

## 學會消息公佈

- 一、 本學會第十屆第一次會員大會暨一〇一一年度學術研討會，已於 101 年 10 月 27、28 日(星期六、日)在新北市政府五樓會議室圓滿閉幕。與會的貴賓包括美國學者 Ferdinand K Hui、E. Mark Haacke、Kenneth A. LaBresh；澳洲學者 Henry HinKui Ma、日本學者 Mikoto Baba；香港學者 K.S. Lawrence Wong 等。今年年會亦舉辦個管師及神經血管超音波檢查標準化共識課程。學術部分，共有 46 篇口頭論文及 21 篇壁報論文發表。本年度李悌愷教授優秀論文獎得主李宜堅醫師。杜世彬博士紀念論文獎得主第一名鍾芷萍醫師、第二名戴世煌醫師、第三名蔡乃文醫師。本年度高明見教授優秀論文獎得主謝鎮陽醫師。感謝會員踴躍的參與。
- 二、 第十屆第一次理監事會，選出新任理事長: 李宗海。常務理事: 林瑞泰、張谷州、葉守正、鄧木火。理事: 尹居浩、巫錫霖、李俊泰、林子淦、林志隆、林信光、邱弘毅、許弘毅、連立明、陳志弘、陳昌明、陳龍、傅維仁、葉宗勳、劉崇祥、劉嘉為。常務監事: 柯德鑫。監事: 任森利、江翠如、洪純隆、廖漢文。趙雅琴理事請辭轉任秘書長，由陳志弘理事遞補。彭家勛監事請辭，由江翠如監事遞補。副秘書長聘請林重榮、林雅如、陳柏霖、謝宗哲、謝鎮陽醫師擔任。
- 三、 明年年會日期擬訂於 102 年 10 月 26、27 日(星期六、日)舉行，地點將在中部或南部舉辦。

## Cinnamophilin 之長時效灰白質神經保護與電生理恢復於缺血性腦中風研究

李宜堅（成大醫院神經外科主任）

### 2012年李悌愷教授優秀論文獎

Chen TY, Tai SH, Lee EJ, Huang CC, Lee AC, Huang SY, Wu TS. Cinnamophilin offers prolonged neuroprotection against gray and white matter damage and improves functional and electrophysiological outcomes after transient focal cerebral ischemia. *Crit Care Med.* 2011;39:1130-7.

這篇研究是以與成大化學系吳天賞教授合作所取得菲律賓樟樹萃取藥物Cinnamophilin治療缺血性腦中風大鼠，並觀察腦中的灰質與白質中損害情形，以及以電生理和神經行為學檢查來評估Cinnamophilin對於缺血性腦中風大鼠之保護效果。先前的研究都是以短期(1~3天)的觀察來做研究，然而我們知道許多藥物在短期間內觀察是有效的，但在較長的時間之後，效果並不如預期的好，甚至是無效的。所以我們把傷害後的觀察延長至7~21天，來看對於預後是否仍有神經保護的效果。

菲律賓樟樹萃取物Cinnamophilin，在先前的研究發現是一個新的抗氧化劑和自由基清除劑，在缺血性腦中風大鼠中可以有效地減少超氧化物的產生與累積，以及脂質過氧化之害。藥物動力學實驗證明它可以通過血腦障壁，而且在腦中藥物濃度衰退的度速很慢，可以保持一定程度的濃度和時間，在離體實驗與活體大鼠的治療窗口更長達6小時。不僅如此，Cinnamophilin也有抗發炎的效果，像是調控骨髓性過氧化酶(MPO)的活性，一氧化氮(NO)、白細胞介素(IL-6)的產生。目前在我們的研究中，Cinnamophilin是一個非常有潛力之神經保護劑。

在實驗設計上，使用250-300g.公大鼠做中大腦動脈栓塞手術(MCAo)後，分為7天組與21天組，其中各再分為打藥組與對照組。在7天與21天期間定期做神經行為學檢查，且分別在7天組與21天組之最後一天測量體感覺誘發電位(SSEP)後犧牲，並且冷凍切片，作免疫組織化學染色(IHC)。

體感覺誘發電位(SSEP)的測量結果，在7天組及21天組之中，患側打藥組與對照組有明顯的電生理振幅(Amplitude)回復，但是在潛時(latency)上並沒有太大的進步。神經行為學檢查分三個項目做檢查，在感覺、運動、神經行為學評估中，打藥組均較控制組有較好的分數。組織切片以尼氏染色(Nissl stain)觀察並以影像分析軟體(MCID)計算腦梗塞之面積、體積、神經元存活之數量，以評估腦中灰質之損害情形。免疫組織化學染色以抗體SMI-31 (phosphorylated component-H of neurofilaments)、MBP(myelin basic protein)

染色並以影像分析軟體(MCID)觀察腦中白質之損害程度，實驗結果顯示打藥組在缺血性中風後白質之損害較低。

由以上的實驗結果我們可以知道，Cinnamophilin在較長期的時間，不管是在降低腦部梗塞體積、減少灰白質損害、電生理功能損失、神經行為學檢查分數，都仍然保有神經保護的效果，也就是說，Cinnamophilin對於缺血性腦中風的神經保護效果並不是只有給藥的初期，而是可以一直延伸到至少21天，甚至有較好的治療結果。

感謝學會和各位評審委員對於此研究成果的賞識與認同，這次能夠拿到“李悌凱教授優秀論文獎”，對於本人與研究團隊是最大的鼓勵與讚賞，日後必當全力以赴，完成更多對臨床與神經科學有所助益的研究，幫助臨床上需要的患者。

# 內頸靜脈逆流與老年人腦白質病變嚴重度的關係 —內頸靜脈逆流對腦部循環的影響

鍾芷萍 (台北榮民總醫院神經醫學中心神經血管科主治醫師)

## 2012 年杜世彬博士優秀論文獎第一名

Chung CP, Wang PN, Wu YH, Tsao YC, Sheng WY, Lin KN, Lin SJ, Hu HH. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol.* 2011;69:553-9.

### 啟發與問題

有幸在住院醫師第三年時就跟著胡漢華教授學習做研究,他總能在一般人習以為常的事情中發現問題並作出大膽的假設。短暫性全面失憶症(transient global amnesia)是一種會忽然無法建立新記憶的病症,目前認為病兆可能在海馬迴,但是真正的病因機轉還不确定。2005 年時宋秉文教授轉介胡教授一位短暫性全面失憶症的病患,先是超音波發現在左邊內頸靜脈有持續性的逆流,有趣的是,這個逆流的狀況在深吸氣時會消失。接著用腦部與胸部影像配合病患的呼吸狀況發現了這個內頸靜脈逆流的原因是,左臂頭靜脈被主動脈出口(thoracic outlet)的大動脈壓迫所造成。為了證明短暫性全面失憶症和這個異常的靜脈回流有關,胡教授和我收集了我們醫院近年來的病患,發現短暫性全面失憶症果然和內頸靜脈的異常回流有相關性(Neurology 2006; Ultrasound in Medicines & Biology 2007a)。

這個研究開啟了我對內頸靜脈研究的興趣。和動脈的研究相比,靜脈的研究一直較為人所忽視,原因可能是(1)被撰寫教科書的前人所忽略而造成現在固有知識的缺乏,以及(2)靜脈系統的解剖與生理變異性較高而造成研究的結果不一致。在有限的固有知識與研究文獻情形之下,有些基本的問題要解決:

- (1) 內頸靜脈逆流是否只是一個正常生理的變異?
- (2) 內頸靜脈逆流可以回傳靜脈壓力至腦部靜脈系統而造成腦血流改變嗎?

### 內頸靜脈逆流的研究

雖然許多研究利用超音波發現內頸靜脈血流異常和某些神經疾病有相關性,但是還缺乏一個大型正常人的內頸靜脈血流超音波參數之資料庫可供比較或是相關性的探討研究,資料庫可用來得知某些異常的血流是正常生理的變異或是是否和疾病相關。我們先後利用頸部超音波描述了內頸靜脈(尤其是左邊)逆流的形態(Ultrasound in Medicines & Biology 2007b)以及建立了一個台灣的內頸靜脈血流超音波參數之資料庫(Ultrasound in Medicines & Biology 2010)。這個大型的資料庫還發現隨著年齡上升,內頸靜脈血流的許多超音波參數顯示出內頸靜脈下游回流阻力上升。

視網膜循環是由腦部靜脈系統負責其靜脈回流。視網膜靜脈擴張通常代表著下游的靜脈壓力上升。在接下來的設計研究中，發現在 Valsalva maneuver 所造成的內頸靜脈壓力上升會導致視網膜靜脈擴張，此外有內頸靜脈逆流的人其視網膜靜脈擴張的程度較沒有內頸靜脈逆流的人較大。這個實驗成功證明了其中一個假設，即內頸靜脈逆流會經由回傳靜脈壓力至腦部靜脈系統來影響腦部靜脈回流 (Cerebrovascular Diseases 2010a)。接著進一步利用穿顱超音波來觀察腦血流量在 Valsalva maneuver 時的改變。結果顯示我們認為內頸靜脈逆流會影響腦血流的假設也是正確的，有內頸靜脈逆流的人其在 Valsalva maneuver 時腦血流的確較沒有內頸靜脈逆流的人低(Acta Neurologica Taiwanica 2011)。

### 建立假說

與年紀相關的腦部白質病變(age-related white matter changes)是老年人血管性失智與失能的一主要原因，即使有臨床的重要性，其病因目前仍未明。根據前面研究的結果與許多對於與年紀相關的腦部白質病變的相關研究，我提出了內頸靜脈逆流與此腦部白質病變的機轉有關的創新假設(Medical hypotheses 2010)，並且進行了臨床研究。

### 內頸靜脈與年紀相關之腦部白質病變

這個研究有賴王培寧教授研究團隊的協助納入病患與腦部核磁共振資料的收集。這個研究結果證實了我們的假說，在大於 75 歲的受試者中，有較嚴重內頸靜脈逆流的人，其腦部白質病變的嚴重度較高。另外分析不同部位的白質病變發現，位於後腦與深腦部與內頸靜脈逆流的相關性最高(Annals of Neurology 2011)。

最後，為了往後可以更清楚明白長時間內頸靜脈逆流對於腦部的影響，建立了一個內頸靜脈逆流的動物模式(Cerebrovascular Diseases 2010b)。將來可利用這個動物模式釐清內頸靜脈逆流與腦循環/組織異常的因果關係與更詳細的病理機轉。

### 結語與未來展望

相較於腦動脈系統，腦靜脈系統的發展與已知的知識是遠遠落後的。這造成了我們遺漏或是低估了與腦靜脈回流異常有關的神經疾病，甚至許多重要但是機轉未明的神經疾病都可能和腦靜脈回流異常有關。我的研究結果首次提出證據證明內頸靜脈逆流可以回傳靜脈壓力至腦部靜脈系統，並且進一步影響腦血流，導致腦血流下降。這些結果將有助於釐清許多已發現和腦靜脈回流異常有相關的神經疾病其病理機轉，這當中包含了我們所發現相關的與年紀相關的腦部白質病變。

目前的研究由於大多是應用於人體的臨床研究，許多需要侵入性檢查才能得到的重要量化資訊，如靜脈內的壓力變化，無法得知並進行研究，這個限制需要設法解決。另外內頸靜脈逆流的許多生理性與病理性原因也需深入研究探討，才能進一步提出矯正或是治療的方法

## 感謝

感謝恩師胡漢華教授與研究團隊(盛文騫、汪禮君、葉育雯、徐麗霞小姐)。

## 參考文獻

1. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Chang FC, Sheng WY, Hu HH. Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. *Neurology*. 2006;66:1873-7.
2. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Sheng WY, Soong BW, Hu HH. Transient global amnesia: cerebral venous outflow impairment-insight from the abnormal flow patterns of the internal jugular vein. *Ultrasound Med Biol*. 2007a;33:1727-35.
3. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Wong WJ, Sheng WY, Hu HH. Flow volume in the jugular vein and related hemodynamics in the branches of the jugular vein. *Ultrasound Med Biol*. 2007b;33:500-5.
4. Chung CP, Lin YJ, Chao AC, Lin SJ, Chen YY, Wang YJ, Hu HH. Jugular venous hemodynamic changes with aging. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:1776-82.
5. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Cheng CY, Lin SJ, Hu HH. Jugular venous reflux affects ocular venous system in transient monocular blindness. *Cerebrovasc Dis*. 2010a;29:122-9.
6. Wu IH, Sheng WY, Hu HH, Chung CP. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Taiwan*. 2011;20:15-21.
7. Chung CP, Hu HH. Pathogenesis of leukoaraiosis: role of jugular venous reflux. *Med Hypotheses*. 2010;75:85-90.
8. Chung CP, Wang PN, Wu YH, Tsao YC, Sheng WY, Lin KN, Lin SJ, Hu HH. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol*. 2011;69:553-9.
9. Shieh CC, Hu HH, Yang ST, Lee TH, Hsu JC, Wai YY, Wong HF, Chung CP. Validation of the jugular venous reflux animal model by three-dimensional time-of-flight MRA with a clinical scanner. *Cerebrovasc Dis*. 2010b;30:167-71.
10. Chung CP, Chao AC, Hsu HY, Lin SJ, Hu HH. Decreased jugular venous distensibility in migraine. *Ultrasound Med Biol*. 2010c;36:11-6.

## Melatonin 於正常與雌激素缺乏之中風母鼠神經保護效果之研究

戴世煌（成大醫院神經外科主治醫師）

### 2012 年杜世彬博士優秀論文獎第二名

Tai SH, Hung YC, Lee EJ, Lee AC, Chen TY, Shen CC, Chen HY, Lee MY, Huang SY, Wu TS. Melatonin protects against transient focal cerebral ischemia in both reproductively active and estrogen-deficient female rats: the impact of circulating estrogen on its hormetic dose-response. *J Pineal Res.* 2011;50:292-303.

中風一直以來是世界上重要的疾病之一，男女老少都有可能發生。最近的研究發現，女性在停經之後中風機率明顯地上升，除了年齡因素外，女性荷爾蒙缺乏也是一個被認為重要的原因。

本研究中所使用的藥物褪黑激素（Melatonin）是一天然荷爾蒙，由大腦松果體分泌，主要的功用為調節動物生理時鐘日夜節律。先前關於Melatonin在缺血性腦中風的研究大部分是以雄性實驗動物為對象，較少人探討對於雌性動物的效果。為探討雌激素（Estrogen）與Melatonin在缺血性中風的保護作用與兩者之間是否相互影響，我們設計了幾個離體與活體實驗。

首先，我們測試幾個不同濃度的雌激素與Melatonin分別單獨與混合的藥物清除自由基（ABTS, DPPH）與脂質過氧化特性（MDA）。與單獨給藥的組別相比，混合雌激素與Melatonin組有較好的清除自由基與降低脂質過氧化。在離體實驗，我們以初代神經元細胞（Primary neuron culture）作缺糖缺氧（Oxygen and glucose deprivation）實驗，模擬神經元細胞在腦中缺血的情形，以Lactate dehydrogenase（LDH）分析細胞的存活。實驗結果發現，同時給予雌激素與Melatonin有較好的存活率，其中低濃度的雌激素搭配高濃度的Melatonin會有較高的存活率。在細胞株RAW264.7（巨噬細胞）給予LPS誘發發炎反應的實驗中，同時給予較高濃度的雌激素與Melatonin能夠有效的抑制發炎因子TNF $\alpha$ 與IL-6，但是對nitric oxide（NO）則沒有有效的抑制。在活體母大鼠的實驗中，我們先將母鼠分為兩組，其中一組去除卵巢，另一組則為正常母鼠。在給予中大腦動脈栓塞手術（MCAo）後給予不同濃度的Melatonin，切片染色（Nissl stain）後以影像分析軟體計算出梗塞體積，試著找出Melatonin在母鼠的治療劑量。結果發現，在正常母鼠組所需要的Melatonin與公鼠相同為1-5mg/kg，而去除卵巢組則需要較高的治療劑量15-50mg/kg。這個結果，與神經行為學檢查相同，卵巢去除組需要以較高濃度的Melatonin治療。

缺血性中風的研究較少以雌性動物做探討，本篇研究不僅以雌性動物作為研究對象，更

模擬女性停經後缺乏雌激素的情境。由以上結果，我們知道 **Melatonin** 與雌激素對於缺血性中風之神經保護與其他如清除自由基、抗氧化、抗發炎等是有協同作用 (**Synergism**)。如果使用 **Melatonin** 在臨床上為女性做中風治療時，可以將是否停經這個因素加入，斟酌調整藥物的使用量來達到較好的治療效果。

## 預先使用施德丁類藥物治療可降低急性腦梗塞病患的血小板活性與改善預後

蔡乃文（高雄長庚醫院神經內科主治醫師）

### 2012 年杜世彬博士優秀論文獎第三名

Tsai NW, Lin TK, Chang WN, Jan CR, Huang CR, Chen SD, Cheng KY, Chiang YF, Wang HC, Yang TM, Lin YJ, Lin WC, Chang HW, Lee LH, Lu CH. Statin pre-treatment is associated with lower platelet activity and favorable outcome in patients with acute non-cardio-embolic ischemic stroke. *Crit Care*. 2011;15:R163.

**背景：**腦中風是造成殘障和死亡的重大疾病。動脈粥樣硬化與發炎反應在腦血管疾病的致病機轉中扮演重要角色。最近的研究顯示，急性腦中風後血液中的血小板活化因子和發炎細胞粘著分子都會有顯著的上升。雖然抗血小板藥物是目前最廣泛用於預防腦血管疾病的藥物，但是現有的抗血小板藥物都無法達到令人滿意的療效。

施德丁（statins）類藥物，所謂 HMG-CoA 還原酶抑制劑，是目前最廣泛用於治療高血脂血症的藥物。許多研究顯示施德丁類藥物除了具有降膽固醇的功用之外，還具有抗血栓形成與抗發炎反應的作用。臨床研究顯示施德丁類藥物可以降低心血管疾病的發生，包括心肌的梗塞、腦中風和死亡。雖然施德丁類藥物已被廣泛地用於具有較高心血管疾病風險的病患，但是病人在急性腦中風後是否應盡快使用施德丁類藥物治療可以達到像是使用阿斯匹靈一樣的好處，目前仍然是有爭論的。目前針對施德丁類藥物治療腦中風病人與血小板活性變化的相關研究仍不多。本研究目的是評估在急性缺血性中風之前使用施德丁類藥物治療對腦中風病人血小板活性的變化。

**方法：**我們進行一個前瞻性病例對照研究，將 172 例急性缺血性中風分為三組，包括 1)中風前施德丁組、2)中風後施德丁組與 3)無使用施德丁組。缺血性腦中風的脂質治療方案是根據美國中風學會的指導方針，針對糖尿病或高風險的患者如果低密度脂蛋白 LDL > 70mg/dl，或非糖尿病患者的低密度脂蛋白 > 100 mg/dl 則給予施德丁類藥物的降血脂治療。我們使用流式細胞儀(flow cytometry)分別於腦中風後第一天、第七天、一個月以及三個月後來測量病人血液中血小板活化因子(包括 CD62P 及 CD63)的表現量，希望能解答以下問題: 1.急性腦中風病人早期使用 statin 治療是否可以降低血小板的活性? 2.腦中風病人預先使用 statin 治療是否能有較好的預後或是較少的腦血管疾病復發率?

**結果：**中風前施德丁組血小板 CD62P 和 CD63 的表現量較其他兩組在急性腦中風時有明顯降低(圖一、圖二)。中風前施德丁組 CD62P 的表現在急性腦中風 90 天後仍明顯低於其他兩組(圖一)。腦中風前使用施德丁類藥物治療的患者比中風前沒有使用施德丁藥物治療的患者在三個月後有較良好的預後。此外，有使用施德丁類藥物治療的患者發生早期神經功能惡化(Early neurologic deterioration)的比率低於沒有使用施德丁類藥物治

療的患者 ( $P < 0.05$ )。

**討論：** 我們的研究發現缺血性中風之前使用施德丁類藥物治療可以抑制急性腦中風時血小板的活性上升，而抑制病人血小板的活性的效果可以持續到中風後三個月。中風前使用施德丁藥物治療有助於降低病人發生早期神經功能惡化的比率，並且可改善急性缺血性中風三個月的預後。這代表施德丁類藥物可能具有潛在的抗血小板作用可以保護缺血性中風。

這項研究有一些限制。首先，這是一項觀察性研究，有一些不可測量或藥物的因素可能影響血小板活化標誌物的結果。其次，不同的施德丁類藥物包括：simvastatin、atovastatin、fluvastatin 及 rosuvastatin，雖然同屬 HMG-CoA 還原酶抑制劑，但其療效多少有些不同，因本研究人數較少，無法呈現出統計學上的差異性。

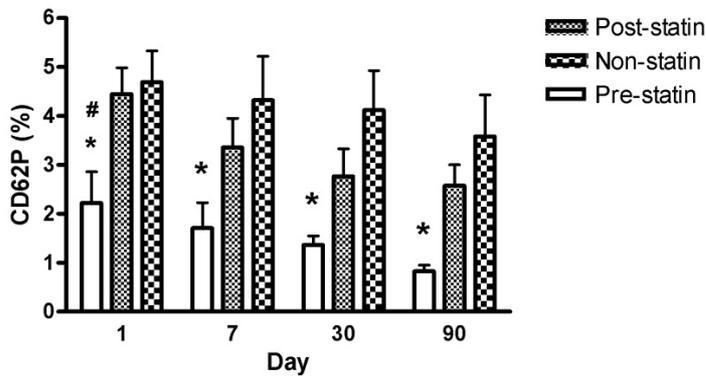


圖 1：CD62P 在不同組別的表演量。\*  $P < 0.05$  中風前施德丁組 vs. 無使用施德丁組；#  $P < 0.05$  中風前施德丁組 vs. 中風後施德丁組。

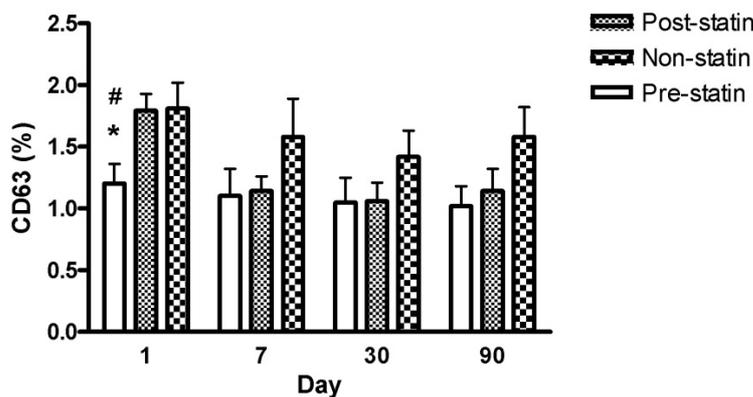


圖 2：CD63 在不同組別的表演量。\*  $P < 0.05$  中風前施德丁組 vs. 無使用施德丁組；#  $P < 0.05$  中風前施德丁組 vs. 中風後施德丁組。

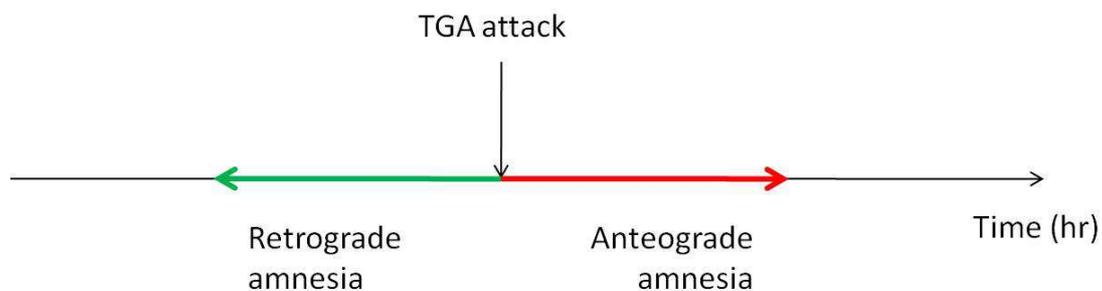
## 短暫性全面腦失憶後的缺血性腦中風風險

謝鎮陽（台南新樓醫院神經科主治醫師、成功大學臨床藥學與藥物科技研究所博士班）

2012 年高明見教授優秀論文獎

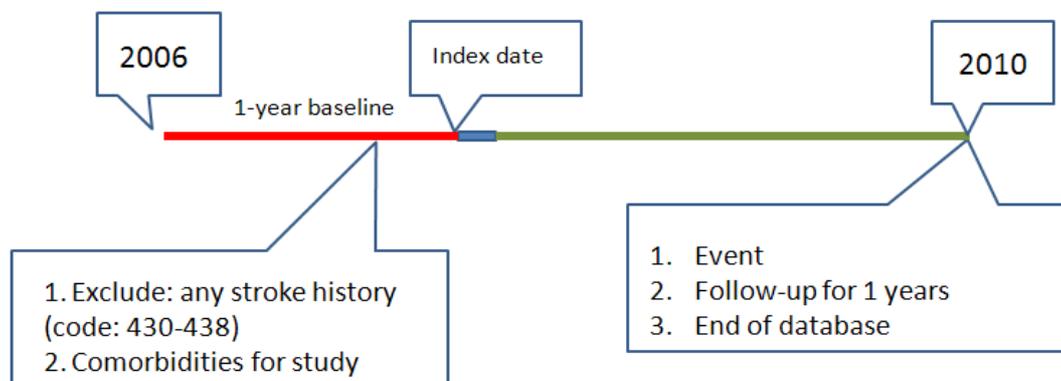
### 簡介

短暫性全面腦失憶 (transient global amnesia, TGA) 是一個很特別的神經科疾病，目前其病因未明，推測是腦部與記憶相關構造的缺血性變化有關。TGA 會造成 *antegrade* 與 *retrograde amnesia*。*antegrade amnesia* 會讓病人無法形成新的記憶，所以病患會反覆問同樣的問題 (repetitive query)；*retrograde amnesia* 則會讓病人忘掉發作前一小段曾經發生過的事情。TGA 通常在數個小時內自行恢復，讓 *antegrade* 與 *retrograde amnesia* 都會改善，但可能留下一個 *memory gap*，這輩子有一段記憶是完全空白的：



第一次看到 TGA 的病人，給我的震撼很難忘。這次，我利用「TGA 比起 TIA，是否會增加急性缺血性腦中風的風險」這個題目，來練習使用 SAS 軟體與健保資料庫進行研究，這也是我一直很有興趣的一個問題。本研究是一個 *retrospective cohort study*，為了配合 SAS 軟體，寫程式的語法，其研究結構如下，與 TGA 的病程有雷同之處：

## Definition of Cohort



我們發現，TGA 比起 TIA，在校正其他危險因子之後，會減少約 75% 急性缺血性腦中風的風險 (hazard ratio: 0.252, 95% 信賴區間: 0.135-0.469,  $p < 0.001$ )。這個結果已經發表

在 2012 年的歐洲中風學會(1)，目前也正在撰寫，準備投稿中。

### 感想

11 月 23 日夜裡，外面正在淅瀝瀝、冷冷地下著冬天的雨。台南冬天很少下雨，所以下雨起來特別有浪漫的感覺。「以後每到下雨天，我都會想起妳」。人生如果有段記憶讓你不開心，可以讓自己得到 TGA，把這段記憶抹滅掉嗎？

再過兩天，是成大醫院林炳文院長的公祭，他有一句名言，「沒有 memory，哪來的 recall」，因為他看到外科 clerk 隨手拿著一本“Surgical Recall”，只看這種小本書，都不看原文書。那時候，他總是說：「我們成大醫學院的學生，應該要有一種自負或臭屁的感覺，要只看大本原文書，不要看中文或是共筆...。」類似的名言佳句，不勝枚舉。雖然短短的 60 年歲月，卻在許多醫學生的心中，留下了不可磨滅的印象，是 memory，也是 recall(2)。

人的一生，走這麼一回，離開的時候，什麼也帶不走。錢你帶得走嗎？SCI papers 你帶得走嗎？Impact factors 你帶得走嗎？但是在林院長身上，我發現一個人如果可以這麼樣子的離開人間，就很幸福了。怎樣子走呢？「人生最大的財富、最美麗的幸福，就在於在我離開世間的時候，身邊周遭的人，繼續在乎一切我所在乎的。」

### 參考文獻:

1. Hsieh CY, Chen CH, Kao Yang YH. Comparative 5-year Ischemic Stroke Risk between Transient Global Amnesia and Transient Ischemic Attack: a Population-Based Follow-up Study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(supp12):100-101.
2. 德術兼備的醫界典範--林炳文院長:  
<http://tw.myblog.yahoo.com/ntu644062marklin-1234567812345678/article?mid=544>

## 醫師，這位病人中風了嗎？

宋昇峰（嘉義基督教醫院神經內科主任）

拜讀上期會訊兩篇有關施打靜脈溶栓治療的大作，實在感佩兩位醫師的投入，也藉此分享一下本人對急性腦中風小組運作之心得與研究成果。

不知各位神經科醫師是否仍記得當初為何踏入這一行？回憶當學生的時候，每次看到洪祖培教授上課穿著西裝，帶著皮製檢查包，好不威風。洪教授檢查病患不疾不徐、姿態優雅，當時便覺得有為者亦若是，並自忖神經科醫師應該是比起他科醫師更能應用邏輯思考來診斷病情的醫師，診斷治療過程也絕對不可倉促而為。畢業後順利進入台大神經科接受住院醫師訓練，當時照顧腦中風病患，發現相對於內科醫師，神經科的訓練更著重於經由臨床症狀及神經學檢查，來推敲出病灶位置，對於治療方面則著墨較少。因此，病人是否中風似乎不是最重要的問題，中風病灶位置與臨床症狀的相關性反而是更吸引人的議題。

1991 年畢業時，急性腦中風仍無有效的治療，缺血性中風之溶栓治療研究方興未艾。當年 *Stroke* 雜誌曾登過一篇社論(1)，指出腦中風無藥可醫的年代即將過去，溶栓治療將帶來一線曙光。該文同時強調這類治療要能有效，一定得在中風後很短的時間內施予，而評估這種治療最好的方法，就是採用多中心隨機雙盲的研究設計。果不期然，1995 年 NINDS 之研究即告訴我們溶栓治療必須在中風症狀發生三小時內施行，而隨後的研究(2)又昭告天下溶栓治療越快效果越好。從此神經科醫師，特別是在非醫學中心治療中風的神經科醫師，陷入萬劫不復之境，過著一週七天、每天二十四小時食不下嚥、睡不安穩的日子。雖然說許多科別的醫師也會有緊急會診，但他們從來沒有被要求在病人到院 15 分鐘內就要出現在病人身旁(註：急診評鑑是要求會診醫師於 30 分鐘內抵達)。

為了應付各式各樣的評鑑，包括衛生署之醫院緊急醫療能力分級評定、衛生局之急救責任醫院功能評估，院方於 2007 年成立腦中風中心，同時指派我擔任主任一職。事實上，敝院腦中風中心的成員就只有區區在下一人，連個管師都付之闕如。為了蒐集中風病人資料，在神經科同仁的支持下，用科內的經費聘請了一位研究助理，開始做腦中風登錄。有了這些資料作為依據後，便與急診部門主管每月定期舉辦品質提升會議，針對急性中風病人之治療效率進行檢討。另一方面，為提升溶栓治療的效率，將急診部之專科護理師納入急性腦中風小組，協助神經科醫師檢查與治療病人。在經過數個月的磨合期之後，整個小組的運作越來越順暢，同時也對急性中風治療流程(Code Stroke)做了大幅度的改善，使得溶栓治療 door to needle time 縮短至 60 分鐘內。本院這項努力成果，獲得了國家生技醫療產業策進會頒發之 SNQ 國家品質標章。我們把如何改善治療流程發表於期刊(3)，也算是苦中作樂。

進入溶栓治療的時代後，病人是否中風就變成是相當關鍵且急迫的問題。當一位有急性神經症狀的病人來到急診室，神經科醫師常常會接到急診醫師的電話：「這位病人好像有中風，不知道要不要打 tPA，你要不要來看一下？」根據 JAMA 一篇系統性回顧(4)，臨床症狀中以臉部表情不對稱、一手臂下垂、語言不正常者三項，對診斷是否中風最有幫助，也就是我們常用來教育民眾的 FAST 口訣。在急診室我們也是訓練檢傷人員用這些症狀來判斷病人是否中風。剛好台灣自 2010 年起，全面使用新版五級制之台灣急診檢傷與急迫度分級量表，急診部同事就建議可以此為題在中風病人上驗證此分級量表之效度。因此，登錄中風病人資料時，我們就順便登記每位病人的檢傷分類項目。在收集近兩年的資料後，分析結果發現此種五級制之檢傷制度的確對處置急性中風病人有極佳的助益。它能根據中風病人是否急需溶栓治療做出恰當的分級，提示急診室的資源配置效率，例如電腦斷層與 Code Stroke 之啟動能優先使用於潛在需要溶栓治療的病人(5)。

在做這項研究時，我的同事(非神經科醫師)問我：「Code Stroke 到底是甚麼？」這一個問題引發我探索本院執行 Code Stroke 的效益。我們分析所有啟動 Code Stroke 之個案，看看到底有多少病人是真的需要溶栓治療，而又有多少病人最後是接受了溶栓治療。結論是本院的 Code Stroke 效益極低，每啟動九次 Code Stroke 才治療到一位病人(6)。其原因除了我國健保對溶栓治療之給付條件較保守之外，就是我們為了縮短 door to needle time，與不錯失任何治療病人的機會(所有兩小時到院符合溶栓治療條件的病人都接受治療)所做的付出。然而，神經科醫師這樣的付出，從來都沒有獲得適當的補償。

參與急性腦中風小組運作這幾年來，雖然工作辛苦，但經由工作經驗產出研究成果，也算是意外的收穫。而針對“這位病人中風了嗎？”這個問題，目前我已有較客觀的解答。本院的資料顯示，所有啟動 Code Stroke 之病人中，約有九成是真的中風(包括缺血性與出血性)，而在這九成病人中，大約只有百分之十符合健保局使用溶栓治療之適應症(6)。此外，所有缺血性中風的病人當中，約有三成會以非典型症狀(無法以 FAST 判定)來表現(5)。在繁忙的急診室中，要如何快速篩選出那些人需要溶栓治療，是我們持續面對的挑戰。

感謝嘉義基督教醫院所有一起奮鬥的神經科與急診部同仁，同時感謝曾美君教授在研究上的指導。

#### 參考文獻：

1. Biller J, Love BB. Nihilism and stroke therapy. *Stroke*. 1991;22:1105-7.
2. Lees KR, Bluhmki E, Kummer von R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.

3. Sung SF, Huang YC, Ong CT, et al. A Parallel Thrombolysis Protocol with Nurse Practitioners As Coordinators Minimized Door-to-Needle Time for Acute Ischemic Stroke. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:198518.
4. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA*. 2005;293:2391–402.
5. Sung SF, Huang YC, Ong CT, et al. Validity of a computerised five-level emergency triage system for patients with acute ischaemic stroke. *Emerg Med J* (2012). doi:10.1136/emmermed-2012-201423
6. Sung SF, Tseng MC. Code stroke: A mismatch between number of activation and number of thrombolysis. *J Formos Med Assoc* (2012). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.07.029>

## 風險評估與算命（之四）

曾美君（壠新醫院院長室特聘研究員）

中風病人靜脈溶栓治療後，可能發生有症狀的顱內出血（簡稱 SICH），造成令人遺憾的結果。因此，無論是臨床試驗或中風登錄，只要有關於溶栓治療，大家都很關心 SICH 的情況。如果有人可以準確預測哪些中風病人接受 tPA 治療較容易出血，絕對是功德無量。

然而，目前文獻上不同研究所採用的 SICH 定義不盡相同，如果沒有留意，很可能在比較或參照時，產生誤解。話說回來，要搞清楚來也不見得很容易，至少對我個人而言，霧裡看花除了需要好眼力，還得有耐心。

常被提到的 SICH 定義至少有四種，分別是 NINDS、SITS-MOST、ECASS-II，以及 ECASS-III。為什麼會搞成這麼複雜？簡單說，這是學習歷程所致。當年 NINDS 臨床試驗採用的定義很敏感（保守起見），只要懷疑可能是出血或 NIHSS 分數惡化，通通算成 SICH。然而並非所有的出血都有臨床意義，後來的臨床試驗或研究改採比較狹隘的定義，在 NIHSS 分數增加幅度、腦出血量、或出血與臨床症狀配合等做了修改。值得一提的是，除了症狀和出血指標不同，定義的時間範圍(time frame)也不一致，譬如 ECASS-II 考量 7 天內出血情況，SITS-MOST 則著重在治療後 36 小時內。有興趣的讀者，可參考剛出爐不久的系統性文獻回顧(1)。

採用不同 SICH 定義的研究，自然是各唱各的調。直覺上，SICH 的定義若較狹隘，SICH 的案例相對較少，這類 SICH 對預後的影響應該相對較大。早期因為各說各話，資料無法互相比較，我們無法證實這個直觀推理是否正確。前不久，有篇研究討論 SICH 對預後的影響(2)，正好可以用來檢驗。在 SITS-MOST，ECASS-II，NINDS 三種不同的 SICH 定義中，SITS-MOST 定義最嚴，ECASS-II 其次。研究發現 985 位接受 tPA 治療的收案病人中，SICH 的人數分別是 SITS-MOST 21 (2.1%)，ECASS-II 69 (7.0%)，NINDS 93 (9.4%)，有任何 ICH 的人數共有 195 (19.8%)。其次，ECASS-III 採用微調過的 ECASS-II 之 SICH 定義，要求 SICH 必須是造成 NIHSS 分數惡化的主因才算數。因此，ECASS-III 定義之 SICH 的案例相對 ECASS-II 應該更少。果然如此，我們的推測在另一個 314 位病患的研究上得到證實(3)。但是，SITS-MOST 與 ECASS-III 的 SICH 定義哪一個較嚴，好像不是那麼清楚。前文提到，前者考量 36 小時內的出血情況，後者沿襲 ECASS-II 所採用的定義，考量 7 天內出血情況，但二者的出血指標不一樣喔（我其實蠻好奇各位專家的看法）。

不過，更麻煩的是，不同醫師根據這些“外貌不完全一樣”的 SICH 定義來判定病患是否有所謂的 SICH 時，評估者之間的一致性(interrater agreement rate)似乎不太理想。研究

顯示(3)，ECASS-II 的評估者一致性最高(kappa 0.85)，NINDS 最低(kappa 0.57)，SITS-MOST 與 ECASS-III 則分別是 0.65 與 0.62。早期學者認為 kappa 0.4~0.6 算是不錯(moderate)，0.6~0.8 很好(substantial)，若>0.8 則幾乎是完全一致(almost perfect)。但後來的學者修正這個看法(4)，建議>0.75 算很好的一致性(excellent)，0.4~0.75 代表普通到不錯這個階段，如果低於 0.4 則不必談了。根據這個新標準，SICH 的評估者一致性差強人意，但這個有趣的現象一度讓我腦筋打結：既然 NINDS 的定義很廣（四種定義中最寬鬆），為什麼它的評估者一致性特別低。想通了之後，發現 NINDS 定義太敏感，不是誰來評估都會八九不離十，反而是有人說九，有人說十一，莫衷一是。

儘管 SICH 的定義分歧，評估者一致性也不一定滿足臨床研究所需，文獻上各種有關靜脈溶栓治療的風險評估模式風起雲湧(5)，令人目不暇接。或許我們應該返璞歸真，除了在比較本土資料與國外研究時，要留意所採用的定義是否有出入之外，也許應該進一步思考就國人的資料而言，什麼樣的 SICH 臨床意義較高，亦即，對預後的影響有實質的意義。畢竟，以病人為中心的成效研究(outcomes research)，才是當務之急。

#### 參考文獻：

1. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:106-14.
2. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology.* 2011;77:341-8.
3. Gumbinger C, Gruschka P, Böttinger M, et al. Improved prediction of poor outcome after thrombolysis using conservative definitions of symptomatic hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:240-2.
4. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 2/e, 1981, Wiley, New York.
5. Rabinstein A, Rundek T. Prediction of outcome after ischemic stroke: The value of clinical scores. *Neurology.* 2012 Nov 21. [Epub ahead of print]

## 緊急狀況下的醫療決定—談急性中風靜脈溶栓治療的知情同意

林慧娟（奇美醫院神經內科主治醫師）

急性缺血性中風之靜脈溶栓治療雖然早已經過臨床試驗及大規模觀察性研究證實是有效的，目前這個治療的使用率或仍有提升的空間。系統性回顧(1)發現取得知情同意書的困難是施予此治療的障礙之一。芬蘭自 2003 年起認定靜脈溶栓治療是例行治療，不再需要取得同意(2)，算是相當先進的作法。不過，因為潛藏著症狀性腦出血的風險，甚至可能導致早期死亡，溶栓治療仍應被界定為「挽救自主」(autonomy saving)而不是「救命」(life saving)的手段(3)，所以應該盡可能在事前得到病人或代理人的知情同意。然而，如何在很短的時間內進行簡單扼要的說明，讓不同智識程度的病人和家屬理解並及時做出決定，高度依賴解說醫師的溝通表達能力。尤其，這當中牽涉到醫師能否因應病人和家屬的文化背景，與就醫時的情緒狀態，適當地調整說明方式。我相信對很多第一線的醫師來說，要背負這醫學院裡未必有教導怎麼做的任務是太過沈重。

早期奇美醫院的溶栓治療幾乎完全依賴急診室的醫師對病患或家屬進行解釋。有感於同仁的工作負擔所帶來負面的影響，我們以台灣中風指引所載溶栓治療同意書的文字內容為本，盡量採用簡潔的普通語彙說明，輔以數字及圖像影音等工具，製作了一支三分多鐘的短片，在急診室播放給家屬觀看。影片不僅可重複播放，外地的家屬也可以經由上網到醫院網站觀看後，再以電話與醫師溝通。我們由衷希望這些努力能引導病人及家屬做有效率的討論，以免因為考慮過久而延誤治療的時間。

然而，影片是制式的，三不五時我們仍能夠感覺到家屬不同程度的徬徨或猶豫，甚至有病人本身願意、家屬不同意的情境發生。一個病人認知到自己罹患中風很容易，困難的是在情緒波濤洶湧的狀況下，有能力接收所有的訊息而做出治療決定。拒絕溶栓治療，不見得都是知情後的選擇，說不定只是焦慮迷惘心情的反映。

回顧文獻很多以倫理法律觀點的研究和討論中，有關“Advance Directives”(3)(預立指示)的倡議引起我的注意。這個模式類似「預立醫療照顧計劃」(Advance Care Planning, ACP)的概念。ACP 通常用在慢性病患者，經過充分的討論和溝通後，病人可以預先表達，萬一到時候無法行使同意時，所希望得到的診斷和治療方式。同樣的精神似乎也可以用在突發性急病，如中風。已得到中風的病人和家屬有了親身體驗，自然比較能夠接受這樣的討論。而對一般民眾，則需要具體的訊息運動 (information campaign)，宣導急性中風治療的知識，幫助他們預先表達意願，並且鼓勵家人之間的討論。醫療專業人員應該積極與民眾互動，擔任釋疑的角色。

今年奇美醫院中風中心的年度病友會決定改變形式，在醫院以外的場所—永康社教中心

一舉辦中風防治活動。我們照例有一場關於 tPA 的教育演講及 Q&A 時段，結束後請參加的民眾填寫問卷，回答「萬一中風，願不願意接受靜脈溶栓治療？」在有效的 62 份問卷中，82%願意，8%要與家人商量，3%由家人決定，5%無法決定，有 1 人拒絕。這當然是很粗略的調查，旨在作為將來研究的初探。目前全國藉由衛生署評鑑的力量，急性缺血性中風靜脈溶栓治療在醫院端都已戮力進行且見到成效。如果能撥更多資源在大眾教育、甚至 ACP 的推動，應該有更多人受惠於這項治療，附帶地也減少醫療人員取得同意書的障礙。

後記：在醫院裡工作的我們，每天為了提高 tPA 治療比例絞盡心思。不妨問問周遭的同事：「如果是你，要不要打？」結果可能不是那麼想當然爾哦！

#### 參考文獻

1. Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:399-409.
2. Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. *Int J Stroke.* 2012 May 9. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00808.x. [Epub ahead of print]
3. Ciccone A. Consent to thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial to practice. *Lancet Neurol.* 2003; 2:375-8.