學會消息公佈

一、　一Ｏ四年年會日期訂於 11 月 7、8 日，地點在台中台中日月千禧酒店舉行。

二、　11 月 6 日(星期五)晚上舉辦北、中、南腦中風病友會聯誼暨學術交流，歡迎踴躍參加。

10.6318/STROKE2015.22.2.1

大腦白質病變與接受靜脈血栓溶解治療後症狀性腦出血之風險

宋碧姍(成大醫院神經部主治醫師)
陳志弘(成大醫院神經部主治醫師)

隨著腦部影像學的進步,於電腦斷層或核磁共振檢查影像可見病患腦部白質區出現白質病變 (white matter changes, leukoaraiosis)。白質病變在電腦斷層為低密度影像變化，而核磁共振檢查則對白質病變偵測有更好的解析度。白質病變可為局部的(focal)或融合性(confluent)的病灶，大多數為雙側對稱性的變化，但亦可以為不對稱。腦部影像上所看到的白質病變於神經解剖學上的發現非常多樣化，主要是白質組織的受損或退化，包含去髓鞘化(demyelination)、缺血、空洞化(cavitation)、髓鞘纖維之間的距離增加或血管周邊空間(perivascular space)增加、髓鞘組織或軸突纖維(axon)退化導致細胞內或細胞外水份增加、神經膠質增生(gliosis)等(1)。致病機轉目前仍不明確，但一般認為與供應白質區的小血管因血管狹窄導致慢性缺血相關。流行病學調查發現白質病變主要與年紀及血管因素相關，特別是年老與長期之高血壓。但仍有其他假設性的理論，例如內皮細胞功能不良、腦血管屏蔽功能受損(blood-brain-barrier dysfunction)、腦脊髓液循環不良、血液濃稠度過高(plasma viscosity)、及基因因素等(2)。雖然無臨床症狀的老人腦部也可見白質病變，但白質病變仍被認為可能與疾病相關。過去研究發現白質病變會增加腦中風、智能退步、失智症、甚至死亡率增高之風險。白質病變除了增加缺血性腦中風風險，過去研究亦發現白質病變之嚴重程度與腦部出血性中風(intracerebral hemorrhage)(3)相關，可能是因為造成白質病變的危險因子高血壓可能會造成腦部小血管出現微動脈瘤(Charcot-Bouchard aneurysm)，因此提高腦出血的風險。但由於白質病變同時也是腦部類澱粉蛋白沉積性血管病變 (cerebral amyloid angiopathy)的腦部影像學變化之一，而該血管病變的臨床症狀亦包含腦部缺血性中風及腦部出血。2002年Smith et al.研究發現(4)，服用抗凝血劑藥物(warfarin)以進行中風次級預防之病患中，嚴重白質病變為腦部出血的獨立性預測因子，風險(odds ratio)達8.4倍(95% CI 1.4- 51.5，p<0.001)，同在INR小於3的次族群中，嚴重白質病變更提高使用抗凝血劑後出現腦出血之風險達17倍(95% CI 2.1-139.5，p=0.007)。除此之外，2002年Kato et al.發現白質病變越嚴重，核磁共振上之腦部微出血(cerebral microbleeds)的數量越多(p<0.0001)(5)。而腦部微出血的比例與接受靜脈血栓溶解治療的腦出血可能有關(6)。因此，白質病變除增加自發性腦出血或接受抗凝血劑後腦出血之風險,或許也會增加急性缺血性腦中風病患接受靜脈血栓溶解治療後症狀性腦出血(symptomatic intracerebral hemorrhage)之風險。

經過文獻回顧，過去針對此議題之研究，共有五篇。研究可分兩種研究方法：一為比較接受靜脈血栓溶解治療(tissue plasminogen activator, tPA)與安慰劑之兩個族群中,嚴重白質病變是否與兩個族群中出現症狀性腦出血之風險相關；二為在接受靜脈tPA患者族群中，沒有或輕微白質病變與嚴重白質病變之病人族群其症狀性腦出血之風險比例。前者

發表在2008年(7)，作者分析1995年的NINDS tPA trial 施打tPA之前的電腦斷層影像，發現於tPA族群中，症狀性腦出血的比例在嚴重白質病變(定義為Van Swieten scores=4)之患者(14.3%)高於沒有白質病變之患者(5.5%)。但白質病變所造成的腦出血風險在接受tPA及安慰劑兩個族群中，即使在嚴重白質病變之患者，也未達統計學上的差異(Relative risk: 3.3, 95% CI=0.4-29.2)，作者認為白質病變的嚴重程度不影響病患是否接受tPA治療的決定。第二種研究方法至今共有四篇文獻。兩篇大型且為多家醫學中心的聯合研究，分別使用核磁共振(8)及電腦斷層(9)評估接受tPA患者於治療前的白質病變，發現嚴重白質病變會增加tPA治療後的症狀性腦出血之風險，其風險分別為2.9倍(odds ratio: 2.9, 95% CI=1.29-6.59,P=0.015)(8)及2.75倍(Relative risk: 2.75, 95% CI=1.15-6.53, p=0.03)(9)。另一篇單一醫學中心研究(10)，則發現白質病變的嚴重程度與腦出血的風險於單變項分析時呈現有意義之增高 (odds ratio:2.85, 95% CI=1.23－6.60, p= 0.02) ，但於多變項分析時，tPA治療後的症狀性腦出血與NIHSS scores及過去是否有使用抗血小板藥物相關，白質病變嚴重程度則在統計上沒有意義(OR: 1.9, 95% CI= 0.78－4.68, p= 0.16)。而最後一篇在澳洲的單一醫學中心研究(11)則收錄包含80歲以上患者。在此研究中，除病患族群年紀較前三篇研究較為年老外，作者同時使用兩種評估腦出血的條件，包含ECASS criteria (hemorrhagic infarct 1, 2 and parenchymal hematoma 1,2) and SITS-MOST 的symptomatic hemorrhage來分析。發現無論使用哪一種定義，白質病變皆與tPA治療後之腦出血風險無關。因此由上述文獻回顧中可發現，白質病變的嚴重度是否會增加tPA治療後的症狀性腦出血風險，結論仍未有定論，莫衷一是。

但透過文獻回顧可發現，過去的研究皆在非亞洲人種進行。因此目前並無在亞洲人種之相關研究結果。因此，上述研究結論是否可適用於亞洲人種，仍有待更進一步的研究。

參考文獻

1. Scarpelli M, Salvolini U, Diamanti L, Montironi R, Chiaromoni L, Maricotti M. MRI and pathological examination of post-mortem brains: the problem of white matter high signal areas. *Neuroradiology*.1994;36:393–8.
2. Anca Hancu, Irene Răşanu, Gabriela Butoi. White matter changes in cerebrovascular disease: Leukoaraiosis. *Advances in Brain Imaging*. 2012. Chap 12.
3. Inzitari D, Giordano GP, Ancona AL, Pracucci G, Mascalchi M, Amaducci L. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and arterial hypertension. *Stroke*. 1990;21:1419–23
4. Smith EE, Rosand J, Knudsen BA, Hyleck EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2002;59:193–7.
5. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke*. 2002;33:1536–40.

6. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2013;8:348-56.
7. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. ; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:120-5.
8. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2006;37:2463-6.
9. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM; CASES Investigators. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology.* 2007;68:1020-4.
10. Ariës MJ, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. tPA treatment for acute ischaemic stroke in patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 2010;17:866-70.
11. Costello CA, Campbell BC, Perez de la Ossa N, Zheng TH, Sherwin JC, Weir L, et al. Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci*. 2012;19:360-3

10.6318/STROKE2015.22.2.2

自動分割與量化急性腦梗塞區域

彭徐鈞（國立交通大學生醫電子轉譯研究中心博士後研究員）

近年來國人腦中風發生率與死亡率居高不下，一直高居國人十大死因前三位，顯示腦中風為國人健康的重大威脅 (1)。腦中風是由於腦部因供血受阻或出血而迅速發展的腦功能損失，臨床上，大多數腦中風患者為缺血性中風，且普遍具有腦部血管梗塞。醫療上通常用來偵測腦梗塞的方法可分為二類：腦部電腦斷層掃描 (Computed tomography)與磁振造影(Magnetic resonance imaging, MRI)。MRI 的訊號係來自於腦中水分子氫原子核的共振，因此，當腦梗塞引起缺血時，腦組織水分子發生變化，MRI 即可早期偵測出訊號強度的改變，藉以用於腦梗塞的偵測與後續的治療。目前醫院使用軟體輔助之半自動偵測急性腦梗塞區域分割法，其處理與分析耗時過久，且容易產生不同量測者(醫生)判斷之偏差。過去亦有相關研究提出電腦自動分割法 (2-7)，但由於雜訊、訊號重疊、部分容積效應(Partial volume effect)以及因磁場的不均勻性產生之偏差關係，而難以準確的偵測腦梗塞區域。因此，需要一種自動偵測腦梗塞區域的方法，目的在於減少判斷之偏差，並可快速且準確的偵測腦梗塞區域，尤其以急性腦梗塞更是需要快速、即時及準確之偵測方法。

我們藉助模糊分群(Fuzzy C-means clustering)及使用 MRI 影像中擴散權重影像(Diffusion-weighted imaging, DWI)與表觀擴散係數(Apparent diffusion coefficient, ADC)圖譜之直方圖(Histogram)特性，發展新穎的分割腦梗塞區域演算法 1(8)。模糊分群為一種非監督式(unsupervised)的分類方法，其依照資料的分布特性，將性質相似的資料分成若干族群，再針對不同的族群資料加以分析，每一資料點允許歸屬於不同的族群，只是隸屬度不同。換言之，資料點將不再絕對地屬於任何族群，而是以一個介於 0~1 之間的數字來表示資料點隸屬於某個族群的程度。直方圖可觀察數據分佈的特徵，以標準化 DWI 像素強度直方圖之峰值 Ipeak 與受過訓練專家之標示腦梗塞區域的最小標準化 DWI 像素強度之間具有一特定數值，且所有受試者之特定數值均位於一範圍內，故可用以作為區分正常腦組織區域與腦梗塞區域的基準，即 DWI 像素強度進行標準化，其標準化像素強度具有一分佈峰值，且分佈峰值之標準化像素強度為 Ipeak；決定 Ipeak+特定數值為門檻值；以及選擇標準化像素強度大於門檻值之像素，該被選擇之像素即為候選腦梗塞區域。值得注意的是，此特定數值可依據不同使用者及受試者做調整，故使用本演算法前先進行校正，以得到最佳之偵測效果。

以受過訓練專家習用之人為判斷半自動腦梗塞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腦梗塞區域的相關程度，並以敏感性(Sensitivity)與特異性(Specificity)判斷使用全自動演算法偵測腦梗塞區域的準確度，提出之演算法的腦梗塞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，其組內相關係數為 0.991，SI 平均值為 89.933±6.460%，敏感性

平均值為 88.036±12.117%，特異性平均值為 99.992±0.024%。相較於過去提出之自動分割法，可更準確地偵測出腦梗塞區域，且與專家使用之半自動分割法間具有良好的相似性指數。

其關鍵在於：

1. 於模糊分群前進行預篩選，除去像素強度小於等於 Ipeak 之像素，以提高模糊分群之效率，並減少後續步驟之運算量，可提升偵測的準確性。
2. 決定最佳模糊分群的數目。
3. 可透過對訓練集統計分析產生合適的門檻值，使其可適用於所有情形。
4. 除去具有低像素強度之候選像素群之偽陽性像素標記。
5. 除去具有微弱邊緣之候選像素標記，通常偽陽性像素標記具有較腦梗塞區域微弱之邊緣特性。
6. 配合 ADC 圖譜除去因磁場不均勻性而產生之偽陽性像素標記偏差。

此開發之全自動偵測腦梗塞區域的演算法利用模糊分群及 DWI 影像與 ADC 圖譜之像素強度直方圖的特性，具有良好的 SI 與半自動方法，可快速、即時及準確地偵測腦中風患者之腦梗塞區域。我們未來的研究將整合開發同時存在腦梗塞與白質病變(White matter hyperintensities)區域的白質病變區域識別演算法，由於腦梗塞區域於 Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR)影像中也具有與白質病變高強度區域相近的像素強度，單純依靠 FLAIR 影像難以明確分別辨識白質病變高強度區域與腦梗塞區域，容易產生混淆，尤其當兩者區域重疊時，則更加提升識別的困難度。

參考文獻

1. S. C. Smith Jr., “Reducing the global burden of ischemic heart disease and stroke: a challenge for the cardiovascular community and the United Nations,” *Circulation*. 2011;24:278–79.
2. K.N. Bhanu Prakash, V. Gupta, H. Jianbo, and W. L. Nowinski. Automatic processing of diffusion-weighted ischemic stroke images based on divergence measures: slice and hemisphere identification, and stroke region segmentation. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2008;3:559–70.
3. W. Li, J. Tian, E. Li, and J. Dai, “Robust unsupervised segmentation of infarct lesion from diffusion tensor MR images using multiscale statistical classification and partial volume voxel reclassification,” *NeuroImage*. 2014:23:1507–18.
4. K.BhanuPrakash, V. Gupta,M. Bilello, N. J. Beauchamp, and W. L. Nowinski. Identification, segmentation, and image property study of acute infarcts in diffusion-weighted images by using a probabilistic neural network and adaptive gaussian mixture mode. *Academic Radiology*. 2006;13:1474–84.
5. N. Hevia-Montiel, J. R. Jimenez-Alaniz, V. Medina-Banuelos et al. Robust

nonparametric segmentation of infarct lesion from diffusion-weighted MRimages. in Proceedings of the *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2007: 2102-5.

6. V. Gupta, B. Prakash, andW. L.Nowinski. Automatic and rapid identification of infarct slices and hemisphere in DWI scans. *Academic Radiology*. 2008;15:24–39..
7. S. Shen, A. J. Szameitat, and A. Sterr. Detection of infarct lesions from single MRI modality using inconsistency between voxel intensity and spatial location—a 3-D automatic approach. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2008;12:532–40.
8. Tsai JZ, Peng SJ, Chen YW, Wang KW, Wu HK, Lin YY, Lee YY, Chen CJ, Lin HJ, Smith EE, Yeh PS, Hsin YL. 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*. 2014;2014:963032

10.6318/STROKE2015.22.2.3

心率變異度與急性腦血管疾病：利用多尺度熵(Multiscale Entropy)分析心跳變異以預測加護病房住院的急性腦中風病患預後研究

湯頌君 (台大醫院腦中風中心暨神經部主治醫師，台大醫電中心)

有一天就讀國小的女兒跟我說，你知道天上的星星代表一個個的賢人嗎？古時候的賢人死了之後，變成神，升到天上，現在我們看到的星星，就是一個個不一樣的神。如果星星變成流星掉向東北方，表示東北方將有一個賢人要誕生了...。我一開始聽到只是隨口應和，哦，這爸爸早知道了啊～卻突然想起三國演義一百零三回裡提到孔明扶病出帳，仰觀天文，十分驚慌，入帳謂姜維曰：「吾命在旦夕矣！」維曰：「丞相何出此言？」孔明曰：「吾見三台星中，客星倍明，主星幽隱，相輔列曜，其光昏暗：天象如此，吾命可知！」。

以前看到這段文字對於孔明的觀星象得窺天機的能力崇拜不已，但轉念想想，我們現在在醫院做的事情不也類似？急性中風病患一旦入院，測量生命徵象，評估 NIHSS 量表等神經學檢查，安排神經影像檢查，便可以診斷正在腦部進行中的急性中風傷害。然而，腦中風程度有輕有重，治療效果有好有壞，預後也是不一，甚或急性期隨時可能有中風惡化的風險，如何即時且準確的預知病況對第一線臨床醫師是相當大的考驗。

自律神經系統調控心跳，血壓等生理現象，因此，心率的變異能夠反應自律神經系統的快速變化。尤其，利用各種數學的演算法計算心率的變異度，能夠將自律神經系統的活性以數字量化。過去的研究顯示，中樞或周邊自律神經功能病變常引起心率的變異度下降，在急性中風方面，也已經有不少類似的研究發表。但幾年前我看著台大醫院腦中風加護病房每個中風病患的床側生理監視器，對於監視器仍舊單純呈現著心跳速率，血壓血氧值，以及心電圖波形感到不解，是否過去心率變異度的量化分析方法不夠精準，不能夠精確地反映病人的臨床變化？為何這樣的連續生理訊號不同時呈現可量化的心率變異度呢？

回溯文獻發現過去並沒有專門針對加護病房中有連續生理監視器的中重度急性腦中風病患的相關研究。然而這些病人卻是最需要早期判斷預後及容易在急性期有病情變化的中風族群，並且他們的心電圖也是最容易取得的及時研究資料。此外，過去的心率變異度的數學演算方法如傅立葉轉換等，是屬於線性的分析方式，但生物體各種的生理訊號其實屬於非線性的變動，因此，近來許多研究開始嘗試開發非線性的數學演算法來分析生物訊號的特性。其中，多尺度熵(Multiscale Entropy, MSE)是 2002 年時任哈佛大學醫學院助理教授的彭仲康發表於 Physical Review Letters 期刊 (1)，用來分析生理訊號複雜度(complexity)的非線性演算法。這個演算法被應用於包括心電圖，及顱內壓等訊號，並顯示其優於傳統線性分析的強處。我在 2011 年七月因著加入台大醫電中心團隊的契

機，得以與台大電機的老師合作並開始急性中風病患的生理訊號分析研究。

第一部分的研究結果發表於今年的 JNNP (2)，對象為 2012 年 2 月到 2013 年 8 月，急性中風發病後 24 小時內入住台大醫院腦中風加護病房的個案，以及年齡與性別相當的非中風對照組。期間總共收錄了 227 位急性中風個案，包括 77 位心房顫動個案，以及 150 位非中風對照組。連續心電圖的收集長度為至少一小時，分析 R-R 間距（RRI）的方法包括傳統的線性分析（time and frequency domain analysis）及非線性分析（MSE）等指標，並將結果與臨床參數作相關性的分析。

結果顯示，相較對照組，非心房顫動的急性中風個案心電圖 MSE 分析得到的 RRI 複雜度顯著較低，而由於心房顫動有亂度高但低複雜度的訊號特性，因此心房顫動的心電圖 MSE 趨勢與前兩者完全不同 (2)（Figure 1A）。另外，非心房顫動的急性中風個案中，預後不佳（中風後三個月 modified Rankin Scale >2 或死亡）的心電圖 MSE 曲線較預後佳者顯著較低（Figure 1B）。進一步的多變項統計分析發現，調整臨床相關指標之後，各種生理訊號參數，包括入院的血壓值，24 小時的平均心跳血壓及變異度，線性及非線性 RRI 分析值等，只有 MSE 分析的 RRI 複雜度可為預後的獨立因子。而且加上 MSE 的 RRI 複雜度指標，可以讓預測預後的 ROC 曲線的 AUC 數值從原本僅用臨床指標模式的 0.853 顯著增加到 0.903。附帶一提的是，我們在今年台灣神經年會所發表的壁報論文顯示，入院後 24 小時的心電圖 MSE 分析的 RRI 複雜度也能夠有效預測急性期發生中風惡化（stroke in evolution）的可能性 (3)。

這是一個剛起步且仍在進行中的整合性研究計畫，後續的相關分析及結果可望陸續進行與發表，期待可以為腦部在受到急性中風傷害後釋放出有意義的生理訊號變化進行系統性的解碼。或許未來能夠有機會更接近當年諸葛孔明遙指天上墜星代表必損一將的能力。

參考文獻

1. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 2002;89:068102.
2. Tang SC, Jen HI, Lin YH, Hung CS, Jou WJ, Huang PW, Shieh JS, Ho YL, Lai DM, Wu AY, Jeng JS, Chen MF. Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):95-100
3. Chen CH, Huang PW, Tang SC, Lai DM, Wu AY, Jeng JS. Multiscale Entropy Analysis of Heart Rate Variability Can Predict Stroke-In-Evolution in Acute Ischemic Stroke Patients. *Bulletin, Neurological Society, R.O.C. (Taiwan)*, 2015.

10.6318/STROKE2015.22.2.4

在已使用 Aspirin 的病人中，中風時給予 Clopidogrel 會比繼續使用 Aspirin 好嗎?

楊

目前沒有足夠的證據，針對中風前已經使用 Aspirin 的病人，提供後續中風預防最合適的血小板藥物治療的建議。因此，本研究目的在比較已經使用 aspirin 的病人遭遇缺血性中風時，開始使用 Clopidogrel 和繼續使用 Aspirin 對於降低血管風險的效果。

我們分析台灣全民健康保險資料庫，由 2003 年至 2009 年的資料庫中，選取 18 歲以上，主診斷為缺血性中風的住院病人，發現有 3862 人在缺血性中風前已經使用 Aspirin，且在中風後給予 Aspirin 或 Clopidogrel 單一血小板藥物。排除 1623 人在追蹤期間藥物持有率(medication possession ratio, MPR)<80%，355 人有心房顫動病史、心臟瓣膜疾病或凝血病變之後，將 1884 人納入最後分析。我們根據中風病人在追蹤期間持續使用超過 30 日的 Clopidogrel 或 Aspirin 進行分組。追蹤期間為缺血性中風後到再次中風、心肌梗塞、死亡或 2010 年 12 月 31 日。主要觀察結果為新發生的重大不良心血管事件(包括中風或心肌梗塞)，次要觀察結果為再次中風。

本研究對象平均年齡為 71±10 歲，60%為男性。在 Clopidogrel 組和 Aspirin 組病患的共病症，如：高血壓(57.3% vs. 52.0%)、糖尿病(44.0% vs. 49.1%)、缺血性心臟疾病(16.7% vs. 18.9%)、中風病史(22.7% vs. 18.7%)、高血脂(20.3% vs. 21.8%)，並無顯著不同。然而，在使用 Clopidogrel 的病人中，有較多的消化道出血或消化性潰瘍(18.8% vs. 2.6%)，這與台灣健保給付規範有關。在中風前，平均每日 Aspirin 劑量在兩組間沒有顯著差異(101.4 mg vs 100.9 mg)。在追蹤期間，Aspirin 組的平均每日劑量為 100.9 mg，Clopidogrel 組則為 74.6 mg。在平均追蹤期間 2.4 年，共發現 661 件重大不良心血管事件和 601 件再次中風。研究結果顯示，在調整相關變數後，相較於繼續使用 Aspirin，轉換使用 Clopidogrel 有較少的重大不良心血管事件發生(HR=0.54, 95% CI 0.43 to 0.68, p<0.001)，和較少的再次中風發生(HR=0.54, 95% CI 0.42 to 0.69, p<0.001)。

因此，在已使用 Aspirin 的缺血性中風病人中，相對於繼續給予 Aspirin，給予 Clopidogrel 可能與較少的血管事件發生有關。

參考文獻

Lee M, Wu YL, Saver JL, Lee HC, Lee JD, Chang KC, Wu CY, Lee TH, Wang HH, Rao NM, Ovbiagele B*. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study.*BMJ Open*. 2014; 4(12):e006672.

10.6318/STROKE2015.22.2.5

血管型巴金森症：預防與治療並重，藥物與復健並行

陳文郁（壢新醫院神經內科主治醫師）

很榮幸收到編輯部的邀稿，來談談血管型巴金森症與一般巴金森氏病有什麼不同。

巴金森氏病(Parkinson’ s disease)最早由一位英國醫師 Dr. James Parkinson 於西元 1817 年，首次於醫學文獻中報告。典型巴金森病人會有兩側不對稱的震顫（tremor）、四肢僵硬（rigidity）和行動緩慢（bradykinesia），到中期（Hoehn and Yahr stage III）開始有步態不穩的症狀。大約 100 年後，在 1929 年，Critchley 等人提出另一種型態的巴金森氏症 Arteriosclerotic parkinsonism，後來學術界統稱血管型巴金森 Vascular parkinsonism（VP）(1)。和 idiopathic Parkinson’ s disease（PD）截然不同，血管型巴金森症的病人主要以步態不穩為主，又叫做 lower body parkinsonism，反而很少有 tremor 的症狀。這些病人在腦部影像都會看到 vascular changes。另外這些病人可能會有 pyramidal signs，如 spasticity, hemiparesis, pseudobulbar palsy 等。

巴金森氏病之病理特徵是中腦的黑質組織（substantia nigra）內的多巴胺神經細胞（dopaminergic neurons）退化死亡。不過血管型巴金森症的病理解剖，看到的是在 subcortical white matter 及 basal ganglia, thalamus 或 upper brainstem 等地方有缺血性變化。White matter lesion 愈多，影響到 striato-thalamo-cortical loops，病人臨床症狀就愈嚴重 (2)。1

血管型巴金森症大概佔所有巴金森症病人的 3 ~ 5%。不過因為血管型巴金森症的定義到現在還沒有共識，而且病理解剖証實臨床診斷為巴金森病的病人也有 1%~3% 合併有血管性病灶，所以真正的比例還不確定。

血管型巴金森症的病程有兩種，一種是症狀快速出現，部份病人過一陣子自行恢復，與一般中風的表現相當接近，腦部影像可以看到 brainstem or basal ganglion 急性梗塞。另一種則是症狀不知不覺慢慢出現，腦部影像上有許多 white matter lesions 或 Binswanger disease。隨著病情的進展，最後病人常會合併失智，步態不穩和失禁的情形 (3)。3

現在的核子醫學（SPECT, TRODAT 或 PET）可以幫助分辨巴金森氏症（PD）和血管型巴金森症（VP）。典型初期巴金森氏症病人，其 dopaminergic marker 的 uptake 會單側減少。Vacular parkinsonism 的病人，其 dopaminergic marker 的 uptake 是正常，兩者明顯不同。但是少部份 VP 病人，其 nigrostriatal dopaminergic pathway 有受到缺損，也可看見 uptake 減少。核子醫學也可以幫助預測療效，大部份血管型巴金森症的病人，對 levodopa 或 dopaminergic agonist 的治療效果都不好;如果病人是 reduced uptake of

dopaminergic marker，反而口服左多巴對病情是有幫助的。

血管型巴金森症主要的症狀在走路問題，但又對一般口服治療巴金森氏症的效果不好，所以治療的重點一大部份會著重在復健，增進病人的行走移動及其他生活功能。不論是血管型巴金森症或巴金森氏病病人，其復健和腦中風病人是很不同的。在病人行走的時候，給與聲音提示（數數字或是滴答聲），或是視覺提示（地上劃橫線），病人的步距可以明顯拉長。矯正駝背的姿勢，用體感覺回饋增進平衡感，訓練起始動作，拆解動作等都可以讓病人走得更快更安全。巴金森的病人還要藉由職能訓練，克服手抖、僵硬無法拿筷子、穿扣子、穿鞋子的生活問題 (4)。4

中風高風險的病人，也就是血管型巴金森症的高危險群。預防中風的策略也同時預防了血管型巴金森症。血管型巴金森症最好的照顧是『預防與治療並重，藥物與復健並行』。

參考文獻

1. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain*. 1929;52:23–83.
2. Chen YF, Tseng YL, Lan MY, Lai SL, Su CS, Liu JS, Chang YY. The relationship of leukoaraiosis and the clinical severity of vascular parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2014;346:255-259
3. Korczyn AD. Vascular parkinsonism-characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:319-326
4. Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for parkinson's disease: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S478-487