



台灣生物精神醫學

Newsletter

暨神經精神藥理學學會通訊 · 第十四期 ·

Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology
(TSBPN-Bulletin No14, Dec 2011)

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

理事長的話



半世紀生物精神醫學暨神經精神藥理學之變遷與挑戰：從台灣到世界

自從1952年抗精神病劑發明之後，神經精神藥理學的發展即成為主導整個精神醫學的主軸。雖然在60s及70年代並無新型有效的精神科藥物出現，然這段期間卻是神經藥理學衍生而出之神經科學研究的重大進展。各種抗精神藥物的作用機轉，進而精神疾病的可能致病機制，包括精神分裂症、憂鬱症、躁鬱症及物質濫用之成癮機制等均開始萌芽。80年初期百憂解(Prozac)的出現帶來憂鬱症治療之新方向，血清素缺損之假說，遂成為血清素回收抑制劑(Serotonin Selective Reuptake Inhibitor, SSRI)憂鬱症致病的主流。SSRIs如雨後春筍地上市，帶動了以後20年之Serotonin-Norepinephrine Reuptake (SNRI)，如速悅(Efexor)、千憂解(Cymbalta)等，以及針對多巴胺回收抑制(Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor; NDRI)之威博雋(Wellbutrin)。90年代初期可治律(Clozapine)之再次上市，開啟了生物精神之第二次革命，使難治型的精神分裂症可以得到50%之進步。此機轉有別於50年代以來一直盛行之典型性抗精神病劑(Typical Antipsychotics)。典型性抗精神病劑之機轉在於單獨作用於多巴胺二型受體上，而所謂的非典型抗精神病劑(Atypical Antipsychotics)如可治律及其後衍生之藥物卻阻斷多巴胺及血清素二種受體。安立復(Abilify)的發明，開啟了另一種藥理機制，即所謂多巴胺受體Partial Agonist的概念，使得精神分裂症之致病機轉更行複雜。這些藥物的發明且成功地在臨床之上運用，主要是來回整合(1)臨床症狀的分類(2)藥物之臨床試驗及其神經受體在細胞層次的受藥物如何之影響(3)腦影像用藥前後之顯現以及(4)分子生物遺傳學之細胞內蛋白質及基因的探討。

1980初期開始了腦影像應用於功能性精神疾病的研究。利用正子攝影(PET)或單光子攝影(SPECT)，起先偵測腦血流的變化(Cerebral Blood Flow, CBF)，之後發明了腦醣類新陳代謝(Cerebral Glucose Metabolism)在精神疾病之變化。這些影像發現區域性血流或醣類新陳代謝之異常(與控制組相較)與精神疾病有關。精神藥物之治療成功，歸因於其作用於特殊之神經受體上，如多巴胺、血清素、新腎上腺素等。故偵測這些受體之追蹤劑便發展起來。利用神經受體追蹤劑去顯現受體在神經細胞膜上之分布，叫做神經受體造影(Neuroreceptor Imaging)。此種技術應用在巴金森症、精神分裂症之用藥前後，以了解藥物療效及其副作用之可能發生機制，引發了數十種追蹤劑及對各種神經精神疾病的造影，使研究者能在人類活體上(in vivo)觀察到腦部的活動。70年代末之腦電腦斷層掃描(CT image)、80年代初之磁振造影(MRI)，尤其是後者的發明，讓我們能清楚地看到腦部的結構。然而對功能性精神疾病的異常，卻仍然無法從腦影像結構偵測到。直到90年代功能性MRI(Function MRI)技術的成熟，加上認知神經心理測驗的運用，研究者可以看到被試驗者在不同情緒情境下，其腦部血流之變化，間接

指出主宰情緒、記憶、語言、視聽覺及認知(執行功能)之腦區。由MRI技術衍生出來之偵測腦部灰質、白質之厚度及走向，前者之技術即所謂VBM(Voxel Base Morphometry)。而後者偵測為DTI(Diffusion Tensor Imaging)。及其白質走向之Tractography。近年來，這些技術運用於精神分裂症、雙極性躁鬱症及重度憂鬱症的研究，發現以單純MRI造影發現其腦結構正常的這些精神疾病病患，在經後來的各種新型MRI的掃描後，已能顯現出明顯的不同腦區功能缺損的現象。建立了所謂「腦神經迴路」(Brain circuit)之運作正常與否乃精神疾病病理機制之部分理論基礎。最近更有Functional Connectivity MRI(fMRI)之新技術，使病患不必經過心理測驗task的刺激，在休息(resting)狀態下，已可看出腦區間連接之正常與否。由於其便利簡單之操作，且可得相當多之資訊，此技術已逐漸成為今後腦影像在神經精神疾病研究上的主流。

分子基因運用於精神疾病上的發展，早在60年代基於家族遺傳理論，開始有Twin studies, Family studies, Adoption studies，之後由於基因研究技術，特別是PCR的發明，帶動了Association studies進而有Linkage studies。人類基因圖譜在2000年建立後開啟了Candidate Gene studies，即找出與精神疾病的致病和治療有關之神經傳導素如5-HT Transporter, MAOA, BDNF之候選基因來做研究。近年來，Geno-Wide Association Studies(GWAS)更帶來基因與精神疾病研究突破性的發展。過去10年來許多研究者利用動物模式，死亡後之腦部組織及血中淋巴球，檢驗細胞內含神經傳導素關聯之signal transduction pathways。期望在細胞內分子層次找到重大精神疾病如躁鬱症之致病原因，這些細胞內蛋白質之間的互動可由使用情緒穩定劑成功地治療雙極性情感症之作用機轉得知。故調整細胞內signalling pathways乃成為了解雙極性情感症之神經可塑性(neuroplasticity)機制及情緒穩定劑藥理作用之研究中心。

台灣在精神藥物之臨床試驗已由phase III, phase IV進展到phase I, II之地步。臨床藥物試驗由於歐美之價錢昂貴和試驗樣本之取得不易，已轉向亞洲來進行。在此方面研究台灣具有重要地位，在亞洲僅次於韓國。精神疾病之診斷和精神藥物之臨床使用及經驗亦與歐美相當。流行病學之調查，如利用健保資料庫之研究更是獨具特色。自2005年自殺防治中心成立後其自殺守門人之策略已在4年內成功地降低2.5人，由每十萬人口19.3人(2006)降至16.8(2010)。

過去廿年來，台灣生物精神醫學的發展仍追隨著世界先進國家的腳步，在腦影像學、分子基因生物學、神經內分泌學及臨床試驗均能應用於精神分裂症、雙極性躁鬱症、憂鬱症、創傷後壓力症候群、強迫症等。並發表於SCI之雜誌上，成效不錯。唯仍面臨下列之挑戰：

1. 尋找重大精神疾病之生物標記作為診斷及預後之根據仍困難重重。
2. 結合臨床診斷、腦影像和分子生物基因之技術來解答對精神疾病的問題仍待整合。
3. 台灣應通過立法建立腦庫(Brain Bank)包括Postmortum及Brain imaging之Brain。
4. 發展治療精神疾病之新藥及新型醫療器材和技術，如重覆透顱磁刺激術(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)和深部腦刺激術(Deep Brain Stimulation, DBS)。
5. 政府和大型民間醫療機構宜協助籌組神經精神醫療研究團隊，給予長期至少10年、20年之充足研究經費及人才培育，針對重大精神疾病之病因、臨床病程之發展、治療及預後的掌控進行研究。
6. 發展台灣之特殊之精神醫學包括生活壓力(Life stress)、災難(Disaster)或安眠藥物的過度使用等等常見問題的解決。

本人深深盼切國內之精神科同仁繼續努力於問題之發掘、尋求解答、減低精神病患之痛苦，促進社會之和諧和進步，我們要立足台灣，放眼世界。

理事長

蘇東平

文獻選讀及評論

題目：經顱磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation)在憂鬱症的治療

作者：林口長庚醫院 精神科主治醫師 林皇利

經顱磁刺激Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) 簡介

相較於過去精神科醫師所使用的電痙攣療法(electroconvulsive therapy, ECT)，經顱磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)，具有無痛、非侵入性且較能準確定位等特性。TMS經由電流產生磁場，再利用磁場可穿透非導體的特性，穿過顱骨於相對應位置下的數公分處，產生感應電流，依此對腦部特定區域產生刺激。此項技術的發展可以回溯自d' Arsonval (1896) 直接利用磁刺激的方式刺激視網膜，產生光幻視(phosphenes)開始，而後Polson等人(1982)也利用磁刺激方法刺激周邊神經，並記錄到muscle evoked potential (MEP)。直到1985年，Barker成功研發出第一台經顱磁刺激器，至今已超過二十年的時間。

TMS的施行方式可分三種：單一磁脈衝刺激(single-pulse TMS)及配對雙磁脈衝刺激(pair-pulse TMS)及重覆磁刺激(repetitive TMS, rTMS)。Single-pulse TMS將單一磁脈衝送入受試者腦中的運動皮質，只能產生即時神經刺激的效果，多用於常規的神經電生理檢查。Pair-pulse TMS是以極短的時間間隔在同一刺激部位送出兩次的磁脈衝，或者是刺激兩個不同的部位，多用於研究神經的興奮與抑制作用。Repetitive TMS, rTMS則是以連續且帶有規律的磁脈衝對腦部進行刺激。臨床應用上透過設定不同的rTMS刺激參數(模式、強度、時間間隔、持續時間、刺激部位、刺激方向等)產生不同的神經生理效果。一般而言依刺激頻率可分為Low-frequency TMS: < 1 Hz，造成神經抑制的效果，以及High-frequency TMS: >1 Hz，產生神經興奮效果。

憂鬱症的治療

潛在機轉

近期結合腦部影像學的研究指出，rTMS治療憂鬱症病患具有與ECT相類似的機轉，包含增加腦中monoamine turnover，增加brain-derived neurotrophic factor (BDNF)，及調節hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis。初期以rTMS治療憂鬱症的假說是建立在憂鬱患者有prefrontal cortex及limbic regions的功能失調，而部

分患者有prefrontal cortex hypometabolic的現象。而近來有越來越多的影像學證據證明Prefrontal rTMS能有效改變limbic activity 及regulatory circuit，但是否因此而產生抗憂鬱的作用仍需要更進一步的研究。

安全性及副作用

一般而言rTMS是一項安全而低危險性的治療，目前為止仍沒有被報告過有持續性的神經學缺失、認知功能及心血管方面的副作用。最主要的考量是誘發癲癇的可能性。因rTMS而引發癲癇的個案現今少於20例，發生率小於0.5%。頭痛是最常被提起的副作用，但是在大型研究中看起來頭痛發生的比例與虛假試驗組(sham)之間並無明顯的差異。接受rTMS治療者於神經心理學測驗中並沒有發現任何已知的影響。然而接受rTMS治療本身確實會引起頭皮不適的感覺。

臨床應用

Left prefrontal rTMS治療憂鬱症的研究起始於1993年，現今已有多篇meta-analyses的文章被發表以證實left prefrontal rTMS確實比虛假試驗組(sham)有明顯的抗憂鬱療效。而對rTMS治療反應良好的預測因子包含較輕的年齡、對藥物治療無頑抗性及無合併精神病症狀。

2007年一個由美國生產TMS機器公司所資助的301人研究證實，連續4~6週的rTMS治療確實有抗憂鬱的效果，依此研究結果2008年FDA通過rTMS對藥物頑抗型憂鬱症的適應症。另外一項由美國National Institute of Mental Health (NIMH)所資助的針對藥物頑抗型憂鬱症的研究中，使用嚴格的雙盲實驗設計，及新型仿真的虛假試驗方式(sham)以10Hz刺激left prefrontal cortex，其報告的成果顯示，rTMS組的remission rate為(15%)而sham組的remission rate為(5%)達顯著的統計差異。在open label的延長治療階段remission rate更達到30%，在藥物憂鬱症的病人中，與STAR*D研究中的藥物頑抗型患者比較其效果相當於或者是更優於一般的抗憂鬱劑治療。而把對高頻率治療無效者轉換以1Hz刺激right prefrontal cortex，則仍有部分病患能獲得改善。美國退伍軍人協會所支持的一個300位憂鬱症的退伍軍人參與的rTMS研究，其受試者同時合併使用抗憂鬱藥且不排除身體疾患、藥物濫用史及創傷壓力症候群等，而研究的結果仍證實rTMS具有抗憂鬱的療效。

研究方向

雖然rTMS的抗憂鬱效果已經被肯定，目前仍有許多問題等待解決。例如電磁線圈放置的正確位置，刺激的參數，治療效果能維持多久，是否能夠做長期的維持治療(maintenance therapy)等。另外對其它亞型憂鬱症的療效仍有待確定，如青少年的憂鬱症，躁鬱症的鬱期，或者是合併焦慮的憂鬱症等。

結論

近期的研究結果顯示持續數週的left prefrontal rTMS確實有具有抗憂鬱的療效。在藥物頑抗型的憂鬱症患者中，其治療效果與使用抗憂鬱藥物相當，但是仍不及傳統的ECT治療。如何找到更有效的刺激參數與方法，以及是否能使用於其他亞型的憂鬱症仍須進一步的研究。

Reference

1. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2011 Apr;168(4):356-64.
2. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208-16.
3. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*. 2007 Nov;191:441-8.
4. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16.
5. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan;34(2):522-34.

題目:腦磁圖儀(magnetoencephalography, MEG) 在精神科相關研究的應用

作者:林口長庚 精神科系 講師 吳冠毅醫師

目前使用的神經影像學檢查如fMRI, PET和SPECT, 其主要的限制為時間解析度較差, 而且這些檢查一般需依賴外加磁場或藉由放射線藥劑成影來偵測大腦血流量; 而腦磁圖儀(magnetoencephalography, MEG)則是檢測腦部神經活動歷程的磁場變化, 優點是時間與空間解析度皆佳, 對於神經腦科學提供另一可能選擇能探索新問題的工具。腦神經細胞在執行訊息傳遞歷程主要的電生理基礎是細胞內外電位的變動, 大家較熟悉的EEG就是藉由記錄腦細胞外的電位變化來了解腦神經的活動狀態及檢測異常現象。而和EEG比較, MEG更能精確定位及量化腦部反應現象。

腦磁場圖檢測(MEG recordings)之原理:

腦內神經元興奮所產生之磁場強度十分微弱, 要偵測如此微小的磁場, 必須藉由磁通量轉換器(magnetic flux transformer)及SQUIDS(superconducting quantum interference devices)等超導性線圈設計, 來偵測頭皮外人體腦神經所產生微弱電流的磁場。MEG概念最早的發展是在1968年, Cohen即利用單一感應線圈記錄人腦活動磁場以研究腦部alpha波。之後於1970年後發展出裝配SQUIDS之磁波計, 大為增進對腦部磁場之偵測力與空間解析力, 此後MEG的應用潛力逐漸受到重視。近十多年來MEG已從最初單一感應線圈進展到超過一百個甚至數百個多重感應線圈的全頭型腦磁圖儀(whole-scalp MEG)。此外, 許多環境因素皆會產生磁場進而干擾對腦部微弱的磁場之偵測, 為減少甚至隔離外界磁場的干擾以精準良策到腦部的訊號, MEG設備還需包括精密的磁場防護室(magnetically shielded room)。MEG檢查的特點是沒有放射性或外部磁場, 主要藉由記錄腦部本身的磁場; 透過目前數百個感應線圈以及複雜的軟體運算與分析, 可以從訊號中逆算探討潛在神經興奮源(activation source)在腦部精準之位置及相關神經生理意義。MEG對神經活動訊號之時間解析度(temporal resolution, ≤ 1 ms), 因而更能偵測瞬間之腦部活動狀況, 此外, MEG也有良好之空間解析度(spatial resolution, 約5mm)以準確檢測特定腦部興奮現象所在的部位。因此, 透過適當的實驗設計, MEG可用來探討大腦特定腦區或腦區間的功能與互動, 研究各種知覺、注意力、語言及記憶等複雜認知功能; 目前臨與研究上的應用及相關方法還也逐漸發展中。底下針對一些回顧性文章, 描述MEG在精神科臨床與研究可能的應用與方向作個簡單的介紹。(1-5)

情感性疾患(mood disorders)

一個研究針對bipolar disorder和MDD的MEG差異作探討, 結果發現這兩組病患在觀看臉部表情的情緒反應刺激(an emotional task with facial expressions)出現明顯的差異; 主要的差異在於MDD病患gamma活性增加, bipolar病患則為alpha-beta活性增加。同樣的刺激試驗, MDD和controls比較則發現MDD病患在顳頂葉皮質神經反應明顯下降。這些結果暗示MEG未來有希望當作生物標記(biomarker), 以作為情緒疾患鑑別診斷使用的可能。

另外, 在治療部分一個重要研究議題就是評估藥物治療可能的療效; 一個前驅的研究使用MEG來當作藥物治療療效生物指標的評估。該研究以ketamine做為實驗藥物(Ketamine被證實有快速與持續抗憂鬱效果), 研究者掃描了重鬱症與對照組個案在看到一系列快速出現的害怕臉孔表情的照片, 重鬱症個案在前扣帶皮質(anterior cingulate cortex)增加活性; 之後給予Ketamine後, 重鬱症患者前扣帶皮質的活性明顯下降, 而且有統計上正向的相關性。

精神分裂症(Schizophrenia)

MEG可能作為在疾病未發病前早期偵測的工具。一個研究報導精神分裂症病患在內側頂葉皮質後面區域gamma活性相較於正常對照組較低, 這個發現同樣發生在病患未發病的兄弟姐妹身上; 此暗示MEG可作為phenotype分類的可能性。

精神分裂症病患早已被發現不正常的語言訊息處理(abnormal speech processing); MEG的研究發現病患相較於對照組對語言刺激, 在20-45Hz的誘發波其latencies明顯延長。另外, 正常語言處理需要相關資訊的選擇與過濾掉不相關的雜訊, 在固定時間間隔給予兩聽覺刺激, 可在每個刺激後分別觀察到P50波形, 一般健康者第二個刺激的P50比第一個刺激的P50震幅減少, 此即所謂P50抑制。P50抑制代表神經閉門(gating)的正常生理功能, 使得第二次相同刺激引起的神經反應減弱。因此, 如同EEG的ERP研究, MEG在P50(對應的磁誘發波M50)聽覺抑制實驗的研究也觀察到相同的結果; 不僅如此, 研究還發現聽幻覺越嚴重, 左側大腦呈現較高的M50; 而負性症狀較嚴重導致右側大腦出現較高的M50。此代表MEG也可應用在精神分裂症病患不同次族群上表現出差異。M50一致性發現神經興奮源位於聽覺皮質的superior temporal planum。

有關病患記憶力的MEG研究, 作一個有關記憶的task, 發現病患組顯現在右側顳葉較大的活性, 反而正常對照組在頂葉和前額葉有較大的神經活性。作者推論此可能是病患補償不

正常的前額葉頂葉神經網路所造成。而在感覺運動 (sensorimotor) 與知覺 (perception) 相關的研究，在年輕發病的青少年病患，在左右手指觸覺刺激，在小腦部分較大的 alpha 和 gamma 活性。

精神分裂症在EEG的MMN研究相當廣泛，此屬於preattentive information processing過程，代表受試者不需特別主動集中注意力做出反應。在以標準的刺激為基礎，出現反常的刺激 (deviant sound) 誘發出不同波形，而後計算標準與反常的差異。在MEG相對應的實驗發現，MEG較EEG分析更精準，更少的雜訊干擾。

在溯源分析 (source localization) 上，M100源頭分析主要由 Heschl's gyrus發出，但精神分裂症病患兩側大腦不對稱情況相較於健康對照組並不明顯。

失智症 (dementia)

不少研究針對發病初期Alzheimer's disease (AD) 和健康對照組的MEG神經活動作比較，結果發現在顳頂葉的alpha波下降，在內前額葉位置theta波增加。隨著AD的疾病進展，增加theta和delta波。

之後有研究模擬AD的病理生理變化，試圖瞭解大腦的膽鹼活性 (central cholinergic activity) 對MEG頻譜的影響；研究者將scopolamine (a muscarinic receptor antagonist) 注射入健康老年個案，結果發現增加 theta band power, 且alpha band對張眼反應性變差。結果和上述MEG針對AD研究結果相同。完全發病的AD需要許多年的發展，因此，從臨床的觀點，早期或症狀初期 (preclinical stage) 能即早偵測出疾病的危險性是十分重要。

研究顯示MEG可提供有用的資訊來判斷個案未來發展成MCI的風險性。一個研究顯示最初認知功能正常的個案在進行記憶測驗 (a memory task) 時左側顳葉或頂葉出現不正常低頻率磁波活性如theta band，兩年後這些個案發展成MCI。一些研究使用MEG成功區分出AD, MCI與controls (78% MCI versus control; 81.8% Alzhiemers disease versus control)；但仍無法所有研究得到一致的結果。不管如何，利用MEG作為早期偵測認知功能缺損的工具似乎十分得期待，尤其未來有更多的研究將集中在 theta波對記憶登錄與維持的角色。

利用頻譜分析(Spectral analysis)，AD 顯現出整體減少MEG的背景活性與降低高頻 bands，增加delta and theta bands。對於張眼反應或進行mental task時表現出缺損。平均頻譜頻率

(The mean frequency of the MEG powerspectrum) 以AD最低，其次MCI，controls最高。健康老年個案每年平均降低0.17 Hz。

目前在擷取大腦訊號的神經影像學工具雖然有長足的進步，但在瞭解大腦認知功能似乎還是不足；此部分從大量的EEG, MEG, structure MRI, fMRI, PET的研究結果很難有一致性發現即可看出，且這些結果有待進一步整合。目前對於大腦的功能執行的概念是不同的腦部區域雖具有相對不同功能，但要完成一項即使是非常簡單的工作時也需多個不同區域的廣泛的相互作用與協調，共同組成一個網路來發揮功能。各腦區內部具高度密集的短連接與腦區間較稀疏的長連接，使訊息在多個系統間傳遞，使不同腦區之間有效率的交換訊息。關於複雜大腦網路研究目前才剛起步，其理論與分析方法還有待發展；目前的理論與分析大多使用其他領域已成熟使用的模型，尋找適合大腦功能特點的有效分析是未來研究方向。(3, 6)

Reference

1. Reite M, Teale P, Rojas DC: Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Biological psychiatry* 1999; 45:1553-1563
2. Williams MA, Sachdev PS: Magnetoencephalography in neuropsychiatry: ready for application? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23:273-277
3. Stam C: Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *Journal of the neurological sciences* 2010; 289:128-134
4. Siekmeier PJ, Stufflebeam SM: Patterns of spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with schizophrenia. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27:179-190
5. Naatanen R, Kahkonen S: Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:125-135
6. Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, et al: The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118:2317-2331

本土研究心得

題目: 睡眠醫學研究心得分享 我的心歷路程

林口長庚兒童心智科主任 黃玉書 副教授

很久沒有提筆寫文章了，這幾年來總是為了醫院工作忙得不可開交，沒日沒夜，也不知道什麼時候可以停下來，停下來回首過往，停下來再拿起紙筆揮灑人生。正巧,上星期劉主任 email給我們，希望我們能寫一些”本土研究的心得報告”，我義不容辭的答應，對一個逐漸步入中年的女性，我開始出現愈來愈多的危機意識，潛意識裡我告訴自己，人生已走過一半，是該停下來寫一些心得報告的時候了;是該回首過往，檢討自己走過的幾十年歲月;也是該盡一些社會責任的時候了。就在此時，父親噩耗傳來，我放下手邊所有的事務，回家奔喪，那段時間我停止了一切工作，第一次感覺到，我既使在醫院消失一個星期，所有事務仍照往常一樣運行.....我突然意識到，原來我是如此的渺小，僅是宇宙中的一個小元素，我雖然消失停止一切活動，但世界卻一如往常，順著大自然的節律照常運作，原來，我並沒有那麼重要！原來我這40年來忙忙碌碌，以為自己在成就什麼大事業，其實就像誦經師父口裡誦著的經文”忙忙碌碌一生，最後化為塵土，回到西方極樂...”，這不就是人的一生成照，繁華落盡，煙消雲散，所有金錢名利,功名成就，最後都皆子虛烏有回歸自然.....於是，我突然頓悟，振筆疾書，告訴世人，我沒有那麼了不起，科學研究也沒有那麼了不起，今天我所做的一切，只是一個興趣及盡一份責任，如此罷了！你有沒有做研究，最後結局都是一樣，塵歸塵，土歸土，人世間走一回，只要心安理得，做一點自己快樂的事，盡一點自己的本分，平平安安，一切足矣！

算算自己在長庚從學生時代到現在，也已待了超過20個年頭，我總是說我吃長庚奶水長大的，殊不知，我的青春年華，走過的半輩人生，竟也消磨在這銅牆鐵壁的大宅院裡，每天走過那條長長走廊的地下街時，我總是想到”這是我走過的第壹萬零五百陸十次.....”似乎走在時空的長廊裡，腦中浮現的是那些熟悉的身影，擦身而過，一個個滿頭黑髮的年輕臉龐，突然迎面而至時，卻又變成斑白頭髮，並流露著幾許風霜的面容，我再也找不到當年那個20幾歲青春年華,帶著羞澀退縮的小女孩了.....時光就在這長廊盡頭消失的無影無蹤，我也逐漸長大，成為一位專業的主治醫師。

這些年來，感謝劉嘉逸主任與陳淳宏主任的提攜及因緣際會，我一頭栽進睡眠醫學領域裡，也因為到了Stanford，我終於找到自己人生該走的路。當年，2003年我鼓起無限勇氣，離鄉背景到一個人生地不熟的”遙遠西方國度”，你無法想像一個連公車都不會坐，地圖也看不懂，連英文都聽不懂得生活白痴，竟然可以在那遙遠的國度裡生存下來。在Stanford的睡眠中心，開始時，並沒有人注意到一個來自東方面孔的visiting physician，在這人數眾多的臨床醫學中心裡，有來自10幾個國家的visiting physicians，每次開會、教學或跟診，我只能站在遠遠的人群後方，但是，一向不服輸的個性加上堅強的毅力，我開始決定每天早出晚

歸，總是天未亮就第一個到睡眠中心，偷偷跟技術員及老師們學習，也因為自己的認真態度，開始有其他fellow注意到我的存在，連大師Dr. Guilleminault也發現有一個東方女孩，每天一大早就第一個溜進睡眠中控室，日復一日，我未曾中斷。某天早上，大師在中控室裡遇見了我，他竟然知道我是兒童精神科醫師，並問我要不要學兒童PSG Scoring，於是鉅細靡遺的告訴我PSG的發現及歷史，從此，讓我對睡眠這門深奧的醫學，埋下無限的興趣與憧憬，並全力投入睡眠醫學研究中。

回國後，我始終未放棄我的夢想及興趣，繼續從事我的兒童睡眠研究。當時，也因為ADHD的睡眠障礙正是最厂尤的主題，加上我本身一直以來對ADHD就有深入研究，經由Dr. Guilleminault的指導並與Stanford合作，開始提出”ADHD與Pediatric Sleep apnea”的相關性研究，陸續發表數篇文章，並證明ADHD與Pediatric OSA有很強相關性，之後的研究也相繼論證此結果。

在回國後那兩年，因為太年輕，始終申請不到國科會的補助，為了研究也只好自掏腰包請助理及添購一些設備。一點一滴，一個一個case慢慢收案。在此，我必須要特別感激門診的這些病人，因為跟他們的醫病關係非常良好，每每邀請他們加入研究計畫時，他們總是一口答應，即使沒有車馬費他們也非常合作，所以日後我總是告訴年輕的醫師要做好臨床研究，教戰守則第一條——「先要做好臨床工作」，好好的看病人，累積足夠經驗，建立良好的醫病關係，累積足夠的病人，最後臨床研究才容易順利進行。此外，做研究的人一定要有心理準備，除了自己平常要做的工作之外，切記研究工作是沒有多餘的假日和休閒時間，常常得要在假日收案及工作，而且沒有薪水，所以教戰守則第二條——「要能吃苦耐勞，且不要期待賺大錢」。近幾年來看到許多醫師出國深造進修，總是看到每個歸國學者頂著”光榮頭銜”回國，很可惜，回國後就中斷與國外的聯繫，也中斷了持續的研究。所以，臨床研究教戰守則第三條——「永遠堅持自己的理念，持續不斷的走下去」。反觀近一兩年的研究，在中國、韓國...等等國家快速崛起後，許多我們的優勢已不再，一般的研究成果也不再那麼容易發表在國際SCI期刊上，當然做研究不是只為了生產paper，但能夠發表，才能讓人知道我們在做什麼，經過許多reviewers的肯定，才能更證明我們的理論與發現是正確的。所以近年來，可以看到許多的研究人員與機構變得更有組織，更有系統且是team work，並進行長期研究計畫，如此才能更廣，更深且更正確的去發現新的理論與成果，這樣的結果也才能發表到更高的國際SCI期刊，得到更多人的認同，所以教戰守則第四條——研究人員要非常open minded，最好是team work，有組織有系統的進行長期研究。

不過話說回來，真正喜歡做研究的人總是有某些特質，前面的一些看法是自己多年來的一些心得，並不見得適合每一個人。這是一個多元化的社會，我總認為把一個人擺對了位置，就可以有不凡的結果，擺錯了位置，大概人生就此進入了黑暗時期，所以，人的一生成有所謂對錯，只是過的快樂不快樂而已，做研究也是一樣，做自己快樂的事才是最重要的。

本土研究心得

題目：憂鬱，疼痛與頭痛研究分享

林口長庚 精神科系 副教授 洪錦益醫師

談到有關憂鬱與頭痛的臨床經驗，可以從兩個層面上來講，從頭痛的病人看憂鬱，以及從憂鬱的病人看頭痛的問題，本文將比較強調後者，因為這個層面跟精神科臨床照護較有相關。憂鬱對頭痛病患的影響

過去研究顯示，頭痛的頻率及嚴重度與憂鬱的嚴重度成正比，頭痛的嚴重度愈厲害、頭痛時間愈久、頻率愈高時個案可能有憂鬱的機會也跟著上升。在不同的頭痛型態，偏頭痛與慢性頭痛在與憂鬱的相關及影響中最常被討論。榮總王署君教授調查門診慢性頭痛患者，發現約有一半的個案合併有憂鬱症，約36%的個案合併有某種焦慮症，在國外的慢性頭痛患者調查也有類似結果。因此，在治療一個經常或幾乎每天頭痛的患者應注意其可能有憂鬱或焦慮的合併症。此外，慢性頭痛患者經常會有過度服用止痛藥造成頭痛無法改善的惡性循環，而情緒疾患可能在患者過度服用藥物的機轉中扮演某種程度的角色。

偏頭痛與憂鬱的相關在流行病學調查中多次獲得證實。流行病學調查發現：有偏頭痛的個案有較高的機會合併有憂鬱症、焦慮症、酒精、非法藥物成癮、及自殺危險性，且有預兆的偏頭痛會比沒有預兆的偏頭痛有更高的精神疾患合併症。研究顯示憂鬱症或偏頭痛彼此會預測對方的產生，而這兩者間的關係可能並非因果關係，而是兩者間可能有共通的神經傳導物質出現問題而導致當出現其中一種疾病時另外一種出現的機率就會大大提高。

憂鬱會對偏頭痛患者的功能、生活品質及治療產生影響，合併憂鬱及焦慮的偏頭痛患者失能者會比較嚴重，生活品質也比較差，同時患者對治療的有效性及滿意度也明顯下降。同時，憂鬱也對偏頭痛相關的身體不適症狀產生影響，慢性偏頭痛患者如果有較嚴重的失眠與憂鬱有較高的機率會出現合併筋膜炎(fibromyalgia)的診斷。另外，偏頭痛患者如果出現憂鬱及焦慮則會增加頭部及頸部肌肉疼痛的嚴重度，並有較高的機率會演變成慢性偏頭痛。

頭痛對憂鬱症病患的影響

在精神科憂鬱病患頭痛的研究比起頭痛病患焦慮憂鬱的研究來說是相對的缺乏。然而，憂鬱病患經常有頭痛的困擾，研究顯示憂鬱症的病患約有60%受頭痛所困擾。在憂鬱症患者頭痛的加劇因子方面，最常見的有：發脾氣、情緒低落、焦慮、感到有壓力、失眠、負面思考、疲累、噪音等。事實上，這些因子就是憂鬱症本身的症狀，這也就回應了之前的研究，憂鬱與頭痛呈現正相關，改善憂鬱也會改善頭痛。

憂鬱症患者中約有30%到47%有偏頭痛，對於經常處在憂鬱狀態的躁鬱症第二型個案，偏頭痛的比例更有學者報告高達77%。憂鬱症患者如果合併有偏頭痛會有較差的生活品質，尤其

在身體疼痛、身體功能及角色、活力方面的生活品質明顯受到負面影響。此外，有偏頭痛的憂鬱症患者有較高的憂鬱、焦慮嚴重度，同時有比較多的身體症狀，有研究報告指出即使在控制了憂鬱焦慮的嚴重度，偏頭痛仍是預測憂鬱症患者身體不適症狀的重要因子。另外，有偏頭痛的憂鬱症患者抱怨主觀的肌肉緊繃度較嚴重，使用回歸統計控制干擾因子後，偏頭痛對憂鬱症患者肌肉緊繃度的影響大於焦慮症。臨床上，當憂鬱症病患頭痛加劇時，病患不會只有頭痛，還會合併頭暈、肩頸痠痛、肌肉緊繃酸痛，個案可能會為了減緩頭痛過度使用止痛藥、感冒糖漿、或鎮靜安眠藥。因此，精神科醫師應特別注意門診憂鬱症患者是否有偏頭痛，因為偏頭痛並不是只有頭在痛，其對憂鬱症的影響是多層面的。

對精神科醫師而言，當您在治療憂鬱個案時，不要忘了去問個案是否有嚴重頭痛、慢性頭痛、或偏頭痛。某些常用來治療憂鬱、焦慮的用藥經常也可預防頭痛，例如：抗憂鬱藥、抗癲癇藥物(如valproic acid或topiramate)、乙型阻斷劑(如: propranolol)等，如果頭痛能有效的改善或許能增加病患憂鬱及身體症狀改善的程度以達到全癒的目標。由於精神上的壓力常常是頭痛的誘發因子，除了藥物治療外，教導病患增進自己的壓力因應技巧、避免過大的壓力、每日規則的進行放鬆練習及運動可能有助於緩解精神壓力、憂鬱、頭痛等其它身體不適症狀。

參考文獻

- Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depression and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000;40:818-823.
- Oedegaard KJ, Fasmer OB. Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait? *J Affect Disord* 2005;84:233-242.
- Mongini F, Rota E, Deregibus A, et al. Accompany symptoms and psychiatric comorbidity in migraine and tension-type headache patients. *J Psychosom Res* 2006;61:447-451.
- Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, et al. High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache. *Neurology* 2007;68:134-140.
- Jette N, Patten S, Williams J, et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache*. 2008; 48:501-516.
- Hung CI, Liu CY, Fuh JL, Juang YY, Wang SJ. Comorbid migraine is associated with a negative impact on quality of life in patients with major depression. *Cephalalgia* 2006; 26:26-32.
- Hung CI, Liu CY, Chen JJ, Wang SJ. Migraine predicts self-reported muscle tension in patients with major depressive disorder. *Psychosomatics* 2008; 49: 502-510.
- Hung CI, Liu CY, Wang SJ. Precipitating or aggravating factors for headache in patients with major depressive disorder. *J Psychosom Res* 2008;64:231-235.
- Hung CI, Wang SJ, Yang CH, Liu CY. The impacts of migraine, anxiety disorders, and chronic depression on quality of life in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *J Psychosom Res* 2008;65:135-142.
- Hung CI, Liu CY, Cheng TY, Wang SJ. Migraine: a missing link between somatic symptoms and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009;117:108-115.

CME

台灣生物精神醫學繼續教育課程

- 睡眠障礙研討會 -

Save the day

2011 Dec.17

活動日期: 2011年12月17日(六) 13:30-17:30

活動地點: 台北國際會議中心 402 會議室
(台北市信義路五段1號)

時間	主題	主講者	主持人
13:30-14:00	報到		
14:00-14:10	Opening Remark	蘇東平 理事長、杭良文 理事長	
14:10-14:50	失眠診斷的演變與新概念	李信謙 主任	白雅美 理事
14:50-15:30	睡眠呼吸中止症	蕭光明 主任	杭良文 理事長
15:30-15:40	Coffee Break		
15:40-16:20	不寧腿症候群、頭痛與睡眠	王署君 主任	歐陽文貞 理事
16:20-17:00	睡眠障礙之藥物治療	顏永杰 主任	林清華 理事
17:00-17:30	Panel Discussion & Closing Remark	全體	蘇東平 理事長

主辦單位: 台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會、台灣睡眠醫學學會

協辦單位: 和安藥業股份有限公司

繼續教育學分申請中: 台灣精神醫學會
台灣睡眠醫學學會
台灣家庭醫學學會
台灣神經學學會

報名請聯絡秘書

黃嘉敏小姐

Tel: 02-2871-4424

E-mail: psygrace1@gmail.com

中 華 民 國 年 月 日	類 別	會 員	通 訊 處	住 址	戶 籍	學 歷	姓 名
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					別 性
	贊 助 會 員	個 人 會 員				經 歷	年 出 月 日 生
	請 列 兩 位 會 員 為 推 薦 人		電 話			貫 籍	
(公)							現 身 職 份 編 證 號
			e-mail				

台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會個人會員入會申請書

目錄

1. 理事長的話	1
2. 文獻選讀及評論	
經顱磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation)在憂鬱症的治療----林口長庚醫院 / 林皇利醫師	3
3. 生物精神醫學新知	
題目:腦磁圖儀(magnetoencephalography, MEG)在精神科相關研究的應用	6
----- 林口長庚醫院 / 吳冠毅醫師	
4. 本土研究及心得分享	
a. 睡眠醫學研究心得分享—我的心歷路程 -----林口長庚醫院 / 黃玉書 副教授	10
b. 憂鬱，疼痛與頭痛研究分享----- 林口長庚醫院 / 洪錦益 副教授	12
4. 繼續教育課程-----睡眠障礙研討會	14
5. 入會申請書	15

台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會通訊 第十四期

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