

止痛晶片

電機四 陳陪蓉 b96901143

電機三 陳佩君 b97901097

電機二 郭唯誠 b98901168

Outline

- 簡介
- 傳統方法的缺點
- 市場
- 實驗摘要
- 背痛機制
- 治療方式
- 實驗方法
- 結果與討論
- 結論
- 未來展望



簡介

止痛晶片 體外“刷”一下就不痛了

現代人常受背痛困擾，以台大為首的研發團隊，開發「植入式止痛微晶片」，不需電池，只要將晶片植入體內，當病患感覺疼痛時，透過無線傳輸技術，將手機大小的「傳電器」像悠遊卡般在體外感應一下，即可刺激晶片送訊號至脊椎神經，降低神經傳遞痛覺至大腦，進而達到止痛效果，對飽受骨刺、三叉神經痛、坐骨神經痛患者是一大福音。未來還可結合手機、iPOD「止痛」。

傳統方法的缺點

- 目前治療背痛、三叉神經痛等頑固性的神經疼痛，通常是透過外科手術，把長針刺入人體，進行電療，或以熱凝療法燒斷神經，阻絕疼痛感傳達到腦，「止痛期」約可維持三個月至半年，但之後神經會重新長回來，疼痛也就跟著回來。
- 藥物治療則會有併發症(ex.過敏)、劑量的限制、效果短暫、副作用

市場

- 台大醫工所教授林啟萬表示，根據健保局九十四年度資料，下背部疼痛患者的健保給付支出高居健保給付第四位，醫院疼痛門診常為人滿為患，台大因此結合中興、新光醫院、北科大等醫工與電子團隊，耗時一年研發植入晶片，老鼠實驗證明有很好的止痛效果。
- 台大電子所呂學士教授表示，「止痛晶片」技術獨步全球，晶片尺寸比米粒還小，植入模組後約十元硬幣大小，國外技術是把電池連帶植入體內，尺寸較大、約一片餅乾大小（六X六平方公分），但售價昂貴，約四、五十萬元，使用壽命雖然可達五、六年，卻有漏電過熱危機。止痛晶片目前已在老鼠身上試驗成功，將進一步在人體臨床試驗後，售價也可壓低至十萬元，預計二、三年後可應用在醫療技術上，台大稱此技術就好像「現代『無線』針灸」。



實驗摘要

- 本實驗利用SNL（Spinal nerve ligation, 脊椎神經結紮手數）方法造成老鼠神經病變性疼痛。
- 控制組與實驗組：
 1. 有無進行PRF刺激。
 2. 不同波形與振幅的脈衝。
- 比較: 利用生物分子染色技術將c-fos與pp38做生物標記，觀察異同。
- 驗證PRF是否能於神經病變性疼痛的老鼠身上達到抑制疼痛的反應。

背痛機制

- 神經病變性疼痛是一種病理性的疼痛，發生時具有保護作用，警告我們組織損害反射行為。
- 此種疼痛經由周圍神經，背根神經節和背根傳輸到中樞神經系統，稱為神經性疼痛。
->疼痛調變路徑

疼痛調變路徑

- 痛覺傳遞:
神經末梢受器(C神經纖維傳遞)->
脊髓背角(by DRG)->上行:大腦皮質(痛覺)
DRG-背根神經節 ->下行:傳回脊髓
->相關反射動作(受傷細胞或神經釋放生物
分子)->發炎

(圖15)

脊髓背角

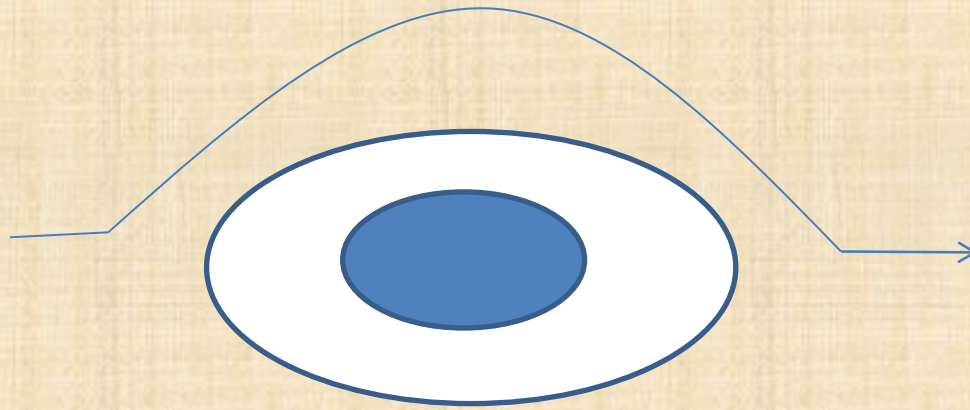
- 神經纖維在此進行疼痛訊息交換
- 分成五層，第一、二、五層與疼痛有關。
- (圖16)

治療方式(射頻電刺激)

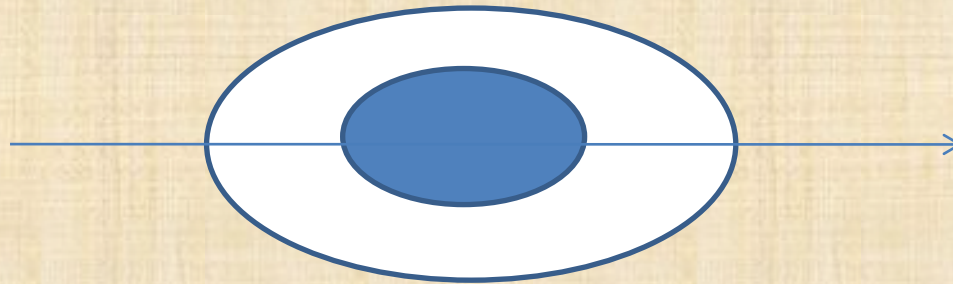
- 連續式射頻刺激(CRF)
- 脈衝式射頻刺激(PRF)

RF生熱原理

- 直流電



交流電



連續式射頻刺激CRF

- 將電燒針放置於患部附近
- 透過連續的高頻電刺激，持續產生高溫將神經組織燒死
- 神經組織死亡，疼痛消失

問題

- 新生的神經組織形成神經瘤，更容易受到壓迫傷害，疼痛疾病更嚴重
- 疼痛消失的同時，其他感覺也消失
- 電燒針價格昂貴

脈衝式射頻電刺激

- 脈衝時干擾神經，抑制疼痛
- 脈衝靜止時，降低溫度，可確保溫度低於42度C
- 動物實驗證實，PRF較CRF破壞更少組織

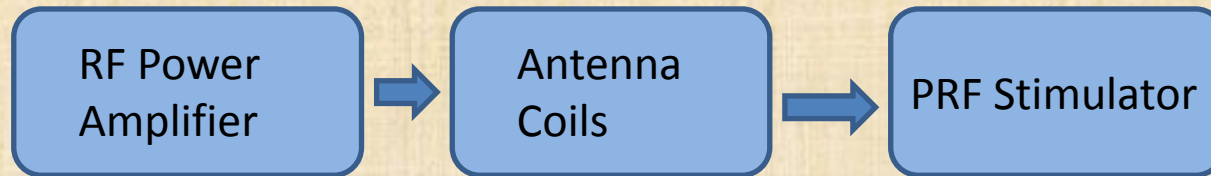
- PRF較CRF有更好的效果，但是其參數設定如何最佳化仍有待研究
- 極具發展潛力！

實驗架構

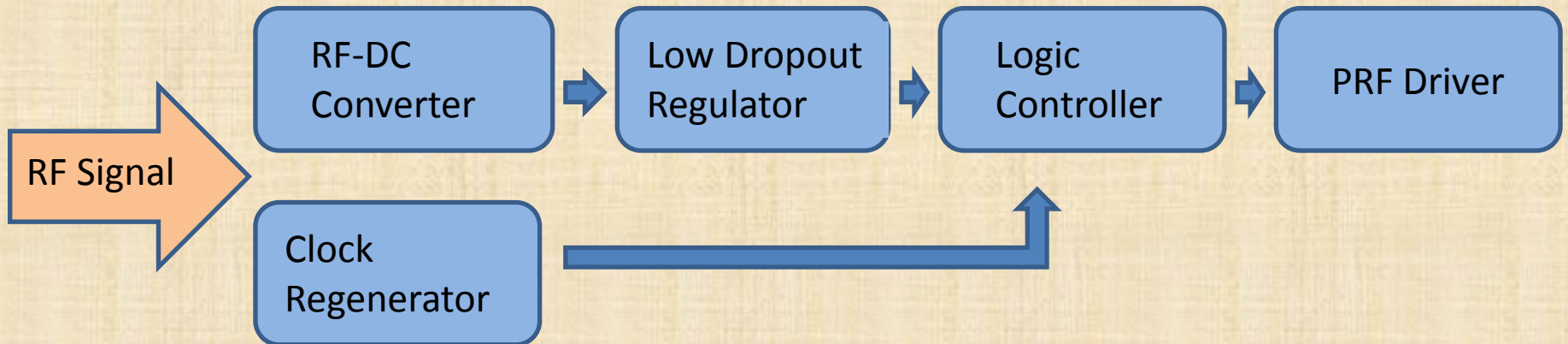
- 脈衝射頻電刺激系統架設
- 不同波形應用於相同參數的實驗設計
- 大白鼠電極與封裝設計
- 動物實驗及手術設計

脈衝射頻電刺激系統架設

- 單刺激晶片系統(有線)



- 植入式晶片系統(無線)



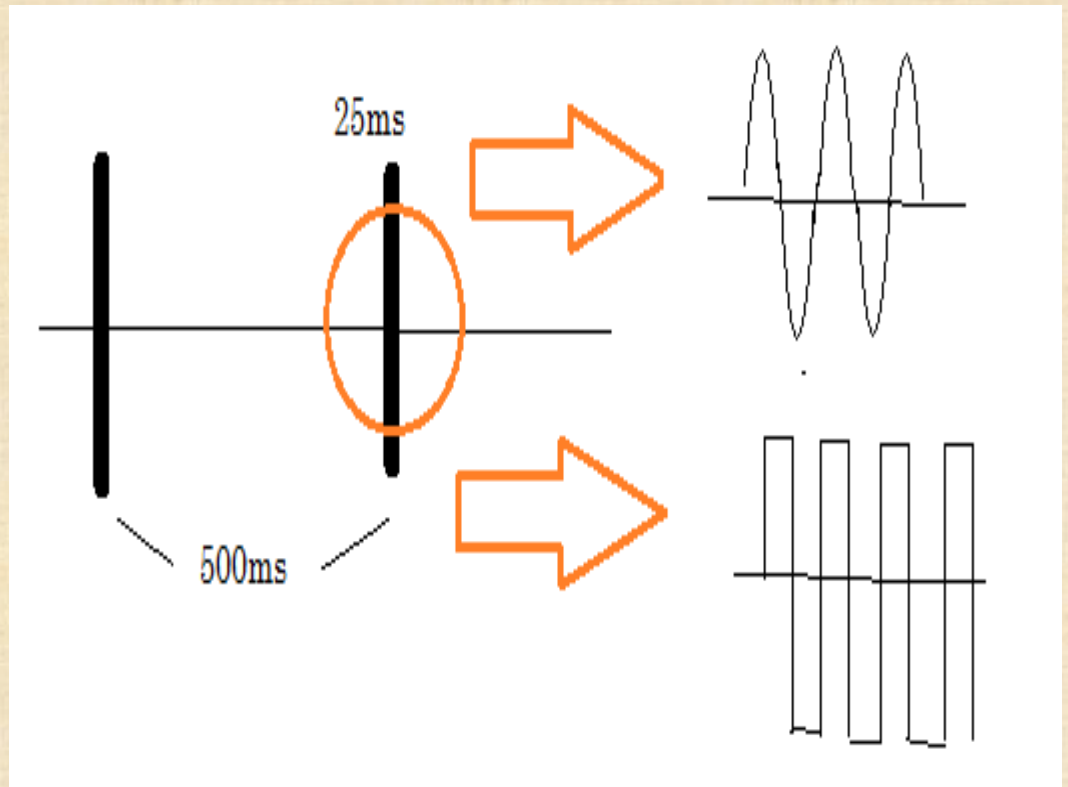
- 不同波形應用於相同參數的實驗設計

1. 控制組

2. $\pm 1.25\text{v}$ 弦波

3. $\pm 0.625\text{v}$ 弦波

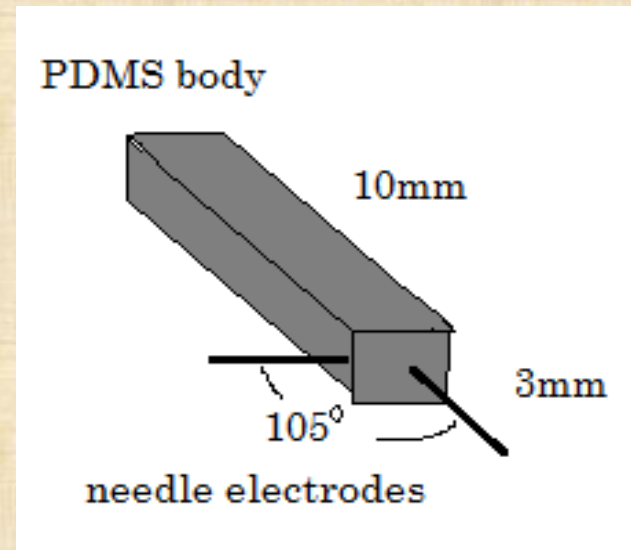
4. $\pm 0.625\text{v}$ 方波



- 大白鼠電極與封裝設計

1. 植入用電極 (聚甲基矽氧烷)

2. Parylene C 防水設計



- 動物實驗及手術設計
 1. 動物準備：嚴選大白鼠
 2. SNL疼痛模型建立：L5神經結紮
 3. 大白鼠行為觀察
 4. 行為分析理論 Dixon up-down approach
 5. Dorsal horn 切片染色分析p-p38, fos 含量

c-fos

- 細胞早期警示訊號
- 其轉譯出的fos蛋白為AP-1的成分之一
(AP-1可造成神經細胞改變來適合環境)
- c-fos基因及其蛋白會在大鼠脊髓受到傷害性刺激時大量增加，可作為疼痛評估指標。

PP38(磷酸化p38)

- 疼痛不僅侷限於神經元通路，還包括背根神經節中的衛星細胞、周邊神經的免疫系統及脊髓中的神經膠細胞如微小膠細胞、星狀細胞等。
- **We focus on** 微小膠細胞，其與神經元的交互反應會強化疼痛的演化及維持。
- **P38(一種酶)**被發現參與許多神經病變性疼痛的敏感化。當神經受傷，微小細胞中的p38被活化後並誘發一系列訊息傳遞，導致持續的疼痛過敏。

結果與討論

A. 大白鼠植入晶片的實驗

Advantages: 最高溫到 38.6°C ，不破壞組織。
泡水一天仍正常運作。

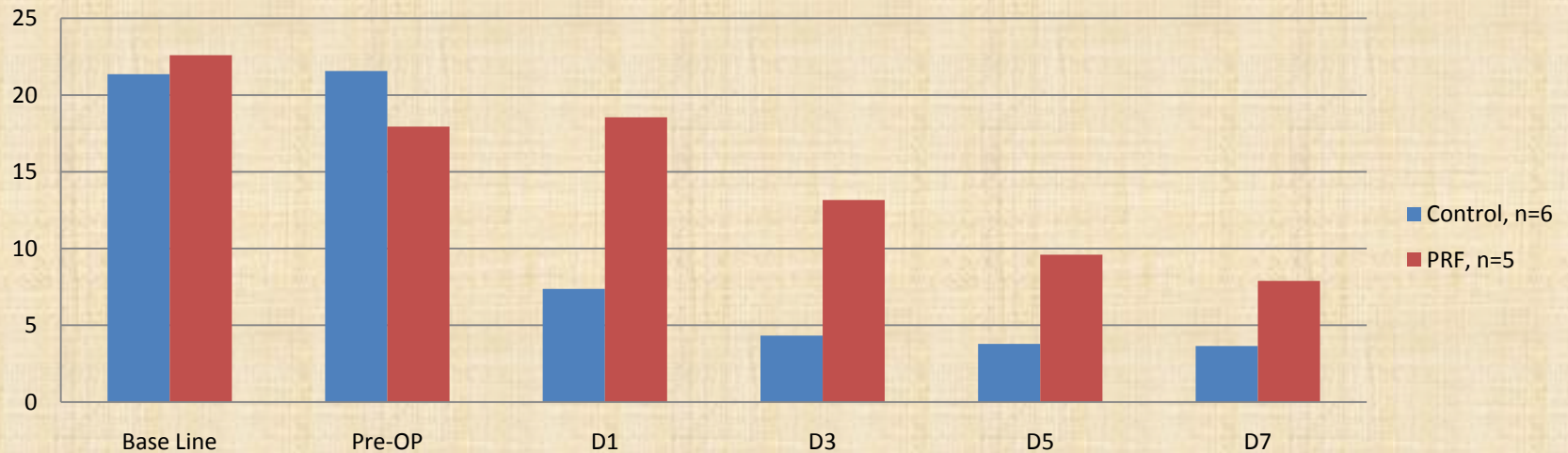
Problems: 電線被老鼠扯斷(不能由頸部拉出)。
電極不是埋入就能有效地刺激。

脈衝射頻電刺激的結果驗證

- 動物行為統計結果：

	Base Line	Pre-OP	D1	D3	D5	D7
Control	21.36	21.57	7.37	4.33	3.79	3.65
PRF	22.6	17.94	18.55	13.16	9.6	7.89

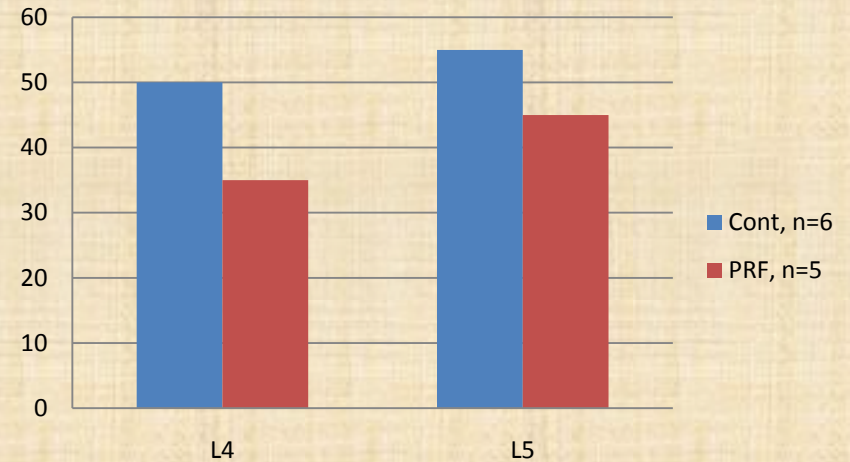
Mechanical Threshold after SNL



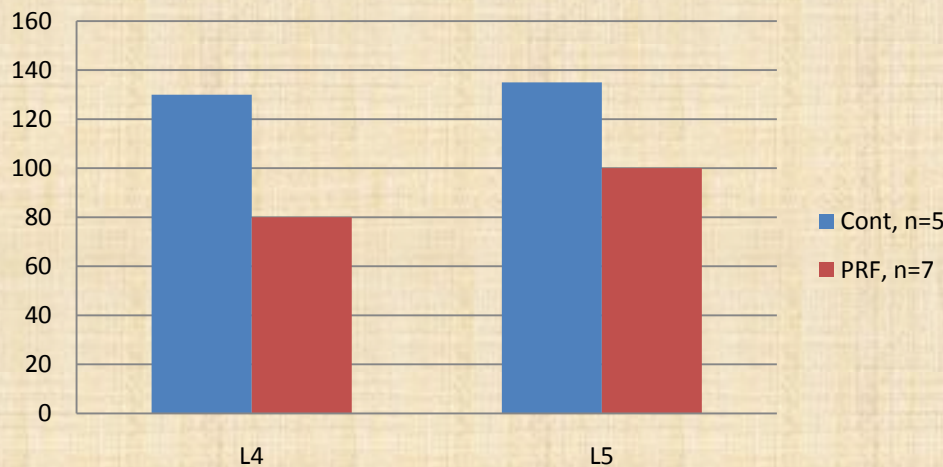
p-p38於dorsal horn染色量化結果

- PRF刺激後p-p38皆有變少，其中以D3最明顯。

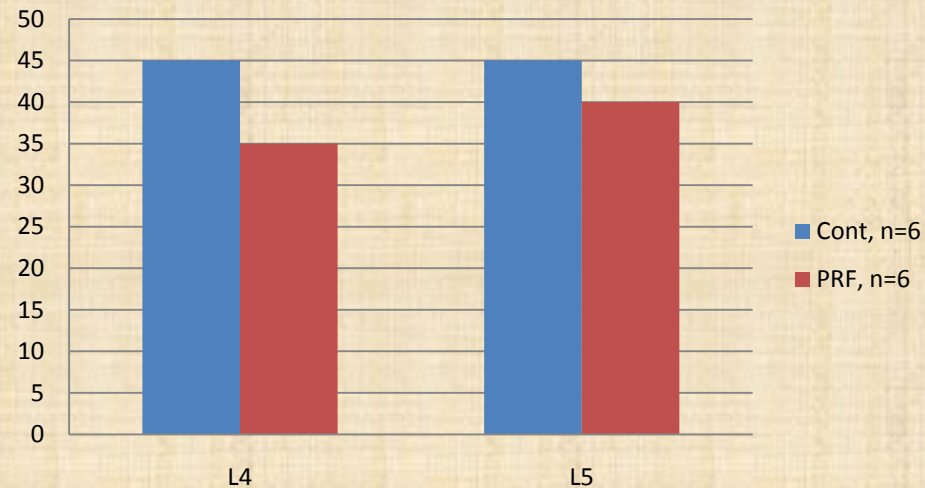
p-p38 in dorsal horn(D1)



p-p38 in dorsal horn(D3)



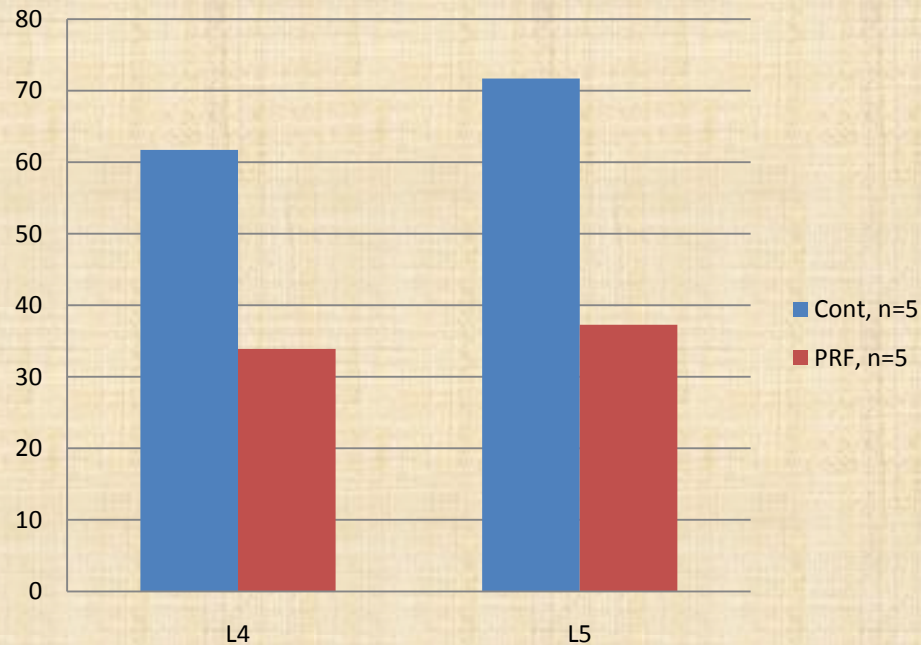
p-p38 in dorsal horn(D7)



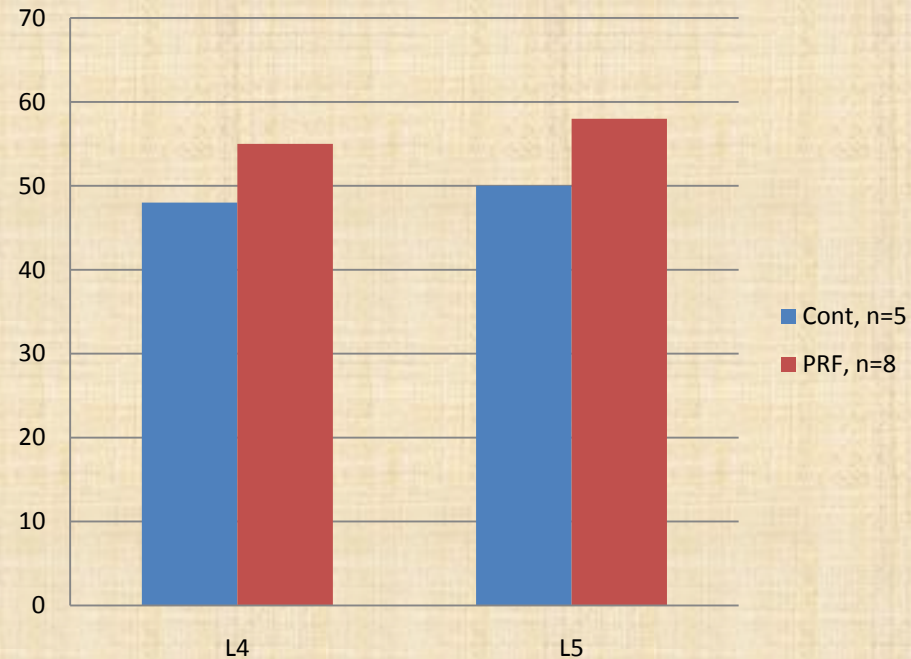
fos於dorsal horn染色量化結果

- 第一天有顯著差異，第三天以後誤差範圍掩蓋了差異。

fos in dorsal horn(D1)



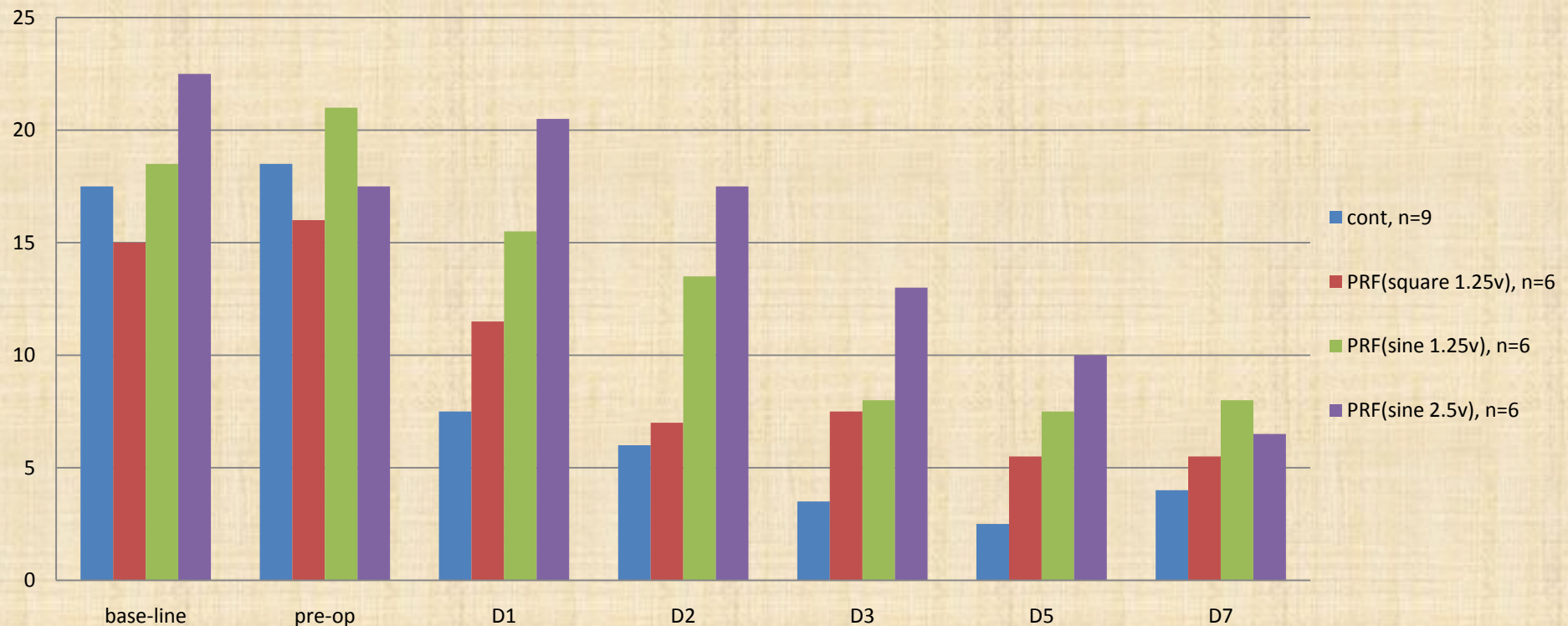
fos in dorsal horn(D3)



波形與振幅比較

- 相同電壓，弦波比方波有效。
- 振幅大的效果好。

Mechanical allodynia after spinal nerve ligation



結論

- 受到PRF後的老鼠能夠增加腳底刺激的耐受閾值,目前效果可延伸到五天,手術後耐受力差異最大可達3倍。
- 脈衝電壓範圍與波形皆會影響老鼠行為的耐受閾值，當脈衝電壓值越大，老鼠腳底能承受更大的外部刺激。另外，弦波效果好於方波。
- 使用PRF刺激可使c-fos與pp38反應量減少，表示對疼痛較不敏感。

未來展望

- 以弦波為主要脈衝波形進行未來研究。
- 延伸至大動物實驗、進行人體臨床實驗。
- 尋找其他方式增加驗證依據。
- 增進系統穩定性及微小化。
- 更深入探討及解析相關機制。
- 與醫療生技廠合作量產。

謝謝聆聽~請指教^^”