

淺談腦庫—約翰霍普金斯大學腦庫進修經驗分享

臺大醫學院附設醫院病理部 張克平醫師

我在 2021 年底開始在美國約翰霍普金斯大學的腦資源中心 (Johns Hopkins University Brain Resource Center) 進修。腦資源中心就是俗稱的腦庫 (brain bank)，是專門收集人腦進行醫學研究的中心。台大醫學院在副院長謝松蒼教授的規劃之下，即將成立台灣第一個腦庫，因此我來到美國學習腦庫的運作及相關的神經病理。



圖一：約翰霍普金斯大學腦庫所在的約翰霍普金斯大學醫學院區。

人腦是人體中最複雜的器官，也是最難取得進行研究的器官。人體其他的器官可以由開刀取下的組織來進行研究，但是人腦除了腦腫瘤能經由開刀取得以外，其他大多數疾病，包括神經退化性疾病、神經發育疾病、精神疾病，或是正常的神經組織研究，都需要透過死後解剖才有可能取得，因此腦庫對於神經科學及疾病的研究非常的重要。腦庫在歐美國家已經有很長的歷史，在 1950 年代，英國的神經病理學家 John Arthur Nicholas Corsellis 就開始收集神經和精神疾病及正常人的腦，利用福馬林固定儲

存後提供給神經科學家進行研究，總共收集了八千個左右的人腦。美國最早的腦庫是在 1960 年代由神經學家 Wallace Tourtellotte 在加州成立，Wallace Tourtellotte 的腦庫招募有意願捐腦的參與者，進行追蹤健康狀況以收集病歷資料，在參與者過世時立即進行解剖取腦，把部分的腦組織冷凍以利進行生化研究，並把腦組織的病理變化和生前的神經學檢查進行對照後確定病理診斷。這樣的運作模式已經是現代腦庫的雛形。在 1970 年代，歐洲、美國及澳洲成立了多個腦庫。由於不同的腦庫有不同的運作方式，診斷和資料的收集也會有不同，造成腦庫之間不容易合作，因此到了 21 世紀，歐美國家的腦庫漸漸成立聯盟，用相同的作業方法收集組織和資料，利於資源的共享。例如歐洲的 BrainNet Europe 包含了歐洲許多國家共 19 個腦庫，英國的十個腦庫成立了 UK Brain Bank Network，及澳洲的五個腦庫組成了 Australian Brain Bank Network。美國的腦庫有兩個聯盟，有國家老化研究所(National Institute on Aging)資助的三十三個阿茲海默症研究中心(Alzheimer's Disease Research Centers)，及美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)成立的 NeuroBioBank 六個腦庫。

腦庫的運作有相當多的面向，包含捐贈者生前的追蹤及資料收集、捐贈者瀕死及過世時的聯絡、安排遺體運送、解剖團隊解剖取腦、取腦後的腦組織處理和儲存、神經病理診斷，以及提供及使用腦組織進行研究等等。神經病理醫師在其中扮演了重要的角色，腦組織的處理、診斷，以及選取適當的研究組織，都必須要有相當的神經病理訓練才有辦法執行。我進修的約翰霍普金斯大學的腦資源中心是設立在約翰霍普金斯大學的神經病理部門裡面。腦庫和阿茲海默症研究中心、帕金森氏症研究中心、額顳葉失智症研究中心、運動神經元研究中心等各個研究中心合作進行各種研究，收集很多不同種類疾病的腦組織。目前總共收集了 4000 個左右個案的腦組織。約翰霍普金斯大學腦庫的研究中最知名的是巴爾的摩老化縱貫性研究(Baltimore Longitudinal Study of Aging, BLSA)。這個研究是美國最早開始的大型縱貫性研究，從 1958 年開始由美國國家衛生研究院的研究員們發起的老化研究，研究員們自願成為第一批受試者。所有的參與者在加入時都必須是正常沒有疾病的狀態，加入研究後會依不同年紀每一到四年需要住院三天進行一次全身性的檢查，一直追蹤到過世後進行解剖。到目前已經有超過三千名參與者及三百多位接受死後解剖的參與者，收集了非常龐大的資料庫提供給研究者使用。除此之外，還有其他很多世代研究也在這裡進行，因此腦庫除了有大量腦組織以外，大部分腦組織都有相對應的生前追蹤資料可以進行比對和研究。

腦庫除了本身是個研究中心，更重要的是能提供腦組織給其他實驗室進行研究。在台灣規劃腦庫的過程中，有些人認為應該把腦庫視為一種人

體生物資料庫，因為腦庫和生物資料庫一樣是在收集人體組織及提供人體組織給研究者。然而腦庫的收集和提供組織遠比一般的人體生物資料庫複雜地多。收集腦組織除了需要經過解剖取腦以外，收集到的腦還需經神經病理醫師切片及採樣特定腦區進行病理檢查，確定病理診斷後，腦組織才能拿來做研究。可能有人會問為什麼不能用臨床診斷來進行研究？根據我將約翰霍普金斯大學腦庫近五年的案例統計的結果，有 14% 個案的主要病理診斷和臨床診斷是完全不同類別的診斷。另外有 17% 個案是同時多種重要病理變化，但是生前臨床診斷只有其中之一。再加上 9% 左右的個案則為目前只能透過病理診斷而較難經由臨床診斷的疾病。總共大約四成個案的病理診斷和臨床診斷不同，所以腦庫需要先有病理診斷才能提供給研究者正確的腦組織進行研究。另外，腦庫也會定期開臨床病理討論會，會議中病理醫師和臨床醫師一起討論病人的臨床表現和病理變化，透過對照臨床表現和病理的發現，增進對於各種神經疾病的了解。也因此腦庫不止是對於神經科學的研究有益，對於臨床病人照顧和醫學教育也很重要。

除了收集腦組織和診斷以外，腦庫在提供腦組織給研究者的過程也和一般的人體生物資料庫很不一樣。我在腦庫進修的這段時間，常需要和申請腦組織進行研究的實驗室開會討論研究的內容。腦庫必須要了解研究者研究的目的，才有辦法選擇合適的個案和合適的腦區提供給研究者。我時常還必須把相關診斷的個案玻片調出來檢查，確認這些個案是否符合研究者的需求。另一方面，做研究時除了需要疾病的組織，也需要有對照組，但腦組織的對照組選擇並不容易。嚴格來說，每個腦庫個案都會有一些神經病變。老年個案大都有不等程度的神經退化現象，而沒有任何神經疾病的年輕人，在過世前也會有不同疾病和瀕死狀況可能會影響到神經組織，很難有真正的“正常腦”來當對照組，所以我們會依據腦庫的腦組織種類和所需要研究的內容，與研究者討論要如何選擇適當的對照組。因此我們在腦庫提供腦組織的過程，並不像是一般人體生物資料庫一樣分送檢體而已，而是會加入每個實驗室的團隊，一起討論研究內容後，提供人腦組織及相關神經病理知識和技術的支援，並一起討論及檢討研究的結果。

人腦的收集相當不容易，要收集到良好品質的腦組織更加不容易。腦組織在捐贈者過世後會開始降解，如何縮短每個捐贈個案死亡到取腦的間隔時間(post-mortem interval)是腦庫運作的重要課題。腦庫要在捐贈者過世後幾個小時內完成取腦才能保留最好的腦組織品質，每個捐贈者過世後都是分秒必爭，因此腦庫 24 小時都有人待命。當腦庫接到捐贈者家屬、醫院或照護機構來電通知有捐腦個案過世，需要立即安排運送、通知解剖團隊及腦庫的神經病理醫師準備。因為美國幅員廣大，捐贈者就算是在同一個州內，運送到醫院也需要好幾個小時。如果捐贈者在比較遠的地區過

世，就需要緊急聯絡當地的醫院幫忙進行解剖。整個流程如果非常順利可以在幾個小時內完成取腦，但是仍然有時會沒辦法在很短時間完成。在約翰霍普金斯大學腦庫比較常見的情況是運送的流程延誤，偶爾是解剖團隊沒有人力處理臨時多出來的解剖個案，而有時候也會遇到難以預料的情況造成延誤。有一次因為運送大體者沒有留下任何可以辨識大體身份的資訊，造成解剖團隊無法確認大體身份，我們立即和捐贈者家屬聯絡，請家屬傳送有照片的證件影本給我們進行遺體辨識，這樣聯絡和等待的過程就延誤了兩個多小時。另外有一次因為醫院的冰櫃滿了無法容納新的大體，等了一天有冰櫃空出來，我們才能安排遺體運送過來。從這些經驗得知，要順利在幾小時內完全解剖取腦，必須要各個環節銜接的完美無瑕，其實並不是一件容易的事情。未來台灣腦庫成立以後，因為台灣面積不大，運送時間不會像美國一樣長，但是台灣的平均氣溫比美國高很多，會加速組織降解，需要在更短的時間內完成解剖取腦才能取得良好的腦組織，將來會是腦庫運作上的一大挑戰。



圖二：約翰霍普金斯大學腦庫儲存了大量的腦組織，有二十台-80度冰箱儲存冷凍腦組織（左圖）及三個儲藏室儲存福馬林固定的腦組織（右圖）。

歐美國家的腦庫多是由研究機構和政府推動成立，台灣的腦庫議題和歐美國家不同，在許多病友的呼籲和病友團體二十多年的推動下，直至近年這個議題才漸漸受人重視，台灣腦庫的成立終於露出一束曙光。幾年前在台大醫學院副院長謝松蒼教授的帶領下成立了台灣腦庫工作小組，集合各方專家一起解決在台灣設立腦庫的種種障礙。我們在衛福部和國衛院的支持下，已經在台大醫學院規劃建置了台灣的第一個腦庫，目前正在等待

衛福部的核准。但是除了硬體的建置以外，還需要有完整及專業的腦庫團隊成員才能順利完成腦庫的工作，這也是未來需要繼續努力的項目。期待在不久的將來，腦庫也能在台灣幫助神經科學研究發展及造福病人。