

出國報告(出國類別：進修)

瑞典博士學位進修心得報告
主題：神經發展疾患兒童的身體共病研究

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：潘佩吟、精神醫學部主治醫師

派赴國家/地區：瑞典/斯德哥爾摩

出國期間：107年7月29日至110年12月31日

報告日期：111年1月3日

摘要

瑞典擁有世界知名的全國性雙胞胎資料庫，對於行為科學的研究及定量遺傳學有相當大的應用及貢獻。精神醫學也包含行為科學，尤其是兒童及青少年的神經發展疾患，目前對於確切的病因仍未知，且例如自閉症等仍缺乏有效的治療方式。因此，雙胞胎模型的應用，藉由計量生物的概念及矩陣運算，能幫助進一步推導基因對於行為表現型的影響。^職為三軍總醫院精神科主治醫師，在科內接受紮實的臨床及研究訓練，並至臺大醫院完成兒童青少年精神科臨床訓練後，在師長們的支持及推薦下，順利於 107 年申請到瑞典卡羅琳學院神經發展疾患中心的醫學博士學程。在 Sven Bölte 教授的指導下，應用表現型不一致之雙胞胎設計，以及雙胞胎模型，探討身體共病在神經發展疾患兒童的臨床表現及病因。

目次

一、 摘要	2
二、 目的	4
三、 過程	5
四、 心得與建議	7
五、 致謝	9

本文

目的

神經發展疾患的症狀始於幼兒早期，其功能缺陷及障礙常延續至成人，例如人際相處的困難及影響職業功能等。有些個案的症狀雖未達診斷標準，但仍然對生活及工作表現造成影響；甚至有很多患者在兒童青少年時期一直沒有被診斷及接受治療，到了成人之後，因為後續其他共病、併發症等才被診斷出來。因此，增加對於神經發展疾患的了解，包括危險因子、病因、症狀表現、常見共病，以及預後等，才能做到有效的早期診斷及介入。

目前神經發展疾患的研究，主要的困難仍在於其異質性的本質。從臨床症狀的表現，個別的病因，以及對於治療的反應等等。尤其在病因方面，除了少數的單基因遺傳疾病之外，大部分神經發展疾患的病因是多重危險因子的累積。其中，根據雙胞胎研究的結果，基因是造成神經發展疾患個體表現型差異的主要原因。然而，其遺傳組構 (genetic architecture) 卻相當複雜而目前明確的機轉仍未被了解，已知的是大部分患者的相關基因是由許多常見的基因變異組成。這些基因作用的累加，再加上與環境因子的交互作用，造成了個體表現型的差異。也正是這樣的基因作用，在一個群體中，神經發展疾患的維度量化的行為特徵 (dimensional traits) 是呈現連續型的分布，如同其他連續型分布身體參數一樣，如身高、體重、智商等等。

有鑑於神經發展疾患的異質性在各類研究上的困難度，若以特定行為或生物特徵定義出同質性較高的次群體，便較能得出針對此次群體特定的病因機轉及後續相關的個別化治療策略。身體共病是神經發展疾患常見的特徵之一，除了造成患者更沉重的負擔並影響生活功能之外，也增加了臨床處置的複雜度；然而，其背後機轉與神經發展疾患病因之間的關係仍缺乏進一步的研究。因此，我們將利用雙胞胎的基因及計量生物特性，以及應用表現型不一致之雙胞胎設計，以及雙胞胎模型，檢驗身體共病是否為神經發展疾患中一個有意義的生物特徵，其表現型與背後相關基因有一致的關聯性。

過程

第一年

1. 依據學校修課規定陸續完成必修學分。學校每個科目大多是一至兩週密集上課，最後加上考試或作業就完成修課。雖然在國內已經有自學一些研究的基本知識，但是畢竟沒有上過碩士班等較正規完整的研究方法訓練及統計觀念學習。因此，修課期間補足了很多之前還沒有那麼清楚的流行病學及統計知識。
2. 第一個研究案是系統性文獻回顧及統合分析，在訂定題目「自閉症的神經系統疾病」之後，與學校另外兩個心理系碩士班學生一起合作，完成搜尋、文獻篩選及資料整理等。最後將結果統計分析整理完之後撰寫文章投稿。
3. 第二個研究案同時進行。與指導教授討論研究方法，主要嘗試將身體共病列為預測因子，應用表現型不一致之雙胞胎設計，檢驗身體共病與自閉症行為表現型的雙胞胎組內關聯性，進而推測有「非共用環境因子」參與身體共病及自閉症共同的致病機轉。此篇文章發表之後，受到兩家媒體關注並接受訪問。

<https://www.aims-2-trials.eu/2020/02/10/2019-twin-study/>

<https://www.spectrumnews.org/news/autistic-people-have-increased-incidence-of-neurological-problems/>

第二年

1. 第三個研究案利用與第二個研究類似的研究方法，但神經發展疾患換成注意力不足及過動症。分析後的結果與自閉症不同，但也支持了目前非常受到注目的「腸—腦軸線」的理論及相關的飲食治療。此篇文章也順利發表。
2. 由於進度允許，向指導教授提出再進行第二個系統性文獻回顧及統合分析的提議。這次將主題換為注意力不足及過動症，探討頭痛在這類兒童及青少年患者的關聯性及治療藥物的影響，並邀請了許多國際知名學者一起合作。同時也負責指導一位來自土耳其的心理系大學畢業生一起參與工作。
3. 開始學習第四個研究案--雙胞胎模型的概念及分析方式，主要與同實驗室的另一位博

班學生一起向合作指導老師 Mark Taylor 學習。前後大約一年的時間，最後與指導教授一起討論分析方式的應用及訂定分析的主題。

4. 將雙胞胎模型的研究案撰寫研究計畫，獲得瑞典皇后獎學金。並於 109 年 1 月至瑞典皇宮中接受皇后親自頒獎。
5. 於 109 年 8 月完成學校中期口試審核(Half-time review)，獲得相當於博士候選人資格，並將證明繳交國內。

第三年

1. 將第四個研究案完成分析並投稿。主要的發現是身體共病在自閉症及注意力不足及過動症中，不僅臨床表現呈現連續型分布，背後的基因作用也呈連續型分布，符合內生表現型 (Endophenotype) 的概念。因此，我們的研究結果支持身體共病可視為一個具意義的可定義次群體的生物特徵。
2. 與指導教授討論畢業時程，訂定 2021 年底論文口試答辯。
3. 由於進度允許，指導教授協助與美國國家衛生研究院 Argyris Stringaris 教授聯絡，^職於 110 年 3 至 6 月前往美國國家衛生研究院進行訪問交流，主要內容是兒童侵擾性情緒疾患腦影像的精神生理病理機轉分析，其腦影像資料庫為^職出國前在國內所收的研究數據。在交流期間，完成初步分析。

第四年

1. 於 110 年 8 月送審學校論文答辯委員會，通過 12 月 3 日舉行口試答辯的許可。後續完成論文寫作、審核、送印。於 12 月 3 日舉行博士論文口試，邀請到美國哥倫比亞大學 Jeremy M Veenstra-Vanderweele 教授前來瑞典擔任答辯討論學者(opponent)，順利通過口試委員審核。

心得與建議

1. 出國前並不知道博士學程的主要內容與目的是什麼，透過在求學期間從研究計畫的擬定，撰寫，理論與統計的學習、應用，以及文章的發表，慢慢將一個原來想檢驗論證的假設經由分析結果組合起來，過程中從指導教授及同事身上學習到很多。Karolinska Institutet 的研究資源和瑞典文化也是很難得的體驗，瑞典人很強調互相尊重及自律，同時配合學校每年度的博士生研究進度報告，能幫助學生隨時修正研究方向並跟上計畫的時程及進度。歐洲人固定的暑假也是很特別的文化，享受夏天溫暖的陽光，能讓身心都充飽電，在接下來的秋冬有滿滿的精力繼續投入工作。
2. 能提前於三年半的期程完成學業，主要是在國內已經有紮實的研究經驗及寫作基礎，相較於其他碩班剛畢業就進入博士班就讀的學生，是相對已經領先的起跑點。另外選擇臨床精神醫學作為研究主題，能與原來的專業相結合，對於文章撰寫的立論部分較為得心應手。除了在博士班學習的研究及分析方法外，能夠將研究及臨床應用結合是臨床醫師的一大優勢，這項能力也是建立於之前國內臨床訓練的深厚基礎之上。
3. 指導教授 Sven Bölte 本身是非常開明且在兒童精神醫學領域有一席之地，以及有豐富資源及人脈的學者。他的研究能量強大，並且願意支持學生在進度許可的前提下，盡情學習在原來研究計畫之外的其他課題，培養之後能著手更廣泛題目的研究能力。
4. 考慮到雖然在瑞典的研究主題是雙胞胎模型，但是返國後雙胞胎資料庫的收集卻可能不容易且費時，若要延續此研究主題相對困難。因此，爭取學習腦影像分析的機會，前往美國國家衛生研究院進行交流。由於精神醫學的領域相當廣泛，腦影像也是目前的主流研究方法之一，若能與國家衛生研究院後續建立連結及持續合作，必定能提升本院在腦影像研究的實力。而在出國前在葉啟斌主任的指導下即已花費三年的時間收集相關研究數據，在指導教授及國防部長官支持下，雖有新冠肺炎疫情的狀況下美國之行仍得以成行。返國之後將會將分析結果完成文章撰寫並發表。

5. 指導教授 Sven Bölte 同時也是青少年社交技巧訓練 KONTAKT 的開創者，其發展出此套訓練模組之後，陸續在德國、瑞典及澳洲進行臨床試驗，檢驗此模組的效果及適應不同語言文化的效度。這些研究成果已經陸續發表在期刊中。^職已經獲得 Sven Bölte 教授的同意，將於返國後著手進行將 KONTAKT 引進台灣的研究計畫，期待這套社交技巧訓練能夠幫助高功能的兒童及青少年自閉症患者，提高面對人際困難的能力，建立解決問題的有效思考模式，並進一步改善人際關係。同時也讓三總有機會成為 KONTAKT 在台灣的研究中心。
6. 瑞典卡羅琳學院為世界頂尖之醫學研究單位，惟目前國內前往進修之醫學領域人員仍較少，建議後續之進修人員也可將此學校列入申請考慮。
7. 預定於 111 年 1 月 25 日 11:00 於三軍總醫院精神醫學部部內學術研討會中分享進修心得。

致謝

1. 感謝指導教授 Sven Bölte 接受^我做為他的博士班學生，在三年半的求學過程中，給予^我最大的信任、自由度及支持。除了原來研究計畫中相關的內容之外，也完全支持^我額外的研究及前往美國的交流，主動協助聯絡國家衛生研究院，並提供^我交通及住宿的費用。另外，Sven Bölte 教授同意^我以三年半的修業期程進行論文口試答辯，向校方提出提前半年答辯的申請並獲得許可。在論文口試的安排上，更為^我邀請到紐約哥倫比亞大學 Jeremy M Veenstra-Vanderweele 教授前來擔任答辯討論學者，給^我一個國際性的難忘的博士班論文口試答辯。在 Sven Bölte 教授身上^我學習到一個國際學者對自己的要求，對學生的照顧及氣度。
2. 感謝三軍總醫院精神醫學部所有的師長對^我在專科醫師受訓期間給予^我的指導及訓練。其中特別要感謝^我的指導老師葉啟斌主任，從^我擔任第二年住院醫師開始便提供^我非常全面的研究學習環境，在出國前^我已經以第一作者完成七篇原著研究文章的撰寫。葉主任並鼓勵且支持^我出國進修，在^我於瑞典求學期間擔任 mentor，提供^我許多支持及協助。
3. 感謝臺大醫院丘彥南醫師在^我受訓兒童青少年精神科次專科期間，擔任^我的導師，除了臨床上的指導之外，也非常支持^我同時間的研究工作，並為^我申請學校撰寫推薦函。



於瑞典皇宮中接受皇后頒發皇后獎學金



博士班論文口試答辯