合實驗設計情境，直接在放鬆、不特別思考的情況下，進行 fMRI 掃描，所獲得的資訊被認為是呈現大腦在背景狀態下的“功能性連結”（functional connectivity），再借由疾病者和正常人的 connectivity 比較，可能可以提早探測出疾病對腦部影響的區域與連結、甚至有助於推測可能的機轉。早先國內已有研究團隊以 resting state fMRI 針對頸動脈狹窄族群進行研究 [1, 2]，發現和正常受試者相比，頸動脈狹窄患者在某些連結網絡（networks），包含：default mode network, dorsal attention network, sensorimotor network 確實有下降或是不對稱的現象。而本研究則利用另一種 resting state fMRI 分析之理論：“Graph theory”，分析頸動脈狹窄患者的腦功能性連結，並且配合完整的心智功能評估，以及灌流影像資料（perfusion MRI）的結果，比較彼此之關聯性，希望能了解此一病患族群認知功能下降是否反應在 functional connectivity，以及究竟是否為 impaired hemodynamics 引起。

“Graph theory” 圖形理論，早先是在研究社會科學上所使用，其最著名之一的“小世

界理論” (small-worldness) 即是認為，世界上任意看似無關的兩個人之間，都可以透過最多六個人的聯結而產生關係。把 Graph theory 應用在 resting state fMRI 分析上，是把每一個功能性腦區想成一個“結點 (node)”，而結點彼此之間各自有親疏遠近，透過不同的功能性連結，產生了”graph”。依照不同的計算連接方式，呈現出各種 graph 的風貌，於是有了許多用以分析聯結情況的“參數” [3]。這個理論目前在腦部疾病的應用尚不多，好處是這樣的分析方式可以同時觀察到“全腦”的聯結，而不是特定腦區或網絡。

我們收集了 27 位單側內頸動脈狹窄 (NASCET criteris, >60%) 的患者，以及 20 位年齡/性別相符的正常對照組。進行完整心智評估，以及 MRI 掃描 (包含 FLAIR, perfusion, resting state fMRI)。在基本評估方面，發現病患組雖然在平均 MMSE 和正常人並沒有差別，但是他們的各個細項心智功能表現普遍較差，尤其是評估整體智能的 current intellectual ability，以及 verbal and visual memory。此外，病患組的 white matter lesions 明顯較多。以上，大致上都和其他大型研究結果相符。而病患組的腦部灌注情形，perfusion MRI data 顯示雖然在 CBF (cerebral blood flow) 上並無兩側腦的差別，但是 Tmax 和 TTP (time-to-peak) 在患側 (狹窄側) 半腦皆明顯延長，代表病患確實已有 hemodynamic compromise 情形。

接著我們以 graph theory 分析受試者的腦功能性連結，本實驗採用的是全腦 90 個功能性腦區 (即：90 nodes)。首先，我們利用幾個可以觀察半腦 (single hemisphere) 內聯結的參數，計算出受試者各自左右半腦 45 個結點的聯結。有趣的是：病患組的“患側半腦”幾乎在每一項聯結參數皆顯著低於正常人，但是他們的“非患側半腦”的聯結表現，卻與正常人無異。這種兩側半腦明顯差異的現象，呼應了他們 hemodynamics 的兩側半腦差異，似乎暗示了此類病患，腦功能聯結的下降，來自於他們因頸動脈狹窄而造成的血流狀態不佳 (hemodynamic compromise)。其次，我們使用全部共 9 個 graph 參數進行全腦聯結分析。發現以全腦參數來看，病患組和正常受試者並無比較出顯著差異。比對前一段的半腦分析結果，此類病患的 decreased functional connectivity 有集中

在 **hemisphere of stenotic side** 的現象。

雖然全腦的九個參數皆無直接在病患組顯出差異，但是當我們和受試者的心智功能結果比對時，觀察到在頸動脈狹窄族群，有幾個 **Graph 參數**和他們的 **verbal & visual memory** 認知功能表現呈現高度相關（正常受試者則沒有這種相關性）。有相關的參數主要是：“global efficiency”，和 verbal/visual memory 呈現高度正相關，而“path length”與“modularity”呈現高度負相關。“global efficiency”代表的是一個完整網絡整體聯繫的能力，此一聯結能力愈高，記憶分數愈好；“path length”指的是任兩個腦區之間聯繫的所需最短距離，“modularity”代表幾個相近腦區節點形成緊密小圈圈，這兩個參數數值愈高，記憶表現愈差。這種只有在病患族群才發現的相關性表現，呈現出幾個具有代表性以及預測性的參數，或許可應用作為研究認知功能障礙患者的工具。

綜合以上發現，我們認為，單側頸動脈狹窄患者的功能性連結缺損，主要集中在他們狹窄側的大腦半球，可能是腦血流狀態不佳（**compromised hemodynamics**）的直接影響。而特定的 **Graph 參數**，和此類患者的認知功能變化有高度相關，或可應用為相關研究的指標。當然本研究仍需要更多患者數來進一步印證結果。

參考文獻

- [1] H. L. Cheng, C. J. Lin, B. W. Soong, P. N. Wang, F. C. Chang, Y. T. Wu, *et al.*, "Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis," *Stroke*, vol. 43, pp. 2567-73, Oct 2012.
- [2] C. J. Lin, P. C. Tu, C. M. Chern, F. J. Hsiao, F. C. Chang, H. L. Cheng, *et al.*, "Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis," *PLoS One*, vol. 9, p. e85441, 2014.
- [3] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, pp. 1059-69, Sep 2010.

中風次級資料庫分析之研究心得

宋昇峰(嘉義基督教醫院神經內科主治醫師)

身為一位在區域教學醫院工作的醫師，在繁忙的臨床工作之餘，如何從事研究工作實在是一大挑戰，面臨的困難除了研究經費不易取得之外，也缺乏實驗設備與人力。因此，使用次級資料(secondary data)來從事研究，變成為不得不然的選擇。所謂次級資料，指的是由研究者以外的人員所收集之資料。常見的次級資料庫來源包括疾病登記(registry)、保險申報資料(insurance claims database)、電子病歷(electronic medical records)、或是其他研究已使用過之資料。次級資料分析其實在各個學門相當普遍，例如商業管理領域的股價成交資訊、經濟學門的就業或物價等數據、或公共衛生部門的人口統計與死因登記等，對於資淺的研究人員而言，次級資料分析可作為一個發展其研究生涯的基礎。

使用次級資料分析從事研究的好處，包括資料是已經收集好的，研究者通常不需花費大量金錢與時間重新收集，資料的收集通常是長時間且縱貫的，而且涵蓋人口較廣。但是它也有許多缺點，例如資料的收集並不是針對研究者的研究題目而設計，因此，對許多研究問題，常常只能回答相關性的問題，對因果關係的推論較為困難。而且，因為次級資料分析必然為回溯性之研究，許多資料項目的付之闕如，常常造成研究上之限制。

我會開始從事研究，也是因為臨床上觀察到一些現象，但由文獻中卻得不到滿意的解答，因此會希望由現有的資料中得到一些啟示。例如，以靜脈栓溶治療缺血性中風時，時常觀察到心房顫動的病人，神經功能有較好的進步且預後也較佳。但是文獻回顧卻發現許多國外研究都指出心房顫動之缺血性中風病人接受靜脈栓溶治療時，預後通常較差，但是這樣的結論卻又與心源性栓子較易被血栓溶解劑溶掉的發現 [1] 互相矛盾。因此，我利用了醫院現有的中風登錄資料進行分析，發現原來中風嚴重度對於心房顫動中風病人對靜脈栓溶治療的預後，是有所謂的效應修正(effect modification)。在中風嚴

重度較輕(NIHSS ≤ 10)的病人，有無心房顫動並不影響預後，但是在中風嚴重度較重(NIHSS > 10)的病人，有心房顫動的缺血性中風病人，的確對靜脈栓溶治療的效果較好 [2]。

在有了初步的研究經驗之後，便想要對一些重要的臨床問題進行探索。雖然以血栓溶解劑治療缺血性中風是目前的標準療法，但是腦出血的副作用仍讓進行治療的醫師提心吊膽，而且國內中風中心的評鑑條文中，還包含了一項急性缺血性中風病人接受靜脈血栓溶解劑治療後，發生有症狀腦出血之比率。因此，我聯合了四家醫院的中風登錄資料，進行了一系列之研究(詳見本會訊第二十卷第四期拙著“靜脈溶栓治療後發生有症狀腦出血之風險評估”)，經由此研究，改良了預測發生有症狀腦出血之預測模型，並將這項預測模型實際運用到臨床實務上。

除了中風登錄之外，在台灣醫療領域上最重要的次級資料庫就是國家健康保險研究資料庫(National Health Insurance Research Database)。在過去十年中，以國家健康保險研究資料庫進行的次級資料分析研究大幅成長。然而，由於保險申報資料中，臨床資訊並未完整記載，對研究會造成極大之限制，特別是中風相關之研究受到之影響更為明顯。原因是因為中風是一個多樣化的疾病，病人間病情嚴重度存在極大之差距，造成使用保險申報資料來研究中風之後果更加困難，有無校正中風嚴重度，甚至會使研究結論完全相反。為了克服這個缺點，我便與中正大學胡雅涵老師使用了五家醫院的中風登錄資料與國家健康保險研究資料庫的資料，使用資料探勘(data mining)的研究方法，找出七項與中風嚴重度高度相關之申報項目，並由這七項申報項目估計出病人的中風嚴重度指標 [3]，我們也設立線上計算機 (<http://hdmlab.twbbs.org:508/SSI/hdmlab/ssi2.jsp>)，供未來研究者使用(詳見本會訊第二十二卷第一期拙著“如何由健保申報資料估計中風嚴重度”)。為了驗證這項指標的效度，我們進行了更多的研究，包括預測效度 [4]、與其他中風嚴重度代理變數的比較 [5]、甚至應用到估計腦出血病人之中風嚴重度 [6]。由於此中風嚴重度指標與病人入院時之 NIHSS 高度相關，因此可以運用在以國家健康保險

研究資料庫進行之中風研究上。例如當以這項指標來對缺血性中風病人死亡模型之中風嚴重度進行風險調整後，我們發現國內中風病人之死亡並無所謂的“週末效應”，也就是說週末入院的中風病人死亡率高並非是肇因於週末醫療照護不佳，而是因為週末入院的病人本來中風就較為嚴重 [7]。

總之，次級資料分析提供了一種研究的另類方法，讓我踏入了研究的領域，也獲得一些研究的成果。然而，研究之路絕非平坦，對所使用的資料集之限制的了解，嚴格的研究設計和正確的統計方法來改善因果推論對於成功的研究至關重要。

參考文獻

- [1] C.A. Molina, J. Montaner, J.F. Arenillas, M. Ribo, M. Rubiera, J. Alvarez-Sabín, Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes, *Stroke*. 35 (2004) 486–490.
- [2] S.-F. Sung, Y.-W. Chen, M.-C. Tseng, C.-T. Ong, H.-J. Lin, Atrial fibrillation predicts good functional outcome following intravenous tissue plasminogen activator in patients with severe stroke, *Clin Neurol Neurosurg*. 115 (2013) 892–895.
- [3] S.-F. Sung, C.-Y. Hsieh, Y.-H. Kao Yang, H.-J. Lin, C.-H. Chen, Y.-W. Chen, et al., Developing a stroke severity index based on administrative data was feasible using data mining techniques, *J Clin Epidemiol*. 68 (2015) 1292–1300.
- [4] S.-F. Sung, C.-Y. Hsieh, H.-J. Lin, Y.-W. Chen, C.-H. Chen, Y.-H. Kao Yang, et al., Validity of a stroke severity index for administrative claims data research: a retrospective cohort study, *BMC Health Serv Res*. 16 (2016) 509.
- [5] S.-F. Sung, S.C.-C. Chen, C.-Y. Hsieh, C.-Y. Li, E.C.-C. Lai, Y.-H. Hu, A comparison of stroke severity proxy measures for claims data research: a population-based cohort study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 25 (2016) 438–443.
- [6] L.-C. Hung, S.-F. Sung, C.-Y. Hsieh, Y.-H. Hu, H.-J. Lin, Y.-W. Chen, et al., Validation of a novel claims-based stroke severity index in patients with intracerebral hemorrhage, *Journal of Epidemiology*. (In Press) doi:10.1016/j.je.2016.08.003.
- [7] C.-Y. Hsieh, H.-J. Lin, C.-H. Chen, C.-Y. Li, M.-J. Chiu, S.-F. Sung, “Weekend effect” on stroke mortality revisited: Application of a claims-based stroke severity index in a population-based cohort study, *Medicine (Baltimore)*. 95 (2016) e4046.

2016 年亞太中風年會參訪心得

蔡力凱（國立臺灣大學附設醫院神經部主治醫師）

聆聽國際頂尖學者的出色研究，深入感受知名醫師的臨床心得分享，直到 2016 亞太中風年會圓滿結束，其實內心還澎湃著，那是確實感受到與會眾人在中風領域的傑出成果和對中風照護的無私付出。

2016 亞太中風年會(Asia Pacific Stroke Conference, APSC)於 7 月 14 至 17 日在澳洲布里斯本(Brisbane)舉行。還記得 2014 年 APSC 會議在台北，由當時台灣腦中風學會李宗海理事長所精心籌備，會議精彩成功，這次在 2 年後帶著求知又帶點切磋的心情，飛到南半球參加亞太地區最盛大的腦中風會議。議程包含 4 天，多國專家無不盡情展現個人或團隊的專業獨到見解，會中有讚嘆也有質疑，有歡笑也有幽默卻不超過的批判。在系列專題中，以下篩選了令人印象深刻的內容和過程記敘。

急性缺血性腦中風之經動脈血栓去除術(endovascular thrombectomy)毫不意外的成為會議中重要的議題，在 2015 年陸續有五篇成功的臨床試驗發表於 *New England Journal of Medicine* 後，血栓去除術已為急性大血管阻塞性腦中風最重要亦最有效的治療方式。會中有討論到目前治療經驗與現況、人才的訓練、創新的未來去栓醫材及去栓後殘存狹窄的處理等，其中針對血栓去除術執行者的資格認定，包括神經放射科醫師、神經內科醫師、神經外科醫師和心臟科醫師，彼此間的優勢和不足點之比較和評判，也是大家論述的重點。許重義教授在討論時間針對新醫材的題目，透過分享美國心臟科的研究經驗，強調了『do no harm』的重要性。澳洲專家 Henry Ma 更提到，由於現今去栓術的時效性已相當快速，而其成效也非常顯著，考量 t-PA 的潛在副作用，未來將計畫進行大型臨床試驗，探討大面積腦梗塞可否直接進行去栓術，而不再先經靜脈施打 t-PA 後再進行去栓術。台大醫院目前每個月平均有 4-8 位中風病患接受經動脈血栓去除術，其預後和過去僅接受 t-PA 治療的患者相比明顯較佳，未來針對大血管阻塞性急性腦梗塞，快

速而精準的血栓去除術治療勢必將成為治療的主流，由於台灣當前具有去栓術能力的專家並不足，這將是後續腦中風領域急需討論及建構的重點項目。

針對非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)患者的藥物選擇，近年來已有四種新一代的抗凝血劑(new oral anticoagulants, NOAC)被證實較傳統 warfarin 實用且安全。而第一個 NOAC reversal agent-idarucizumab 的 phase III 臨床試驗子結果，已於 2015 年 *New England Journal of Medicine* 中刊登，而完整試驗的成功結果亦已於 2016 年 11 月的 AHA 大會中初步發表。idarucizumab 是 dabigatran 專屬的抗體型 reversal agent，無論是服用 dabigatran 合併危急性出血或需緊急手術，idarucizumab 皆可有效拮抗 dabigatran 的活性；至於其它種類的 NOAC (factor Xa inhibitor: rivaroxaban、apixaban、endoxaban)，其競爭型 reversal agent-andexanet 正在進行 phase III 臨床試驗中，其成功的初步結果亦已於 2016 年 *New England Journal of Medicine* 中發表，而完整結果令人期待。會議中，澳洲學者 Ben Freedman 提到其所發展的 iPhone ECG 及 Apple watch ECG，目前初步已可用來篩檢偵測陣發型心房顫動。澳洲學者 Vincent Thijs 提及，若使用 dabigatran 中發生缺血性中風，則在施打 idarucizumab 後便可給予 t-PA 治療。澳洲學者 Harshal Nandurkar 則代表世界多個血栓暨止血學會(Society of Thrombosis and Hemostasis)建議，未來 NOAC 應正名為 DOAC (Direct oral anticoagulants)，因為 NOAC 可能在病歷上會被誤會為 No anticoagulant，且其實 NOAC 也不是那麼『New』了，而相關建議也於 2015 年刊登於 *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 雜誌。台大醫院目前已有 4 例使用 idarucizumab 的經驗，其中，自發性腦出血的病患，拮抗劑使用後出血並無擴大；而外傷性硬腦膜下出血的患者，術中並沒有特別容易出血的現象。未來 NOAC 的使用必定愈來愈普遍，而每位相關醫師也應提早熟悉其 reversal agent 的使用。

而 APSC 的傳統辯論單元中，學者們針對兩個議題進行攻防。對於急性中風患者是否應常規接受 MRI 檢查？正方認為 MRI 檢查在梗塞前幾小時，DWI 即能明確偵測出中風的區域和大小，且 MRI 能對中風的機制作較精確的分析，如是否有 microemboli 等；

而反方認為目前多面向 CT 已可在中風急性期達到正確的診斷，且 CT 檢查時間較短又較便宜。而另一議題為：對於非都市地區的急性腦中風醫療，是增加地區腦中風專業醫師亦或推行遠距醫療支援？正方認為僅有醫師才能準確進行面對面的神經學診療，且醫師現場處理的時效性較高，也不用擔心遠距機器臨時當機或價格的問題；而反方認為目前科技日新月異，目前已有遠距醫療的技術，在鄉區缺乏專科醫師的情況下，遠距醫療搭配家庭醫師可能成為未來的新趨勢。辯論中因立場不同而氣氛爭鋒相對，但雙方論點卻皆頭頭是道，內容相當精彩有趣。

會議期間亦代表台大醫院參加了臨床試驗主持人會議。澳洲主導了幾個多國多中心腦中風 phase III 臨床試驗：EXTEND 試驗想了解缺血性腦中風在發作 4.5 至 9 小時內，若影像學顯示仍有 penumbra 的存在，是否仍應施打 t-PA 進行血栓溶解治療；TASTE 試驗欲證實缺血性中風發作 4.5 小時內，是否新一代血栓溶解劑 tenecteplase 較 t-PA 的療效較佳；STOP-AUST 試驗嘗試驗證在出血性腦中風發作 4.5 小時內，若影像學出現 SPOT sign，是否 Tranexamic Acid 具有治療的角色。這些重要的試驗由許重義教授引進台灣，在國內一些醫學中心正進行中，胡朝榮主任和李俊泰主任也代表所屬的雙和及三軍總醫院參加主持人會議，許教授亦親自透過演說介紹了台灣腦中風治療及試驗的現況。台大醫院過去幾年來，在鄭建興教授的帶領下，不斷參與或主導數個腦中風臨床試驗的進行，積極參與國際性試驗可提升台灣腦中風醫療的能見度，並經由相互的合作使雙方未來腦中風的醫療品質更加提升。

今年台灣也提供不少 posters 於會場展示，亞東醫院陳志昊醫師更榮獲年輕學者最佳海報獎，台大醫院湯頌君醫師則入圍了全會場的最佳海報獎。本屆會議最終在邱浩彰教授主持下，介紹了 2017 年 APSC 的主辦單位-中國，來自香港的 Chen-Ya Huang 教授除了細數 2016 年 APSC 各場次的精彩重點外，不忘推銷 2017 年於中國南京將舉辦的 APSC。過去 20 年來，急性腦中風治療的發展，自從確立了 t-PA 的療效和腦中風中心照護的實質幫助後，大幅改變了神經科醫師的醫療型態和生活品質，近年來經動脈血栓去除術的

突破，更突顯跨科部合作的重要，也將再度改變中風專科治療的運作模式。會議幾天下來，每每驚訝於學者們願拼又敢衝的態度，造就了許多讓人驚嘆的成果，也因此拯救了不少中風病患。或許每個國家的現況不同，包括工時與福利、民情與醫療糾紛、醫院密度與醫療人力、及中風特色與保險制度等，不過隨著時代的進展和醫學的進步，也許台灣也應該仔細思考，如何可達到醫療供給和病患權利的平衡，實現醫師、病患、醫院、保險、研究多贏的局面。



(上圖) Brisbane River 的夜景；(左中圖) 2016 APSC 於 Brisbane Convention & Exhibition Centre 舉辦；(右中圖) 筆者與所展示的 poster；(下圖) 部分與會人士，由左至右分別為蕭又仁醫師、蔡力凱醫師、研究助理 Vivian、周正亮醫師、黃虹瑜醫師、李君右醫師、許重義醫師、蔡忠芬醫師和李佩穎醫師。

自動分割與量化急性缺血性中風腦梗塞的白質病變

彭徐鈞（國立交通大學 電子研究所助理研究員）

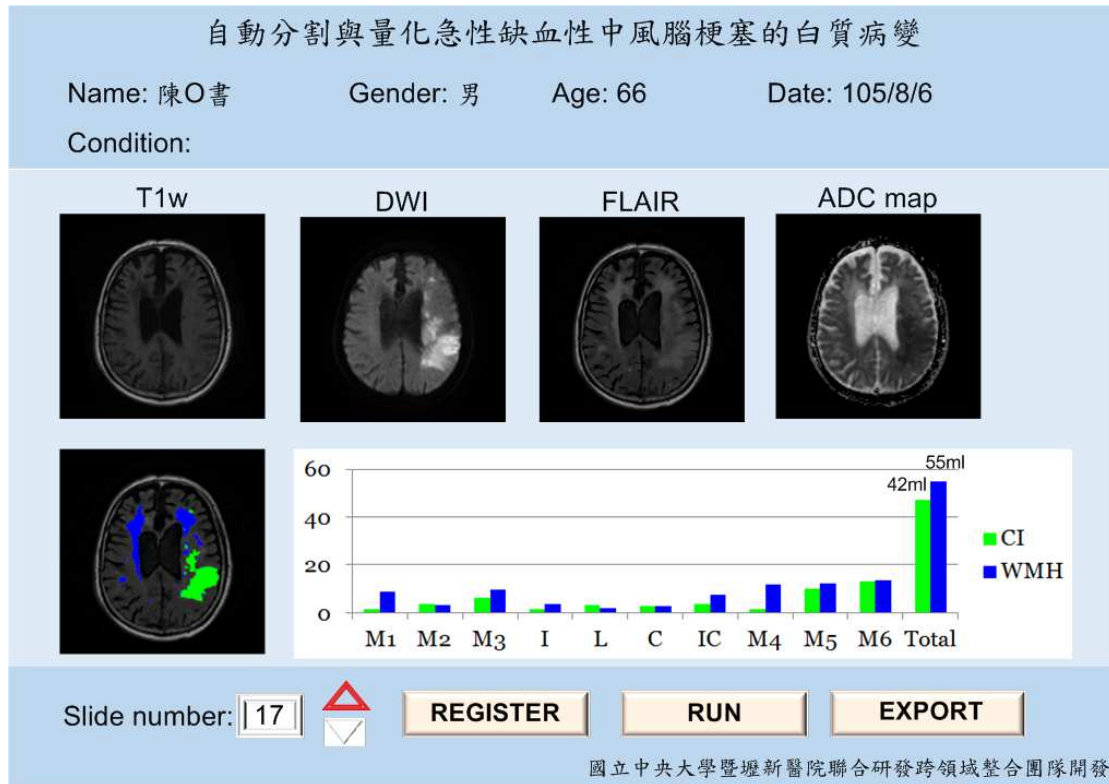
很榮幸有機會來自台灣腦中風學會會訊的邀稿，分享國立中央大學暨壙新醫院聯合研發跨領域整合團隊研究成果之一。遙想當初中大與壙新媒合會議時我還是一位博一新生，懷抱著對跨領域生醫影像研究的熱忱，自告奮勇寄了一封e-mail給當時壙新醫院神經科陳右緯主任，自此開啟至今長達七年多的神經影像研究。

提出電腦輔助自動分割和量化方法系統應用於缺血性中風患者之磁振造影病灶區，研究發想於量化大腦白質病變(White matter hyperintensities, WMH)體積的重要性，臨床上發現大腦白質病變與大腦血管梗塞(Cerebral infarct, CI)息息相關且普遍發生於急性梗塞性腦中風(Acute ischemic stroke)病患，而且白質病變的體積與後續智能的退化、服用抗凝血劑之出血機率、復發性中風風險與預後皆有相關。對醫師而言，希望藉助軟體輔助量化病灶大小與提供處置精準建議；對病人而言則期待提供及時診斷，縮短處置時間，提升預後成效。依據壙新醫院急性腦中風病人的標準MRI造影流程共有13組系列超過四百張影像，臨床判讀時間平均需10分鐘，複雜病例則可能需20-30分鐘，所以影像病變區域偵測與量化提供臨床即時運用需要跨領域團隊來完成。

由於大腦磁振造影FLAIR上白質病變與腦梗塞的表現十分相似，單純依靠FLAIR影像難以明確分辨白質病變與腦梗塞區域，容易產生混淆；尤其當兩者病灶區域重疊時，則更加提升識別的困難度。我們開發出電腦輔助自動分割和量化方法以辨識腦部白質病變且計算其體積。以多模式神經影像結合T1權重影像(T1-weighted image, T1w)、FLAIR(Fluid-attenuated inversion recovery)影像與擴散權重影像(Diffusion weighted image, DWI)，根據腦部白質病變與腦部梗塞區域的磁振造影強度分布的統計圖與腦結構圖譜信息的使用，以有經驗的神經科醫師之臨床經驗定義擷取病灶影像特徵偵測與辨識腦部白質病變與梗塞區。

偵測與辨識白質病變區域演算法包含以下步驟：(a)、擷取T1權重影像、FLAIR影像與擴散權重影像；(b)、以FLAIR影像為參考，進行T1權重影像與擴散權重影像之對位(Registration)，獲得對位後的T1權重影像與擴散權重影像；(c)、白質病變區域於T1權重影像上有較低的影像強度使錯誤分割白質區域，所以合成(Fusing)FLAIR影像與該對位後T1權重影像以彌補該較低的影像強度，形成一T1權重合成影像，並透過該合成影像決定一白質區域遮罩；(d)、取FLAIR影像與該白質遮罩交集區域進行影像強度標準化；(e)、經過步驟(d)之後，當該交集區域之一體素強度高於預設體素強度門檻值時，將該體素列入候選白質病變區域；(f)、透過該對位後擴散權重影像偵測與分割腦梗塞區域；(g)、當白質病變區域與腦梗塞區域部分重疊時，則移除部分重疊區域產生餘留的白質病變區域；(h)、當該重疊區域範圍與腦梗塞區域之比值大於一預設值時，則將該餘留的白質病變區域移除；(I)、最後判斷與去除由於腦梗塞造成周圍水腫假陽性的白質病變區域[1, 2]。

以有經驗的神經科醫師習用之人為判斷半自動白質病變區域分割法做為標準(Gold standard)，以相似性指數(Similarity index, SI)比較半自動與全自動分割演算法偵測白質病變區域的相關程度，並以敏感性(Sensitivity)與特異性(Specificity)判斷使用全自動演算法偵測白質病變區域的準確度，提出之演算法的白質病變偵測結果與習用之半自動分割方法的標準偵測結果之間的一致性很高於驗證組中，FLAIR影像上只有白質病變存在時其白質病變分割結果平均SI為 $83.142 \pm 11.742\%$ ，平均敏感性為 $84.154 \pm 16.086\%$ ，平均特異性為 $99.988 \pm 0.029\%$ ；白質病變與腦梗塞同時存在時其白質病變分割結果平均SI為 $68.826 \pm 14.036\%$ ，平均敏感性為 $74.381 \pm 18.473\%$ ，平均特異性為 $99.956 \pm 0.054\%$ 。證明此電腦輔助分割和量化腦部白質病變區的準確性有相當價值以及其能取代費力、費時、並且偵測品質取決於操作者習用之半自動分割量化方法。我們的跨領域腦中風神經影像整合團隊將持續開發一系列急性缺血性中風腦梗塞之電腦輔助診斷演算法與中風預後相關研究，在不久的將來期待與大家分享。



自動分割與量化急性缺血性中風腦梗塞的白質病變軟體之使用者介面

參考文獻

- [1] J. Z. Tsai, S. J. Peng, Y. W. Chen, K. W. Wang, H. K. Wu, Y. Y. Lin, *et al.*, "Automatic detection and quantification of acute cerebral infarct by fuzzy clustering and histographic characterization on diffusion weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient map," *Biomed Res Int*, vol. 2014, p. 963032, 2014.
- [2] J. Z. Tsai, S. J. Peng, Y. W. Chen, K. W. Wang, C. H. Li, J. Y. Wang, *et al.*, "Automated segmentation and quantification of white matter hyperintensities in acute ischemic stroke patients with cerebral infarction," *PLoS One*, vol. 9, p. e104011, 2014.