

深腦刺激 Deep Brain Stimulation

左多巴後的新希望

專訪・照片提供／戴春暉 臺大醫院神經部主治醫師

採訪／趙瑜玲 撰文／江復正、趙瑜玲



圖／魏啟元

巴金森患者接受左多巴藥物治療，確實能得到症狀的改善；然而，用藥幾年後，多半會面臨藥效窗口變窄的「開關現象」。此時，以外科手術進行的「深腦刺激術（Deep Brain Stimulation，簡稱DBS）」，便成了另一種治療選擇。

巴金森病是一種運動障礙疾病，起因於中腦黑質部細胞退化，無法產生足夠的多巴胺，導致大腦基底核迴路功能異常、對肢體動作的調控無法正常達成，患者常見顫抖、肢體僵硬、失去平衡感等動作障礙相關症狀。

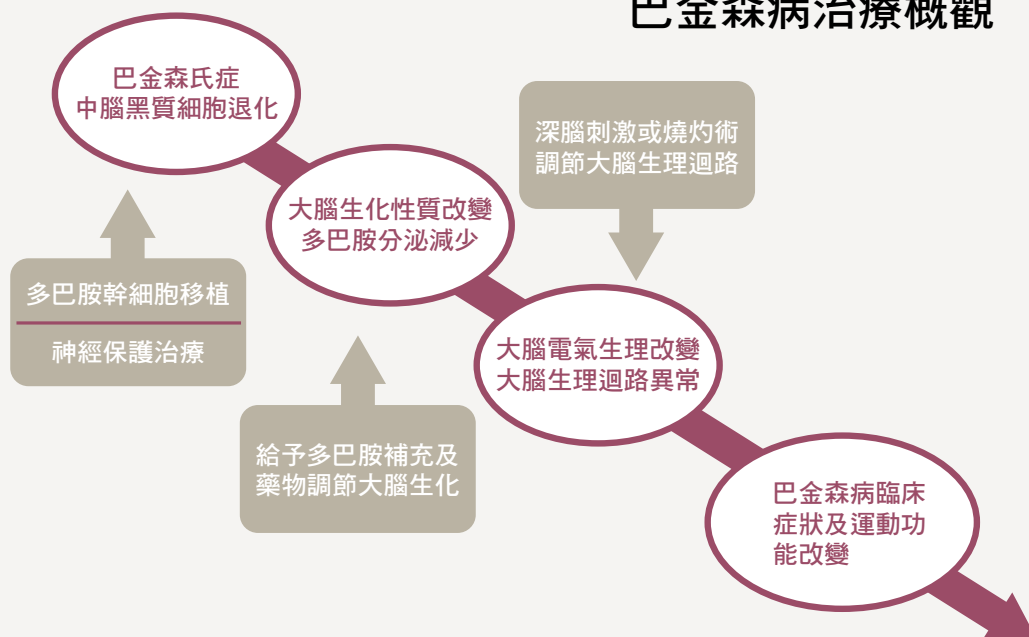
由於醫學界尚未找到方法讓退化的黑質部細胞再度增生，目前巴金森的治療多屬於症狀治療；最常見的是藥物治療——服用多巴胺促效劑或多巴胺的前驅物質「左多巴」，幫助腦部產生較多的多巴胺，彌補黑質部細胞退化之不足。

巴金森病治療方向概覽

為了改善巴金森病的症狀，甚至積極地從根本治療，多年來全球醫學界紛紛從巴金森病的病理著眼，循跡找尋可能有所突破的環節，目前發展出三大治療方向，包括：從最源頭著手的幹細胞移植、神經保護治療；以藥物彌補不足的多巴胺；以及透過外科手術改變大腦生理迴路的深腦刺激術或燒灼術。這三大方向包含以下幾種療法：

- 一、**藥物治療**：這是目前運用最廣的第一線療法。由於巴病患者的症狀導因於腦中多巴胺分泌不足，因此以服用多巴胺藥物的方式調節大腦的生化作用，使腦中多巴胺含量盡可能恢復到正常狀態，以獲得症狀的改善。
- 二、**燒灼術**：燒灼術可以說是深腦刺激術的

巴金森病治療概觀



巴金森病

早期	中期	晚期
ON 6 - 8 Hours	ON 3 - 5 Hours	ON 0.5 - 2 Hours
OFF 0.5 - 2 Hours	OFF 3 - 5 Hours	OFF 6 - 8 Hours

有效期
ON
异动症

治療窗口縮小

OFF
行動遲緩
無效期

左多巴治療 5-8 年以上的患者較容易出現藥效波動及開關現象，很明顯看出藥效良好、行動正常的區間（黑色區）越來越狹小；而藥效的起伏（虛線）幅度卻越來越大。

三、**深腦刺激術**：燒灼術發展到後期，轉而以電刺激替代燒灼破壞，以調控大腦迴路的運作，甚至將電刺激器安裝在蒼白球、視丘下核（*subthalamic nucleus*）等處以方便進行電刺激，最後漸漸演變成現在的深腦刺激術，為目前巴金森病最

主要的外科手術療法。

四、**神經保護治療**：著眼於保護神經細胞，避免其繼續退化。到目前為止，科學家仍在尋找可行的方法。

五、**幹細胞治療**：以幹細胞移植的方式彌補黑質部因退化而減少的細胞，恢復多巴胺的「產能」。目前仍在研究階段。

藥物治療的瓶頸

以左多巴改善巴金森症狀的研究於1961年首次實驗成功。1969年，左多巴及各種新式的多巴胺促效劑陸續問世後，服用者多半立即獲得令人滿意的療效，動作障礙的情況大幅改善、行動力隨之提升，全球患者趨之若鶩。由於用藥方便，效果顯而易見，發明者因此獲得諾貝爾獎的肯定，人們也一度以為

(文接p.8)

大腦電路板的奧秘 巴金森病是哪裡出問題？

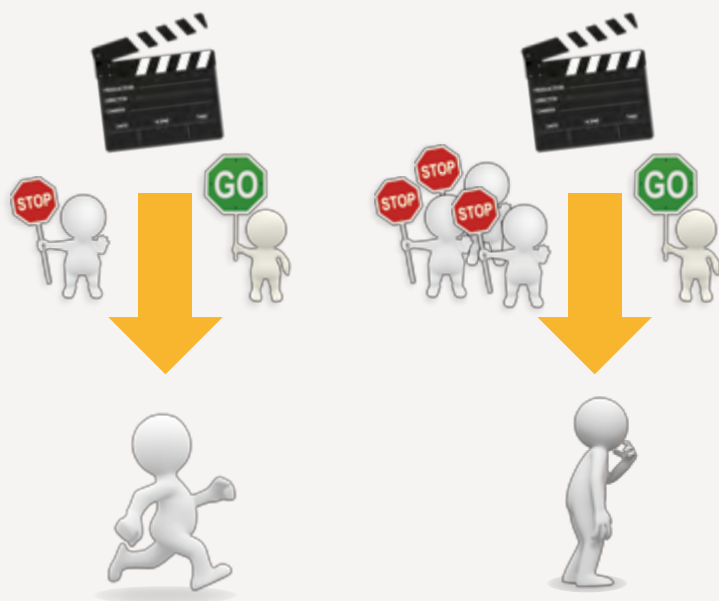
1987~1990年代，醫界發現在大腦皮質與基底核位置，有一個重要的運動迴路，負責「接受指令、執行動作」；此迴路中有一個「視丘下核」的結構，與巴金森病的運動障礙有密切的關係。

在這個運動迴路中，有兩種作用不同的作用路徑—直接路徑與間接路徑。直接路徑之作用在於啟動肢體動作；間接路徑則像踩煞車一般，負責抑制動作。當大腦功能正常時，位於中腦的黑質部細胞會分泌足夠的多巴胺，多巴胺能刺激直接路徑、抑制間接路徑，讓兩者的作用程度恰如其分、協調良

好，肢體動作就處於自然順暢的狀態。

當黑質部細胞退化死亡，多巴胺產量減少時，間接路徑受到的抑制不足，便產生「猛踩煞車」的狀態，導致大腦想要執行的動作均被消除，而出現種種巴金森病的臨床症狀；反之，當多巴胺過多時（例如：藥效出現波動現象時），連不想執行的動作也被執行，異動症或舞蹈症就是這種狀況。

以此重要發現為基礎，深腦刺激術即以患者腦中「電路板迴路故障」為思考，嘗試以電刺激來修復缺損的迴路。



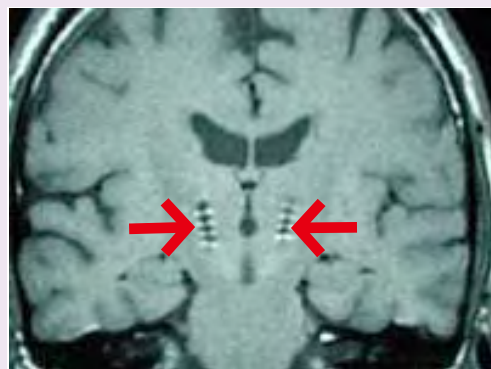
基底核運動迴路示意圖

左圖為正常的迴路，當大腦下達「行動」的指令時，多巴胺會刺激迴路上負責「啟動」的直接路徑（GO），抑制負責踩煞車的間接路徑（STOP），使兩者實力相當，因此指令能順利傳遞，啟動肢體動作。

右圖為巴金森患者，由於多巴胺不足，直接路徑缺乏刺激，間接路徑卻因為沒有多巴胺的抑制而過度活躍，導致煞車過度，患者無法依照大腦的指令自由行動。



深腦刺激術藉由調節視丘下核（黑色箭頭）異常活性，回復大腦－基底核迴路的功能來改善巴金森症。



核磁共振攝影顯示裝置在兩側深部大腦視丘下核的治療電極位置。

這就是巴金森治療的終極解答了。

未料，經過大約十年後，到了1980~90年期間，這些病人陸續出現治療窗口縮小（即「開關現象」）的問題。也就是，持續接受藥物治療數年後，患者便漸漸感覺到藥效波動及副作用大增，雖然效果還在，但藥效持續的時間卻越來越短，例如：以往一天服藥三次就能維持全天動作順暢，後來卻發現在兩次用藥間隔中，動作開始變慢；到最後，藥效僅可維持3至4小時，甚至兩小時。為此，只能藉由增加劑量或提高服藥頻率來達到原有的藥效。

此外，藥效也逐漸出現波動現象：藥效「OFF」時固然動作遲緩困難，甚至幾乎無法行動；但藥效「ON」時，卻是作用太大，產生過動的情形（例如合併出現異動症、舞蹈症）。

也就是說，接受藥物治療幾年後的患者，縱使繼續接受左多巴治療，卻仍然無法恢復

正常的生活品質與作息。於是，藥物治療以外的療法便又重新受到重視。

深腦刺激術的發展軌跡

早在藥物治療被廣泛運用之前，以外科手術治療巴金森病的技術就已出現。1960年代，外科醫師透過大腦立體定位手術，在患者頭上裝置一組座標定位用的框架，依框架上的XYZ座標找到腦內的治療目標位置，將藥物注射至該位置或破壞目標點的腦組織，以治療腦部疾病，其中對於巴金森病的治療也證實有效。但由於腦部手術較具危險性，左多巴問世後，手術治療的發展便幾乎停滯了。

到了1986年，當長期藥物治療的問題逐漸浮現，病患再度面臨行動障礙無法解決時，人們又再度對手術治療寄予厚望。而且這段期間，影像醫學檢查技術有了長足的進步，

誰適合接受DBS治療？

病患是否適合接受DBS與治療的成效有極大關係。

究竟哪些病患適合DBS？首先，患者必須是因為缺乏多巴胺而導致大腦運動迴路異常者。其次，發病時間稍長者為佳，根據以往經驗，第二期或第三期巴金森患者接受DBS的效果較佳；目前國內接受DBS手術的患者，平均發病時間多超過10年。此外，年輕患者由於術後活動力增加，效果一般更為顯著。

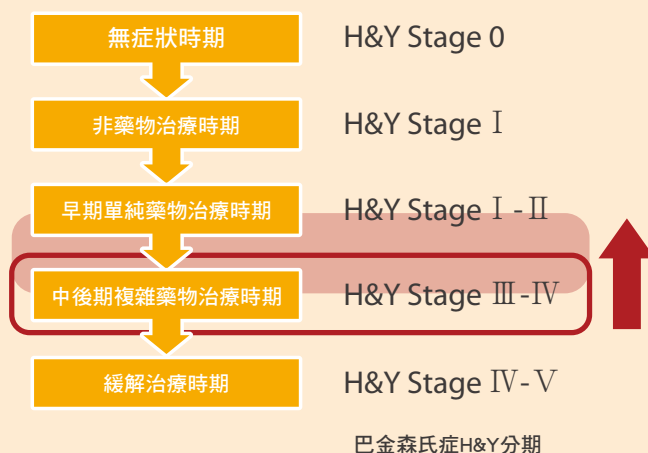
目前醫界認為較適合接受DBS治療的巴金森患者，以符合以下條件為準：

- 一、確定罹患巴金森病至少5年以上；非典型巴金森病或類巴金森症患者並不適合。
- 二、對於左多巴或多巴胺促效劑等藥物治療反應良好，證明其病症確由多巴胺不足所致。
- 三、上述患者合併有以下併發症一種或一種以上：
 1. 藥物無法控制的肢體顫抖。
 2. 出現嚴重的藥效波動現象。
 3. 藥物治療引起嚴重的異動症。

相反的，患者如果有以下狀況，則不建議接受DBS：

- 一、對左多巴藥物治療反應不良的非典型巴金森病患者（註）
- 二、疑有精神異常疾患或嚴重的憂鬱症
- 三、合併有中度以上失智症
- 四、合併有癌症、肝腎功能不佳或其他出血性全身性疾病

適合採用深腦刺激術治療巴金森氏症的階段



註「非典型巴金森症」患者的中腦黑質部僅為整體退化的一部份，而是因腦幹和小腦萎縮而受到波及，因此，除了巴金森病造成的症狀外，另有自律神經調控等問題。此類患者接受DBS治療並無法解決其所有症狀，反倒容易因開腦手術而加速腦部的退化，因此，此類病患（如：多發性系統退化症）較不適合。

電腦斷層、核磁共振掃描等設備的發明與精進，大幅提高了手術的準確性。

此時，美國的外科醫生Laitinen重啟外科手術治療巴金森的研究；幾乎同時，歐洲方面也有法國的Benabid教授展開研究。這些研究都是以早期大腦立體定位手術為基礎，結合晚近發展出來的電腦斷層、核磁共振等技術，且以電擊取代燒灼破壞，用以治療巴金森病的顫抖症，均獲致良好的成效。

1987年，Benabid教授首次利用電刺激來治療顫抖症。1990年，美國醫學界在兩隻猴子身上進行實驗，在其大腦皮質與基底核位置的運動迴路上，針對「視丘下核」處的迴路加以破壞，結果原本身體不平衡、有運動障礙的猴子，竟能靈活自如。這個重大的發

現，刊登於當年的*Science*期刊，成為深腦刺激術發展史上非常重要的文獻。其後，包括Benabid在內的美國與法國醫療團隊又分別於1991、1992年陸續發表相關文獻，均指向外科手術對巴金森病的治療十分重要。

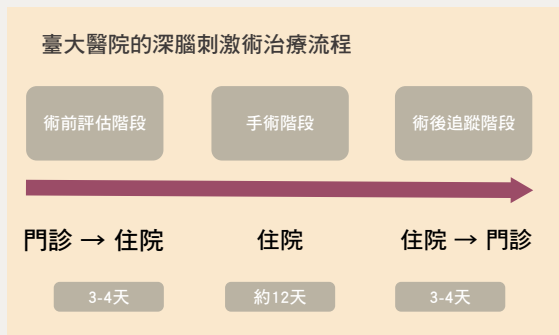
1993年底，Benabid教授在Grenoble大學進行全球首例以電極刺激視丘下核以治療巴金森症的人體試驗，為當今「深腦刺激術」奠定基礎。其後，Benabid團隊為20位患者進行此項手術，並將電極安裝在腦中，於1998年將其治療成果報告發表於《新英格蘭醫學期刊》，堪稱深腦刺激術的經典報告。此後，全球各大醫學中心均將深腦刺激術視為面臨藥物治療瓶頸的巴金森患者下一階段治療的首選。

深腦刺激手術的治療流程

當患者決定接受深腦刺激治療時，應先與主治醫師討論，醫師認為適合者，才會安排進入治療程序。以臺大醫院為例，完整的DBS療程包括以下三部分：

一、術前評估（門診及住院約3~4天）由神經內科醫師針對患者的症狀進行詳細評估；醫

生會與患者、家屬溝通，參酌其期望以及風險承受能力，再決定是否適合接受手術。



深腦刺激通常不採全身麻醉，以便手術過程能觀察病患腦部反應。畫面左方的醫師正透過牆上大螢幕觀察病人腦部傳回的資訊。

深腦刺激的原理與施行方法

深腦刺激術的原理，是藉由電刺激調節視丘下核的異常活性，回復「大腦－基底核」迴路的功能來改善巴金森症狀。

簡單來說，大腦控制肢體動作的機制，就像腦中裝了一片動作調控電路板；巴金森病就像電路板上的迴路發生異常；深腦刺激術就是藉由電刺激，讓大腦的迴路恢復正常。

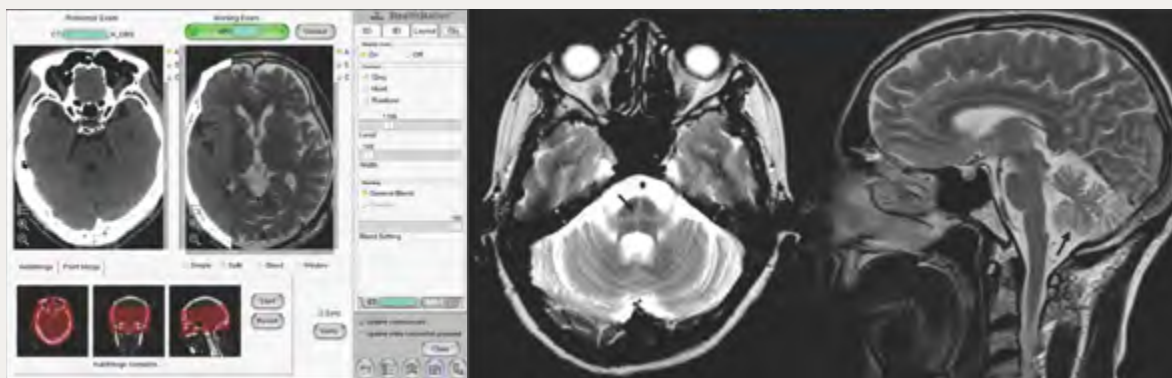
巴金森患者因為腦中多巴胺分泌不足，導致大腦－基底核的運動迴路中「視丘下核」活性異常，強烈放電，致使基底核不斷送回錯誤訊息指示大腦皮質「煞車」，造成想執行的動作無法執行。這種「煞車過度」的狀況，就是巴金森患者動作障礙的原因。

針對此現象，醫生將一組「治療電極」植入兩側大腦深部，藉由高頻率的脈衝微電流來調節視丘下核的放電狀況，控制不正常的腦神經訊號，以修復大腦－基底核迴路功能，達到改善巴金森症狀的效果。

然而，電刺激最理想的刺激點在哪裡？目前所知有兩個位置可行：「視丘下核」或「蒼白球內側核」。在1990年美國「兩隻猴子」的實驗及1993年Benabid教授所施行的全球首例深腦刺激術治療巴金森案例中，均以刺激「視丘下核」的迴路為主；視丘下核位於腦部最深處，在雙眼後側，腦幹上方。在1994年瑞士的實驗中則改刺激蒼白球內側核，結果一樣有效。

二、手術階段（住院約10~12天）除神經內、外科共同進行外，工作團隊成員還包含麻醉科、影像醫學科、神經心理師等不同領域的專業人士。

三、術後追蹤治療（住院約3~4天，而後回院門診）手術後的追蹤主要是依照病人術後的狀況進行治療參數及藥物的調整。



術前評估透過影像檢查確認手術位置以提高準確性。左為電腦斷層掃描影像，右為核磁共振影像。

深腦刺激術的運用

深腦刺激術可以有效改善重度巴金森患者的症狀，大幅降低多巴胺的用量，減少多巴胺治療引起的副作用。對於接受藥物治療多年，已出現開關現象及藥效波動現象的患者而言，毋寧是一大福音。

如果患者經濟許可，醫師通常會建議巴金森病第三期以上、接受藥物治療達5年以上，且藥效已逐漸出現問題的患者接受外科手術。但是手術治療不能完全代替藥物治療，對於巴金森病初期的患者，以適度的運動搭配藥物治療，基本上可以維持10~15年獨立正常的生活，不必依賴他人的協助；接受手術治療的患者於手術後，通常仍須服藥，只是劑量可以減少，副作用可能得到控制。

此外，深腦刺激術也可以將治療電極植入大腦的其他結構，以治療不同的運動障礙疾病，包括藥物難以治的顫抖症、全身性肌張力不全症、舞蹈症，以及不由自主重複某些

舉動的妥瑞氏症等。許多國內外的醫學中心也嘗試運用DBS的技術來治療其他的神經及精神疾患，例如：癲癇症、強迫症、憂鬱症及厭食症等，目前已有各種臨床效果不一的報告出現。

深腦刺激術為人類首度利用電氣方式來改善大腦異常功能及治療腦部疾病的方法，詳細而廣泛的研究DBS的治療機轉，對於未來大腦疾病的治療，將有很大的助益。

深腦刺激術在台灣

1998年，在美國研究深腦刺激術的蘇錦彰醫師自美返國，在台大醫院為一位巴金森患者施行了國內第一次的深腦刺激術，同時進行視丘下核燒灼術的相關研究。其結果也符合全球一般的結果，即燒灼的效果僅能持續約一、兩年，以電極進行的DBS則可持久。

2002年，戴春暉醫師自法國DBS宗師Benabid教授的DBS團隊學成返台；2003年吳瑞美教授於台大醫院成立DBS醫療團隊，並於



傳統的頭架立體定位手術，病人必須帶著這個沉重的頭架接受長時間的術前檢查。



新式的無頭架式立體定位手術。安裝在頭上的定位裝置十分小巧，不影響患者的行動。

2006年引進無頭架式DBS技術，獨步全亞洲；2010年，發表了美國境外首例無頭架式DBS報告。2011~2012年間，在一系列巴金森病模型動物的行為及電氣生理研究後，戴春暉醫師發現DBS的機轉；臺大醫院DBS團隊也進一步針對各種不同的深腦刺激參數用於治療運動障礙症狀的效果進行實驗與探討。這些研究成果陸續發表於重要的國際期刊，包括Journal of Clinical Investigation（2011年8月）及Annals of Neurology（2012年）等。截至目前為止，台大醫院為病患施行的DBS治療術已超過90例。

目前臺大醫院為患者進行的深腦刺激術均採用無頭架立體定位手術，配合MRI（核磁共振）與CT（電腦斷層）融合技術和最先進的醫學影像手術導航系統。相較於傳統頭架式手術，無頭架的方式可以降低病人手術過程的不適、提高手術的精確度，並且將手術所需時間從原來的平均8~10小時以上大幅減少至6小時。病人住院的天數也較傳統式減少。

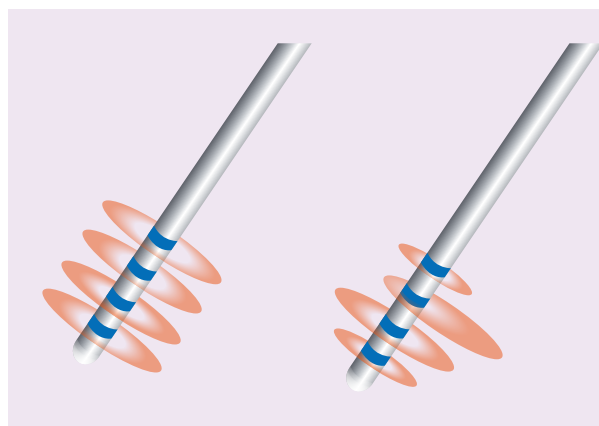
近幾年來，臺大醫院神經部巴金森中心對於中重度巴金森病患者，已將DBS列為標準治療項目，但由於健保給付仍未涵蓋DBS的全程費

用，患者仍有不少自費項目，且金額不小。

深腦刺激術的最新發展

深腦刺激術是目前治療巴金森病最有效且安全的外科治療方式。根據英國國家健康與臨床醫學卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence）的分析顯示，深腦刺激術符合醫療的成本與效益。也因此，近幾年各國臨床醫學界對於DBS的研究十分積極，技術、設備及觀念也都日新月異。其中，與巴金森病友關係最密切的包括：

- 一、設備的改良：DBS手術治療的關鍵在於電刺激是否作用在正確的位置。過去的治疗器在腦中放電時只能環狀平均放電，放出的電量也都一致。最新的治疗器末端有四個治療晶片，可分別放出不同的電量，而且放電可以有方向性。因此，治療時可針對需要放電的位置放出大小適中的電量，避免影響到不需要電刺激的區域。這種新型治療器將在2013年底引進台灣。
- 二、省電的方法：深腦刺激治療器每隔幾年就



未來新的治療器放電方式之進化

（左圖）過去的治疗器在腦中放電時只能環狀平均放電，每個晶片所放出的電量都一樣。

（右圖）未來新的治療器每個治療晶片可分別放出不同的電量，而且有方向性。

需要更換一次電池，更換電池的費用也是一筆沉重的負擔。為了延長電池的使用壽命，除了推出更省電的設備、更長效的電池之外，上述改良後的新型治療器只在需要的區域放適量的電，可避免電力浪費。此外，視病情許可在夜間睡眠階段暫時關機，也能省電。

三、**提早接受DBS**：過去，巴金森患者通常在中重度階段，或用藥多年已出現副作用之後，醫生才會建議接受DBS治療。但根據最新的研究顯示，在巴金森早期藥物治療階段即併用深腦刺激術，不但可

改善生活品質，減少藥物副作用，也能降低繼發性動作障礙的機會。因此，巴金森患者接受DBS治療的階段已有提早的趨勢。

隨著深腦刺激術的迅速發展，巴金森的治療已不再侷限於多巴胺藥物治療。然而，DBS治療費用之高，往往讓很多病友礙於經濟能力不足而無法接受治療。因此，衷心期望相關單位能在政府財政許可範圍內，將深腦刺激術全程納入健保給付項目，為巴金森病友更長遠的未來點燃新希望。

接受DBS治療前應考量的因素

相較於其他腦部手術，深腦刺激術雖然相對單純，但當患者考慮要接受DBS治療時，仍應考慮以下因素：

一、**手術風險**：外科手術本來就有其風險（如：麻醉後遺症），DBS又由於刺激點位居大腦深部，附近有重要的腦組織、血管等，手術之危險性必然存在。根據統計，接受深腦刺激術的患者約有5%發生併發症，如：腦出血、腦中風、植入的電極出現感染或故障等。因此，是否接受深腦刺激術，或是要繼續接受藥物治療，必須與醫師仔細討論。

二、**治療時間**：接受DBS治療的過程，從術前評估、手術過程，到術後追蹤、調節控制器的設定、藥物的調整等，患者都必須在時間上能夠充分配合治療程序之需求，才能達到最佳效果。

三、**手術費用**：DBS的手術費用極高，目前健保給付僅限於術前巴金森量表評估、術中微電極記錄定位及術後治療器調整作業，約新台幣4萬元；最昂貴的植入手術與設備、術後更換電池等費用，礙於國家財政考量，目前均需由患者自費。一般而言，在國內各醫學中心接受DBS治療所需之費用，扣除健保給付項目，還須自費負擔約85萬元左右。此外，術後大約每隔五年，就須進行小手術為植入於前胸的電擊設備更換新電池，每次費用約需100萬元。

早期巴金森患者接受DBS效果良好

在過去，深腦刺激術大多用於治療中重度、對藥物治療出現副作用的巴金森患者。然而2013年2月刊登於《新英格蘭醫學期刊》的一篇研究報告則指出，早期巴金森患者在藥物治療階段即同時接受DBS治療，不僅可改善生活品質和左旋多巴藥物所造成的輕度運動併發症，也能減少繼發的運動殘疾。

W.M.M. Schüpbach博士等研究人員和EARLYSTIM研究團隊在這項為期兩年的試驗中，將251名巴金森病合併早期動作併發症患者（平均年齡52歲；平均病程7.5年）隨機分配為兩組——「神經刺激組」接受DBS加藥物

治療；「藥物治療組」僅接受藥物治療。經過兩年治療後，觀察其生活品質改善狀況，以及其運動障礙、日常活動能力、左旋多巴誘發的動作併發症、運動功能良好且無異動症的時間等。

結果，在代表生活品質改善狀況的PDQ-39總合指數中，神經刺激組總合指數提高了7.8分，藥物治療組則降低0.2分。在運動障礙、日常生活活動力、左旋多巴誘發的動作併發症及運動功能良好且無異動症的時間方面，神經刺激組均優於藥物治療組。

Q&A

深腦刺激術是否需要全身麻醉？

90%以上的醫學中心不需全程採用全身麻醉，因為全身麻醉後，施行放電刺激的正確位置比較不容易找到。醫師通常會施行比較輕微的麻醉，讓病人保持某種程度的清醒，以便於觀察病人對電刺激的反應。

美國加州大學洛杉磯分校的醫療小組曾公布一段影片，片中顯示病人卡特在接受深腦刺激治療時，不但保持清醒，還能一邊彈吉他。影片畫面進行網路直播時，網友驚呼連連，但進行手術的醫師卻表示：卡特已經是他們第500位病人，這種腦深層刺激術就是要一邊測試病人反應一邊治療，找出有問題的部位植入節律器。醫生透過網路直播即希望減輕病人對手術的恐懼，鼓勵病人勇敢接受治療。

接受深腦刺激術治療後，是否就不必再吃藥？

接受DBS後，患者仍需要繼續服用左多巴藥物。DBS不僅能夠恢復一般的行動力，也可降低50~70%的口服藥物劑量，並減少低血壓或精神方面的副作用。