



台灣生物精神醫學

Newsletter

暨神經精神藥理學學會通訊 · 第十二期 ·

Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology
(TSBPN-Bulletin No6, MAY 2009)

電子版 <http://www.biopsychi.org.tw/communicate/communicate.html>

理事長的話



神經刺激術/神經調節術(Neurostimulatory/ Neuromodulation)： 非藥物治療技術的興起

傳統的藥物治療及心理治療，雖然為今日治療憂鬱症之主流，然仍有大於60%的病患之療效不滿意。幾乎有1/5在長期追蹤下成為治療困難型之重鬱症。世界各國之生物精神及神經藥理學專家，從臨床之精神藥物試驗向下走入分子生物醫學之領域，期望由基因、蛋白質之變化找出致病機轉，進而發展以個人量身訂做之新治療藥物。另有一批學者藉著MRI、PET腦造影技術之發展，向上尋求精神疾病之功能性腦影像的變化及其特有之生物標記，以作為精神疾病分類診斷之重要

客觀標準。於是所謂「腦神經迴路」(Brain Circuits)之流通障礙成為這些功能性疾病之致病機轉，並逐漸形成主流。根據這些假說，新發展出的神經刺激術/腦神經調節術，遂成為非藥物治療之另類有效治療的重要方向。

神經刺激術/神經調節術發展迄今以重覆透顱磁刺激術(Transcranial magnetic stimulation; TMS)、迷走神經刺激術(Vagus nerve stimulation; VNS)以及深腦神經刺激術(Deep brain stimulation; DBS)三種治療為主。治療之應用以困難型之憂鬱症最為受人注意TMS之療效，全世界之統計幾乎可達50-60%，VNS之療效則需等1-2年，而DBS由於昂貴，案例較少，仍有60%之療效。TMS技術已發展成熟，在加拿大、美國均以得到治療之執照。台灣自2002年由北榮精神部開始臨床試驗，累積之經驗已發表多篇文章，技術上之執行及成效均以達到應有之水準，此技術之研發已逐漸普及全國。相信不久即可形成共識，完成治療Guideline，將是憂鬱症病患的一大福音。DBS之發展對於困難型之強迫症及憂鬱症更是帶來曙光。花蓮慈濟醫院經衛生署同意，在精神科和神經外科之合作下已完成4例強迫症之DBS的治療，成效亦達50-60%。今年3月初本人赴上海參加"世界立體定向及功能神經外科學會及精神外科治療論壇"(WSSFN Psychiatric Surgery Forum)。此會內容乃對精神疾病，由神經外科手術至DBS之種種治療的經驗分享。

基本上有下列之觀點：1. 其適應症除了強迫症、憂鬱症尚有妥瑞氏症及藥物濫用。特別是藥物濫用，中國上海之孫伯明教授有相當多之經驗。2. 療效均在50-60%左右。3. DBS之治療強迫症及憂鬱症，每個國家均在50個個案以內。4. DBS之電池，均在一年至一年半就消耗光了，此別於巴金斯症之病患。因為強迫症之病患在DBS之刺激時，其用電範圍較廣，故耗電較快。目前正在發展用電量超過2-5年之電池，以降低昂貴之材料費。5. DBS之執行需成立一個委員會，由神經外科醫師、精神科醫師、心理治療專家、神經心理專家、腦影像專家及神經外科和神經生物科學專家以及倫理專家組成。6. 神經外科醫師只是執行外科手術，術前之評估及術後之追蹤還需靠精神科醫師之長期追蹤照顧。故精神科醫師之角色在DBS之治療中相當重要。

今年春季會我們除了邀請日本生物精神醫學會會長Masatoshi Takeda演講外，我們在國內亦邀請到台大心理系教授梁庚辰來討論人類情感中樞Amygdala之功能以及慈濟DBS team的陳新源主任及蔡欣記醫師之DBS台灣經驗分享。亦邀請到鍾文宏醫師演說關於服用鎮靜劑可能造成嚴重皮膚疾病之風險以及台大周蓮香教授(亞洲著名之海豚專家)解說"海豚生態保育"，將使生物精神伸展至動物生態之領域。很高興本次春季會在大家的積極參與下能夠圓滿落幕。

理事長

蘇東平

本土研究及心得分享

大腦研究的網路革命：以功能連結核磁共振研究神經精神疾病的大腦網路致病機轉

杜培基、蘇東平

國內精神影像研究介紹

以神經影像來研究精神疾病的神經基礎是生物精神醫學的重要方法，而精神疾病的研究更是神經影像在臨床上的主要應用，在美國麻省總醫院的影像中心，即特別設有一個精神神經影像部門(Department of Psychiatric Neuroimaging)，顯見精神疾病的研究在現代影像技術應用上的重要性，本期以邀稿的方式開始介紹國內精神疾病影像研究的現況，希望促進國內在這個領域的交流與發展。

台北榮民總醫院在精神疾病的影像研究方面非常多樣，這篇介紹僅就最近已無作業狀態的功能性核磁共振造影(resting fMRI)來研究精神疾病作介紹，以後有機會會擴及其他方面的影像研究。

功能連結核磁共振：大腦研究的網路革命

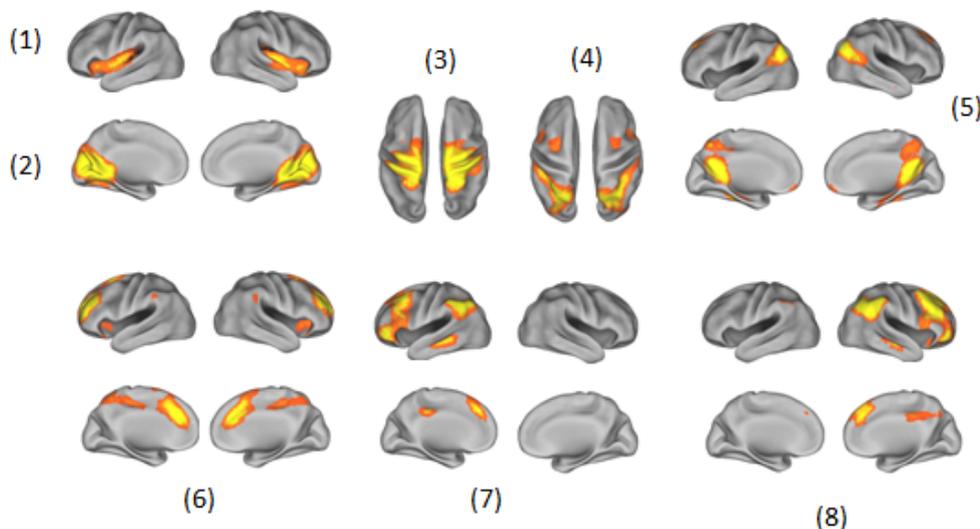
人類開始以現代科學的方式研究大腦已有超過一百年的歷史，關於大腦神經活動的本質，存在兩總截然不同的哲學看法：一是大腦大部分的活動與目前當下的刺激(stimulus)與反應(response)直接相關，另外一種看法則是大腦的活動大部分是內生性的(intrinsic)，刺激與反應只是對這些活動做出少部分的調整，換句話說僅少部分的活動與當下的輸出輸入相關。之前關於大腦代謝活動或是功能性核磁共振(functional MRI)的研究，大致支持第二種看法，因為關於大腦代謝活動的研究顯示大腦約80%的能量是用在內生性與目前作業無關的活動上，而在功能核磁共振的研究也發現，因認知作業所造成的訊號波動，只占有訊號波動的一小部

分。雖然如此，過去對於內生性的訊號波動的規律並不了解，常以雜訊視之，一直到最近由於功能連結核磁共振的發展，了解內生性活動在功能性連結扮演的關鍵角色，開始了影像研究的典範轉移。

在1995年時有一個美國的研究者Biswal(Biswal et al., 1995)首先開始針對無作業狀態下功能性核磁共振訊號的波動性質做研究，當時有兩個重要發現；第一是無作業狀態下功能性核磁共振訊號的波動大部分能量位於低頻，也就是 <0.1 Hz的部分；第二是功能相關的區域他們的波動會有同步性(synchronization)。例如與左側動作皮質(primary motor cortex)有同步性的區域包括右側動作皮質、基底核(basal ganglion)、右側小腦(cerebellum)。所以利用這個方法可以在活著的人體將整個運動的網路(motor network)找出來，超越了原來在動物上研究神經連結的限制。而因為功能連結核磁共振的發展，我們對於大腦運作有了革命性的發展，研究者發現大腦的運作是由多個不同功能的神經網路所組成，而同一神經網路的各區域會有同步低頻(<0.1 Hz)的神經活動。除了傳統我們了解的視覺、聽覺與動作網路外，更發現了以前所不知道的重要網路，包括預設網路(default network)、額頂葉控制網路(Fronto-parietal network)及前扣帶迴控制網路(cingulo-opercular network)等(圖1)。

功能連結核磁共振超越傳統功能核磁共振的限制，特別有利於臨床應用。傳統的功能性核磁共振由於在掃描時受試者需要做認知或其他作業(task)如語言、工作記憶(working memory)或情緒處理等，在研究精

圖1, 以獨立成分分析(independent component analysis)處理三十位健康受試者在台北榮總所收集resting fMRI的資料, 顯示大腦八個主要的功能性網路。



神病人會遇到幾個問題：第一、受試者須配合做作業，所以病情嚴重病人或特殊族群如中風、植物人等無法配合，往往被排除在外。第二、每個研究室用的作業都不一樣，讓結果很難複製，或有一致性的發現，也增加解釋上的困難。第三、精神病人在做認知相關作業時往往行為表現較差，是一個解釋時的干擾因子。第四、傳統的功能性核磁共振需要較長的掃描時間。而功能連結核磁共振作少瞄時受試者只需維持清醒，盡量保持不動，不需做任何的作業，時間需要6-10分鐘，掃描過程與一般影像檢查類似，特別適合臨床的功能性研究。

功能連結核磁共振超越傳統功能核磁共振的限制，特別有利於臨床應用。傳統的功能性核磁共振由於在掃描時受試者需要做認知或其他作業(task)如語言、工作記憶(working memory)或情緒處理等，在研究精神病病人會遇到幾個問題：第一、受試者須配合做作業，所以病情嚴重病人或特殊族群如中風、植物人等無法配合，往往被排除

在外。第二、每個研究室用的作業都不一樣，讓結果很難複製，或有一致性的發現，也增加解釋上的困難。第三、精神病人在做認知相關作業時往往行為表現較差，是一個解釋時的干擾因子。第四、傳統的功能性核磁共

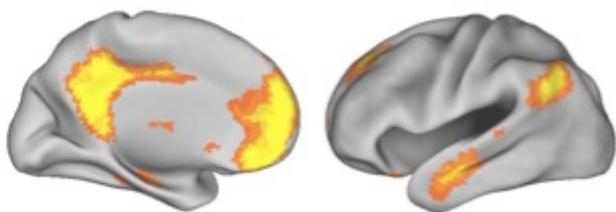
振需要較長的掃描時間。而功能連結核磁共振作少瞄時受試者只需維持清醒，盡量保持不動，不需做任何的作業，時間需要6-10分鐘，掃描過程與一般影像檢查類似，特別適合臨床的功能性研究。

以功能連結核磁共振來研究精神分裂症的大腦網路異常

功能連結核磁共振應用在精神疾病的研究，在最近兩年已成熱門研究主題。關於精神分裂症的神經機制，早期的醫師及研究者認為它不是由於一個單一腦區的缺損，而是不同腦區之間的互動也就是功能性的連結有異常所致，但是過去並沒有影像的工具可以直接證明此一假說。而最近關於功能連結核磁共振(functional connectivity MRI, fcMRI)的發展，則提供一個理想的方式來測試此一假說。其中預設網路被認為與精神分裂症的致病機轉最有關連，這個網路在解剖上包含後扣帶回(posterior cingulate)、內側前額葉(medial prefrontal cortex)、側邊頂葉(lateral parietal region)、海馬迴(hippocampus)、與

小腦的區域(圖2)，這些區域在早期的功能造影研究中有一個特殊的性質，就是在休息(resting condition)無外在作業的狀態中活動比較高，而在做須外在注意力(external awareness)的作業時活動下降。雖然目前對於預設網路的真正功能仍有爭議，一般認為還是與內在意識如思考、想像有關，而這恰好是精神分裂症病人症狀的核心部分。研究者認為精神分裂症可能是由於大腦的預設網路功能異常所致，這就是精神分裂症的預設網路異常假說。從2007年開始就有精神分裂異常的文章發表，而最近兩年更是精神分裂異常影像研究的熱門題目。剛開始的研究發現預設網路功能的功能連結有顯著下降，但是最近在研究在第一次發病(first episode schizophrenia)以及病人的家屬功能性連結卻有增加。總結來說，發現預設網路功能下降的文章其受試者多為慢性精神分裂異常患者，而發現預設網路功能連結增加的文章，其受試者多為第一次發病。解釋這些不一致性的一個可能性是在發病的初期，預設網路的活性與連結是過度增加，但是由於興奮性的神經毒性(excitatory cytotoxicity)，隨著病程進展功能性連結反而降低，不過是否如此，仍需要追蹤性的研究進一步的研究來證實。

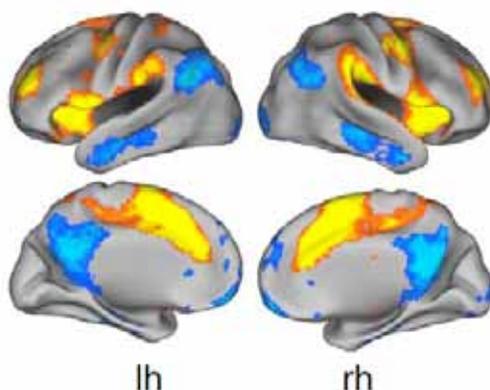
圖2. 大腦的預設網路所包含的解剖結構



另外今年以來也有研究者發現一個以前扣帶迴(anterior cingulate gyrus)為中心的前扣帶迴控制網路，在精神分裂異常病人有功能

連結的缺損。這個網路在解剖上包括前扣帶迴、兩側腦島(insula)與兩側下頂葉(inferior parietal region)，這個網路是大腦的兩個主要控制網路之一(另一個是額頂葉控制網路)，其特性是在需要執行功能如錯誤偵測(error detection)、抑制反射(response inhibition)、矛盾解決(conflict resolution)的作業時特別活躍，而對於對於疼痛的刺激也特別敏感。一般認為與刺激或反應的顯著性(salience)有關，所以也稱為顯著性控制網路。目前已經有兩篇文章一致性的發現精神分裂異常病人顯著性控制網路有功能連結的缺損，而且與之前精神分裂異常大腦結構異常的發現相吻合，可能是病人核心的網路問題。

圖3. 前扣帶迴控制網路所包含的解剖結構(黃色), 藍色部分的區域代表與這個網路活動相反, 包含大部分預設網路的區域。



由於前扣帶迴控制網路活動與預設網路的活動常呈現反向作用，可能對於預設網路有一個有控制的作用，使我們的內在意識活動與外在知覺有一個平衡。或許關於精神分裂異常在前扣帶迴控制網路與預設網路的異常是相關的，可能的假設是前扣帶迴控制網路的功能連結下降是精神分裂異常的核心問題，因此造成預設網路過度活躍，也就是說精神分裂異常是由於顯著性控制網路/預設網路失衡所致，這就是精神分裂異常的網路失衡假說。

意識、自我與大腦的預設/控制網路

由於功能性腦造影的快速進展與天才輩出，關於意識與自我的哲學問題近二十年已經大量的進入科學的研究範圍。而最這兩個主題均與大腦網路有密切關聯，比利時的神經科醫師Steven Laurey長期以腦造影研究植物人，了解意識的神經機制，早期大腦代謝的研究發現後扣帶迴的代謝活動與意識的狀態息息相關，而植物人最主要的代謝降低也是在此區域。而後扣帶迴恰好是預設網路的關鍵結點，令研究者猜想預設網路是否與意識的功能息息相關。果不其然Steven Laurey的團隊於2010年在Brain上發表以功能連結核磁共振研究比較四種不同意識狀態受損的病人，發現預設網路的功能連結與意識受損程度有相關性。而今年在麻醉學(Anesthesiology)上的一篇文章直接分析麻醉前後的病人，發現大腦功能連結在經麻醉喪失意識後有顯著下降，這些研究提供了初步證據顯示意識與大腦網路的關係。而大腦內自我的表徵與這些網路也有重要關係，早期以fMRI研究自我表徵發現內側前額葉是一致的被活化的區域，我們之前的研究也發現預設網路的前部分與自我表徵息息相關，另外右側的額頂葉控制網路也在自我判斷時也扮演重要角色。由於關於意識與自我的神經理論對於解釋精神分裂病人的症狀非常關鍵，這些發展對於以後精神病理學的發展十分重要。最近即有fMRI的研究顯示精神分裂症與自閉患者的自我表徵的網路活化或功能連結異常有關。

未來方向

未來的關於精神分裂異常大腦網路研究有幾個主要方向，第一是確定精神分裂症所影響的核心網路，如果達到此一目標，對於精神分裂症的病理機轉以及治療可能有新的發展，由於我們對於這些網路的解剖結構

非常了解，以物理刺激或認知復建的方式來改善這些網路的功能，也是可能的治療方式。第二是進一步了解各種神經傳導物質如何影響這些網路的功能，這將有助於發展其他可能的治療藥物。第三是了解大腦網路如何受基因的調控，對於基因影響精神分裂異常的發生提供可能機制。可以預見這些發展對於整個精神疾病的了解將是革命性的，就如臉書與維基解密這些網路的產物對世界產生的革命一樣。

推薦讀物

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34:537-541.S50-S57.

Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.A., Noirhomme, Q., Lauwrick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C., Bricchant, J.F., Bonhomme, V., Maquet, P., Greicius, M.D., Laureys, S., Boly, M., 2010. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 113, 1038-1053.

Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007; 33:1004-1012.

Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, et al. 2007. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(26):11073--11078.

Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:253-258.1

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676-682.

Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of schizophrenic patients

Zhou Y, Liang M, Tian L, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-statefMRI. *Schizophr Res*2007; 97(1-3):194-205.

Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L.J., Bruno, M.A., Boveroux, P., Schnakers, C., Soddu, A., Perlberg, V., Ledoux, D., Bricchant, J.F., Moonen, G., Maquet, P., Greicius, M.D., Laureys, S., Boly, M., 2010. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161-171.

本土研究及心得分享

精神疾病的腦影像研究——在高雄醫學大學附設醫院精神科

作者：楊品珍、陳正生、柯志鴻

近年來，高雄醫學大學附設醫院精神科幾位同仁應用腦影像學的評估來進行精神疾病的研究。主要的研究可以概分為1) 楊品珍副教授的兒童注意力缺陷過動症(ADHD)研究團隊；2) 老年憂鬱症與阿滋海默症研究團隊，由陳正生副教授主負責；與3) 網路成癮研究團隊，研究主持人為柯志鴻助理教授。兒童的腦影像研究與高雄榮總放射線部及國立中山大學合作；老年精神疾病與網路成癮的合作對象是高醫醫學影像部與高醫大醫學影像暨放射科學系。迄今已發表數篇論文，分述如下。

三篇探究ADHD的神經生理病因的論文。第一篇文章是發表在2008年 *Psychiatry Research: Neuroimaging*，主要是藉由磁振造影中的Optimized voxel based morphometry 之技術對總共114名孩童的大腦取像(計57名ADHD孩童，57名正常孩童)，比較大腦容積在ADHD孩童與正常的差異，也同時探究性別有否會影響關係(35名ADHD男童，22名ADHD女童)。結論是，ADHD孩童的大腦總容積(灰質及白質)、尾狀核及小腦均小於正常孩童(Yang et al., 2008)。第二篇文章發表於2009年 *Magnetic Research Imaging*，此篇文章主要是在建立本團隊於磁振造影大腦欲採用擴散張量取像技術(Diffusion tensor image)取FA值時的方法學(Chao et al., 2009)。第三篇文章是發表在2010年 *Psychiatry Research: Neuroimaging*，主要是使用氫原子核振質譜儀(1H MRS)，對ADHD的青少年做腦部前額處取值，以

絕對定量法探究大腦神經化學物質在青少年中的差異，參與研究共37名(15名ADHD，22名正常青少年)，結果發現ADHD組在右側的前額葉有較低的Cr+PCr值(Yang et al., 2010)。研究團隊目前希望能延續先前探究方向，持續對ADHD之病理作探究，近期希望能有白質方面的報告發表。

老年憂鬱症的研究從以放射科醫師目測評估腦部萎縮或是白質高度顯影的structure MRI開始，發現老年憂鬱症患者的大腦比較對照組有更嚴重的腦部萎縮與白質高度顯影(white matter hyperintensities, WMH)(Lin et al., 2005)，其中的WMH與頸動脈的動脈硬化相關，支持這些WMH是大腦的缺血性病變(Chen et al., 2006)。接著以1H MRS來比較老年憂鬱症患者的前額葉、基底核與腦室邊的白質的生化變化，比較對照組，未服用抗憂鬱藥物治療的個案在前額葉的NAA/tCr有明顯的下降，但是在基底核的Cho/tCr與mI/tCr則有明顯的上升，代表老年憂鬱症患者在cortex與subcortex有不同的大腦功能性變化(Chen et al., 2009)。除了疾病的表現型外，我們也試著病識感「影像化」，也是因為顏正芳主任在這個領域有很多的研究心得，他的研究發現，病識感的高低與前額葉的認知功能相關，因此，我們研究老年憂鬱症患者的病識感是否與前額葉的1H MRS的變化相關，結果發現，前額葉的NAA/tCr與病識感的高低有正相關(Chen et al., 2010)。如果以輕度認知功能障礙(mild cognitive

impairment, MCI)的亞型來分類老年憂鬱症，以記憶力為主的MCI則與腦室萎縮有關，支持這群有記憶障礙的MCI大腦有退化性的病變進行中(Yeh et al., 2011)。本團隊之前的研究發現同胱胺酸與老年憂鬱症相關(Chen et al., 2005)，因此也試著瞭解老年人血液中的同胱胺酸濃度與大腦1H MRS的相關，結果發現NAA/tCr只有在女性的海馬回與同胱胺酸濃度有負相關，在男性則沒有這樣的發現(Chen et al., 2011)。目前仍在進行還未發表的研究主題包括阿滋海默症患者的非認知功能症狀與大腦變化的相關研究，期待未來有新的研究發現與會員分享。

高醫網路成癮研究團隊主要著力於瞭解網路成癮之成癮機轉，由診斷建立、工具發展、及流行病學調查建立精神病理之基礎。進一步進行認知測驗研究作為神經認知功能之初探。近幾年來，與高醫影像醫學部合作藉由fMRI之BOLD作為研究工具，針對網路成癮進行腦活化之研究。初期，本研究團隊以Block design為出發點，進行cue induced gaming urge之相關研究，於95年國科會計畫中以功能性磁共振造影及神經心理測驗研究網路成癮之網路遊戲渴求與認知缺陷研究結果顯示在觀看網路遊戲的同時，nucleus accumbens, caudate nucleus, anterior cingulate, orbital frontal cortex, dorsal lateral prefrontal cortex等與酬償依賴有關的腦位置會出現明顯之活化，而這些位置過去皆曾被認為與物質依賴之craving or incentive salience有關。故此結果顯示網路遊戲圖片可以對成癮者造成強烈的button up effect (Ko et al., 2009)。接著，於96年國科會計畫中以功能

性磁共振造影觀察受試者進行Go nogo task之腦活性，以Block design之統計方式，以Nogo block減去Go block可得到與motor inhibition相關之腦神經結構之活性，再以網路圖片作為測驗之干擾，來了解網路遊戲線索出現後，是否會干擾個案組Motor inhibition之能力。結果顯示原本於Go nogo task下可正常活化之前腦，在遊戲圖片的干擾下，活化顯著減少（但在對照組並無此現象）。研究組於dorsolateral prefrontal cortex與precuneus之活性有顯著下降。這解釋了網路成癮者為何沒有明顯之前腦缺陷，卻一樣無法自制，乃是因為受到強烈的button up effect之影響。96年國科會計畫亦針對網路成癮緩解組個案研究，並改以event related design之方式進行cue induced craving paradigm之研究。結果顯示目前處於緩解狀態之個案，於觀看網路遊戲圖片時，仍出現類似渴求之反應位置（anterior cingulate），部份活化位置（posterior cingulate）甚至是過去被認為與復發有關之反應，此結果顯示，物質依賴之incentive sensitization theory（說明即使停止物質使用，大腦對物質相關線索，仍會產生渴求反應）亦適用於網路遊戲成癮。於97年之國科會計畫則以共病研究之方式，針對同時具有煙癮和網路成癮個案，以event related design之方式進行cue induced craving paradigm，尤其利用conjunction analysis顯示，香煙渴求與網路遊戲渴求於dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, and orbital frontal lobe有共同之活化。此以同體分析之方式，驗證網路遊戲渴求與物質渴求之一致性。然而，隨者fMRI方法學的日新月異和統計方式的推陳出新，研究團隊在研究設計和統

計上，也有越來越多更需要持續努力的地方。未來，希望可以積極發展更適當的方法學，在成癮機轉上（尤其是行為成癮）進行更有趣的探索。

這些研究結果希望能有拋磚引玉的效果，企盼與國內的研究同好有更多的交流，讓國內在這個精神醫學的腦影像研究有更豐富的研究成果。

References

- Chao, T.C., Chou, M.C., Yang, P., Chung, H.W., Wu, M.T., 2009. Effects of interpolation methods in spatial normalization of diffusion tensor imaging data on group comparison of fractional anisotropy. *Magn Reson Imaging* 27, 681-690.
- Chen, C.S., Chen, C.C., Kuo, Y.T., Chiang, I.C., Ko, C.H., Lin, H.F., 2006. Carotid intima-media thickness in late-onset major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 36-42.
- Chen, C.S., Chiang, I.C., Li, C.W., Lin, W.C., Lu, C.Y., Hsieh, T.J., Liu, G.C., Lin, H.F., Kuo, Y.T., 2009. Proton magnetic resonance spectroscopy of late-life major depressive disorder. *Psychiatry Res* 172, 210-214.
- Chen, C.S., Kuo, Y.T., Li, C.W., Liu, G.C., Ko, C.H., Lin, H.F., Yeh, Y.C., Chang, H.C., Yen, C.F., 2010. Brain proton magnetic resonance spectroscopic study of insight among elders with late-life depression in remission. *J Affect Disord* 127, 153-159.
- Chen, C.S., Kuo, Y.T., Tsai, H.Y., Li, C.W., Lee, C.C., Yen, C.F., Lin, H.F., Ko, C.H., Juo, S.H., Yeh, Y.C., Liu, G.C., 2011. Brain biochemical correlates of the plasma homocysteine level: A proton magnetic resonance spectroscopy study in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry* in press.
- Chen, C.S., Tsai, J.C., Tsang, H.Y., Kuo, Y.T., Lin, H.F., Chiang, I.C., Devanand, D.P., 2005. Homocysteine levels, MTHFR C677T genotype, and MRI Hyperintensities in late-onset major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 869-875.
- Ko, C.H., Liu, G.C., Hsiao, S., Yen, J.Y., Yang, M.J., Lin, W.C., Yen, C.F., Chen, C.S., 2009. Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *J Psychiatr Res* 43, 739-747.
- Lin, H.F., Kuo, Y.T., Chiang, I.C., Chen, H.M., Chen, C.S., 2005. Structural abnormality on brain magnetic resonance imaging in late-onset major depressive disorder. *Kaohsiung J Med Sci* 21, 405-411.
- Yang, P., Wang, P.N., Chuang, K.H., Jong, Y.J., Chao, T.C., Wu, M.T., 2008. Absence of gender effect on children with attention-deficit/hyperactivity disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Psychiatry Res* 164, 245-253.
- Yang, P., Wu, M.T., Dung, S.S., Ko, C.W., 2010. Short-TE proton magnetic resonance spectroscopy investigation in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 181, 199-203.
- Yeh, Y.C., Tsang, H.Y., Lin, P.Y., Kuo, Y.T., Yen, C.F., Chen, C.C., Liu, G.C., Chen, C.S., 2011. Subtypes of mild cognitive impairment among the elderly with major depressive disorder in remission. *Am J Geriatr Psychiatry* in press.

臨床試驗計劃之設計、執行及風險管控

成大醫學院精神學科楊延光醫師

臨床試驗的目標有以下幾點：

在臨床試驗普及化之前，將臨床知識由個人推廣(*generalizing*)到群體的方法並沒有適當的標準，大部份的臨床思辨是基於個案病史。而臨床試驗可以提昇此過程的品質。

臨床試驗的主題包括新的臨床事件（如副作用）、新的治療處置（藥物、儀器、療法）與政策或策略的制訂（如健康保險或處方開立的模式）等等。

在開始設計一個臨床試驗之前，必須先考慮經費、主要目標、試驗的可行性與人力及技術水準等重要面向。而臨床試驗背後最重要的動機是臨床需要（*clinical demand*），臨床醫師最重要的使命是解決問題（*problem solving*）。

臨床試驗實例一：What's benefit of Bupropion in Taiwan market?

Bupropion是一個抗憂鬱劑，其抗憂鬱效果與其他抗憂鬱劑相當，此藥可幫助戒菸並且引起較少性功能的副作用。這是一個20萬新台幣研究經費，為期一年的臨床試驗。關於此試驗的primary object為嚴重型憂鬱症病人服用bupropion後出現性功能障礙的盛行率，secondary object則是台灣的精神科醫師是否關注此副作用的產生。研究結果發現53.6%的病患出現性功能障礙副作用；另外醫師認為現性功能障礙的比率遠低於病人自己的評估（6% vs. 71%）。這篇研究已在期刊發表。

這篇研究在進行過程中也遇到Chinese Version of Sexual function Questionnaire (CSFQ)的信效度問題，藉由直接研究此一問題並加以應用也促成另一篇Age, Gender, Depression and Sexual Dysfunction in Taiwan的論文，發表在impact factor 5.393的期刊上，是原本的臨床試驗計劃帶來的附加價值。

臨床試驗實例二：What price will be cost benefit for long-acting risperidone?

藥物順從性不佳是精神分裂症病患復發最重要的因素之一。使用長效型針劑可改善此問題。長效型針劑的血中最高濃度比口服劑型少了30%，因而降低副作用產生的機率。試驗設計包括使用長效針劑與追蹤評估的流程圖。在使用台灣健保資料庫精神分裂症病人的醫療支出與西方國家理思必妥針劑的藥價並使用full adherence與as needed兩種模式的estimated cost來研究此藥物的pharmacoeconomic profile，這篇研究已在期刊發表。

臨床試驗實例三：The relationship between bipolar disorder and long-acting atypical antipsychotics.

此臨床試驗的primary object 為躁鬱症住院病人一年期的醫療支出與復發率的關係，使用全民健保資料庫進行一個全國性的研究。

臨床藥物研究是臨床服務與研究工作產生交集的地方，但研究經費與其他條件的限制導致科學研究向現實低頭。要有效率的進行研究在人員方面最好是夥伴暨夥計關係，也就是每個研究團隊本身運作良好之外，團隊之間又能相互合作。而臨床試驗的進行牽涉研究人員、受試者與經費贊助者以及醫院，因此需要申請研究許可加以規範。

執行臨床試驗前的省思：研究人員必須體認到受試者是在高度信任研究者且自身獲益機會極低的狀況下參與試驗。對於下列議題研究者應加以省思，包括揭露、利益衝突、利他/科學vs.利益/成名、跨國性的議題、安慰劑與試驗步驟及特殊方法等等。

臨床試驗的分類可分以下四期：phase I- normal subjects, phase II- few patients, phase III- more patients, preparing for marketing以及phase IV- post market surveillance。

在大型試驗前，可進行feasibility study，調查可參與的研究人員、研究地點環境與設備、有無合適的問卷工具、經費支持與醫院的協助等等。

在principal investigator(PI)與co PI的會議方面應包括會前的訓練（如使用研究之評估工具）、protocol的回顧與討論、study coordinator的訓練、訂定納入與排除條件、如何降低drop out rate與IRB的申請。

在進行收案時應注意事前篩選個案來源、向受試者進行說明的相關細節、同意書的簽署與保存、醫病關係的維持以及醫療服務的提供。

管理與資料分析則要注意資料庫的管理、病歷、case report form, raw data的保存，aim for report，authorship與相關的處理速度等問題。

進行研究的目的可能包括publish, polish or punish。最直接的為發表結果貢獻於醫療知識的進展，也可能為配合醫院評鑑的要求避免院方的處分等等。建議要對各研究計劃列出單管理以掌握進度。

臨床試驗技術與臨床技術是不同的，因此必須對臨床試驗之人員加以訓練。Study coordinator是關鍵人物來掌握團隊工作。團隊人員的穩定、對受試者提供24小時的售後服務，對IRB法規與計劃書的規定的了解、對收案進度的掌握都是非常重要的。

臨床試驗的風險管理包則包括人員流動、藥物之製造與運送、經費風險、跨科合作，藥物副作用之偵測與處理、收案困難、發表論文之作者排名、衛生署與CDE人體試驗之同意函與賠償等等。

臨床試驗的進行是一種知識經濟，包含需求、技術、行銷與研發等面向。要達到需求與技術之平衡，要注意人才的挑選、訓練與規劃，經費的爭取、運用與管理，時間的控管與預估，團隊合作、資源統合、目標一致、抵抗誘惑，研究成果要原料豐、產量足、分配均一。

最後以目前SCI文章總量與醫療研究人員的數據推估，每人每年應有0.5-2篇SCI文章才達到水準。

研究設計與計畫撰寫

台大醫院精神醫學部 高淑芬教授

做研究最基本的原則，也是整個研究過程的重心就是：根據病人的問題，激起自己的好奇心和使命感來回答問題。做研究要有熱情、興趣，並俱有挫折忍耐力以及努力不懈的精神，一篇研究要投稿九次、耗時兩年是很正常的。但當有學生給我時間上的壓力的話，比方說他們需要升學、求職，這樣的限期對我來說真的是太趕了，怎麼可能在三個月內就完成呢？不過我仍舊希望能配合學生的需求，所以只好投在比較低impact factor的期刊。期刊分數的高低並不重要，我期待大家做研究是為了幫助自己的病人、面對自己的病人。

1. 研究設計(Study Design)

一般說來，研究設計是整個研究計劃的核心，一開始就要先把研究目標與流程想清楚，之後更要遵照當初所制定的計劃書內容來嚴格執行。否則最後會發現許多辛苦收集來的資料不能使用，相當可惜。

簡單來說研究可分為兩種：實驗型研究(Experimental study)與觀察型研究(Observational study)。前者較有利於操控變項(with manipulation)，後者則較不利於操控變項(lack of manipulation)。觀察型研究設計主要在針對醫界尚不甚了解的病做描述(description)，接著會提出假設(hypothesis)。並根據所提出的假設來做實驗設計，以考驗此病因假設(etiological hypothesis)是否能確實成立。

基本步驟包括如下：首先，我們要先產生假設(Generate hypothesis):例如以研究ADHD為主題，接著我們可提出操作假設(Operationalize hypothesis):例如在懷孕期間有壓力與否是否和孩子得到ADHD有關。接下來我們要選擇適合的研究方法(methodology)，並挑選出適合的族群樣本(sample)，此樣本須俱有代表性且樣本數(sample size)要夠多，接下來便是收集資料並輸入至電腦中。最後一步是資料分析(Analyze data):例如ADHD的孩子是否容易罹患憂鬱症，以及ADHD的孩子是否容易出現藥物濫用(substance abuse)等都可能在分析資料後得到解答；更重要的是要知道如何解釋資料以說服自己和期刊的審查委員。

產生假設可有兩種方式：一種是將概念轉化成想法(conceptual idea)，即過去的流行病學已有相關證據，但尚未被實際驗證過。而另一種則是參考過去文獻(practical base on literature review)，過去經驗很重要，要知道同樣結果別人是否做過、是否值得複製(replicate)實驗步驟。再者，可能過去研究者在實驗設計上會有所限制(例如種族不同)，也可能出現不同的結果，亦有可能發現“explanatory factors”嘗試解釋A與B為何相關。

2. 計畫撰寫(Grant Proposal)

摘要(abstract)在計劃書中佔非常重要的一個部份，很多人只看、只想看、或只有時間看摘要。所以撰寫計畫時最後才會寫摘要部份，因此也務必要求簡明扼要。

通常審查委員(reviewer)所關心的重點主要可分為下列幾點:1.計畫參與與執行人員

(personnel):人很重要，過去所做過的研究結果要可信度高才可能拿到好的計畫經費。參與研究人員的專長必須與實驗過程相關才比較能讓人相信你有能力完成此項計畫。如果遇到主持人之前在某領域臨床上有極高的評價與名聲，研究方面的可信度卻不夠，可能會以專案審理來決定通過與否。2.摘要部分(abstract):已如前所述。3.進度報告(progress report):現在許多計畫都要求訂期繳交進度報告，連人體試驗委員會(IRB)申請延長也都須先繳交前案結案報告。4.經費編列(budget):應詳實填寫，不要讓人覺得你十萬塊也可以做，一百萬也可以做。

最後一部分是研究計畫書內容的撰寫:首先要有明確的目標(specific aims)，即使連細項都要寫得清清楚楚；再來是研究背景與獨特性(background and significance)：必須要與你本身所專精的領域相關，尤其現在是任務導向的時代，除了需要相關連還必須是時時刻刻不斷更新，千萬不要2011的研究還以2007年以前的文獻當參考指標。當然這些是參考過去文獻為前提，年輕醫師要多寫多看，這是我對年輕醫師且想從事研究方面的忠告。接下來是計畫主持人過去以及目前所做的研究(previous and current studies of PI):前趨研究(preliminary studies)要提出，另外也要提出你過去的研究，一方面展現你的能力，另一方面不應龐雜讓人覺得你不夠專一、不可能有時間專心在這個研究上。最後一項是研究設計和方法(study design and method):各個步驟都要交代清楚，有個時間表(timetable)更好，要把預期結果(anticipated result)也寫上，也要先預想好可能會面臨的困境，千萬不要說不會遇到困難；文獻除了要引用相關的並且還要是最新的。文章看多會愈看愈快，因為你知道要看的重點在哪裏，要勤做筆記或用書目管理軟體(endnote)記錄下來，可供將來做研究時最新與最相關的參考。

成癮行為的若干研究議題：以問卷調查研究法和相關研究法為例

高雄醫學大學精神科 顏正芳醫師

問卷的研究法是在精神科學裡常用的研究技巧。問卷的研究法因為有其匿名性、便利性、能在廣闊範圍對眾多調查對象進行調查、以及低成本，因此在很多情境中被使用。特別是在某些特殊的行為模式，例如成癮、毒品等研究中，問卷研究更佔了決定性的角色。但是，問卷調查法亦有其缺點，這包含了只能獲得書面資料、無法了解具體狀況、缺乏彈性、以及受試者的填答狀況如不理解、亂答、態度不認真等，都會影響到問卷調查的結果。

問卷調查是調查式研究的一種，是以書面提出問題的方式搜集研究資料的一種方法。研究者將所要研究的問題編制成問卷，透過郵寄、當面訪問、或是電話訪問的方式填答，從而瞭解受訪者對於某一現象或問題的看法和意見。問卷法的運用，關鍵在於編製問卷、選擇受試者、分發問卷、回收審查、和結果分析。

編制問卷時，在介紹語當中應該誠懇、清楚明瞭，說明整體研究方法、目的、以及內容。在問題設計時，需慎選問題的種類，其中包含背景問題、客觀性問題、主觀性問題、以及檢驗性問題。在設計時，不同問題群組應該依照不同性質或類別排列，並按複雜程度、時間順序、敏感性、及回答方式分區，以利受試者填答。答題方式的設計亦有其不同，常見的

為開放性回答、封閉式回答，以及混合性回答。不同回答方式有其優缺點，開放性回答比較能發揮受試者的創造性及主動性，但缺點是標準化程度低，分析困難。封閉式問題比較具標準化、答題方便快捷、但是缺點是設計上較困難，沒有彈性，難以適應複雜的情境。因此，需整體考慮研究特性來設計問題及答題方式。

在選受試者時，需要選擇具有代表性的對象。一般來說，必須選取與研究主題直接相關的對象受訪。但是，在選擇受訪者時仍需考慮廣度，因為當只選定某一小族群受訪時，會影響受訪者的代表性。

回收問卷亦是重要課題。如何提高問卷回覆率，常見的方法是爭取知名度高權威性大的機構支持，挑選適當對象、選擇有吸引力的調查課題、提高問卷品質、並且採用回覆率較高的研究方式。最後，在結果分析中，必須善用各種統計方法，客觀理性來分析結果，並且驗證研究最初的假設。

因此，在問卷設計當中，任何一環都極為重要缺一不可。成功的設計，自然會有成功的研究。

如何進行有效率的論文寫作

台北榮總精神部 蔡世仁醫師

一、醫學論文寫作

論文寫作是研究的最後一環，研究有了結果，必須儘快完成論文，否則幾年後沒有動力，忘了實驗細節或是失去時效性，而沒有辦法完成論文。研究有結果而沒有發表，等於白作工而且對不起所提供的研究經費及研究參與者。寫好論文要訣是不斷練習、嘗試錯誤、退稿、修稿、閱讀相關書籍、閱讀期刊，慢慢提昇寫作功力。

凡是起頭難，初學者沒有研究經驗、沒有資源，研究方向不清楚，寫起論文常常有許多問題。但是，初學者也有一些優勢，包括動機強，體力好，可塑性佳。初學者的第一步，可以找一位好老師或團隊，積極努力，虛心受教；另外，初學者也可以從個案報告開始自行練功，多分析前人發表的文章。

個案報告的要點在於找到案例的原創性或賣點，蔡醫師引述西班牙神經細胞學家Cajal的一段話「熱情會提高我們的知覺,讓我們能體驗研究之工作內在的細微部份」，強調強烈的動機是發現個案的不二法則。根據蔡醫師於2010年9月使用PubMed搜尋台灣精神科個案報告發表的概況分析，96篇個案報告中，關於藥物或治療副作用的有43篇，關於特殊藥物或治療使用方式有25篇，關於器質性精神病有16篇，其他12篇，藥物或治療副作用佔最多，是初學者可以比較容易切入的方向。練習寫個案報告有許多優點，可以訓練文字精簡，訓練從平凡中看出賣點，訓練寫作邏輯，訓練聚焦的討論。

寫作時使用結構式寫法，一個完整的論文結構依次是Title Page、Abstract & key words、Introduction、Methods、Results、Discussion、Acknowledgment、References、Tables、Figures。寫作時常從較容易的Methods、Results著手，再寫Introduction及Discussion，最後再寫Abstract並整理Reference，並確定Title。Introduction的結構大致包括4個成份：研究主

題為什麼重要，過去已有的相關研究結果，需要進一步研究的地方，還有所提出的研究目標（包括研究目的或假說，較之前研究比較的獨特性），常見缺點包括太冗長、引用太多References、包括不太相關的內容。

Methods包括個案來源、搜集方法（inclusion, exclusion criteria）、作何治療處置、觀察評估樣本搜集、倫理委員會審查、統計方法，這個部份寫作要使用過去式語態，若是研究計劃則要用未來式，常見缺點是太短不夠詳細，例如抽血時間，有無NPO，抽多少血，如何處理血液樣本，都要交代清楚。

Results部份通常會先描述樣本概況（numbers, demographic data），再呈現結果，儘可能以positive findings優先寫，p值要列出確切數字，通常到小數第三位數，例如 $p=0.465$ 、 $p=0.012$ 、而非NS或 $p<0.05$ ，其他部份數字小數點一位就可以，如mean age 35.6 ± 3.4 （±儘量用SD,非SEM）。

Discussion是論文較難部份，以主要或有趣的發現開始寫，注意不要再重複introduction，內容包括此發現有何臨床意義或重要性，與之前的假設是否相合，與之前類似研究的發現相近或不同，若有不同就要針對可能的原因作討論，每一段不要太長，按次序一段段的分析討論研究的結果，最後列出本研究的限制，方法可以改進之處。常見缺點是內容與研究發現不相關，或過多推測，討論的東西應是局限在該研究的結果。常常初學者或住院醫師在個案報告上的Discussion雖然與主題有關，但不是研究的結果或是所報告個案的主要問題，寫的內容是別人的研究結果。Discussion可以看出作者的表達能力及邏輯能力，各種可能情況是否都考慮到，相關文獻是否都搜集到，還有對研究結果的意義推行是否合理。

Reference應該依照該期刊投稿需知的reference格式，常常初學者在這方面的破綻一下就被看出來，利用一些文獻管理軟體可以更有效率，例如“Endnote”。

二、如何有效率

1. 寫作的時間與環境很重要，建議找一段合適，不被中斷的時間，還有適合自己寫作的環境。
2. 選擇可多重分析的研究主題，選擇自己熟悉的領域，可以有比較多內容寫，例如從前做基因研究，搜集個案的血液樣本，可以做多重PCR分析；健保資料庫也是一個例子，相對便宜，但需有創意及統計能力。
3. 期刊的選擇上，要考慮期刊主編的偏好，還有Quality/Impact factor 與文章數量的平衡。
4. 英文修改方面，若研究經費許可，可以考慮，約每篇新台幣5000元，口碑好的公司，不只有文法校正，會幫忙改成比較好的句子，並以讀者身份提出建議，通常要2~4週的工作天，有些類似的句子常會用到或是別的論文有些句子不錯，可搜集起來，再加上電腦提供的同義字、文法修正，英文應該不是論文寫作的最大阻礙。
5. 持續的寫作是提升效率的方法，要設立自己的寫作目標，可以給自己一些獎勵提高寫作動機，經驗豐富以後，不一定要拘泥於結構式寫法，可以隨著靈感變成非結構式寫法或拼圖寫法，自己也會形成一些文章的套餐，慢慢更有效率。



台灣生物精神醫學會 TSBPN

Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology

藥物臨床試驗之設計 與統計方法研習課程

日期：**2011**年**5**月**28**日(六)9:00AM-4:30PM

主講者：洪賢明 博士、王淑真 博士

地點：台北榮民總醫院 致德樓 第一會議室

主辦：國立陽明大學、台北榮民總醫院、台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會

協辦：台北榮總教學研究部新藥臨床試驗中心、台北榮總精神部

時間	課程內容
8:30 ~ 9:00	Registration
9:00 ~ 9:15	Opening remark
9:15 ~ 10:30	Learning versus evidence setting Methodology for learning trials
10:30 ~ 10:45	Coffee break
10:45 ~ 12:00	Methodology for evidence-setting trials
12:00 ~ 13:30	Lunch
13:30 ~ 14:45	Statistical methods and considerations
14:45 ~ 15:00	Coffee break
15:00 ~ 16:15	Roles of integrated analyses Preview of recent advances and emerging issues of clinical trial methodology
16:15 ~ 16:25	Closing remark

課程簡介 臨床試驗是新藥上市重要之步驟。典型的新藥臨床試驗分為四期，每一階段都有多重目的，部分為了解藥物的自然反應，部分希望建立更科學的證據。不同目的研究設計及統計考量也相當不同。本課程將介紹典型新藥臨床試驗的研究方法學基礎。講者洪賢明博士與王淑真博士現職美國食品藥物管理局 (FDA) 新藥評估研究中心轉譯科學部門的生物統計部門，活躍於國際藥物試驗統計學術界，獲獎無數，實務經驗豐富，並分別擔任知名醫學統計期刊編輯。歡迎對臨床試驗方法有興趣者踴躍參加。

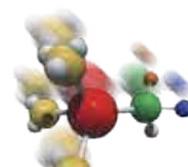
費用：免費。中餐請自備。

繼續教育學分與精神醫學分陸續申請中。

課程資訊：<http://www.ym.edu.tw/~iflin/YMU-VGHTPE2011ClinicalTrialMethodology.pdf>

報名網址：<http://ymadm1.ym.edu.tw/activity/content.asp?actno=923>

連絡郵址：g39907013@ym.edu.tw 周小姐



目錄

1. 理事長的話	1
2. 本土研究及心得分享：國內精神影像研究介紹	
a. 大腦研究的網路革命--大腦研究的網路革命：以功能連結核磁共振研究神經精神疾病的大腦網路致病機轉 / 杜培基、蘇東平	2
b. 精神疾病的腦影像研究---在高雄醫學大學附設醫院精神科 楊品珍、陳正生、柯志鴻	6
3. 2011 CME課程摘要整理/ 台北榮總 藍振嘉 劉珈倩 林偉丞 衛漢庭 黃泰翰 醫師 整理	
a. 臨床試驗計劃之設計、執行及風險管控/成大醫學院精神學科楊延光醫師	9
b. 研究設計與計畫撰寫/ 台大醫院精神醫學部 高淑芬教授	11
c. 成癮行為的若干研究議題：以問卷調查研究法和相關研究法為例 高雄醫學大學精神科 顏正芳醫師	12
d. 如何進行有效率的論文寫作/ 台北榮總精神部 蔡世仁醫師	13
4. 藥物臨床試驗之設計與統計方法研習課程Agenda	15

台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會通訊 第十二期

發行人： 蘇東平
 主編： 盧孟良
 理事長： 蘇東平
 秘書長： 杜培基
 常務理事： 沈武典、劉嘉逸、白雅美、藍先元
 理事： 邱南英、林式穀、藍祚鴻、盧孟良、張明永、胡海國、林清華、蔡長哲、劉興政、吳景寬
 常務監事： 陳益乾
 監事： 李文貴、陳志根、陳坤波、歐陽文貞
 秘書： 黃嘉敏

發行所： 台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會
 編輯處： 台北市石牌路二段201號 台北榮總精神部
 電話/傳真： (02)2871-4424
 E-mail: psygrace1@gmail.com
 學會網址： <http://www.biopsychi.org.tw/>
 郵政劃撥： 戶名：台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會
 帳號： 19742461