

出國報告（出國類別：出國進修）

學習聚焦超音波(Focused Ultrasound)  
治療精神疾病的技術  
心得報告

服務機關：台北榮總精神部

姓名職稱：楊智傑，成人精神科主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：105/7/16 - 105/08/30

## 目次

摘要.....第 3 頁

### 本文

目的.....第 4 頁

過程.....第 5-7 頁

心得.....第 8-9 頁

建議事項.....第 10-11 頁

附錄.....第 12-13 頁

## 摘要（含關鍵字）

近五十年來，精神疾病的治療，藉由藥物的發展，已有很大的進步，但是對於嚴重的精神疾病，例如思覺失調症，目前藥物治療仍有其限制。因此，尋找其他治療方式，是治療思覺失調症研究的重要議題。此次短期出國進修的主要目的，即是學習聚焦超音波治療精神疾病的可能性。進修地點位於波士頓的哈佛醫學院的教學醫院之一的麻州精神衛生中心(Massachusetts Mental Health Center)。

此次出國期間為 2016 年 7 月 16 日至 2016 年 8 月 30 日。赴美期間，除了研究聚焦超音波技術，也和 Matcheri Keshavan 教授合作進行腦影像的研究。本次進修的結果，預期可以對思覺失調症在腦部的病理位置能有更清楚的定位，可以做為將來要進行的腦部治療技術的研究的基礎。

關鍵詞： 聚焦超音波； 思覺失調症腦； 影像研究

## 一、目的

此次赴美國麻州精神衛生中心進修的主要目的如下：

- (1) 與貝氏醫學中心精神科暨麻州精神衛生中心(Massachusetts Mental Health Center)的 Matcheri Keshavan 教授合作。
- (2) 研究應用聚焦超音波技術進行腦部刺激治療的可能性。

## 二、過程

本次出國於 105 年 7 月 16 日早上出發，經東京轉機直飛波士頓，並於當地 7 月 16 日傍晚抵達目的地，飛行暨轉機時間約 20 小時。7 月 18 日星期一即往麻州精神衛生中心報到。

麻州精神衛生中心是屬於貝氏以色列醫院的分院，也是哈佛醫學院的教學醫院之一。麻州精神衛生中心亦位於波士頓的 Longwood 醫學園區，距離貝氏醫學中心僅幾個街區的距離。中心本身雖僅是一棟 6 層樓的建築，但是以研究為導向的機構，因此有研究病房及各種研究相關設施。

中研院院士莊明哲教授於哈佛醫學院退休前曾在這裡工作。當我表明是從台灣來時，有幾位資深的行政人員還詢問我是否認得莊教授。當然，莊教授是台灣精神醫學界的大前輩，我是久仰其名，未曾得見其人，但來到一位台灣傑出精神科醫師曾工作的地方，也覺得相當親切。

這次進修所待的實驗室，是 Matcheri Keshavan 教授位於麻州精神衛生中心的研究室。Keshavan 醫師是貝氏醫學中心的精神科教授，目前主持大型的國衛院 Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes(BSNIP)計畫，目的是要以影像及基因的生物標記，來區分情感性及精神分裂症(現稱思覺失調症)患者的表現型，預計要收案至超過 1600 人並建立大型的精神疾病重症患者的影像及基因資料庫，預期將可找出改善現有診斷標準的科學依據。

### 聚焦超音波技術

超音波應用於醫療的歷史相當早，目前醫院裡應用超音波來掃描體內軟組織的影像儀器已相當普遍。且超音波影像儀器已經可以縮小化以方便攜帶，又不具輻射性，在發展攜帶式醫療影像技術方面有很大的潛力。

近年來，對於超音波的研究已發現，如果仔細調整超音波的能

量，能量如果調高，可以達到殺死細胞的效果。另一方面，能量如果適當控制，可以改變細胞周圍軟組織的通透性，甚至影響細胞本身的代謝特性，因此開啟了應用超音波來治療疾病的可能性。

但是，超音波如同一般的音波一樣，遇到不同的介質時，其傳導速度會改變，也會產生散射情形。因此，若只是以單一的超音波探頭來產生超音波，其能量到達人體內部時早已散開，無法達到刺激或治療特定部位的效果。要改善這個現象，必須靠多個超音波探頭，同時對準同一部位發射超音波，經由探頭位置的設計，可以使超音波能量聚集在某個部位，就如同以凸透鏡將陽光聚集於同一點產生高熱一般，聚焦超音波可以將能量集中於某一精確範圍，因此可以達到治療的目的。

聚焦超音波最早的應用即是來治療腫瘤，即所謂超音波聚焦刀（國內泛稱海扶刀），英文為「High Intensity Focused Ultrasound」。因為聚焦超音波可以在體外發射超音波，當傳導到體內時，可以聚集在某一範圍，因此是一種不需要切開皮膚，不需要穿刺就可以殺滅體內腫瘤的新技術。同時，因為沒有輻射線，聚焦超音波破壞細胞時，不會在治療範圍產生組織發炎的狀況。治療過程也不損傷正常的軟組織，消融治療所產生的壞死組織可被正常組織逐漸吸收，使腫瘤變小，達到減輕或緩解相應症狀，因此可以做到無創手術。

目前聚焦超音波搭配磁振造影的定位，可以來治療骨盆腔的腫瘤，不論是良性的子宮肌瘤或是惡性的骨盆腔腫瘤，目前都有臨床試驗進行，國內也有部分醫學中心引進用來治療腫瘤的聚焦超音波儀器。

在神經科學方面，如前所述，如果適當調整超音波的能量，則可能改變細胞附近組織的通透性。在腦部，腦組織周圍有嚴密的血腦屏障 (Blood-Brain Barrier) 保護腦部隔絕於有毒物質或細菌病毒等地侵入。但也因為血腦屏障，許多藥物無法透過而到達腦部，因此大幅增加了腦部疾病的藥物治療困難度，也導致將藥物遞送到腦部進行腦部中樞神經疾病治療仍然極其困

難。

國內外研究發現，聚焦超音波可以在不破壞細胞的情況下，開啟血腦屏障，因此成為輸送藥物到腦部的新工具。今年亦有動物實驗的報告顯示，除了開啟血腦屏障外，對於罹患失智症的大鼠動物模型，聚焦超音波可以將腦組織囤積的 $\beta$ 澱粉樣蛋白經由開啟的血腦屏障而被巨嗜細胞清除，因此可以用來治療阿茲海默氏症。

但這些機制尚不足以成為治療精神疾病的應用。目前，在哈佛醫學院地區，聚焦超音波的技術仍是用於動物實驗方面，並沒有進行人體試驗的項目。但在動物實驗方面，研究團隊確實發現聚焦超音波可以改變神經細胞代謝，甚至可以影響腦神經滋養因子的濃度。因此有可能用以治療精神疾病。

此次的進修，便是進一步了解哈佛研究團隊目前的進展，並探討聚焦超音波用於治療精神疾病的可行性。雖然時間短暫只有一個半月，但也獲得不少心得，希望可以對將來在國內設計進行相關研究有所助益。

### 三、心得

聚焦超音波要應用於精神疾病，必須先克服幾項主要困難。其中最主要的困難是，目前對於精神疾病的成因及病理機轉並不完全清楚。因此要如何調整超音波的能量，以及要照射腦部什麼位置，並沒有清楚的依據。

以思覺失調症為例，1950 年代，精神醫學界第一個獲得諾貝爾獎的成果即是思覺失調症的前額葉切除術，以現代的眼光來看，這是一項相當殘忍的手術，事實上，經過長時間的追蹤也證明，這樣大規模破壞性的手術對於病患沒有任何好處，因此目前再也沒有人施行這樣的手術。

因此，本次進修的另一項主要工作是，和 Keshavan 教授研究如何定位思覺失調症的受損的腦部區域。我們利用全美五個醫學中心的大規模磁共振造影的影像研究發現，思覺失調症在前額葉廣泛的區域有腦部訊號混亂的現象，這和我們榮總的團隊去年所發表的成果是一致的。

透過功能性磁共振造影的研究，我們發現思覺失調症的患者其腦部訊號呈現混亂的現象，我們更進一步發現，思覺失調症患者腦部活動趨於混亂的區域，和疾病的負性症狀，也就是認知功能的退化有關。換言之，當腦部活動趨於混亂時，大腦將不再能有效的處理訊息，也就產生了認知功能退化的現象。

另一方面，腦部活動趨於單調的腦區，和疾病的正性症狀，也就是幻覺和妄想有關，這也能解釋為什麼思覺失調症患者總是反覆地出現無法控制的幻覺及妄想性思考。

以美國的研究資料，我們進一步比對了情感性思覺失調症和精神病性的躁鬱症其腦部訊號混亂位置的差異，發現三者其實有共通但又相異之處。有趣的是，這三個精神病的診斷其腦部訊號混亂共通之處可以解釋部分病人為何出現情緒失調的症狀。更重要的是，我們發現只有思覺失調症在前額葉上外側(Dorsal Lateral Prefrontal Cortex)的區域有腦部訊號混亂的現象，可能可



以解釋思覺失調症認知功能受損的區域。這些合作的研究結果，已經寫成研究論文，並已送交到國際期刊「Journal of Affective Disorder」審查，預計年底前發表。

有了這項研究結果，下一步將是進行精神疾病的動物模型研究。目前的計畫如下，我們將建立思覺失調症的大鼠模型，並以腦波或是動物用的功能性磁振造影來驗證大鼠的前額葉是否也出現腦部訊號混亂的現象。

如果大鼠的思覺失調症的動物模型驗證了腦部訊號混亂的現象，下一步就是研究以聚焦超音波進行動物腦部刺激的實驗。藉由這次進修的經驗，希望可以研究如何調整聚焦超音波的能量，來達到刺激局部腦細胞改善代謝或是調整腦部訊號的結果。目前，聚焦超音波技術已經可以達到 2 mm 之精準度。我們預期可以應用在動物實驗的研究上。

#### 四、建議事項（包括改進作法）

目前精神疾病的非藥物治療方法，除了心理治療外，就是以電痙攣或電磁刺激的技術為主。電痙攣治療雖然普遍應用於許多精神疾病，但治療過程仍有風險，在醫學中心若需麻醉，仍必須到手術恢復室進行以減少風險。且電痙攣的治療效果難以預測，治療範圍也不精確，有時病患也會留下暫時性的記憶力缺損的後遺症。

磁刺激治療也是目前治療精神疾病相當有潛力的工具。但是磁刺激治療僅能影響腦部皮質層的區域，磁場仍無法準確對焦深層腦區進行治療，因此也有其限制。

聚焦超音波已在許多領域展現其潛力，對於腦部疾病的治療研究也正開始。目前國外已開始進行動物實驗研究。今年的美國精神衛生研究院也提供特別經費來鼓勵開發這類的非侵入式精神疾病治療的研究計畫。可以預見未來精神疾病的治療會有很大的進展。

另一個需要突破的是以生物標記改善現有精神疾病的診斷。目前為止對精神疾病的分類仍沒有客觀而科學的定義。例如思覺失調症的表現相當複雜，絕不是單一且症狀完全一致的疾病。

去年底發表於美國精神醫學雜誌的一項研究指出，思覺失調症、情感性思覺失調症，以及精神病性的躁鬱症，若是以腦波刺激反應特性以及其他認知功能的測量進行統計分類，可以將這些都具有精神病症狀的患者區分為三大類。這個以生物標記為基礎的分群在腦影像上有顯著的差異，因此提供了以生物標記作為精神疾病診斷的依據。

我們認為要能夠在聚焦超音波等治療技術上有所突破，一定要能夠精確的定位精神疾病的病理位置。此次出國可以看到，哈佛醫學院的精神醫學團隊，能夠本著科學的態度進行大型的研究計畫來釐清精神疾病的分類與尋找可靠的生物標記。他們並沒有將學會出版的精神疾病診斷統計手冊視為金科玉律，反而

是盡可能的尋找可靠的科學證據來確立精神疾病診斷的可靠性。當台灣的學界不斷的以健保資料庫發表各式各樣疾病的關聯性時，我們應思考更基本的疾病的分類與診斷，以及診斷的有效性，才能對精神醫學的發展有深遠的貢獻。

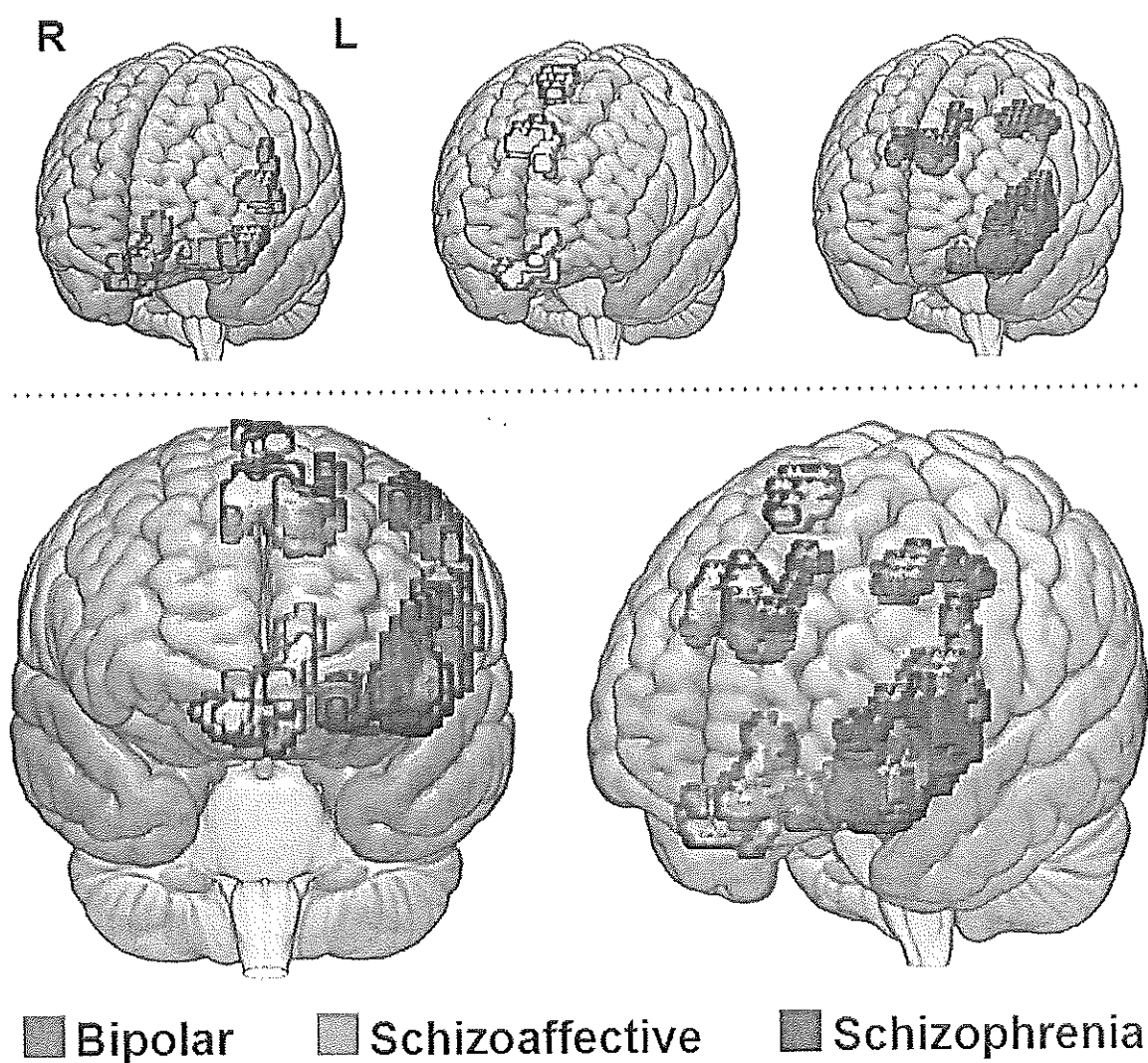
2015 年美國精神衛生研究院提出了整合性的研究診斷準則 (Research Domain Criteria) 的倡議，預期在未來五年內能有可靠的生物標記來診斷精神疾病。發展精神疾病的生物標記刻不容緩，不僅是因為生物標記的發展能促進我們對精神疾病的病理機轉的瞭解，也能改變社會大眾對精神疾病僅只是心理問題的認識，更能夠開展新的精神醫學臨床照護模式。如同內科醫師可以簡單的利用各式血液生化指標追蹤病人的狀況，精神生物標記的發展，將有可能應用於追蹤病患的治療效果、判別不同的精神疾病的診斷、建立高危險群的預防治療辦法，甚至是預防精神疾病對大腦造成的損傷和退化。

目前我們的研究團隊已經在研發精神疾病腦影像標記取得許多成果，發表在重要國際期刊如 *Neurobiology of Aging*, *Neuroimage*, 或是 *Human Brain Mapping*。未來將朝向國際合作的方向，與國際多中心團隊合作，利用腦影像大數據來驗證腦影像指標應用於診斷精神疾病的可能性。

# 附錄



麻州精神衛生中心



此次進修和哈佛醫學院 Keshavan 教授共同進行的研究成果，發現思覺失調症、情感性思覺失調症，以及精神病性的躁鬱症在前額葉分別有不同區域的腦部訊號混亂的現象。本結果預計年底發发表在 Journal of Affective Disorder 的專刊(Special Issue)。