

帕金森氏症閉迴路深腦刺激器的進展與挑戰

Current Progress and Challenges in Developing Closed-loop Deep Brain Stimulator for Parkinson's Disease

林校群、吳怡慧、柯明道

Hsiao-Chun Lin, Yi-Hui Wu, Ming-Dou Ker

帕金森氏症是老年常見的神經退化性疾病，主要造成患者動作障礙，降低生活品質。左旋多巴是治療帕金森氏症的黃金標準用藥，但長期服用會出現難以忍受的副作用，此時可考慮外科治療，即植入深腦刺激器。傳統深腦刺激器為開放迴路設計，可能因過度刺激產生副作用。閉迴路刺激藉由偵測腦中與症狀相關的異常生物標誌，依需求進行電刺激，可改善傳統深腦刺激器的缺點，提升帕金森氏症更佳的神經調控效果。本文描述了閉迴路深腦刺激器目前的開發進展，以及所面臨的挑戰。

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease in the elderly, which mainly causes movement disorders and reduces the patient's quality of life. Levodopa is the gold-standard drug for the treatment of Parkinson's disease, but long-term use may cause unbearable side effects. Therefore, the surgical treatment, i.e. deep brain stimulation (DBS), can be considered. Conventional DBS is an open-loop design, which may cause side effects due to overstimulation. Closed-loop DBS can improve the disadvantages of conventional DBS by detecting abnormal biomarkers related to symptoms in the brain and performing electrical stimulation on demand. This article describes the current progress in developing closed-loop DBS and the challenges faced during the development.

一、前言

帕金森氏症 (Parkinson's disease) 是老年常見的慢性神經退化性疾病，主要影響了中樞神經的運動系統。帕金森氏症具有動作與非動作症狀，動作症狀包括了行動遲緩 (bradykinesia)、肢體僵硬 (rigidity)、靜止性顫抖 (resting tremor) 等；非動作症狀包括憂鬱、焦慮、慢性便秘、嗅覺異常及睡眠障礙等多種症狀⁽¹⁾。由於帕金森氏症是慢性發展的疾病，在罹病早期不容易診斷出來，必須經由專科醫師詳細問診，經神經學檢查排除其他疾病，並記錄服用藥物的反應來診斷。

帕金森氏症的病因仍待醫界深入探討，少數早發型 (約 40 至 60 歲) 的病人是由特殊基因造成的，多數病人 (> 90%) 的罹病年齡大於 60 歲，且目前不確定是否具有特殊基因，因此病因可能是年齡、基因及外在生活環境因子共同作用下的結果。儘管病因不明，在病人過世後的腦部病理切片中，可發現位於中腦黑質核 (substantia nigra) 負責製造多巴胺 (dopamine) 的神經元大量死亡，而這些多巴胺神經元和調節運動皮質 (motor cortex) 的指令有關，因此多巴胺神經元的退化導致了病人的動作障礙⁽¹⁾。罹患帕金森氏症的病人雖然無法治癒，但在藥物治療下可改善動作障礙的症狀，並提升病人的生活品質。目前治療帕金森氏症的第一線用藥為多巴胺的前驅物左旋多巴 (levodopa)，由於多巴胺無法通過血腦屏障 (blood brain barrier)，而左旋多巴可通過血腦屏障，因此服用左旋多巴可讓腦中殘餘的多巴胺神經元利用並轉換為多巴胺，補充不足的多巴胺以改善動作障礙。

帕金森氏症的病人在左旋多巴治療初期會感覺到動作障礙有明顯的改善，但服用左旋多巴數年後，病人容易遇到藥效波動的問題，而出現「開/關」現象 (on-off phenomenon)。「開」指的是服用左旋多巴後，當血中濃度上升到治療劑量時，病人的動作障礙很快得到改善；「關」則是當藥物血中濃度低於治療劑量時，病人很快回復到動作困難的階段。隨著「開/關」現象的頻繁出現，也代表了左旋多巴的治療窗口縮小，除了「關閉」時病人可能會動作困難外，服用左旋多巴後當病人的血中濃度達到高點附近時，不少病人會出現無法控制的非自主動作，稱為異動症 (dyskinesia)。藥效波動或異動症嚴重的病人，需考慮以外科手術的方式治療⁽²⁾。

二、傳統深腦刺激術

在深腦刺激術 (deep brain stimulation) 發展前，以外科方式治療帕金森氏症的作法以局部燒灼術為主，但燒灼後的腦組織無法復原，而且早期在定位燒灼的目標神經核區 (nucleus) 與燒灼範圍時較不精準，造成副作用的風險較大；拜神經外科手術導航系統 (surgical navigation system) 的發展所賜，現在進行深腦外科手術的準確度已有大幅提升。自從深腦刺激術發展後，由於植入到深腦的電極並不會造成大範圍且無法回復的損傷，現在治療帕金森氏症的外科手術即以深腦刺激術為主⁽²⁾。

深腦刺激器的硬體組件包括植入大腦深層的電極 (lead)，植入胸前鎖骨下方的刺激器 (implantable pulse generator，簡稱為 IPG；其內包含有電池與進行電刺激的相關電路)，及埋在皮下連接電極與刺激器的延長導線 (如圖 1 所示)⁽³⁾。深腦電極的外觀以臨床最常見的美敦力 (Medtronic) 型號 3389 為例，它的直徑為 1.27 mm，電極末端有四個由鉑鈦合金構成的環狀觸點 (contacts)，每個環狀觸點的長度為 1.5 mm，相鄰的間距為 0.5 mm，因此四個環狀觸點可涵蓋 7.5 mm 的範圍，習慣上由電極末端的觸點往上依序命名為 C0、C1、C2、C3。除了四個環狀觸點的設計外，也有不同製造商推出八個環狀觸點的電極，或是將環狀觸點等分為三個 120° 的方向性電極 (directional lead)。刺激器 (IPG) 的外觀以最新的美敦力型號 Percept PC 為例，它的寬為 5.5 cm，高為 6.8 cm，厚度為 1.1 cm，具有兩個電極導線插孔，因此可提供一對 3389 電極同時刺激左右腦。深腦刺激器的外殼材質由具生物相容性的鈦合金構成，內部佔空間最多的為醫療用鋰電池及一片具有刺激器電路的 PCB 板。

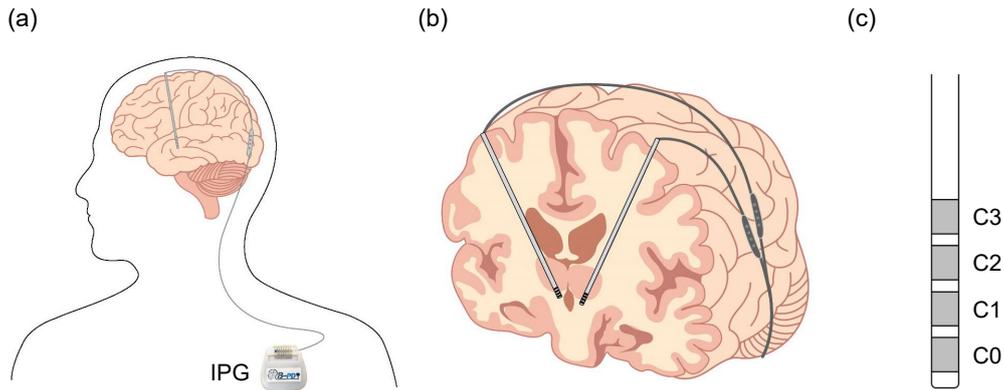


圖 1. 深腦刺激術示意圖。(a) 深腦刺激術的硬體組件包括植入深層腦部的電極、植入胸前的刺激器 (IPG)，以及連接二者的延長導線；(b) 深腦電極植入的標的主要為視丘下核；(c) 以深腦電極型號 3389 為例，其末端有四個環狀觸點，由最末端往上依序命名為 C0、C1、C2、C3。

深腦電極植入的主要標的為基底核 (basal ganglia) 迴路的視丘下核 (subthalamic nucleus, STN)，另一個可選的標的亦為基底核迴路的內側蒼白球 (internal globus pallidus, GPi)。過去的研究發現當黑質核多巴胺神經元退化後，基底核迴路缺少多巴胺調控，會使視丘下核和內側蒼白球的神經活動異常增加，影響動作指令的修飾與傳遞⁽²⁾。傳統的深腦刺激手術在病人植入整套刺激組件，約術後復原一個月後，醫師會開始測試最佳的電刺激參數。醫師透過程控儀 (clinician programmer) 可由體外遙控開啟刺激器的功能，選擇治療效果最佳的刺激觸點，並調整脈衝波刺激的頻率、脈衝波寬、刺激強度等。臨床上常用的刺激頻率為 130 Hz，波寬為 60 μ s，強度可選用電壓刺激 (V) 或電流刺激 (mA)，上限通常為不引發即時刺激副作用的強度 (約 3–5 mA)。設定好參數後刺激器即開始工作，提供不間斷的連續微量電刺激，直到電池用盡後再手術更換新的刺激器 (IPG)，這種傳統的 (conventional) 電刺激設定為開放迴路 (open loop) 設計。

三、閉迴路深腦刺激術

自從 1997 年美國 FDA 核准第一款深腦刺激器上市以來，迄今全球已累計超過 20 萬人植入深腦刺激器。雖然第一代的深腦刺激器有效地治療了晚期帕金森氏症病人的動作障礙，但亦產生了電刺激相關的副作用。常見的電刺激副作用包括病人的平衡感不佳，行走時容易步態不穩 (gait instability)，說話時容易構音異常 (dysarthria)，或是有情緒方面的問題⁽⁴⁾。合理的推測是傳統的深腦刺激術提供不間斷的電刺激，雖然抑制了視丘下核的異常神經活動，卻也干擾了正常的神經活動。如果能夠判斷正常與異常的神經活動，在異常神經活動時給予電刺激抑制，而在正常神經活動時減少或停止電刺激，這種依需求 (on-demand) 刺激的方式，又叫做閉迴路 (closed-loop) 設計。理論上閉迴路設計可提高電刺激的療效，減少過度刺激造成的副作用，還能夠省電，可增加刺激器的使用壽命⁽⁴⁾。

在進行深腦刺激手術的過程中，醫師透過金屬微電極或深腦電極，可以在病人的視丘下核記錄局部場電位 (local field potential)。局部場電位指的是電極附近神經突觸間電位 (synaptic potential) 的瞬時總和，可以反映一群神經元的同步活動狀態。在帕金森氏症病人視

丘下核的局部場電位紀錄中，若經頻譜分析後，可以發現其在 13–35 Hz 之間 (即 beta 頻帶) 具有明顯的能量峰值 (peak)，可簡稱為 beta 共振 (beta oscillations)，此 beta 共振是帕金森氏症獨特的局部場電位特徵 (如圖 2 所示)。當病人服用左旋多巴，其動作障礙症狀減輕的時候，此 beta 共振的峰值能量會明顯下降或消失，而隨著藥效減退此 beta 共振會重新出現；若以視丘下核深腦刺激術治療帕金森氏症的病人，當開啟電刺激後，病人視丘下核的 beta 共振會被抑制，而關閉電刺激後此 beta 共振又會出現。視丘下核局部場電位的 beta 共振能量和帕金森氏症的症狀 (特別是行動遲緩和肢體僵硬)，具有高度的相關性，因此可以作為閉迴路刺激所需的生物標誌 (biomarker)⁽⁴⁾。

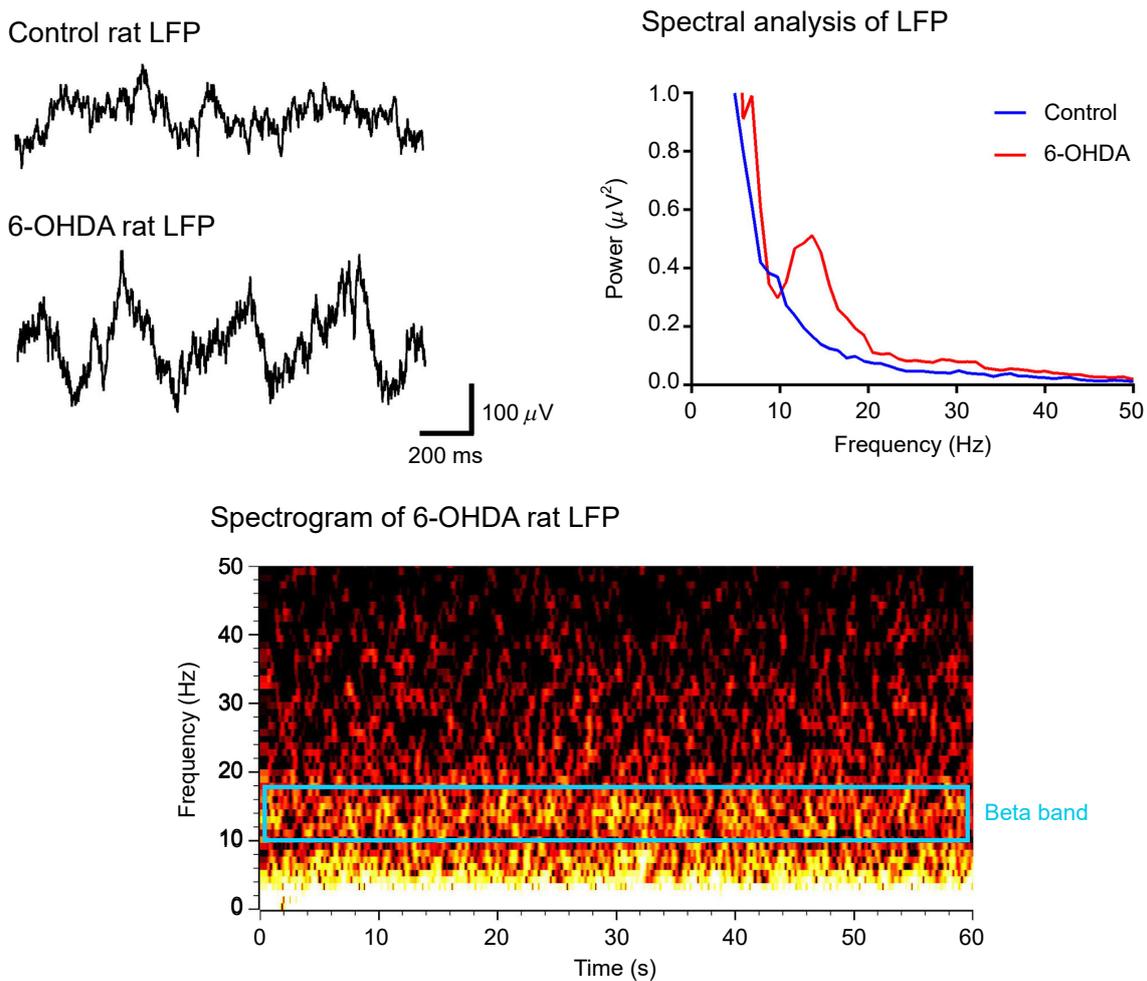


圖 2. 帕金森氏症大鼠模式視丘下核記錄到的局部場電位。帕金森氏症大鼠模式為在腦部內側前腦神經束微量注射 6-OHDA，可選擇性地破壞黑質核多巴胺神經元。大鼠在注射三週後可在視丘下核記錄到異常的局部場電位，經頻譜分析後可在 beta 頻帶中看到異常共振訊號。

英國牛津大學的 Peter Brown 教授最早以 beta 共振作為閉迴路深腦刺激術的生物標誌，他們利用市售離散元件自製了體外的閉迴路深腦刺激系統，測試的時間選在病人植入深腦電極後一週內，將頭骨外的電極導線與刺激系統連接，在病人清醒下進行傳統深腦刺激與閉迴路深腦刺激的測試⁽⁵⁾。在閉迴路深腦刺激的演算法方面，他們先選定一個刺激閾值

(threshold)，當 β 共振幅度高於閾值則啟動電刺激，而 β 共振幅度低於閾值則停止刺激，這個閉迴路演算法稱為開關控制演算法 (on-off control algorithm)；結果顯示出閉迴路深腦刺激對病人動作障礙的改善程度優於傳統深腦刺激，且總刺激時間大約為傳統深腦刺激的一半。義大利米蘭大學的 Alberto Priori 教授亦使用離散元件自製了體外的閉迴路深腦刺激系統，在病人進行臨床測試的流程和牛津大學團隊類似，只是他們的閉迴路演算法為追蹤 β 共振的能量變化以調整刺激輸出強度⁽⁶⁾。當 β 共振能量變高時，系統就增加電刺激強度，上限為不引發即時刺激副作用的強度；當 β 共振能量降低時，系統就減少電刺激強度，最低可為零。這個閉迴路演算法稱為比例控制演算法 (proportional control algorithm)，結果也顯示閉迴路深腦刺激對病人動作障礙的改善程度優於傳統深腦刺激。美國史丹佛大學的 Helen Bronte-Stewart 教授使用美敦力開發的臨床試驗用深腦刺激器 Activa PC+S (後續已通過 FDA 核准，更名為 Percept PC 上市)，並搭配無線訊號傳輸設備，在病人已植入全套深腦刺激器組件後，透過無線訊號傳輸將 β 共振能量訊號傳輸到體外的電腦進行演算法運算後，再將刺激控制指令無線傳輸回到刺激器進行刺激⁽⁷⁾。他們的閉迴路演算法亦為追蹤 β 共振的能量變化以調整刺激強度，但處理封包數據的速度比米蘭大學團隊更快；他們另設定了兩條閾值，當 β 共振能量高於上限閾值就增加刺激強度，當 β 共振能量低於下限閾值就減少刺激強度，若 β 共振能量處於兩條閾值中間就維持原本設定的刺激強度；這個閉迴路演算法稱為雙閾值控制演算法 (dual thresholds control algorithm)，其研究結果也呈現優於傳統深腦刺激。

由前面的介紹可知，閉迴路深腦刺激器和開放迴路深腦刺激器主要的差異在於，開放迴路深腦刺激器只具有電刺激模組 (stimulation module)，而閉迴路深腦刺激器至少還多了訊號感測模組 (sensing module) 和控制模組 (control module)⁽⁴⁾。在訊號感測模組方面，主要為能偵測局部場電位的晶片。局部場電位的振幅單位為微伏特等級 (μV)，在偵測視丘下核的局部場電位上多數是採用刺激觸點周圍的兩個觸點量測差動訊號 (differential signal)，這樣能減少共模雜訊 (common mode noise)，如以 C1 觸點進行刺激，C0-C2 觸點就用來感測局部場電位。在控制模組方面，主要為將量測到的局部場電位類比訊號，放大後轉為數位訊號，經數位訊號處理後，再依閉迴路刺激演算法結果來進行刺激。美敦力的 Percept PC 是目前植入式深腦刺激器中唯一獲得 FDA 核可具訊號感測模組的型號，它可感測 100 Hz 以下的局部場電位，感測訊號強度範圍為 0.5 至 400 μV ，取樣頻率為 250 Hz，頻譜分析以快速傅立葉轉換並搭配圖形化介面顯示⁽⁸⁾。至於具晶片化控制模組的深腦刺激器目前仍無相關產品，缺少控制模組晶片的深腦刺激器無法達成植入式閉迴路深腦刺激器的要求，不過此缺口在不久的將來應可克服。

四、開發閉迴路深腦刺激器的挑戰

1. 刺激時對偵測訊號的干擾

開發閉迴路深腦刺激器最大的挑戰，是如何處理電刺激時對訊號偵測模組產生的假影 (stimulation artifact)。臨床上應用在病人的電刺激是伏特 (V) 等級強度，而局部場電位的大小為微伏特 (μV) 等級，兩者訊號強度差別達到百萬倍 (10^6)，因此如何在進行電刺激時還能持續偵測局部場電位的變化是電路設計上的極大挑戰。刺激假影的來源可分為共模假影 (common-mode artifact voltage) 和差模假影 (differential-mode artifact voltage)。過去的研究曾提出幾種處理刺激假影的方式 (如圖 3 所示)⁽⁹⁾，簡述如下：

- ① 濾波法 (filtering)⁽¹⁰⁾：優點是可透過類比或數位濾波器將電刺激產生的假影濾除。缺點是若使用主動式濾波器在處理雜訊運算時需要很大的功耗，且難以即時處理假影；另外濾波器的處理頻帶要遠離訊號頻帶，不然會造成訊號失真 (distorsion)。
- ② 阻擋法 (blanking)⁽¹¹⁾：優點是在刺激開啟同時關閉訊號偵測，可得到無刺激雜訊的部分。缺點是每次關閉訊號後偵測再度開啟時，基線漂移 (baseline drift) 的回復時間較長，且訊號失真率較高。
- ③ 模板訓練回授消除法 (template removal)⁽¹²⁾：可再分為類比式和數位式的模板訓練回授消除法。類比式的方法可去除不太複雜的假影形式，但在消除差模假影時效果不佳。數位式的方法在處理差模假影上表現較好，但難以處理共模假影，且處理假影運算時需要很大的功耗，難以即時處理假影。
- ④ 選擇性取樣法 (selective sampling)⁽¹³⁾：優點是訊號偵測電路和刺激電路同步運作，可避開刺激假影出現時間，進而選擇性取樣偵測訊號。技術難點是需在整體電路系統設計時統籌共用的時脈操作以達同步功能，現有數位式的後送處理方式難以有效處理共模假影。

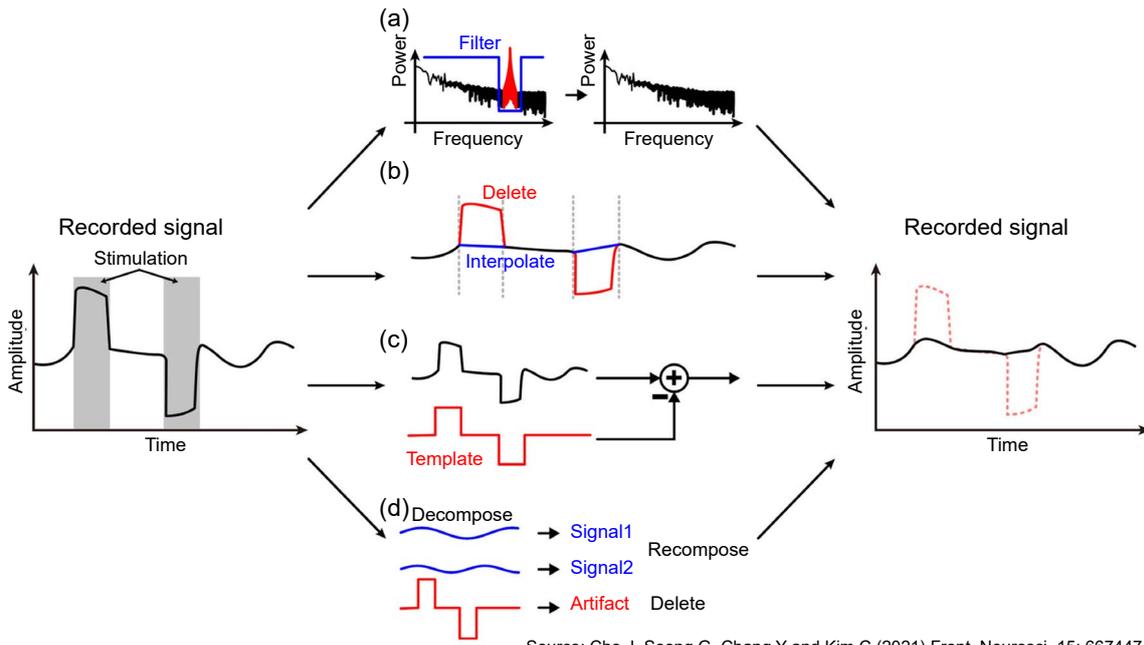
國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心 (Biomedical Electronics Translational Research Center, BETRC) 的團隊最近提出一種新的刺激假影處理方法，稱為同步訊號取樣保持之電刺激假影阻隔法 (synchronized sample-and-hold stimulation artifact blanking, SSAB)，此設計已以 TSMC 的半導體製程在晶片上實現，並在大型動物模式上驗證其有效性。此方法的優點是以類比前端方式設計，結合阻擋法與選擇性取樣法的方式，可在刺激時阻擋共模與差模假影，並能保持刺激前後訊號的一致性再進行取樣，失真率低。在應用上，刺激的脈衝寬度不能太長 (不超過 350 μs)，但臨床使用的參數很少超過 100 μs)，否則訊號失真率會增加⁽¹⁴⁾。

2. 植入式閉迴路深腦刺激器需要新增晶片模組

第一代的深腦刺激器只有控制刺激電流／電壓的電路部分，若要開發閉迴路刺激器，必須在 PCB 板上再增加至少訊號感測晶片及控制晶片。美敦力推出的 Percept PC 已具有訊號感測晶片，雖可透過無線訊號傳輸系統將局部場電位訊號傳輸到體外運算，再將運算後的控制指令無線回傳給刺激器執行閉迴路刺激，這種方式只能短暫進行人體試驗，因運作功耗過大，無法長時間維持閉迴路刺激。由於 Percept PC 內配置的醫療用鋰電池為一次性電池，若長時間使用局部場電位偵測功能會減損原有的刺激器用電壽命。目前製造商推出可充電式的深腦刺激器，也朝向縮小刺激器體積的方向前進。刺激器內的 PCB 板承載了原本刺激電路晶片，若要再加上訊號感測晶片與控制晶片，組裝所需之體積將更大，系統耗電量也更多，與縮小刺激器體積的趨勢相抵觸。基於刺激器小型化的趨勢，陽明交大 BETRC 研究中心的團隊設計了適用於帕金森氏症閉迴路深腦刺激的系統單晶片 (system on a chip)，此系統單晶片整合了局部場電位訊號偵測單元、類比數位訊號轉換單元、數位訊號處理單元、刺激器單元，及訊號傳輸與無線充電單元 (如圖 4 所示)。採用系統單晶片設計可減少晶片體積，降低耗電量同時提高運算速度，功能整合可提升系統功能。該團隊正朝向開發植入式設備前進。

3. 閉迴路深腦刺激的相關生物標誌種類研究

促成閉迴路深腦刺激發展的主要因素之一是發現帕金森氏症獨特的生物標誌，即視丘下核局部場電位的 beta 共振。目前已有研究報導 beta 共振和行動遲緩與肢體僵硬的帕金森症狀有高度相關，但靜止時顫抖的症狀與 beta 共振無關。由 beta 共振的發現也開啟了其他腦部疾病的腦波生物標誌相關研究，目前比較清楚的是更低頻 (4 – 12 Hz) 的共振可能與原發



Source: Cho J, Seong G, Chang Y and Kim C (2021) Front. Neurosci. 15: 667447.

圖 3. 數種處理刺激假影的示意簡圖。(a) 濾波法；(b) 阻擋法；(c) 模板訓練回授消除法；(D) 訊號成分分解法。[本圖引用自Cho J, Seong G, Chang Y, Kim C (2021) Front. Neurosci. 15: 667447；依 CC BY 授權使用]

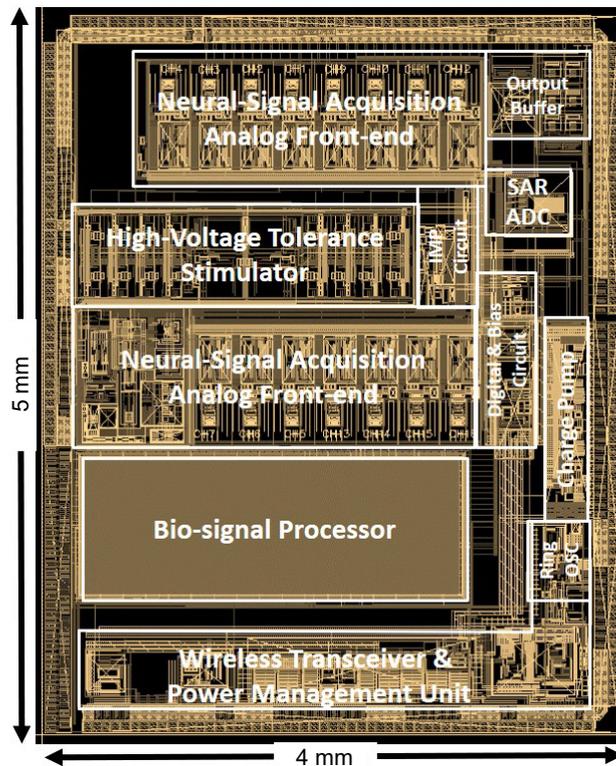


圖 4. 帕金森氏症閉迴路深腦刺激系統單晶片照片。此系統單晶片包括類比訊號感測單元、數位信號處理與控制單元、刺激電路單元，以及無線訊號與電能傳輸單元。此系統單晶片的面積為 4 mm × 5 mm，使用 TSMC 0.18 μm 半導體製程技術製造。

性顫抖症 (essential tremor)、肌張力不全 (dystonia) 及妥瑞氏症 (Tourette's syndrome) 有關，而在運動皮質的 γ 共振和異動症有關⁽⁴⁾。未來這些新發現的生物標誌將可作為不同適應症的閉迴路刺激訊號來源。另外先前在研究以 β 共振作為帕金森氏症閉迴路深腦刺激的臨床試驗中，病人處在未服用左旋多巴，即症狀較明顯的時間接受試驗，但實際上 β 共振會受到左旋多巴藥物濃度、病人日常活動及日夜週期等，時間上會出現動態變化，目前在測試閉迴路深腦刺激時尚未加入 β 共振波動的因素，這也是未來進行臨床試驗需考量的方向。

4. 閉迴路深腦刺激的演算法需要大規模臨床試驗比較

過去在進行閉迴路深腦刺激的概念驗證 (proof-of-concept) 臨床試驗中，不同研究團隊分別提出了開關控制、比例控制及雙閾值控制演算法，在小規模的受試者中確認了可行性，然而至今仍無較大規模的臨床試驗 (美敦力預計進行雙閾值控制演算法的大規模臨床試驗，但尚未開展。相關訊息請參考 ClinicalTrials ID: NCT04547712)。另一個待回答的問題是，比較這三種演算法的能效性試驗亦缺少研究，是否具有一種較理想的演算法，或是要依病人日常生活不同面向選擇不同的演算法刺激，仍需進一步研究。鑒於不同的控制策略對病人的治療效果可能不同，閉迴路深腦刺激的設定若能具備跨越演算法的能力 (如開關控制、比例控制或雙閾值控制)，將能提供病人最佳的治療選擇。

5. 建立大型動物模式進行臨床前試驗

當開發出閉迴路深腦刺激的系統單晶片甚至是完整的植入式刺激器 (IPG)，在申請臨床試驗前，都需要在動物模式上驗證其安全性與能效性。一般神經生物實驗常用的大小鼠，雖然具有可注射神經毒性藥物破壞黑質核多巴胺神經元的疾病動物模式，也可藉此測試訊號感測與深腦電刺激的功能，但由於大小鼠體型小，臨床使用的深腦電極無法應用在其上，需有大型動物模式進行臨床前試驗，作為將植入式醫療電子設備轉譯到臨床應用的平台。使用非人靈長類作為開發深腦刺激器的轉譯平台雖然很理想，但我國在使用非人靈長類進行動物實驗仍有許多困難之處。陽明交大 BETRC 中心的研究團隊以較容易取得的小型豬建立了帕金森氏症大型動物模式 (如圖 5 所示)，透過多次注射神經毒性藥物 (MPTP) 後破壞了黑質核的多巴胺神經元，此小型豬發展出行動遲緩、肢體僵硬與步態不穩的特徵。在植入電極手術中及術後持續記錄帕金森氏症小型豬視丘下核的局部場電位，亦可記錄到明顯的 β 共振⁽¹⁵⁾。此大型動物模式將持續提供驗證閉迴路深腦刺激系統單晶片的功能及未來植入式閉迴路深腦刺激器的臨床前試驗。

五、結論

帕金森氏症是老年常見的神經退化性疾病，隨著全球老化人口與日俱增，受影響的病人也將持續增加。雖然帕金森氏症無法治癒，但在藥物與深腦刺激術的治療下，病人仍可維持良好的生活品質。閉迴路深腦刺激術是正在發展的新技術，透過對病人腦中異常生物標誌訊號的偵測以及利用系統單晶片設計的方式開發新型刺激器，可實現更好的治療設備與增進療效。我國的半導體產業，特別是晶片設計與製造技術在全球排行領先，若有更多研究團隊與公司積極投入醫療電子高階醫材與設備的研發，將可為臺灣的產業發展引領到一個創新未來的新藍海。

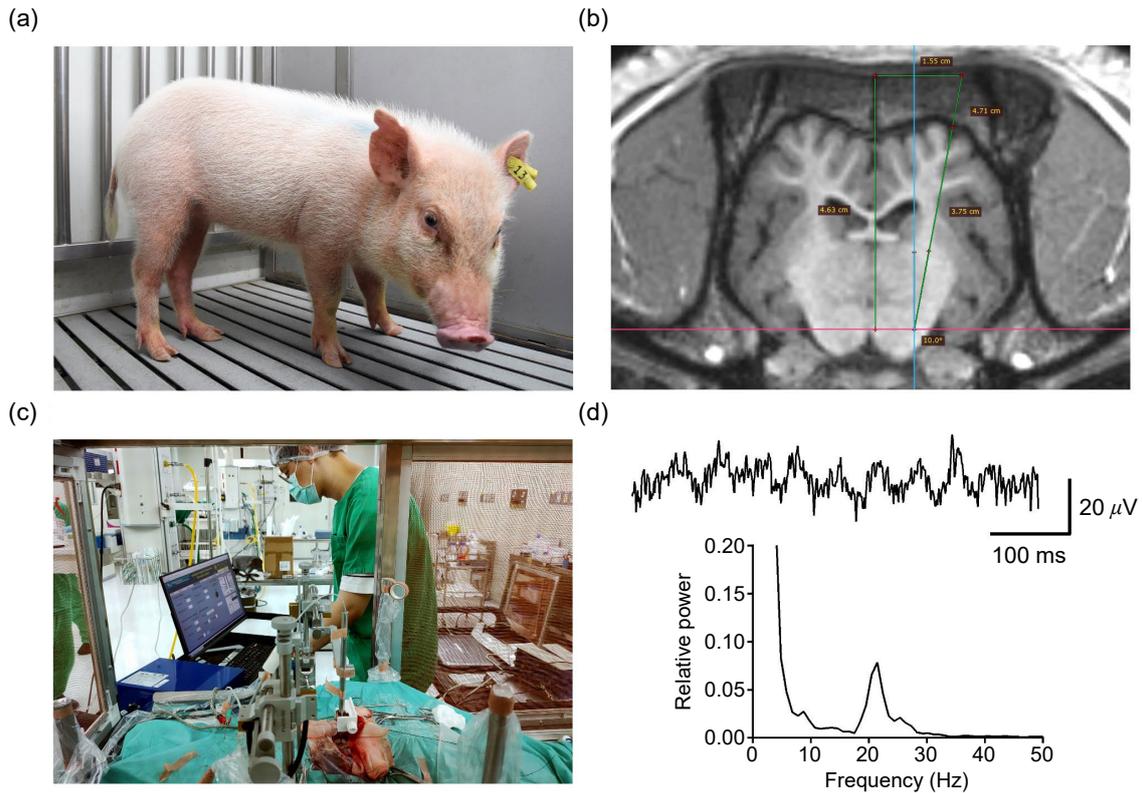


圖 5. 建立帕金森氏症小型豬模式進行臨床前試驗。(a) 迷你豬動物模式採用李宋小型豬，經連續 MPTP 注射可造成黑質核多巴胺神經元退化；(b) 植入深腦電極前以 MRI 影像進行手術規劃；(c) 手術中以系統單晶片體外機進行訊號量測；(d) 在帕金森氏症迷你豬的視丘下核可記錄到明顯的 beta 共振。

誌謝

本研究內容獲國科會 (科技部) 腦科學專案研究計畫 (NSTC 112-2321-B-A49-011 暨 MOST 110-2321-B-009-004) 的支持，特此感謝。

參考文獻

1. B. R. Bloem et al., *Lancet*, **397**, 2284 (2021).
2. M. Hariz and P. Blomstedt, *J. Intern. Med.*, **292**, 764 (2022).
3. C. Sarica et al., *Front. Hum. Neurosci.*, **15**, 708481, (2021)
4. S. Wang et al., *J. Parkinsons Dis.*, **13**, 453 (2023).
5. S. Little et al., *Ann. Neurol.*, **74**, 449 (2013).
6. M. Rosa et al., *Mov. Disord.*, **30**, 1003 (2015).
7. A. Velisar et al., *Brain Stimul.*, **12**, 868 (2019).
8. J. Jimenez-Shahed, *Expert Rev. Med. Devices*, **18**, 319 (2021).
9. J. Cho et al., *Front. Neurosci.*, **15**, 667447 (2021).
10. L. Rossi et al., *J. Neural Eng.*, **4**, 96 (2007).
11. C. Y. Wu et al., *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, **12**, 543 (2018).
12. Y. Wang et al., *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, **15**, 802 (2021).
13. J. Debarros et al., *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2020**, 3367 (2020).
14. W. Huang et al., *IEEE Trans. Circuits Syst. I Reg. Papers*, **70**, 2257 (2023).
15. H. C. Lin et al., *Brain Res.*, **1798**, 148165 (2023).

作者簡介

林校群先生為國立臺灣大學動物學研究所博士，現為國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心專案助理研究員。

Hsiao-Chun Lin received his Ph.D. in the Institute of Zoology from National Taiwan University. He is currently a Project-based Assistant Investigator in the Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University.

吳怡慧女士為國立臺灣大學電機工程研究所博士，現為國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心博士後研究員。

Yi-Hui Wu received her Ph.D. in the Institute of Electronics Engineering from National Taiwan University. She is currently a Postdoctoral Researcher in the Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University.

柯明道先生為國立交通大學電子研究所博士，現為國立陽明交通大學電子研究所講座教授，暨生醫電子轉譯研究中心主任，並為 IEEE Fellow。

Ming-Dou Ker received his Ph.D. in the Institute of Electronics from National Chiao Tung University. He is currently a Chair Professor in the Institute of Electronics, and the Director of Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University. He has been a Fellow of the IEEE, since 2008.