

出國報告(開會)

2014 年度國際神經-精神藥理學會議 心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃三原、三總精神醫學部主任

派赴國家：加拿大溫哥華

報告日期：103 年 7 月 10 日

出國時間：103 年 6 月 21 日至 6 月 29 日

摘要

103 年 6 月 23 日至 27 日本人參加在加拿大舉辦的 2014 年度第二十九屆國際神經-心理藥理學會議。與全球學者學習與目前世界有關於物質成癮的成癮病因、治療政策、各種相關合併症之藥物治療原則及藥物療效應用在各種精神疾病之治療方法與經驗。

在五天的會議中，心理藥理學會議的主軸在如何運用藥物進行介入性預防等相關成癮研究之經驗分享。

本次會議本人有一個口頭報告和兩個壁報展示（電子報 e-poster），探討多巴胺神經傳遞物質對藥酒癮患者的影響，並與世界各國作分享、討論。

目次

摘要

本文

目的 -----1

過程 -----1

心得與建議 -----5

附錄

附件一 -----7

附件二 -----8

附件三 -----9

附件四 -----10

附件五 -----10

本文

目的:

本人本次至加拿大參加 2014 年度第二十九屆國際神經-精神藥理學會議，本次會議主要內容為目前世界有關於各種神經/精神病症之病因與藥物療效的最新研究，包含：物質濫用、思覺失調症 (精神分裂症)、憂鬱疾患、焦慮疾患、精神官能症等；並將我們研究成果與世界各國同好做學術與經驗分享。另外，亦想藉由參加本次會議，學習國際性會議的安排與會場的佈置，以利明年(2015)台灣精神醫學會即將在台北舉辦的世界精神醫學會 (WPAIC 2015)，作事先的觀摩與學習。

過程：

本人於 103 年 6 月 21 日下午抵達加拿大溫哥華，6 月 22 日當晚參加大會舉辦的開幕晚宴，開幕晚宴結合加拿大溫哥華原住民節慶週當作開幕晚宴的主題，現場邀請了加拿大歌手及當地原住民為開幕晚宴進行表演與演唱。開幕晚宴中，大會介紹了幾位世界神經藥理的年輕學者，並給予頒獎鼓勵，晚宴最後以中國舞獅作為吉祥的結尾，與中國文化相當不同的是，他們以舞獅主軸而非舞龍，才知道龍對原來在其他的國家是難以想像且虛無的動物。隨後來賓跟著舞獅來到濱水區開始今晚的晚宴；主辦單位以多元文化特色來代表加拿大溫哥華市具包容與多種族群融合的主辦城市。

6 月 23 日上午順利到達加拿大溫哥華國際會議中心，當天先行至溫哥華國際會議中心(waterfront)報到後，參加了兩個大會的學術演講: Arvid Carlsson Lecture 及 Nobel Lecture，學術講座主講人分別為美國學者 Amara 與 Kobilka；第一個講座 Amara 教授針對安非他命的使用如何影響多巴胺類神經傳遞物質及細胞中內因性蛋白質受使用安非他命而造成鈉鉀離子不平衡的影響，及安非他命之成癮機轉等成果作分享，他認為安非他命在細胞內活化 RhoA、 Rac1、及促發

RhoA-dependent 使多巴胺轉換器(DAT)產生內化作用，但僅活化 RhoA、 Rac1 並無法增加細胞內及細胞外的的多巴胺轉換器(DAT)；若我們經由內因性 Gs-couple D1/D5 接受器活化 PKA 則足夠促使多巴胺神經元內的 Rho 失去活化，進而阻斷安非他命引發的急性行為效用。第二個講座為諾貝爾教育性演講，講題針對新藥發展如何運用 G-複合性蛋白接受器(G-protein couple receptor, GPCR)訊號做研發，G-複合性蛋白接受器(G-protein couple receptor, GPCR)人體中種類有 800 多種，目前知道約有 40%與藥物發展相關。由此演講讓我們了解到 G-複合性蛋白接受器(G-protein couple receptor, GPCR)已打破原本藥物作用於氮胺類系統之傳統方式，為新的心理藥物機轉之啟發。

6月24日參加幾個針對物質濫用、酒精濫用與腦部影像相關的研討會，本人主要學習內容為酒癮與腦部影像及相關藥物的發展，在當天的研討會中可以看到歐洲國家及許多國家研發藥物的發展，已從細胞研究、動物實驗，並擴展到人體之應用，像是海洛因毒癮戒治的患者除了熟悉的美沙酮替代療法(Methadone)以外，還有 Buprenorphine，另外有關 Abstinence promoter 的治療藥物有 :Naltrexone、Nalmefene 等藥物。酒癮戒治藥物有：替代療法(sodium oxybate、Benzodiazepines、 α omethiazole、Baclofen，嫌惡療法(Disulfiram、Abstinence promoter primary clinical effect (Acamprosate、Baclofen、Topiramate)、Drinking regulators (Naltrexone、Nalmefene)，讓本人深深感受到自己雖在藥酒癮領域已作了許多相關研究，但仍趕不上國外有系統性的進行心理藥理學研究的發展，值得作為學習的目標。上午參加英國倫敦帝國大學 David Nutt 教授演講有關物質濫用之共病症的治療方法，根據其報告之統計數據，物質濫用患者常合併憂鬱與焦慮，其中鴉片類物質成癮患者高達 54%合併憂鬱症、酒精依賴患者高達 38%合併憂鬱症、古柯鹼成癮患者有高達 32%合併憂鬱症，本研究讓患有酒癮依賴合併憂鬱症患者用 Sertraline(200mg)及 Naltrexone(100mg)兩種藥物進行治療，發現不僅改善了酒癮依賴患者的喝酒行為，亦間接改善了酒癮依賴患者合併的憂鬱症，此研究結果相當令人振奮。由於此二種藥物並未在台灣上市，故無法比照此研究結果提供酒癮依

賴合併憂鬱症患者有效之治療。

另外，當天(6月24日)下午參加日本慶應義塾大學醫學院院長岡野榮之(Hideyuki Okano)Plenary 演講，針對如何利用 IPS 技術來製備幹細胞外，並將技術運用在猴子(Marmoset)的活體來研究人類腦部退化性疾病，例如帕金森氏症、阿茲海默症、亨廷頓疾病(Huntington disease);前額葉損傷失智症(Fronto-Temporal Dementia)及血管性失智症，本研究充分利用生物醫學活體影像來監測猴子(Marmoset)腦神經的動態變化，相當值得未來做為借鏡與學習探討。

同時，6月24日下午 17:15 - 18:45 本人代表本研究團隊，針對我們這一兩年來有關酒癮成癮性與腦部多巴胺轉換器及認知功能之研究成果與國外做分享與討論，本次討論的題目為「酒癮依賴患者之多巴胺轉換器基因可否預測其大腦多巴胺活動與認知功能」。在此研究中我們納入 32 位健康正常人與 34 位酒癮患者，利用單光子腦部造影 TRODAT 塔 99 分析酒癮患者與健康受試者之大腦多巴胺相關腦區的差異，如紋狀體(striatum)、尾核(caudate)及殼核(putmen)等腦部多巴胺轉換器含量之差異。另外，我們在進行腦部影像檢查前，使用數字序列(TMT)、威斯康星卡片分類測驗(WCST)、叫色測驗(STROOP)進行認知功能檢測。結果發現在酒癮患者的紋狀體、尾核及殼核中多巴胺轉換器明顯低於健康正常組，並且達到統計顯著意義。在酒癮患者的工作記憶與執行功能上也有受到明顯的干擾，而酒癮患者在認知功能檢測中(例如叫色測驗中的 RIT,NIT,RIC,NIC 等項目)錯誤率也較一般健康正常組高。可見得酒癮患者在紋狀體的確有較低的多巴胺轉換器，且多巴胺多行性可能會影響多巴胺轉換器。但這只是初步研究結果，仍需與國外學者做更多討論、且擴大樣本數目，方能使研究結果更具意義。

6月25日參加英國帝國大學教授 Pradeep Nathan 教授之研討會，內容主要探討透過腦源性神經營養因子(BDNF)及神經突觸的可塑性，了解其對於認知功能障礙疾病的影響，以作為認知功能障礙疾病之藥物開發方向與目標。例如：亨廷頓病(HD)是一種神經變性疾病，其病徵為運動進行性障礙和認知功能障礙。

這種疾病首先發生於細胞基底，它讓表達腦啡肽和多巴胺 D2 受體細胞變性，導致大腦皮質的腦源性神經營養因子（BDNF）的水平降低，其導致紋狀體神經元和細胞死亡，尤其影響了亨廷頓病患者的運動，情緒和認知能力。故若透過藥物提高患者大腦皮質的腦原性神經營養因子（BDNF），也許疾病就能有所改善。

6月26日針對昨日的演講作整理與統整，由澳洲學者 Patrick McGarry 的演講，講題主要內容為心理疾病的預防策略：精神疾病於臨床上的分類階段，其分類方式如下：共分為階段 0 到階段 4

階段 0：尚未罹患精神疾病，但一等親曾罹患精神疾病。

階段 1：分成 1A 和 1B，

-1A：輕度、無特定性精神病症狀，包括神經認知缺陷，精神病或嚴重的情緒障礙，輕度功能改變或下降。

-1B：中等，未達標準之精神病症狀，中度神經認知變化和功能下降。

階段 2：首次發作精神病或嚴重的情緒障礙。已達發病標準中度，重度

階段 3：又分成 3A、3B、3C。

-3A：從治療照護到症狀不完全緩解。可以快速追蹤到第四階段

-3B：精神病或情緒障礙再次復發，但病人的功能整體評估(GAF)仍在可穩定治療的情況，殘留症狀或其神經認知表現為第一次發作後緩解的

-3C：多次復發，惡化提供臨床程度和疾病的影響是客觀存在

階段 4：嚴重，持續出現精神疾病障礙、神經認知及殘疾之症狀。

心得及建議：

一、主題式會議與大型討論更能促進與國內外學者之交流。

本人所參加的會議為第二十九屆國際神經-精神藥理學。本次國際會議另外有 5 位來自台灣的學者與我一同至溫哥華共同參加，感覺格外自在。除了能夠與我國更多與本人研究及興趣類似的國內學者討論，另外亦結識了許多來自世界各地的學者交換彼此實驗研究心得。所以本人認為參加一些中小型與自己研究相似、興趣相似之會議，更能促進自己之成長。

二、新的精神相關藥物應用

從本次會議中，看見歐洲各國在精神相關疾病之藥物治療的進展相當快速，許多疾病及治療策略、藥物開發等都是歐洲聯盟的跨國研究計畫。當中亦有許多藥物為目前臺灣尚未上市使用，但對精神相關疾病治療相當有療效之藥物，期許有天臺灣的精神患者也能早日運用此些藥物，達到良好病情之控制成效。

三、國內承辦大型國際會議之設備與能力

此次本人參與之國際神經-精神藥理學會議為兩年一次之國際型會議，過去以往大部分在歐洲、北美洲舉辦，近十年來中國大陸、香港、日本、韓國皆積極爭取舉辦此國際型會議，漸漸在國際型會議中嶄露頭角，2012 年於香港舉行、未來 2016 年於韓國漢城承辦，反觀國內近幾年來，參加國際神經-精神藥理學會議人數越來越少，今年更只有五位參加，更不用想要爭取國際大型會議的舉辦權，因此感覺國內參與國際型會議的積極度略顯不足。

除此之外，在此次國際神經-精神藥理學會議中發現，臺灣目前的研究成果仍比不上歐洲、日本及韓國的發展，且逐年在拉大我國與他們的距離，在會議中看到日本、韓國看見她們積極參與的程度及為自己國家宣傳未來會議之舉辦的行銷策略，亦十分值得我國學習。雖然 2015 年世界精神醫學會（WPAIC）將在台灣舉

行，但參加會議人數約 500—1000 人左右，談不上真正國際大型會議，但本人仍希望透過此世界型會議，於近幾年讓我國能嘗試著如何運用我國的特色，為我國作宣傳，同時讓參與世界型會議之國家認識臺灣。

附錄

附件一：與國內同好參加國際神經-精神藥理學會議合影



附件二：本人研究報告之壁報，主題為(酒精依賴患者的多巴胺轉換器基因是否會影響大腦多巴胺活動及認知功能)

Dopamine Transporter Gene May Influenced the Brain Dopamine Activity and Cognitive Function in Patient with Alcohol Dependence ?

Sun-Yuan Huang¹, Pei-Shen Ho², Yi-Wei Yeh¹, Chih-Sung Liang², Chang-Chih Huang¹, Shin-Chang Kuo¹, Chun-Yen Chen¹, Hsin-An Chang¹, Che-Hung Yee³

1. Department of Psychiatry, Tri - Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, R.O.C.,
2. Beitou branch, Tri - Service General Hospital, Taipei, Taiwan, ROC ,
3. Department of Neurology, Tri - Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taiwan, R.O.C

Introduction

The dopamine transporter (DAT) is an important target to evaluate the pathophysiology of Alcohol dependence (AD). Brain imaging has been used to evaluate DAT expression in living individuals, but less study in AD patients. Neuro-cognitive deficits and genetic factor in the development of AD are clinically relevant, but lack global evaluation in the relationship between DAT availability, cognitive function and DAT1 gene.

Objective

- 1. To measure the difference in brain DAT availability between AD patients and healthy controls.
- 2. To analysis the relationship between DAT availability and Cognitive function.
- 3. We hypothesized that brain DAT availability and the cognitive function may affected by different polymorphisms of DAT1 gene.

Materials and methods

- **Subjects:**
35 patient with AD and 32 age/sex-matched healthy controls.
- **SPECT procedure and analyses**
 1. SPECT studies with ¹²³I>-TRODAT-1 were performed within the first week of admission.
 2. DAT availability was measured in the striatum, caudate, putamen, and occipital region served as a background radioactivity region.
 3. Cognitive function with WCST test were investigated before image study.
- **Genotyping of DAT1:**
Fifteen SNPs and Two VNTRs in intron 8 and in the 3'UTR region of the *DAT1* gene were selected for genotyping.

Results

- DAT availability is lower in AD patients than controls.
- DAT1 gene did not show a direct association with AD, but poor cognitive function in AD patients.
- **Negative association** between DAT availability and Cognitive function.
- Subjects with **10/10 repeats** showed higher DAT availability in the striatum compared to **non 10/10** repeat carriers.

Table 1. Low brain DAT availability in AD patients than healthy controls

Brain area	Healthy controls n = 32	Total A&G n = 35	Z	p-value*
Rt Caudate	2.70389.637	2.89130.719	1.812	0.13
Rt putamen	2.07703.248	1.728.504	-3.268	0.001
Rt Striatum	2.49780.226	2.1238.508	-3.318	0.019
Lt Caudate	2.77420.284	2.588.522	-1.292	0.194
Lt putamen	2.18920.484	1.75920.487	-3.15	0.002
Lt Striatum	2.4553.245	2.1523.27	-3.661	0.000
Total Caudate	2.74020.284	2.4480.46	-1.94	0.052
Total Putamen	2.13020.241	1.67120.277	-3.413	0.001
Total Striatum	2.67720.286	2.60720.402	-1.807	0.070

Conclusions

- Brain DAT availability might be a useful biomarker in the pathophysiology of AD; however, a larger sample size is needed to provide more concrete evidence.

附件三：本人研究報告之壁報，主題為(多巴胺轉換器活動的減少與海洛因成癮患者的發展及認知功能的關係)

Dopamine transporter reduction associated with the development of heroin dependence and cognitive function

San-Yuan Huang; Chih-Sung Liang ; Pei-Shen Ho; Che-Hung Yen, Yi-Wei Yeh
 Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan
 National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan




Objective

- Research into the effects of repeated opioid exposure on striatal dopamine transporter **remains inconsistent**, and a history of methamphetamine or methadone exposure could be a significant confounding factor.
- Striatal dopamine transporter density has been shown in healthy volunteers to positively correlate with **cognitive performance**.
- This study sought to investigate the changes in striatal dopamine transporter density and assess their functional significance in opioid-dependent individuals.

Methods

- Single photon emission computed tomography with ^{99m}Tc -TRODAT-1 as ligand measured striatal dopamine transporter levels in 20 opioid-dependent individuals without a history of methadone or methamphetamine exposure and 20 age- and sex-matched healthy controls.
- **Wisconsin Card Sorting Test** was performed to assess neurocognitive function.

Results

- We found that patients with **opioid-dependence** showed a significant **reduction in striatal dopamine transporter density**, especially in the left caudate. They also showed **poorer performance on the WCST** in terms of the trials administered, total errors, perseverative errors, and non-perseverative errors.
- **Striatal dopamine transporter** levels negatively correlated with non-perseverative errors not only in opioid-dependent individuals but also in healthy controls.

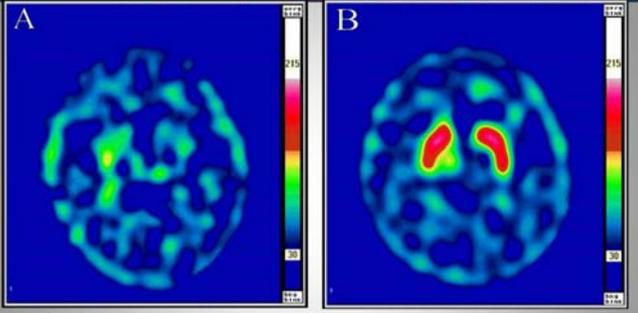
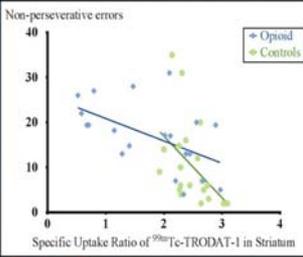
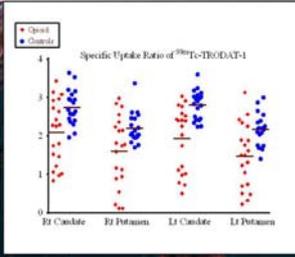


Figure 1. ^{99m}Tc -TRODAT-1 with single photon emission computed tomographic images of an opioid-dependent patient in comparison with an age matched healthy controls in transverse slices at the level of striatum. (A) A 45-year-old man with opioid dependence for 10 years. (B) A 45-year-old healthy man. As compared with the healthy control, the opioid-dependent individual showed significantly lower striatal SUR and more ill-defined and irregular margins.

	Opioid user (N = 20)		Controls (N = 20)		F or U	P
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (y)	41.5	8.59	41.3	8.71	0.073	0.942
Education*	2.85	1.14	4.55	1.05	55.5	<0.001
Duration of opioid use (y)	12.6	10.63	n/a	n/a		
Wisconsin Card Sorting Test						
Trials administered*	106.71	22.43	90.57	17.83	2.52	0.016
Correct responses*	71.4	12.22	70.15	4.7	0.427	0.671
Total errors	35.22	21.05	20.42	14.9	2.566	0.016
Perseverative responses	18.95	13.4	10.4	6.98	2.529	0.016
Perseverative errors	18.88	11.4	9.93	6.45	2.374	0.023
Non-perseverative errors	17.07	7.67	10.49	9.25	2.447	0.019
Conceptual level response*	60.23	16.39	65.6	6.64	-1.358	0.188
Categories completed*	4.81	1.77	5.56	1.23	-1.558	0.129
Trials to complete 1st category	15	7.53	16.27	8.16	-0.506	0.616
Failure to maintain set	0.54	1.18	0.5	0.87	0.139	0.890
Learning to learn	-3.74	7.83	-1.5	3.94	-0.141	0.261

* Between-group differences are analyzed by independent samples *t*-tests, except for education level which is analyzed by Mann-Whitney *U*-test.
 † The Levene's test is statistical significance.





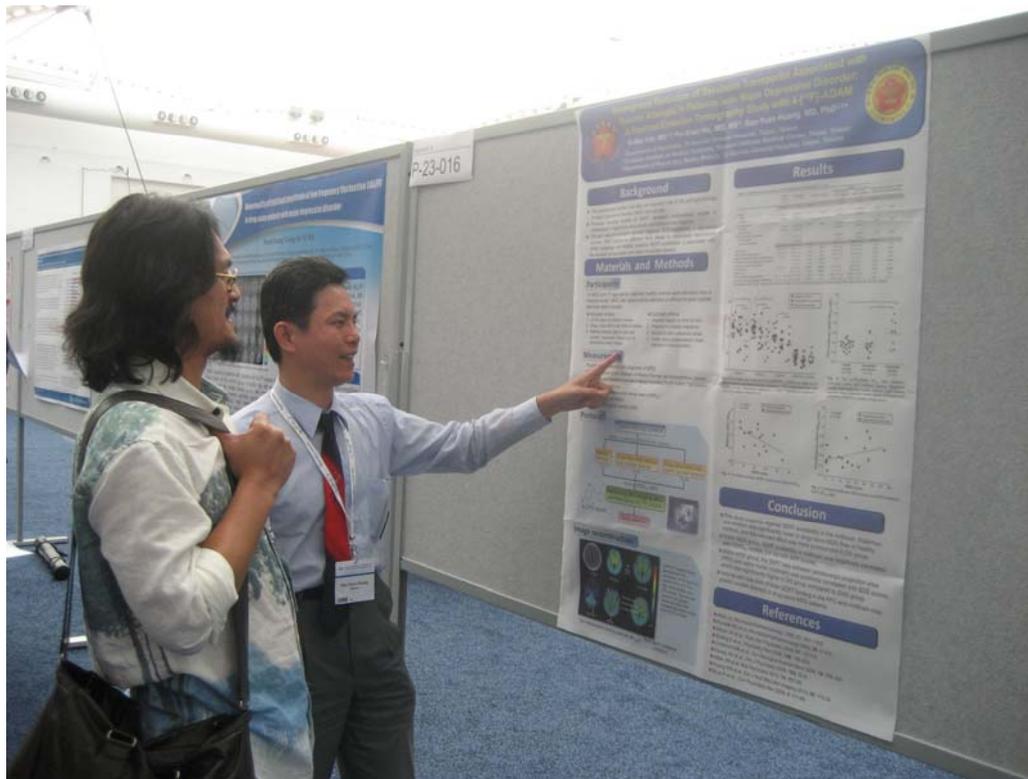
Brain region	95% Wald CI						
	B	SE	Lower	Upper	Wald χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>
(Intercept)	3.742	0.415	2.929	4.554	81.502	1	< 0.001
Rt Putamen	-0.464	0.073	-0.607	-0.32	40.18	1	< 0.001
Rt Caudate	0.051	0.063	-0.071	0.174	0.673	1	0.412
Lt Putamen	-0.545	0.061	-0.665	-0.425	79.06	1	< 0.001
Lt Caudate	0						
Opioid group	-1.084	0.279	-1.623	-0.545	15.547	1	< 0.001
Control group	0						
Age	-0.025	0.01	-0.045	-0.004	5.72	1	0.017
Duration	0.028	0.013	0.002	0.054	4.478	1	0.034

* General estimating equations were conducted to assess the main effect of group on specific uptake ratio over the four brain regions, with age and duration of opioid use as covariates.

Conclusions

These results demonstrate that in human repeated opioid exposure may **reduce striatal dopamine transporter density** that was **associated with non-perseverative errors**. We suggest that opioid-associated neurotoxicity is potentially reversible in striatum but possibly long-lasting in nucleus accumbens; and that non-perseverative error may be a more sensitive parameter to identify lower striatal DAT density-associated dysfunction of working memory maintenance.

附件四：與我國講解本人研究報告之壁報內容，相互研討及交流



附件五：於不列顛哥倫比亞大學(University of British Columbia)宿舍前拍照留念

