

出國報告（出國類別：進修）

美國耶魯大學認知科學及影像醫學 新知

服務機關：衛生福利部桃園療養院

姓名職稱：廖定烈 主治醫師兼代理主任

派赴國家/地區：美國/康乃迪克州 紐哈芬

出國期間：民國 107 年 10 月 11 日至 108 年 2 月 2 日

報告日期：民國 108 年 3 月 8 日

修訂日期：民國 108 年 7 月 8 日

摘要

本次赴美進修包括美國耶魯大學精神科李江山教授實驗室及康乃迪克州精神健康中心參訪及研修腦科學、功能性腦部造影、及神經心理學。期間也參加每年一度的全美神經科學年會。在進修主題方面，本次進修對於美國成癮醫療的服務、3T功能性磁振造影的研究應用、高解析度對於下丘腦組織的瞭解、以及功能性造影使用特定腦區為校正基準的手法有更多的心得，對將來在國內進行結合神經心理功能測驗以及功能性腦造影的臨床研究、及建立國際合作網絡，都將會有所幫助。進修期間參與全美2018腦科學年會，對於腦科學對於細胞內活動的分子定位技術突飛猛進印象深刻。此種技術突破應該很快能夠改變長年以來神經化學對腦的複雜運作難以全盤掌握的困境。

目次

目的	4
過程	4
心得	5
建議	9
附錄	10

目的

參訪美國耶魯大學精神科李江山教授實驗室及康乃迪克州精神健康中心 (Connecticut Mental Health Center, CMHC)，研修腦科學、功能性腦部造影 (functional Magnetic Resonance Imaging)、及神經心理學新知。

過程

Date	Content
2018.10.11	華航 CI 12，第二航廈，17:30 飛，48K，20:35 到紐約，JFK 第四航廈。Go' Airport #: PT4451969
2018.10.11-10.16	56 Ralston Avenue, Hamden, CT 06517。
2018.10.15	9am, Yale Office of International Students and Scholars (OISS)報到：421 Temple Street.
2018.10.16	Yale University School of Medicine, Prof. C. S. Ray Li' s Lab 報到：Connecticut Mental Health Center, S112. 34 Park Street, New Haven, CT 06519. (203)-974-7354;
2018.10.11-2019.01.15	354 Legion Avenue, New Haven CT 06519
2018.11.03-11.07	San Diego Convention Center, 會員出席證編號 # 210538 搭機：Delta Air # HA2UQU DELTA 2243, 7:45pm-10:34pm DELTA 2404, 7:40am-4:01pm 宿：Double Tree downtown San Diego
2019.01.15-01.31	Hotel for the private family trip (自假)
2019.02.01	華航 CI 11，紐約 JFK 第四航廈，00:20 飛，02.02 05:50am 到桃園第二航廈

心得

第一部份：美國康州精神健康中心(Connecticut Mental Health Center, USA)與成癮研究部門(substance abuse research unit)

美國康乃狄克州是最早開發的東部十三州之一，面積不大，但位於精華的美東地區，文教風氣鼎盛。耶魯大學就是位於其中的世界頂尖大學之一。康州精神健康中心(<https://medicine.yale.edu/psychiatry/care/cmhc/>)位於紐海文市中心(34 Park Street New Haven, CT)，緊鄰耶魯大學醫學院，甚至就在其附設醫院紐海文醫院(New Haven Hospital, <https://www.ynhh.org/>)的對街。在紐海文，CMHC 精神醫療的臨床服務，從 1966 年起就由耶魯大學醫學院精神科提供，因此這裡的精神健康中心工作人員（包括臨床服務人員與研究人員）其實都與耶魯大學很有淵源，可以說是由耶魯代為經營。這不僅提升大大康州的精神醫療服務從州政府等級變為世界級，對醫學院本身也很有好處：成癮服務與精神科服務需要安全的環境，此處屬於公部門，有自己的警衛人員與警務系統，確保安全無虞；而醫學研究需要設立研究病房，收治個案甚至包括正常人(normal control)，這個硬體的提供大大增強了臨床研究的能力，也減少研究計畫需要包括昂貴臨床支出的沈重負擔，讓此處的精神科臨床研究能夠欣欣向榮。2018 年的統計，耶魯大學精神科在其醫學院內部評比中，研究預算的爭取能力為院內第一。結合公部門的空間與編制，以及臨床服務的醫院的軟體與能力，實際的運作則有一個非營利的基金會(CMHC Foundation, <https://cmhcfoundation.org/about-us>)於 1994 年成立負責運作，於在此處是個相當理想的作法，值得國內借鏡參考。在國內例如草屯療養院有茄荖山莊（硬體由法務部移撥）、台北市立聯醫松德院區第三院區（硬體由臺北市立煙毒勒戒所移撥）。桃園療養院緊鄰法務部台北監獄桃園分監，其實也可以考慮此種作法，讓全力協助成立北部藥癮醫療示範中心的桃園療養院能有適當的硬體實際經營成癮醫療服務以及相關研究，並考慮藉由此種合作機轉啟動如治療性社區等極富挑戰性的業務。

此處的 CMHC 另利用交通的便利性，提供了個案自助團體「戒酒無名會」(Alcohol Anonymous, AA)的聚會地點。由於團體本身的封閉性，本人在進修期間無緣參訪，比較台美兩國 AA 團體運作的異同。也許以後有更長的參訪時間與適當機緣，可以再參訪相關運作。

CMHC 的臨床研究部門以成癮研究為主，進修期間也有相關的研究收案。收治正常對照組有時也需要相關有經驗的臨床團隊提供照護。例如研究下丘腦的正常個案，需要固定飲食、固定作息、與固定吸菸時間，自願受試的個案有時卻會有要求外出、可能違反研究流程的狀況，甚至爭吵、偷竊。研究團隊與病房團隊的密切溝通，可以確保研究能有高品質的產出。

美國耶魯大學醫學院有很多附設醫院，包括我進修的 CMHC 精神健康中心、全美排名第九的 Yale New Haven Psychiatric Hospital

(<https://www.ynhh.org/psychiatric.aspx>)，以及公立榮民醫院系統的康州榮民醫院精神科 <https://medicine.yale.edu/psychiatry/care/va/> 都是。本人進修其間，參加每週五的教學活動(Grand Rounds)都在 CMHC 舉行，邀請的外賓及院內講師都是相關領域的佼佼者，然而也有知名樂團的樂手來演講相關樂曲的精神醫學背景、紐約時報暢銷書榜並拍成紀錄片的 LGBT 名作家、名導來演講，內容相當充實而有趣。

耶魯大學醫學院精神科 CS Ray Li 教授與台灣甚有淵源，於 2005 年起即與長庚醫院、台大心理系等有合作研究與發表。研究主題為衝動控制的腦功能與迴路，工具則包括 1) 電腦化神經心理測驗，可以測量個案的反應速度、反應品質、錯誤的自我監測、訊號的抑制能力；以及 2) 功能性磁振造影，研究相關反應的激發迴路及抑制迴路。近幾年來，本人與 CS Ray Li 教授也合作在藥物濫用個案的腦功能研究部分，發表了幾篇論文，包括 Liao DL, Huang CY, Hu S, Fang SC, Wu CS, Chen WT, Lee TS, Chen PC, Li CS. Cognitive control in opioid dependence and methadone maintenance treatment. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e94589.、Huang CY, Li CS, Fang SC, Wu CS, Liao DL. The reliability of the Chinese version of the Barratt Impulsiveness Scale version 11, in abstinent, opioid-dependent participants in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2013 May;76(5):289-95. 等。此次計畫應耶魯大學 CS Ray Li 教授邀請，進行實驗室參訪、進修，同時也探討是否能有進一步研究合作。

CS Ray Li 教授的實驗室團隊成員不少，也有其他研究合作單位。近年來除了衝動控制研究以外，也針對腦區之間的連結迴路進行了廣泛深入的研究。腦部在靜止時，仍有腦區之間的特定連結，以便對外界有隨時回應的能力。疾病狀態可能與靜止狀態的腦區連結有關，因此研究靜止狀態的腦部磁振造影近年變成相當熱門的題目。一方面靜止狀態的腦區連結容易累積較大量的資料，易於驗證，而不需設計神經心理作業的研究，又不會受到設計方法未能統一的乾擾；且腦部在進行特定作業時，常常不只某些迴路需要激發，另一方面又有某些迴路需要抑制，而這些抑制，在特定作業時無法區分「不相干」或「受抑制」所以未激發。綜合上述考慮，生理狀態下的靜止腦區磁振造影(resting state fMRI)在各種疾病的造影研究都越來越重要。腦部造影研究需要足夠的空間與時間解析度，目前 CS Ray Li 教授的實驗室使用耶魯大學醫學院的 fMRI 核心設施，為 Siemens 公司的 3T MRI。研究標的由於保密因素，無法透露太多，但細部的腦區(subcortical regions)需要足夠的解析度才能進行研究，而資料也需要穩訂的技術團隊才能有效分析。目前該實驗室的技術與論文發表，應該是國內考慮跨國合作的重要對象。

第二部分：美國耶魯大學醫學院附設醫院 New Haven Hospital 腦部磁振造影中心

美國耶魯大學醫學院有很多附設醫院，包括我進修的 CMHC 精神健康中心、全美排名第九的 Yale New Haven Psychiatric Hospital

(<https://www.ynhh.org/psychiatric.aspx>)，以及公立榮民醫院系統的康州榮民醫院精神科 <https://medicine.yale.edu/psychiatry/care/va/> 都是。臨床研究的團隊需要由耶魯大學醫學院的高水準研究環境，而臨床研究需要的個案，則由醫院（包括 CMHC）而來。至於臨床研究所需的工具，則可由耶魯大學紐海文醫院系統提供。耶魯大學醫學院的腦部磁振造影研究中心

(<https://medicine.yale.edu/mrrc/>) 位於醫學校區內的 Anlyan Center 建築內，儀器與人員集中的結果，可以讓利用率提高、人員訓練素質穩定、研究數據能有高品質的產出。有穩定的技術分析團隊對於腦部功能性磁振造影 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究至為重要。國內由於研究團隊規模與法規因素，很多地方空有儀器卻無法有穩定的造影資料分析團隊，是無法趕上國外研究水準的主因。目前在該中心的儀器仍以 3T 強度的 MRI 為主，Siemens 的廠牌是成像水準最穩定清晰適合腦部造影研究的儀器，值得國內採購相關儀器進行腦部研究的參考。磁場強度越高，影像空間解析度越強。然而，雖然目前已經有磁場強度高達 7T 的儀器問世（例如西門子就推出名為 Magnetom 的 7T 儀器，請參考 <https://www.siemens-healthineers.com/magnetic-resonance-imaging/7t-mri-scanner/magnetom-terra>），但儀器用在人體身上的安全性以及耐受性可能不如廠商所宣傳的那樣安全。以我個人為例，我在進修期間曾參與 Ray Li 教授及 Sheng Chang 教授團隊的研究計畫，也擔任正常受試者接受 fMRI 施測，但長達 1 小時的施測到最後的暈眩及噁心感其實已經瀕臨極限。磁場更高的儀器非常昂貴，即使有助於影像解析度，但是否能找到受試者且累積足夠多的研究資料，則令人存疑。美國的醫療與研究有時在誠信的透明度上令人詬病，在考慮儀器引進與更新時，需要慎重衡量。

第三部分：2018 年美國腦科學研究年會會議

美國腦科學研究年會是規模非常大的會議，年會場地需要能夠容納 30000 人（你沒看錯，是 3 萬人）巨蛋球場等級的會議中心，因此即使連美國本土也僅有少數幾個地方能夠舉辦，聖地牙哥會議中心(San Diego Convention Center, <https://visitsandiego.com/>)就是其中一個。會聚集這麼多腦科學家來共聚一堂的原因，是腦科學領域廣泛、工具繁多，包括神經生理學（電生理學）、神經化學、神經生物學、行為生物學、神經心理學、包括細胞、神經細胞組合 (neural ensemble)、各種神經研究模式、甚至電腦科學(computer science)也都在內，以人體為對象的臨床研究也不少，因此我身為臨床學者，也在進修期間參加了 2018 年的腦科學年會。

本次年會離上次我參加的 sfn2008 已經有一段時間，令人印象深刻的是，近幾年腦科學研究在神經解剖學研究的空間解析度（以細胞為單位）已經大為提高。例如，在傳統神經電生理學研究腦細胞激發順序來研究神經傳導路徑非常辛苦，而目前已經有採用分子影像學(molecular imaging)方法，借鏡當年基因定序計畫的霰彈槍並進法(shotgun method)，讓全部影像資料先擷取後分析，可以一次研究組織活體切面的全部神經元，再統合各切面的神經元激發程度，重組神經激發的路徑。這些以前難以達成的技術，在跨領域互相啟發之後，漸漸變得可行，讓神經科學有機會在近幾年得到長足的進步，以內涵神經傳導物質定義的神經元(如 galanin neuron)在解剖位置上的細分類 spatial distribution 與內含分子的分類(molecular distribution)呈現後，可以出現對特定生物功能（如 mating behavior, social behavior）激發或抑制的叢集 (clustering)現象（sfn 2018 大會演講，相關論點及完整論文可參考 Moffitt, J. R., Bambah-Mukku, D., Eichhorn, S. W., Vaughn, E., Shekhar, K., Perez, J. D et al. (2018). Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region. *Science*, 362(6416), eaau5324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482113/>）。研究工具的精進帶來更多科學的發現，作為臨床研究者，我感覺到國內研究社群的形成以及與國外的研究合作，可以為國內的神經科學研究帶來更為紮根的效果。

建議

建議 1：建議桃療與北監可考量醫療業務合作。

理由：我所屬服務機關「衛生福利部桃園療養院」於 107 年下半年底成立北部藥癮醫療示範中心，又因地理位置緊鄰法務部台北監獄桃園分監，經由此次進修參訪成癮研究部門，建議桃療與北監可考量經由相互合作，讓北部藥癮醫療示範中心有適當的硬體實際經營成癮醫療服務以及相關研究，並考慮藉由此種合作機轉啟動如治療性社區等極富挑戰性的業務，

建議 2：建議台灣醫療考量投入更多醫學研究，以維持永續發展。

理由：美國的醫療保險以及醫療服務非常昂貴，但是相對他們在醫學研究上投入大量投資，研究水準高，值得我們前往當地進修學習醫療新知。本國健保針對國人提供高品質的醫療服務，由於價格因素，使得台灣的醫學研究水準逐漸落後，若要永續發展，建議應需要保留一定的量能來成長，投注更多醫學研究，這次的參訪，就是國家投資於研究發展的一個例子，其實相當重要。

這次來美國進修，本人收穫良多，其實各國對台灣大多不熟悉，美國東部離台灣也很遠，但是對台灣大多是友善的，希望也能有機會建立友誼與國際合作，亦期望這樣的投資能轉換為未來的軟實力，讓國內的醫學研究達到國際合作的水平及持續進步的目標。

衛生福利部桃園療養院2019年院內主治醫師演講

下丘腦、衝動控制、腦科學與腦部造影： 以「酒精/攝食/成癮」為例

2018美國耶魯大學進修見聞

廖定烈

2019.02.22

報告大綱

- 行遠必自邇：現有工作的延伸
- 赴美見聞1/ 行萬里路：到美國、到紐海文、到耶魯
- 赴美見聞2/ 讀萬卷書：腦科學、功能性磁共振腦造影、下丘腦
- 結論：工作的下一步

現有工作的延伸

- 臨床酒精成癮、憂鬱症、衝動控制
- 論文發表：
 - **Liao DL**, Huang CY, **Hu S**, Fang SC, Wu CS, Chen WT, Lee TS, Chen PC, **Li CS**. Cognitive control in opioid dependence and methadone maintenance treatment. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e94589.
 - Huang CY, **Li CS**, Fang SC, Wu CS, **Liao DL**. The reliability of the Chinese version of the Barratt Impulsiveness Scale version 11, in abstinent, opioid-dependent participants in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2013 May;76(5):289-95.
- 研究合作：耶魯大學，李江山教授實驗室
- 近期研究延伸：影像研究、不同年齡層研究

衝動控制的量測

- 反應速度、需要克制不做出反應的時間、衝動控制的SSRT時間。
- 以電腦記錄反應速度、反應正確性、克制衝動的參數。
- 酒癮、憂鬱症（包含有自殺衝動的症狀者）
- 107年醫福會研究計畫、108年院內（延續）計畫
- 陣容：廖定烈、李佳怡、徐子懿、王璽瑜

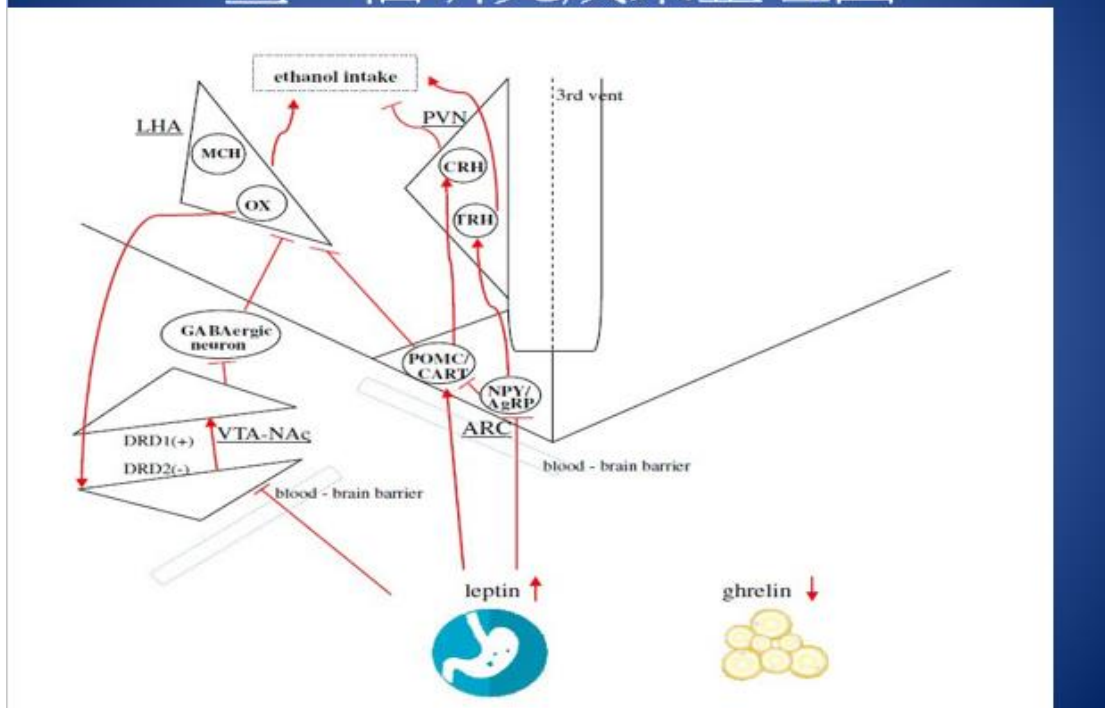
研究問題：酒精成癮的腦，有何變化？

- 有憂鬱？
- 衝動控制不良？
- 酒精中毒、腦萎縮、精神病(korsakoff syndrome)？
- 執行特定認知功能時，腦區連結異常？
- 靜止時腦區連結異常？
- 就像肥胖與攝食改變有關，酒精也與下丘腦異常有關？（酒精也是高熱量）

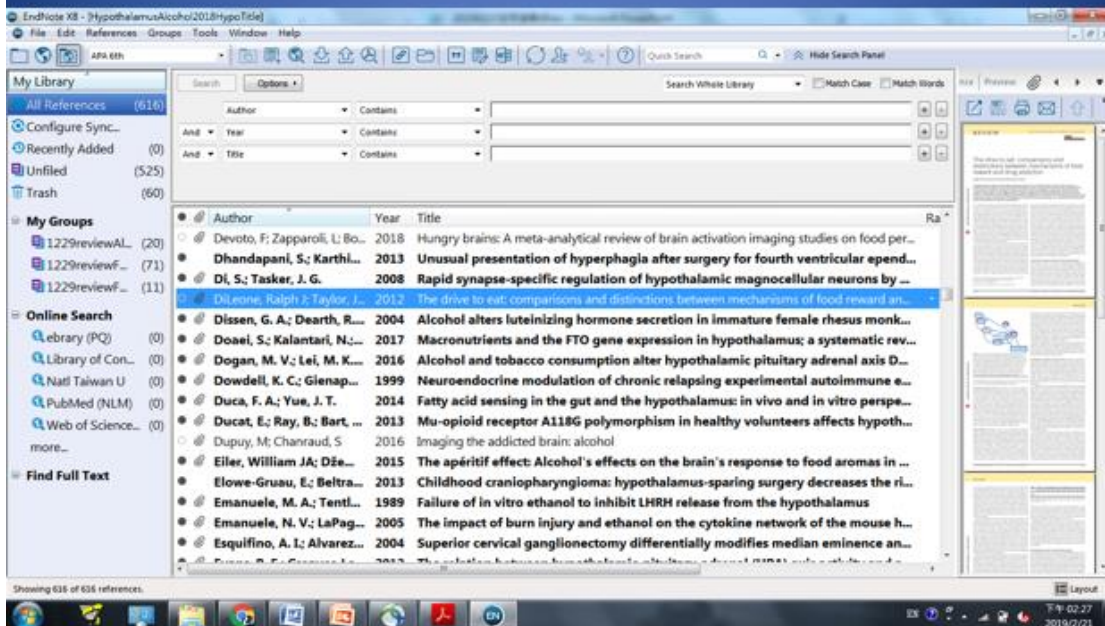
少人研究的領域：下丘腦 Hypothalamus

- 直徑< 1公分，重量<1克。深部腦組織。
- 核磁共振造影；高解析度核磁共振造影；功能性高解析度磁振造影。
- 研究主題的文獻回顧。

畫一個研究成果整理圖



參考了600多篇的文獻，選取100篇



經過了四次的大修改

Hypothalamic circuit and the regulation of food and alcohol intake: an overview of animal and human studies.

Ding-Lieh Liao^{1,2}, Thang M. Le¹, Chiang-Shan R. Li^{1,3,4}.

¹Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT.

²Department of Psychiatry, Taoyuan Psychiatric Center, Taoyuan City, Taiwan.

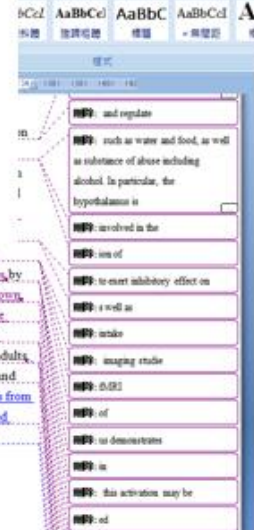
³Department of Neuroscience, Yale University School of Medicine, New Haven, CT.

⁴Inter-Departmental Neuroscience Program, Yale University, New Haven, CT.

(Running title: hypothalamus, food, alcohol).

consumption, in humans, functional magnetic resonance imaging demonstrates hypothalamic activations to food cues and modulation of hypothalamic responses by food intake, nutrients, or administration of gut hormones. In contrast, little is known about hypothalamus's role in alcohol consumption in humans. Despite a literature documenting altered activation and connectivity of the midbrain and striatum in individuals with alcohol use disorder (AUD) and at-risk adolescents or young adults, Obesity and AUD may share pathogenic pathways involving the hypothalamus and mesocortical dopaminergic circuits. This overview aims to highlight the findings from animal and human studies on feeding and alcohol use behaviors to support shared etiological pathways of obesity and AUD.

Key words: hypothalamus, food, alcohol, ghrelin, leptin, orexin, imaging.



3T磁振造影，當受試者



NT\$一億元, [Siemens](#)

結論：回台之後的延續

- 感謝院長的支持，長官經費的支援，同仁代勞各項院內的工作
- 持續研究的精神
- 臨床主題的合作研究
- 研究工具的精進
- 國內研究合作的拓展