

出國報告(出國類別：考察)

第 50 屆國際神經精神藥理年會

服務機關：三軍總醫院

姓名職稱：葉啓斌、精神醫學部主治軍醫

派赴國家：德國慕尼黑

報告日期：97 年 8 月 28 日

出國時間：97 年 7 月 10 日至 7 月 19 日

摘要

在大會的安排下，參觀完醫院後，幾天的演講都是以最新的腦部造影檢查作為探討精神疾病的病因、以及治療藥物的機轉探討，我則選擇了**衝動行為、強迫行為**等作為研究主題的演講，也了解到病灶如前額葉可能是牽涉的腦部區域。另外我以**過動症**做另一個**主軸**：了解到可能多巴胺的機制與過動症有密切相關，到了成人可能衍生出許多如使用毒品等問題，均與腦部的種種多巴胺變化有關聯。在我發表有關注意力欠缺過動症青少年的影像學研究初報的壁報當天，許多醫師均給予相當有幫助的意見，綜言之：希望藉此行的豐富成果提升對於病患服務，及研究的層次。**對於個人而言**：了解到未來我研究的方向可以結合**影像學與臨床精神醫學**來了解腦部的訊息，**對於單位而言**，現在許多軍人常有**衝動、容易不耐煩、注意力不能持久**的情形，若未來能應用此行所了解到的造影技術，加以預測療效或是應用於**選兵醫學**上，將可能是一大福音。

目次

摘要.....	(2)
目次.....	(3)
本文.....	(4)
目的.....	(4)
過程.....	(5)
心得.....	(10)
建議事項.....	(11)

本文

核准出國文號：國人管理字第 00970007339 號

(國醫保健字 0970003896 號)

出國日期：97 年 7 月 10 日至 7 月 19 日

會議地點：德國慕尼黑

會議名稱：第 50 屆國際神經精神藥理年會

目的：

本次會議（第 50 屆國際神經精神藥理年會）由會議主席Torgny Svensson 及當地組織委員會主席Hans-Jürgen Möller共同邀請，於 2008 年 8 月 12 日起至 8 月 19 日止在德國 慕尼黑 國際會議中心西廂舉行。慕尼黑與神經精神學有 100 年關係，最具代表性學者如Emil Keaepelin 及Alois Alzheimer奉獻了他們最精華時間在慕尼黑 Emil Keaepelin醫院，並結合當時有名之 Ludwig-Maximinians- 大學，Max-Planck-精神學院及技術大學， Max-Planck-精神生物學以及之後成立的知名精神科學機構，就從科學的觀點而言，慕尼黑舉辦這第 50 屆國際神經精神藥理年會有其特殊意義。此外，慕尼黑亦有很多與精神醫學有關的藝術和文化，包括新舊Pinakothek。此次會議共五天，內容包括研討會、海報展示、繼續教授及與專門會談等，涵蓋基礎至臨床中樞神經治療新知與回顧。前往德國參加此會議，可以**瞭解神經精神疾病的最新知識**，例如衝動行為及**注意力無法集中**等病症是否可以由**影像學**檢查所偵測，未來得以**應用於選兵**或是了解治療成人過動症的療效預測。同時瞭解前輩醫師的奮鬥歷程，此激勵自己，並藉此會議我也發表有關**注意力欠缺過動症青少年的影像學研究初報**的壁報當天，增進國際間交流，及國內專家們的意見交換。綜言之：希望藉此行的豐富成果提升對於病患服務，及研究的層次。

過程：

在會前一天，大會的安排下，大家抱著朝聖的心情前往**阿茲海默醫師最初發現老人失智症，及其腦部切片工作的實驗室及診療室**，首先映入眼簾的是二樓的國王路德維西二世的相片及報紙上大家都對於他的離奇死亡的紀錄及報導，這時大家對於這謎團，才有了一點解答(與精神病有關?)。看著一片片腦切片，病患被綑綁於澡盆治療的繪圖，完整的病歷紀錄，鏡頭轉到阿茲海默醫師那張紅色的的座椅，彷彿回到當初透過縝密的顯微鏡下觀察，及臨床表現的細細分類，不同於國王對於童話般的執著，醫師為病患解開病魔的纏繞而辛苦工作，終為後世所景仰。看著牆上掛著許多醫院精神科用藥的歷史及病歷報告，好奇科學上的成就為何總是意外發現的比重佔的多，但若沒有運氣之前，我想努力仍是最重要的條件。

第一天的會議行程，我聽的是有關於衝動的影像學研究，從定義上來說，衝動是具有破壞性的，利用神經心理測驗 stop signal reaction time 可以來測驗病人衝動控制的能力，過去影像學研究發現衝動控制與大腦 orbitofrontal lobe 有關，而在過動症患者來說，若把原有的藥物理利它能(methylphenidate)停掉以後，會發現過動症患者的衝動控制會變差，同時新一代的藥物對於正在從事衝動控制的病患的 right inferior frontal lobe 的活性有增加的功能，再要務的治療上，過去許多研究顯示在治療強迫症時，偏重血清素回收抑制機轉的抗鬱劑優於正腎上腺素機轉的抗鬱劑，而若抗鬱劑治療無效時，可以加上第二代抗精神病藥物來加以治療，約有百分之六十的反應率，比抗鬱劑加上安慰劑者的百分之三十的反應率有效($p=0.003$)。在強迫症的動物模式研究中發現多巴胺也扮演重要腳色，以基因轉植技術在杏仁核、及皮質區過度表現第一型多巴胺接受體則引發強迫行為，使用第一型多巴胺接受體拮抗劑則得以減低強迫行為；第二型多巴胺接受體致效劑 quinpirole 則引發強迫行為，長期使用第二型多巴胺接受體致效劑 quinpirole 則使得殼核(Nucleus Accumbans)的第二型多巴胺自動接受體(autoreceptor)產生去敏感化，而新的神經心理測驗 CANTAB 在新進的研究上，也用來測量認知功能的彈性度。

在接下來幾天，我則選擇在**過動症的影像學研究最新發現**：學者 Volkow ND 過去

來過台灣，也曾應邀到三總，此次也發表有關過動症患者有關尾核的影像學研究，在文獻的回顧中，過去曾有學者研究關於多巴胺轉運器的研究；過動症患者腦中會增加多巴胺轉運器密度，也有些學者研究結果認為與一般控制組沒有差異，有有些學者認為會比一般人低，所以尚無結論，此次 Volkow 的最新研究乃收集了 20 位成人過動症患者，控制組為 25 位成人，兩組平均年齡為 30 歲左右，使用的 radioligand 為 $^{11}\text{C}[\text{cocaine}](4\text{-}8\text{mCi})$ ，臨床評估工具為 CAARS long version，雖然 2006 年 Volkow 發表了 DAT lower availability in caudate nucleus, 但是此次新的研究結果是作了迴歸統計後發現，在兩邊 putamen, DAT availability 和 症狀中的 inattention score 成嚴重度成正比，有趣的是，這次 volkow 用 $^{11}\text{C}[\text{raclopride}]$ 來測量過動症患者給了治療藥物 methylphenidate 後，多巴胺上升後， $^{11}\text{C}[\text{raclopride}]$ 的密度會下降的情形，來比較過動症患者給藥後密度下降的狀況，研究結果發現在過動症患者中，若是原來 DAT 密度較多者，給了 methylphenidate 後， $^{11}\text{C}[\text{raclopride}]$ 的密度會下降的情形就比較差，此一結果和我們過去在測量 Tourette's syndrome 病患且在去年所發表的 dopamine transmission dysfunction 的結果有異曲同工之妙，而且 volkow 所發現的腦區，在 caudate, hippocampus, 與 amygdala, 也和我們之前所發現位置是在 caudate 一致。此一結果暗示，未來我們值得進一步延伸我們過去的研究成果。此一結果讓我想起一個可能性：過動症患者原來腦中多巴胺在 synapse 不足(可能是釋放不足引起?)，而 DAT 開始有補償性地減少功能，而這樣的減少功能，是否和以後過動症患者開始有所謂使用毒品，或容易感覺到興奮，或是尋求刺激是否有關不得而知，我覺得這方面頗值得進一步探討，另一方面，我覺得若說成人注意力無法集中的症狀和 caudate 的多巴胺功能不足，未來也值得進一步探討作為生物性指標的可能。每次聽了 volkow 的演講，總是收穫甚多，希望未來能繼續往這些方向前進。

另外一個重要的演講，是英國劍橋大學 Ulrich Muller 所做的成人過動研究。他們的團隊成員包括 pharmacological treatment (J. Dowson); ^{18}F -fallypride PET (N. del Campo); fMRI (E.T. Bullmore), neuroimage of ADHD drugs (S.R. Chamberlain; C.M. Dodds)，在過去文獻的回顧上，2002 年 nature reviews neuroscience 曾對於過動症有一系列的回顧，診斷上使用分類為：ADHD; combined type ADHD, ADHD+learning disorder; ADHD+conduct

disorder; inattention type ADHD; hyperactive/impulsive type ADHD。在心理學上的分類為 delay aversion; executive motor inhibition deficit; deficit in arousal/activation regulation。在神經生物學上分類為 reward circuitry dysregulation; catecholaminergic dysregulation; right frontal striatal hypoplasia and hypofunction，病因學上，又以基因 DAT 及 DRD4 與環境的互動來影響。

過去過動症的多巴胺影像學研究分為四種：一個是關於多巴胺的製造(synthesis)：第二類是關於多巴胺轉運器的可利用率(availability)，第三個是有關於接受器的密度(D2/D3 receptor density)，第四類是測量多巴胺的釋放(dopamine release)。用 D2/D3 radiotracer displacement，測出來比一般人較少有：[11C]raclopride。此次英國劍橋大學 Ulrich Müller 所做的研究方式，乃利用一個 radioligand 為 [18F]Fallypride，這是一種 medium affinity for D2/D3 receptor (antagonist)，過去曾研究在靈長類的 striatal/extrastriatal 可以被靜脈注射的右旋安非他命所置換，人類的研究則在 SN, MTC, Right inferior prefrontal lobe 等可被口服的右旋安非他命所置換，及從事 spatial attention test 時可於 thalamus 觀察到被置換，給予安非他命後會結合率增加 (increased fallypride binding) 的情形，此次研究則利用 16 位過動症，及 16 為控制組，服用 0.5mg/per kg methylphenidate 後，給予正子攝影檢查，發現過動症患者服用 methylphenidate 後，[18F]Fallypride 之結合會下降，特別是在 caudate nucleus，原本未服用藥物的時候，過動症組的 [18F]Fallypride binding 在 caudate 比 cerebellum 少了 6%，而正常組則少了 10%，顯示過動症組的 dopamine release 可能較少，而 D2/D3 receptor density 則補償作用使然，而較正常人為高，但過動症組服用 methylphenidate 後 [18F]Fallypride binding 在 striatal 比 cerebellum 則較高了約 1%，而正常人組則未上升，顯示原本過動症未治療前可能接受器的密度較正常人多(可能原因是多巴胺的釋放較一般人少)，服用 methylphenidate 後，阻斷多巴胺的回收後，使多巴胺增加後，原本結合較差的情形，很快就彌補回來，達到與一般人一般的密度，而藉此可能達到治療的效果。

接下一步則屬於功能性的研究：就是在從事認知的心智作業中，以 methylphenidate 60 mg, methylphenidate 60 mg +sulpiride 400 mg, sulpiride 400 mg only 來測量過動症的服用藥物後的腦部之不同腦區訊號，結果發現：methylphenidate 可以降低 ventral striatum

的 switching- related BOLD signal,同時 methylphenidate 可以增加 anterior cingulate gyrus, ventral lateral prefrontal lobe 的 maintenance-related BOLD signal。另一個治療藥物 atomoxetine 則過去曾使用在正常受試者；在老鼠，兩組均顯示此藥物可以減少 stop-signal reaction time (SSRT), 而在過動症的治療用藥中，MPH 30mg 均可以改善(下降)過動症成人患者 SSRT 的分數，而此次發現 40 mg atomoxetine 就可以有效的改善成人過動症的 SSRT，而在 fMRI 則發現此藥物改善的相關腦部區域訊號是在 right inferior prefrontal gyrus。

另一個有趣的藥物研究則是測量過動症的 D1 receptor 的研究，利用[11C]SCH23390 來比較過動症與正常人的差異，發現兩組小孩，D1 receptor 均依年齡上升有助年下降的趨勢，雖然兩組無差異，但下降的趨勢則以過動症患者一年齡漸增而下降較快。

我們此次出國報告的主題乃以單光子攝影探討注意力不足過動患者在使用神經興奮劑後腦部血流量的改變，在黃文盛主任的指導下，我們知道用來治療注意力不足過動症的藥物 methylphenidate(MPH)，目前治療機轉尚不明確，而過去研究認為注意力不足過動症的個案常有合併運動協調障礙，我們研究的目的是比較有無合併運動協調障礙的注意力不足過動症的病患，在腦部血流量的分布是否有所不同，另外我們也比較有無合併運動協調障礙的注意力不足過動症的病患，在接受 methylphenidate (MPH) 藥物治療前後的腦部血流量的變化，是否兩組有所不同。我們使用的分法為：利用單光子斷層造影檢查，使用 technetium-99m ethyl cysteinate dimer (99mTC-ECD)來測量 15 位過動症的青少年的腦部血流量，並使用 perdu finger motor coordination test 測量他們的手部運動協調功能，運用 statistical parametric mapping (SPM99)分析腦部血流量在兩組服藥前後的不同。我們的影像分析結果顯示這 15 位青少年在使用 methylphenidate 後，腦部後側的血流量有明顯增加的情形，相反而言，並沒有腦區呈現血流量明顯下降的區域。若分組來看，10 位沒有合併有運動協調障礙的注意力不足過動症的病患的腦部血流量仍然是有增加情形，但 5 位合併有運動協調障礙的注意力不足過動症的病患在服用藥物後，在 posterior cingulated gyrus, anterior lobe of cerebellum 等腦區血流量的反而有減少情形。比較兩組的生活型態，有合併運動協調障礙者有較多的睡眠障礙及網路成癮現象。我們的結果可以推論：可能小腦的尾核，枕葉及頂葉與注意力不足過動症的

病裡生理學及藥物 methylphenidate 治療的機轉有關，而合併有運動協調障礙的過動症患者服藥後的後腦區及小腦區的血流量減少，也暗示了此區域和過動症合併有運動協調障礙的病理生理學有關，未來仍需要繼續研究 methylphenidate 治療在過動症的機轉，本初步研究結果可以提供未來醫師處方給合併有運動協調障礙的過動症患者藥物時的參考。對於我們的報告，也有許多其他專家給予指導：譬如此次同行的台北榮總兒童青少年精神科主任認為：在他所從事的核磁共振研究上有類似發現：他們也看見在經過治療後，確實在大腦後部區域，訊號也如同我們的研究結果一般會增強，也暗示了可能這是一個彌補原有額葉功能不足的治療機轉。有趣的是大會恰巧安排我和陳主任兩人的壁報在一起，我們也合照了一張相，而核子醫學部黃文盛主任也一起親赴此會，共襄盛舉，我們也一起在大會合影留念，這也要感謝黃主任的大力支持，黃主任也和其他幾位精神科的教授們如蘇東平主任討論未來研究的方向。

綜合上述，此次出國會議最大的收穫是了解精神科的最新研究趨勢，而我則是選擇了兩個主要的題目，一個是過動症，一個是強迫症作為主軸，另外在歷史方面，大會的細心安排，讓我們參觀了阿茲海默症的實驗室以及精神科醫院的設施，對於歐洲精神科的行政、醫療、乃至歷史有了更深一層的認識，同行中，也遇到許多台灣精神科傑出的醫師及研究者，他們的寶貴意見，也啟發了我向前的鬥志，雖然出國一趟要花費許多時間，但我覺得仍是非常重要的自我成長的重要管道，也希望藉此能以更好的服務來回饋病患，並且讓自己的研究再上層樓，以不辜負許多師長的期望。

心得：

參加完會議，對於我個人的收穫是：在聽完Volkow的初步最新研究結果報告，心得是她的結果和我們過去在測量Tourette's syndrome病患且在去年所發表的dopamine transmission dysfunction的結果有異曲同工之妙，而且Volkow所發現的腦區，在 caudate, hippocampus, 與amygdala，也和我們之前所發現位置是在 caudate 一致。此一結果暗示，未來我們值得進一步延伸我們過去的研究成果。此一結果讓我想起一個可能性：過動症患者原來腦中多巴胺在synapse不足(可能是釋放不足引起?)，而DAT開始有補償性地減少功能，而這樣的減少功能，是否和以後過動症患者開始有所謂使用毒品，或容易感覺到興奮，或是尋求刺激是否有關不得而知，我覺得這方面頗值得進一步探討，對於單位而言：這和我們現在在軍陣精神醫學上有非常重要關聯性，因為我們看見許多軍中弟兄來自社會各階層，有的常有衝動行爲，在接受訓練時無法忍受挫折，自己傷害自己，或者耐性不佳，無法順利地完成上級交代的任務，仔細探討下，原來在成長階段就已經接觸許多毒品，或是喜歡新奇及刺激的事務，所以一到軍中後，無法適應，這樣的情形是否在會談後發現有如此危險因子存在時，進一步可以用影像學檢查事先加以偵測？另一方面，我覺得若說成人注意力無法集中的症狀和caudate的多巴胺功能不足，未來也值得進一步探討作為生物性指標的可能。每次聽了volkow的演講，總是收穫甚多，希望未來能繼續往這些方向前進。在發表我們初步論文結果時，台北榮總兒童青少年精神科主任認為：在他所從事的核磁共振研究上有類似發現：他們也看見在經過治療後，確實在大腦後部區域，訊號也如同我們的研究結果一般會增強，也暗示了可能這是一個彌補原有額葉功能不足的治療機轉，也告訴我們未來仍值得進一步探討。

建議事項：

此次參與國際會議，收穫甚為豐富，希望未來有機會能繼續前往參與大會，瞭解新知及促進國際觀與視野。參加完這次的醫學年會，職有下列幾項建議：

由此次會議，可以發現神經精神醫藥物的發展是一日千里，但其成效及藥物分佈及臨床動力學評估包括利用非侵襲性分子影像檢查仍有精進空間，這技術需要專業的人才以及先進的設備，而本院目前有 PET/CT、SPECT/CT、animal SPECT 等先進設備，但人員訓練方面是需要持續以及精進的，由今年大會重點之一的是提升及改善心智與神經異常病人生活品質。影像學的進展對此一課題絕對有加成效果，但**必需加強部科之間如精神科醫師、核子醫學部同仁包括醫師及醫技放化人員應具備溝通知識與能力**，故職等建議應該多加強人員專業訓練，例如送醫師、醫用物理師或放射技術師赴國外參加不同科專業領域之醫學研討會以達到知己知彼效果，同時亦可進行神經科學研究之核醫或 PET center 參訪或就某一特別技術與方法進行二至三週的訓練，以提升三軍總醫院於神經科學研究的執行層次，增加國際競爭地位。

就神經影像學的應用而言，對於行為、情緒的了解提供了一個客觀的工具，未來若能結合軍陣精神醫學，用以事先偵測可能的高危險病患如家中有精神疾病家族使、或是過去有毒品使用的弟兄，以造影檢查預測此類衝動問題的療效，若能預先得知療效不佳，轉換治療策略，或許可以**預防許多如自殺等意外事故**；另外，若使用藥物治療注意力問題，也可以則可以改善任務的執行效率，對於在壓力下的軍事任務，也許影像學檢查可以提供一個客觀工具瞭解哪些人可以負擔重任，進行繁瑣或者高壓力的任務，對於未來選兵醫學可能是一個重要利器。



在阿茲海默症醫師工作的實驗室留影



與台北榮總陳映雪主任一同發表論文壁報，
恰巧兩人的壁報在一起陳列



核子醫學部黃文盛主任爲此篇論文
之指導作者，也一起親赴此大會