

出國報告（出國類別：研究）

精神疾病腦部磁振造影分析技術

服務機關：衛生福利部八里療養院

姓名職稱：洪嘉均/主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：民國 106 年 08 月 01 日至 12 月 31 日

（107 年 01 月 01 日至 06 月 30 日留職停薪續延長進修期間）

報告日期：民國 107 年 07 月 15 日

一、 摘要

職幸於民國 107 年 08 月至 12 月期間獲衛生福利部補助至美國耶魯大學進行研究交流。期間主要工作地點於康乃迪克州精神衛生中心（**Connecticut Mental Health Center, CMHC**）。康乃迪克州精神衛生中心是耶魯大學醫學院精神學科附設單位，主要負責精神疾病及成癮治療，同時也肩負研究和教學任務。

在耶魯大學交流期間，主要工作包括研究學術交流、觀摩臨床服務以及相關新知學習。研究部分此次著重在腦部磁振造影分析研究；臨床部分為觀摩耶魯大學醫院成癮治療模式；另一方面，也在時間許可下選擇臨床相關旁聽耶魯大學心理系課程，增加學術研究新知。職期於返國後能加速學術產出論文發表，並將國內腦部影像分析技術與國外接軌。同時亦能分享國外成癮治療經驗，精進國內成癮治療模式。

二、目次

摘要.....	02
本文.....	04
目的.....	04
過程.....	04
影像學研究.....	04
臨床見習.....	06
新知學習.....	08
心得與建議.....	09
附錄一、2018 NIDA International Forum 發表壁報.....	10

三、本文

(一) 目的

提升精神疾病學術研究風氣，培養專業臨床研究人才，透過參與國際交流及進修強化團隊治療品質與能力，並建立國際交流合作關係，提升研究風氣。透過進修，參與美國國家級精神衛生研究機關、藥癮衛生研究機關的研究實務並期待建立研究合作關係，加強國內精神影像學的教學、研究、與臨床服務能力，促進公共衛生。

(二) 過程

此次於美國進修期間，除著重在腦影像學研究之外，亦把握機會參與臨床見習及教學活動，期能汲取國外精神醫療之經驗，充實自我量能。以下就研究、臨床及學習部分分別作摘要報告。

1. 影像學研究

此次研究工作主要與美國耶魯大學進行，主要合作對象為精神神經科學部門 Marc Potenza 教授、Marek Chawarski 副教授以及 Ray Chiang-Shan Li 教授共同進行腦影像分析研究。台灣目前成癮研究從過去鴉片類藥物及相關治療到現今神經興奮劑（安非他命類藥物等）及搖頭丸、K他命等俱樂部用藥相關議題。而其中，因為K他命為目前矚目之憂鬱症治療新藥，K他命濫用的議題近來更引關注。耶魯大學精神部由部長 Dr. John Crystal 領導的團隊長期研究K他命抗憂鬱之療效，亦進行許多臨床試驗及相關神經科學研究。此次於耶魯大學交流期間，正好把握機會參與耶魯團隊之研究討論及演講，對K他命之研究有更廣泛之涉略及討論。

此次於耶魯大學交流期間進行腦部磁振造影之分析，主要分析對象為K他命長期濫用者。研究主要收集 36 位長期K他命濫用者與 19 位健康受試者進行比較。研究結果發現，相較於非藥物使用族群，女性K他命使用者在憂鬱量表(CES-D)的評估上有較高的憂鬱傾向，但在男性並未觀察到此趨勢。本研究同時對K他命使用者進行了大腦磁振造影掃描，對大腦膝下前扣帶迴（subgenual anterior cingulate cortex，sgACC）的靜息態活性及網絡連結進行分析。過去研究指出大腦膝下前扣帶迴和情緒調控具有高度相關性，在憂鬱症、雙極性情感障礙症的研究中，皆有發現大腦膝下前扣帶迴功能改變的情形。在本研究中分析發現，和非藥物使用者相比，K他命使用者的大腦膝下前扣帶迴（sgACC）和前額葉

底部的眼窩前額葉皮質 (orbitofrontal cortex, OFC) 之間的功能連結顯著降低，且憂鬱量表分數越高，功能連結降低越明顯。此外在性別差異分析中，發現男性 K 他命使用者大腦膝下前扣帶迴 (sgACC) 和雙側上顳葉大腦皮質 (superior temporal gyrus) 之間功能連結有增強的現象；而女性 K 他命使用者則是在大腦膝下前扣帶迴 (sgACC) 和背腹側前額葉大腦皮質 (dorsomedial prefrontal cortex) 有連結增強的情形。在男性和女性 K 他命使用者這些大腦區域功能連結的變化皆和憂鬱量表分數呈現相關。從本研究可以觀察到，長期的 K 他命使用確實會造成和情緒調節相關的大腦膝下前扣帶迴 (sgACC) 功能連結改變，且此影響具有性別差異。此研究報告投稿發表在 *Psychiatric Research: Neuroimaging*。

另一個研究著重在 K 他命長期濫用者腦部磁振造影影像與衝動控制之關連性分析。研究發現相較於男性，女性 K 他命濫用者在衝動量表 Barratt Impulsiveness Scales (BIS-11) 評量上有較高的衝動傾向。此外，K 他命濫用者在大腦尾核 (caudate nucleus) 和背側前扣帶迴 (dorsal anterior cingulate cortex)、以及蒼白球 (pallidum) 和雙側小腦之間的連結度相較健康受試者皆有顯著增加。此連結增加可能意味著 k 他命濫用者對於自我行為監控功能之異常，導致持續使用 k 他命而不考慮負面影響。另外在男性 K 他命濫用者，發現在腹側基底核 (ventral striatum) 與腦島 (insula) 之間的連結度和衝動量表分數呈現正相關，但在女性 K 他命濫用者則無發現此相關性。顯示在男女性 K 他命濫用者在情緒調控及衝動控制上皆有性別差異存在。此一研究報告目前已在投稿中。

交流期間 K 他命腦影像學研究獲得 2018 年美國國家藥物濫用署 (NIDA; National Institute of Drug Abuse) Travel Award，於年度會議中進行海報發表；另外也獲得國際神經精神藥物學會 (CINP; College of International Neuropsychopharmacology) 邀請於 2018 年國際會議上進行口頭發表。顯示國際學會對於 K 他命濫用之研究持有高度關注及興趣。

單純 K 他命濫用者在國外並不常見，反而在台灣比較容易找到單純施用者探討 K 他命對大腦結構功能、行為表現等等之影響。耶魯大學研究團隊在神經科學和認知研究上十分卓越，也正好是我們研究團隊中比較缺乏經驗的一塊。因此此次除與耶魯團隊共同進行大腦影像分析之外，另外也建立了長期合作計畫，目前已著手和耶魯團隊共同向美國國家衛生研究院 (National Institute of Health)

提出多年期研究計畫申請，期能在回台之後持續合作關係，延續 k 他命成癮者之腦影像學及認知神經科學研究。

2. 臨床見習

此次交流期間，雖然主要著重在腦部影像學研究與學習，但很幸運在耶魯同仁的協助安排下有機會到 Adult primary care center 見習成癮治療門診。Adult primary care center 是耶魯的教學門診中心，主要為訓練各科的住院醫師對社區門診病人做第一線的照顧。門診採預約制，每個病人約有 30-60 分鐘的看診時間。因為是教學性質，所以會由住院醫師做初步的問診和評估，之後和資深醫師做治療計畫的討論，再由住院醫師和資深醫師一同向病人解釋治療計畫。耶魯的教學門診和台灣門診截然不同，每位病人和醫師都有相當充裕的時間進行討論，因此對每位病人都能進行相當完整的藥物濫用史評估、生理心理檢查、社會心理評估等，亦能針對每位病人的需求訂定治療計畫。印象深刻的除門診品質外，對成癮病人提供豐沛的社區資源及相關治療配套措施亦是令人十分稱羨的。例如有自助戒酒團體、社區服務方案、職業訓練及轉銜、家庭諮商等等。比較台灣目前戒癮治療大多侷限在醫院、提供藥物為主之治療方案，如何提昇社區配套治療資源仍須政府相關單位訂定制度。對個案的仔細評估、分流機制、多元彈性的治療處遇方案、針對低治療潛能的個案要有強而有力的社區監控與更生機制等等，皆是在成癮治療中不可或缺的一環。但上述的這些資源，也正是臺灣目前最缺乏的。

交流期間正好遇上美國鴉片類藥物濫用危機，和傳統印象中海洛因依賴的病人不同，這些鴉片類藥物依賴者多為白領階級，因長期身體疼痛問題（例如運動傷害、關節退化等等）而開始鴉片類止痛藥物使用，而後衍生濫用及依賴的問題。在 2015 年統計數據中，美國有約 2 百萬人為處方鴉片類藥物成癮者，海洛因成癮者約有 60 萬人，2015 年因鴉片類藥物過量致死的案例高達 33,000 人，2016 年更預估超過 40,000 人死於鴉片類藥物過量，因此美國聯邦政府及各地州政府皆積極展開行動以因應鴉片類藥物濫用之危機。鴉片類藥物濫用問題牽涉層面廣泛，從相關法律規範、臨床醫療準則、專業人員訓練、公共衛生宣導、病人教育等等議題，也因此召開了許多學術討論會議，其中不乏法界、媒體、政府單位與醫療專業之對話，集結各方

意見共同面對此次危機。就與醫療相關層面而言，此次危機讓醫界檢視許多社區醫師並無接受疼痛控制治療之專業訓練，使得在權衡最適患者疼痛控制之藥物時往往過猶不及；另一方面對鴉片類藥物成癮之教育仍未全面，致使醫療人員及大眾對鴉片類過量及成癮之治療並未有全面了解。也因此目前就醫療措施來說，加強專業人員對鴉片類止痛藥物之瞭解、普及鴉片類成癮治療管道以及大眾之衛生教育宣導為主要之因應。反觀台灣現況，雖沒有類似美國鴉片類止痛藥物之濫用狀況，但可引以借鏡：對鴉片類藥物濫用之處置，非僅一味禁止或管制鴉片類藥物使用或將濫用者刑責化可解決。儘管美國面臨目前鴉片類藥物濫用的危機，鴉片類藥物仍被視為相當重要的臨床治療藥物，不應被禁止開立；且若禁止鴉片類藥物使用，可能導致更嚴重的非法藥物濫用問題。因此應就根本問題著手__提供適當專業訓練讓臨床醫師對疼痛控制有更多元之治療方案選擇、若患者有成癮徵兆時能迅速啟動治療、能普及管道讓患者更容易進入治療、宣導讓大眾能了解鴉片藥物成癮之症狀及治療方式等等。對照目前台灣成癮治療問題，在大眾衛教成癮知識、減少標籤污名化、增加治療普及度及管道、擴充社區多元治療配套措施等，都還是我們對成癮治療需要持續再努力的部分。

此外雖然美國有許多資源著重在新藥的開發及藥物的臨床試驗，但無論目前的藥物研究進展如何，都發現若無連帶的社會心理治療處遇計畫，藥物治療的成效都極為有限。例如台灣目前推廣的“美沙冬替代療法”，在美國大多以“藥物輔助療法，Medication Assistance Treatment (MAT)”稱之。簡而言之，美沙冬並非治療的全部而是治療藥物其中之一。顧名思義，藥物在治療中扮演的角色是“輔助”，無論是美沙冬、丁基原啡因、那羅松、那曲酮等等，目的皆是幫助病人先以藥物減緩物質戒斷或渴癮症狀，進而能接受其他社會心理介入、健康生活型態重建、職業復健訓練等治療。而台灣目前治療多倚重藥物的角色，認為成癮病患接受藥物治療後若仍持續或復發使用物質即表示治療沒有效果。事實上我們能提供的治療並未十分完整，如同糖尿病患者僅服用降血糖藥物但未改善飲食或運動習慣一樣，治療效果多為事倍功半。美國醫療制度當然與台灣制度完全不同，病人的認知、對疾病的態度也有很大差異，雖然台灣無法如法炮製美國之制度及治療方式，但仍可思考在目前制度下以及各醫療專業人員能力可及的範圍內，如何提供更完善的治療模式。

3. 新知學習

此次交流機會難能可貴，因此除主要的研究工作及臨床見習之外，也把握機會參加耶魯大學精神部門舉辦的 **Addiction Round** 演講、在 **Veterans Affairs Connecticut Health Care System**（委託耶魯經營的榮民醫院）每週固定舉辦的 **Division of Substance Abuse Meeting**、耶魯心理學系的 **Clinical Psychology** 和 **Neuroscience Psychology** 的課程、以及一些醫院不定期舉辦精神醫學相關演講。當中有些令人印象十分深刻的演講及教學。例如耶魯大學精神部 **Kathleen Carroll** 教授演講關於最近發展的認知行為治療輔助工具，結合平板電腦、網路遊戲及認知行為治療，引發青少年之動機了解自我心理健康、預防藥物酒精成癮，亦可提供便利、有效的管道與藥物及酒精成癮病人（資訊可參考網站 <http://www.cbt4cbt.com/>）。結合心理健康教育及臨床治療之工具開發可在有限人力資源下，讓衛教及治療更有效率，也顯示在固有的治療方式之外，或也可與時俱進，或能增加許多可能性。另外在耶魯大學心理系的課程中，看到許多教授們如何在臨床看到問題後提出假設，再一步步設計試驗證實或推翻，再進而回饋應用到臨床。對臨床研究者來說是很棒的訓練與刺激。例如有場演講邀請康乃狄克大學心理學 **Inge-Marie Eigsti** 副教授演講大腦經發展與自閉症臨床進程的研究，除了看到對自閉症腦部研究的最新進展外，也看到在試驗過程中，父母的行為反應如何改變自閉症孩子的行為表現。另外一場印象深刻的演講是耶魯大學心理系 **Paul Bloom** 教授，最近發表新書 **Against Empathy**（中譯：失控的同理心）受到熱烈迴響，在演講中看到作者與心理學家們進行一場對同理心的精采辯論，讓人直呼過癮。

（三）心得與建議

此次能有機會在耶魯大學進修學習真的十分感謝八里療養院的長官與同仁們全力支持，感謝陳俊鶯院長、戴萬祥主任、張介信院長願意給予機會，也感謝所有醫師同仁們願意協助分擔臨床工作；當然也感謝衛生福利部能提供補助及進修機會，對臨床醫師來說，能有機會暫時放下臨床業務，好好專心進行研究、學習及與其他單位交流，真的是很難能可貴的契機。此次交流期間在腦影像學研究部分學習到許多最新的分析方式，

更重要的是建立後續研究合作之管道，盼回國後亦能持續深入影像學之研究。另外在臨床及教學部份，亦收穫頗豐。美國的學術風氣開放，在交流期間可遇到從世界各地前來美國交流學習的學生及專業人員，大家對許多議題皆不吝惜地分享自身經驗或研究成果，積極參與討論，讓每次演講或會議皆有不同的思考碰撞和學習。

在現有制度下台灣醫師臨床工作十分沈重，在日常繁重工作中要投注心力進行研究著實不易，而好的研究往往需要長時間的經營與投入。因此在制度層面，應有對臨床人員更友善的鼓勵研究機制，方能讓更多臨床醫師有餘力投入研究工作。許多國家目前亦有教學型主治醫師、研究型主治醫師等職務，讓醫師可選擇自己擅長領域發揮精進，讓臨床、教學、研究等工作皆能有系統的發展，或可讓台灣作為參考。另一方面，也鼓勵臨床工作者能多參與國際會議及交流，了解其他國家制度及最新治療進展，例如在成癮治療的發展上，台灣能選擇的治療藥物遠比美國要少得多。如何持續提升國內醫療環境及水準，也是從事醫療工作的我們應持續努力的方向。

另外，台灣在影像分析的領域，若能針對特定族群，例如精神疾病、物質濫用個案等建立本土資料庫長期追蹤，對科學貢獻來說會更具本土性且更能有深度之研究成果。



Striatal functional connectivity in chronic ketamine users: sex differences and impulsivity



Chia-Chun Hung^{1,3,4}, Yi-Shuan Liu⁴, Chu-Chung Huang⁴, Chiang-shan R. Li^{5,7}, Jeng-Ren Duann⁵, Ching-Po Lin^{3,4}, Tony Szu-Hsien Lee²

1. Bali Psychiatric Center, Ministry of Health and Welfare, Taiwan, 2. Department of Health Promotion and Education, National Taiwan Normal University, Taiwan, 3. Institute of Brain Science, National Yang-Ming University, Taiwan, 4. Brain Connectivity Lab, Institute of Neuroscience, National Yang-Ming University, Taiwan, 5. China Medical University, Biomedical Engineering Research and Development Center, Taiwan, 6. Departments of Psychiatry Yale University School of Medicine, 7. Department of Neuroscience, Yale University School of Medicine

BACKGROUND

Ketamine use among young groups increases rapidly in many countries including Taiwan. The striatum plays a critical role in motivated behavior and impulse control. Here we examined how resting state functional connectivity (rsFC) of the striatum differs between chronic ketamine users (KU) and non-drug using healthy controls (HC) and whether such differences relate to sex and impulsivity as assessed by the Barratt Impulsiveness Scales (BIS-11).

METHODS

Thirty-six KU and 20 HC completed a clinical interview, BIS-11, and magnetic resonance imaging. We processed imaging data with established routines in SPM. Voxel-wise connectivities of the caudate, pallidum, putamen, and ventral striatum (VS) were compared between KU and HC and examined in association with BIS-11 score. All results were evaluated at a corrected threshold of voxel $p < 0.001$ uncorrected in combination with cluster $p < 0.05$ FWE corrected.

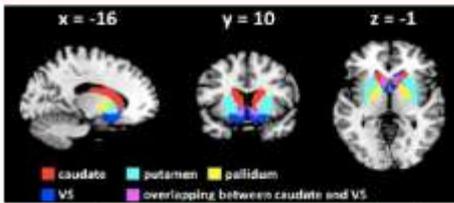


Figure 1. Seed regions: voxels overlapping between the caudate and ventral striatum (VS) were removed from each mask.

Table 1. Demographic data and clinical assessment of the health group (HC) and chronic ketamine abusers (KU).

	KU (M)		HC (W)		ANOVA p value		
	Age	BIS-11	Group	Sex	Interaction		
Age	25.225.8	27.525.7	25.324.5	25.124.2	0.45	0.50	0.44
BIS-11	55.527.1	60.0211.0	53.027.4	48.623.5	0.003	0.98	0.05
Ketamine use duration (months)	59.427.0	59.0240.0	NA	NA			0.98*
Cigarette in 30 days (days)	24.5211.1	30.0250.0	1.521.5	0.020.0	22+12*	0.39	0.13
Cigarette in life (years)	8.424.7	12.127.7	2.523.5	0.020.0	22+12*	0.66	0.03
Alcohol in 30 days (days)	4.828.5	9.0211.1	3.023.8	0.420.7	0.02	0.72	0.14
Alcohol in life (years)	4.224.3	4.726.2	5.226.2	1.823.4	0.18	0.76	0.05

RESULTS

Compared to HC, KU women but not men showed higher BIS score. Compared to HC, KU showed increased connectivity between caudate and dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and between pallidum and bilateral cerebellum. Post-hoc analyses demonstrated no sex difference in the changes of caudate dACC connectivity but a significant sex difference, with KU women but not men showing significant changes, in pallidum cerebellum connectivity. Striatal rsFC did not show significant correlations with BIS score in KU or HC. However, with men and women examined separately, VS insula rsFC was positively correlated with BIS-11 score in KU men but not in the other groups. A slope test confirmed the difference in KU vs. HC men as well as in KU men vs. women.

Figure 2. Examined at a threshold of $p < 0.001$ uncorrected, combined with cluster $p < 0.05$, FWE corrected, the results of whole-brain ANOVA showed (A) increased connectivity of the caudate with anterior cingulate cortex (ACC) in KU, as compared to HC, and a sex main effect, with men showing greater connectivity than women. Focusing on the ACC, ANOVA of the effect size confirmed the group main effect ($p < 0.0001$) and sex main effect ($p = 0.0052$) and lack of group by sex interaction ($p = 0.19$). (B) Whole brain ANOVA showed greater pallidum connectivity with the cerebellum. ANOVA of the effect size confirmed the group main effect ($p < 0.0001$) and showed a group by sex interaction effect ($p = 0.022$). There was no sex main effect ($p = 0.11$). (C) Whole brain ANOVA showed a significant interaction effect in pallidum connectivity with the thalamus. ANOVA of the effect size confirmed a group by sex interaction ($p < 0.0001$), and showed a sex main effect, with men showing greater connectivity than women ($p = 0.013$). There was no group main effect ($p = 0.40$).

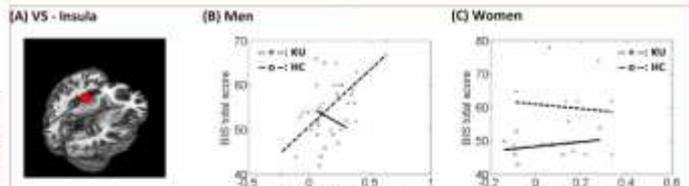
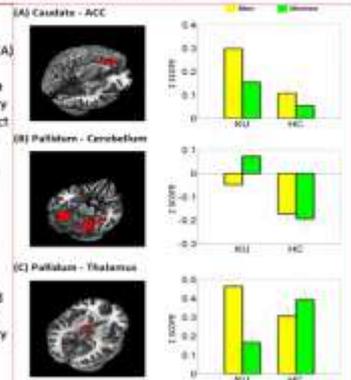


Figure 3. Ventral striatum [VS] in relation to impulsivity (A) VS connectivity with left insula was positively correlated with BIS score in male KU (B) A slope test confirmed the difference in regression between VS insula connectivity and BIS score between male KU and HC. (C) Female KU or HC did not show a correlation of VS insula connectivity with impulsivity.

CONCLUSION

Together, the findings highlighted altered resting state striatal connectivity with both sex-shared and sex-specific functional changes in KU. Increased striatal connectivity with the dACC and cerebellum may conduce to indiscriminate response to saliency, akin to drug seeking despite negative consequences. The behavioral significance of this finding and impulsivity-related changes in VS insula connectivity in male KU needs to be explored further.