

鬆開腦中的結

在現代造影技術的協助之下，
神經科學證實了一些心理症狀
是神經線路連結的異常所造成的。
這促使精神科醫生重新思考精神疾病的成因。

撰文／英塞爾（Thomas R. Insel）

翻譯／涂可欣

在醫學大多數的領域中，醫生慣例都是先找出病人生病的原因，再謀思根治的方法。然而過去在面對精神或行為疾病時，由於無法偵測到具體的原因，醫生只能將疾病歸咎於「精神不正常」，然後給予「心理治療」。但是以現代生物學為基礎的神經科學和基因組學研究，目前正逐步取代將近100年來的純心理理論，並且衍生出治療精神疾病的新方法。

許多以往劃分為精神疾病的病症，現在都證明有生理成因。舉例來說，自閉症是神經元之間連結異常造成，而異常的原因往往是遺傳突變；精神分裂症如今視為腦部發育疾病，治療方法也隨之改變。然而大眾、甚至臨床醫師在面對抑鬱症、強迫症（OCD）、創傷後壓力失調（PTSD）等精神疾病時，仍無法接受它們可能是腦的生理疾病。

相較於其他醫學領域，我們對這類精神疾病的了解落後許多，主要是因為它們不像典型的神經疾病（例如帕金森氏症或中風），可以看得見損傷。精神疾病患者在腦部不會有明顯的病變，不易察覺到具體的原因。不過利用最新的造影技術來探討大腦運作，科學家發現，即使有些腦區偵測不到細胞減少，但腦區內的活動或腦區間的傳訊的確有異常的現象。

神經造影技術打開了大腦的黑盒子，讓我們首次能夠以腦區間連結失常，或是應該同步活化的腦區彼此不協調的觀點，來探究精神疾病。大腦各個區域在執行心智功能時合作的方式，就像電子線路一般。而最新研究顯示，許多精神疾病可能就是線路故障造成的。

科學家現在仍在繪製每一種疾病的大腦「線路圖」，但是這個新觀點已經為精神病學界帶來了強烈衝擊，它有助於開拓經

重點提要

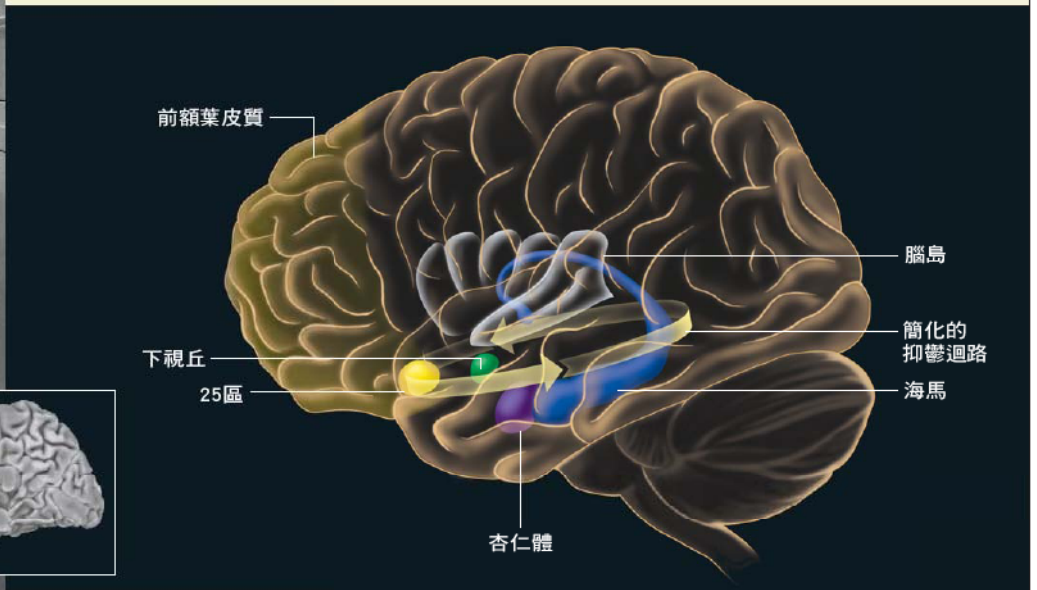
- 許多精神疾病並沒有明顯的腦部損傷，長久以來，人們認為這些病症完全源自心理問題。
- 神經造影研究發現，許多精神病患的大腦認知處理神經線路活動異常，讓科學家首次觀察到生理異常造成的心理症狀。
- 了解精神疾病的生物基礎，將能釐清線路失常的原因，提供客觀的診斷方法，並發展精確的治療方式。



情緒的主宰



抑鬱症的症狀包括情緒低落、無精打采、反應慢和記憶力變差，彷彿大腦的正常活動受到抑制。然而患者的焦慮和睡眠失調卻又顯示某些腦區過度興奮。造影研究顯示抑鬱症患者腦部活動的不平衡，源自稱為25區的微小構造，它是抑鬱線路的中樞。與25區有直接聯繫的構造包括了掌管恐懼和焦慮的杏仁體，以及調節壓力反應的下視丘，這兩個結構又會與海馬及腦島交換信號，海馬是大腦的記憶處理中心，腦島負責感覺認知和情緒處理。科學家懷疑，那些帶有特定基因型會抑制血清張力素傳訊，導致25區（左下插圖紅色區域）較小的人，罹患抑鬱症的風險較高。



驗診斷的道路，提供疾病成因的線索，從而發展更有效的治療方法。

過度活躍的大腦迴路

要清楚我們對精神疾病的認識有何長足進展，抑鬱症或許是最好的範例。抑鬱症影響了16%的美國人，可能導致患者失去工作、藥物濫用和自殺，它的正式診斷名稱為重度抑鬱障礙（major depressive disorder），是已開發國家最普遍的疾病之一，也是造成15~44歲年齡層身心障礙的主因。症狀除了心理上的無助和無望感外，還包括各種生理症候，例如沒胃口、睡眠失調、便秘和疲憊（有時混雜了焦慮情緒）。抑鬱症會影響免疫系統和多種激素的分泌，增加罹患心血管疾病的風險。雖然抑鬱症對人體影響廣泛，但基本上仍屬腦疾病，而且有充份的證據顯示，位於

大腦前額葉皮質（prefrontal cortex, PFC）的25區，是抑鬱症線路系統中的樞紐。

25區的名稱源自1909年德國神經學家布洛德曼（Korbinian Brodmann）建立的人腦圖譜，他將大腦皮質劃分成52個區域。而這個位於大腦前方中線深處的25區，過去100年來一直未受重視，但近10年的研究顯示它與抑鬱症有關，引來了臨床神經科學家的許多關注。舉例來說，美國艾萊利大學的梅伯格（Helen Mayberg）和同事指出，抑鬱症患者的25區過度活躍，患者如果以藥物控制或心理療法改善症狀後，該區域的活動會隨之減緩。

其他線索也指出25區在抑鬱症中扮演重要角色。這個區域富含血清張力素轉運蛋白（serotonin transporter），血清張力素屬於神經傳遞物，其轉運蛋白則會影響神經細胞能夠接收到的神經傳遞物濃度。一

SAMI SARRIS Getty Images (photograph); FROM "5-HTTLPR POLYMORPHISM IMPACTS HUMAN CINGULATE INTERACTIONS: A GENETIC SUSCEPTIBILITY MECHANISM FOR DEPRESSION," BY LUKAS PEZAWAS ET AL., IN NATURE NEUROSCIENCE, VOL. 8, MAY 8, 2005 (brain/imaget), PRECISION GRAPHICS (illustrator)

般相信許多抗抑鬱藥物就是作用在血清張力素轉運蛋白，從而促進神經信號傳遞。曾在美國國家精神衛生研究所共事的培薩瓦茲（Lukas Pezawas）、麥爾林登伯格（Andreas Meyer-Lindenberg）等人，研究了100多位沒有憂鬱沮喪者的腦部掃描結果，這些人的血清張力素轉運蛋白有長、短基因型的差異。研究人員發現，短基因型的受試者製造的轉運蛋白較少，使得25區體積變小，一般相信這些人罹患抑鬱症的風險會比較高。此外，短基因型受試者25區的活動也和杏仁體等皮質下構造是分開獨立的。

這些研究結果讓神經科學家相信，抑鬱症其實是神經迴路疾病，是25區活動異常擾亂了與它相連的龐大網絡，而網絡中的構造包括：影響食慾、睡眠和能量使用的下視丘與腦幹，調節焦慮及和情緒有關

的杏仁體與腦島，對記憶處理和專注力極為重要的海馬，以及與思考和自信有關的額葉皮質。

大腦不斷整合輸入的感覺訊息和協調反應，是個處理資訊的器官。若是延用電路的比喻，25區就像龐大網絡的總樞紐，可感應並調整腦部關於恐懼、記憶及自信的構造的活動；當25區功能失常，無法協調其他中樞的活性時，就會導致資訊處理的偏頗，扭曲對內、外世界的評估。假如這個觀點是正確的，重新設定25區的活動將可調整下游中心，減輕抑鬱症的症狀。事實上梅伯格證實了以電流刺激25區附近區域可減緩25區的活動，讓那些標準療法束手無策的抑鬱症患者復原。

如果25區會讓大腦陷於異常的迴圈中，那麼治療的目標將類似電腦當機時的「重開機」。相同的原理也可應用到其他

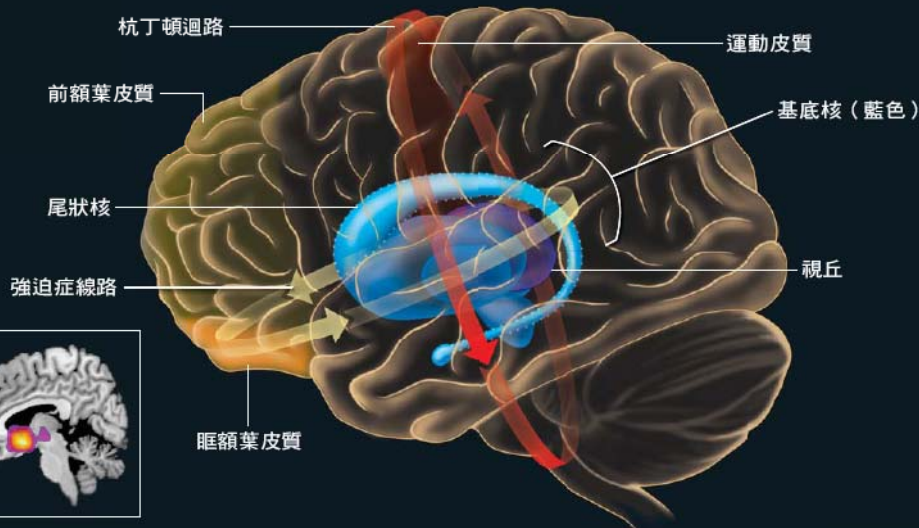
許多研究結果讓科學家相信，抑鬱症是神經迴路疾病。

強迫症線路

揮之不去的騷動



強迫症患者形容他們侵擾的念頭和反覆做某件事的強烈衝動，就像是不受控制的抽動症，而這兩種病症也確實相關，例如杭丁頓氏症患者非意識性的舞動，就是源自基底核，這個構造與基本肢體動作的啟動和協調有關。而基底核內的尾狀核則位於強迫症迴路系統上，線路上的其他構造還包括了與決策和道德判斷息息相關的眶額葉皮質，以及傳遞和整合感覺資訊的視丘。造影顯示，強迫症患者的額葉皮質及基底核過度活躍（下插圖左），而正常受試者這些區域的活躍程度則較一致（下插圖右）。



精神疾病治療的方法將類似於電腦當機時的「重開機」。

精神疾病，特別是強迫症，因為任何人都看得出來強迫症患者陷於不正常的思路和行為週期。

繞不出來的重複動作

在早期，強迫症被視典型的神經官能症，是心理衝突造成的，理想的治療方法是心理分析。強迫症患者會因重複侵擾的念頭（執拗）、不斷從事特定的「儀式」（強迫行為）而受傷。有些患者可能覺得骯髒而反覆洗手以至於磨損皮膚；有些患者會有事情沒做完的感覺，在出門前不停檢查爐子、水龍頭或門鎖。強迫症患者通常也都知道他們的想法沒有道理，但卻無法控制執拗的念頭或強迫的行為，嚴重的患者甚至無法自理生活。

強迫症患者經常形容他們的症狀是心理性的「抽動症」。抽動症患者會做出一

些不受意識控制的肢體動作。事實上許多強迫症患者除了有執拗的想法，也會表現出抽動症的症狀。許多神經科學家相信，動作的調控牽涉了一連串迴路，這些神經線路連結了大腦皮質和基底核（basal ganglion，肢體動作的啟動和協調中心）等腦區。在運動型抽動症或嚴重的杭丁頓氏症中，患者的非意識動作都顯示了這個線路的異常活躍，而且問題常常出自基底核。神經造影研究發現，強迫症患者基底核附近的迴路也異常活躍，而線路中的構造包括了與決策等複雜心智活動有關的眶額葉皮質（orbitofrontal cortex）、基底核內部的腹側尾狀核（ventral caudate nucleus）和傳遞並整合感覺資訊的視丘（thalamus）。

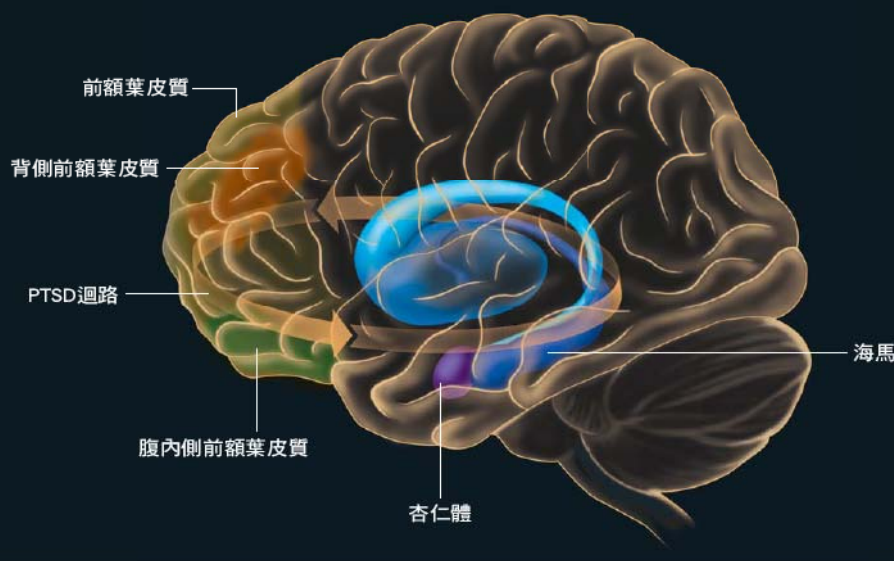
除了神經造影研究外，其他證據也顯示這個線路過度活躍與強迫症的關聯。大多

PTSD線路

緊抓恐懼



對創傷後壓力失調（PTSD）患者來說，即使在創傷事件發生很久後，那些喚起創傷經驗的信號仍會誘發他們的恐懼反應。科學家相信當腹內側前額葉皮質（vmPFC）功能異常時，會增加罹患PTSD的風險。vmPFC會調節驅動恐懼和焦慮情緒的杏仁體。正常的創傷復原過程稱為消退，是透過學習，以中立反應取代恐懼反應，需要海馬和背側前額葉皮質的參與。一般相信，vmPFC是聯繫背側前額葉皮質和杏仁體的重要轉接點，讓消退學習能夠撫平杏仁體。



數強迫症患者以藥物或行為療法改善病情後，眶額葉皮質的活動會隨之減緩。那些對藥物或行為療法沒有反應的病患，若切斷聯繫尾狀核和眶額葉皮質的軸突（神經纖維），或抑制該線路的電活動，也可減輕嚴重的症狀。這種改變大腦線路所產生的明確效應，是支持線路失常導致精神疾病症狀的有力證據。

至於造成強迫症或其他精神疾病神經線路失常的原因，則又是另一個問題，而且答案可能相當複雜。在某些例子中，患者可能原本就具有危險因子，就像有些人有家族性高膽固醇或高血糖症，個人遺傳變異也會影響腦部的發育和運作，而且和其他複雜疾病一樣，遺傳傾向並不足以造成疾病，通常基因會與環境和經驗因子交互作用，有些人會罹病，有些人則不會。這種「大腦生物特性的個人差異與經驗」交互作用，進而導致或加劇神經線路失常的概念，對了解創傷後反應格外有用。

學習放下心中的恐懼

創傷後壓力失調是歸鄉軍人最常出現的後遺症，過去又稱為戰場神經官能症或戰鬥疲乏症，現在歸類為焦慮症。患者腦中會浮現恐慌不安的念頭，例如憶起某些畫面和創傷事件、做惡夢、保持高度警覺和睡眠失調。遭遇過強暴或恐怖攻擊等暴力事件的受害者，甚至發生過車禍的人，也都可能出現PTSD。

乍看之下，PTSD不像是由大腦神經線路異常造成，畢竟它的名稱描述了「成因」為外來創傷事件。人們在剛經歷創傷經驗後出現睡不穩或緊張是正常的，大多數人的症狀會隨時間消失，但有20%受創者在數週或數月後發展出PTSD，創傷的記憶或是讓他們聯想到創傷事件的信號，仍會使他們表現出急性壓力反應，這些壓力反應基本上就是強烈的恐懼反應。

在進行心理治療時，減輕恐懼的過程稱為「消退」（extinction），它讓受創者重

複接觸與創傷有關的特定記憶和線索，在不會產生不幸後果的情況下，讓患者得以切斷信號與極端恐懼反應的關聯，重新學習中立反應。PTSD則被認為是消退的失敗。無論是透過治療復原或自然復原，受創者都需要學習新關聯。最新的動物和人類研究發現，神經線路異常者比較不容易達成消退，使得受創者發展出PTSD。

大腦的恐懼中樞，是位於杏仁體和鄰近的終紋床核（bed nucleus of the stria terminalis），它們驅動了所有的恐懼症狀：心跳加速、流汗增加、驚呆和驚嚇反應。杏仁體的細胞會伸出細長的軸突到控制自主功能的腦幹，以及影響了動機、決定和特定刺激要點的前腦。如果杏仁體是恐懼的引擎，那麼大腦內一定有其他部位可以在情境改變、恐懼變得不適當或不必要時，關閉這個引擎。

波多黎各大學的郭克（Greg Quirk）和同事發現，齧齒動物前額葉的下邊緣區（infralimbic region）是讓恐懼消退的關鍵構造。研究人員讓動物學會懼怕特定刺激，再利用消退訓練讓動物克服恐懼。他們發現，在消退過程中下邊緣皮質區活性增加，它可做為杏仁體的煞車。即使動物從未接受克服恐懼的訓練，電刺激下邊緣區的細胞也能誘發消退行為。此外，限制這個微小區域的神經功能，接受過訓練的動物的消退行為會受到擾亂，顯示下邊緣皮質是克服恐懼必要且充份的控制區域。

人類的腹內側前額葉區（ventromedial prefrontal cortex, vmPFC）是相當於齧齒動物下邊緣皮質的結構。神經造影研究顯示，PTSD患者的vmPFC活動異常。有五項個別的研究發現，PTSD病患在接觸與創傷相關的信號時，vmPFC活性減低。這些研究還發現，和同樣經歷創傷但沒有罹患PTSD的對照組相比，PTSD患者的vmPFC比較小。事實上，美國麻州綜合醫院的米雷德（Mohammed Milad）和同事最近在研究健康受試者時發現，這個區域的

關於作者



英塞爾是美國國家精神衛生研究所的精神病學家和神經科學家，他早期的臨床研究發現了血清張力素在強迫症中的角色；動物實驗中，則揭露了腦部催產素和其他物質的受體對動物建立社會連結、產生社會依附的重要性。在探討情緒疾病神經線路的最新研究中，英塞爾企圖搭起生物學和心理學的橋樑，強調神經活動和行為間的關聯。

研究神經迴路的機能除了可顯示特定療法的效能外，還能透露它們改變腦活動的方式。

厚度與恐懼記憶的消退能力有直接關聯。紐約大學的菲爾普斯 (Elizabeth Phelps) 和同事也證實，人類的消退過程和齧齒動物類似，需要vmPFC活動增加，杏仁體活動減緩。

透過神經造影研究，科學家開始了解認知行為治療改善病情的生物學基礎。這種治療方法透過交談改變病患對困難情境的反應。造影結果顯示，海馬對評估情境、背側前額葉皮質區 (dorsolateral prefrontal cortex) 對學習忍受和克服恐懼相當重要。由於背側前額葉皮質和杏仁體並沒有直接連結，一般相信vmPFC扮演了聯繫兩個區域的關鍵角色，所以認知行為治療才能讓患者重新學習經驗，然後復原。

預見與預防腦中病變

以上對抑鬱症、強迫症和PTSD研究的描述，都指出這些病症中異常的行為和感覺，與大腦內相互連結的區域的活動有關。而這三種疾病都牽涉了前額葉皮質，其實並不令人意外。前額葉皮質在其他哺

乳動物腦內並不發達，雖然讓科學家不容易利用動物實驗來探究其機能，卻也顯示出這個區域對人類至為重要。科學家推測，前額葉皮質擔任了腦部總指揮，是人類最複雜目標和動機的處理中心，讓我們能夠做決定並計畫未來。

不過前述每種疾病涉及了前額葉皮質的不同構造和連結區域，除了文中描述的例子外，科學家也觀察到精神分裂症患者的背側前額葉皮質區活動異常，在7~12歲注意力不足的過動症兒童腦內，則是整個前額葉皮質有發育延緩的現象。

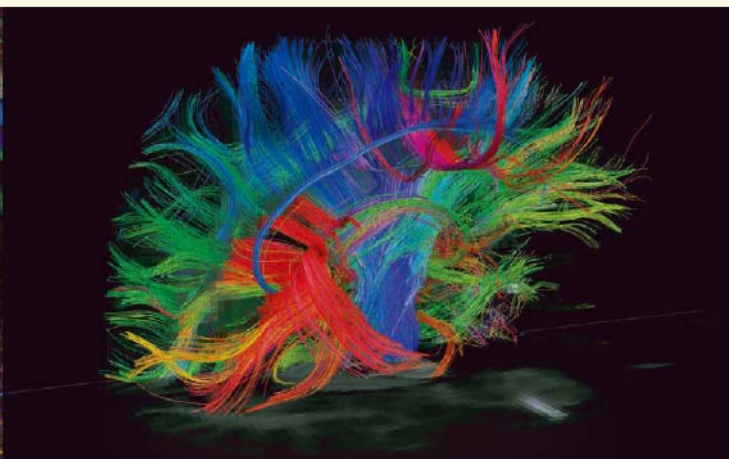
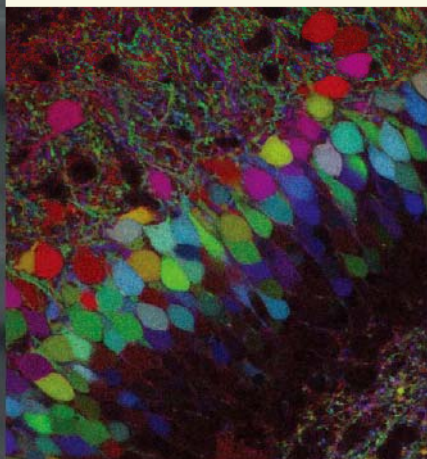
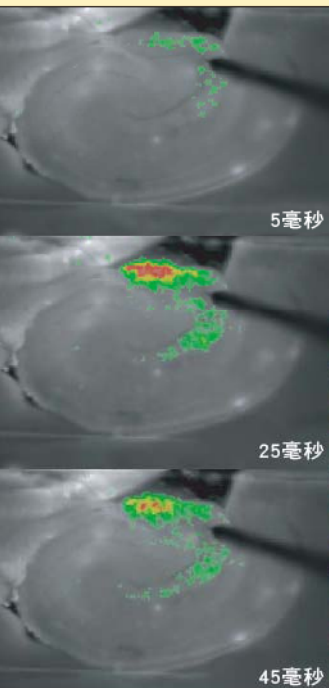
雖然這些關聯相當吸引人，但要確立腦部活動和精神疾病的關聯，我們仍需進一步研究。而能顯示基因與罹病風險的遺傳資訊，也將有助於揭露相關的生理機制。

若能找出導致精神疾病的錯亂線路，將對疾病的診斷和治療有巨大影響。目前對於精神疾病的診斷主要是依據患者的症狀，然而許多精神疾病都有相同的症狀，而沒有特定的生物學證據。如果根據腦功能重新劃分疾病，建立以生物標記 (例如

造影技術

窺視大腦的明窗

新的神經造影技術可提供大腦構造和活性的細節，拓展並增進科學家對神經線路失常的了解。左圖為電壓感應染料在大鼠海馬激烈活動時發出的紅色螢光。基因改造小鼠的神經元能發出多種顏色的螢光，使得小鼠腦內發育中的構造呈現繽紛色彩 (下中)。擴散頻譜造影 (diffusion spectrum imaging) 技術是利用磁共振造影 (MRI) 顯示連結到大腦不同部位的神經纖維，能用來探究錯亂的神經線路 (下右)。



FROM "HIGH-SPEED IMAGING REVEALS NEUROPHYSIOLOGICAL LINKS TO BEHAVIOR IN AN ANIMAL MODEL OF DEPRESSION," BY KARL DEISSEROTH ET AL., IN SCIENCE, VOL. 317, AUGUST 10, 2007. REPRINTED WITH PERMISSION FROM AAAS (http://campus); GETTY IMAGES (brainbow); COURTESY OF VAN J. WEDEEN (Massachusetts General Hospital) (connecting fibers)

聯繫的橋樑

由於對疾病成因認知不同，醫生在治療抑鬱症等精神疾病時，有別於治療心臟病等一般疾病。若能了解精神疾病的起源和神經迴路失常有關，就能透過腦造影和檢驗血液中的「標記基因」和蛋白質，提早做出診斷，並針對成因設計快速直接的治療方法。



抑鬱症治療的過去、現在和未來

	1960年	2010年	2020年的目標
風險預測	無	弱（家族史、創傷經歷）	強（基因、蛋白質、造影）
診斷方式	訪談	訪談	造影、生物標記、訪談
治療方法	進入精神病院、電療法、胰島素昏迷療法	抗抑鬱藥物、認知行為療法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 預防：認知行為療法或疫苗 ■ 針對個人需求的治療選擇：改進藥物、認知行為療法、腦刺激療法
結果	復發風險高、死亡率高	治療12週後對50%患者有效、復發風險高、死亡率高	24小時可見療效、復發風險低、死亡率低

該病症獨有的腦活動模式、化學或結構的改變)做為基礎的診斷系統，就像其他的醫學領域會檢驗血膽固醇或是前列腺特定抗原的濃度，或使用電生理學或影像掃描。如果能找出精神疾病獨特的生物標記，將可大幅提升診斷的準確度，並提早發現疾病。

目前精神分裂症的診斷定義是患者曾經精神病發作，這就像以往對心臟病的定義是心臟病發作。對腦疾病來說，行為和認知症狀可能是線路失常的最後徵兆，只有在補償機制已經不足時才表現出來。就拿帕金森氏症為例，症狀是在製造多巴胺的黑質細胞（substantia nigra）損壞80%後才出現；杭丁頓氏症則是在失去了50%的基底核神經元後才有明顯的動作異常。

對抗疾病的方式將視疾病而定。對線路異常的研究除了能顯示特定療法（例如認知行為治療）的效能外，還能顯示它們的作用機制是改變腦的活動，這些知識將可用來改進現有的治療技術。許多抗抑鬱或

抗精神病藥物可以減輕症狀，但效果並不會比40年前的藥物更好。若能深入剖析抑鬱症的腦生理異常，有助於發展出更精確、有效的治療方法。

或許以大腦線路異常的角度來探討精神疾病最直接的後果，是改變大眾對這些疾病的觀點。過去精神病患者往往遭受異樣眼光，被認為是中邪、危險、意志軟弱或受不良父母的影響。以科學方法來探討精神疾病，才能讓那些受疾病所苦的人獲得應有的完全接納和妥善照護。

從科學的角度來看，我們很難在醫學界中找到類似的前例，來描述目前精神醫學界正在經歷的巨變。這個領域的知識基礎正從主觀的「心理」現象，轉變為神經科學。事實上，以科學為基礎深入了解精神疾病，很可能會全面改革預防和治療方法，為全世界數百萬名患者帶來實質且持久的解脫。

SA

涂可欣 陽明大學神經科學研究所碩士、美國伊利諾州大學遺傳所博士研究，現專職科普翻譯工作。

延伸閱讀

Targeting Abnormal Neural Circuits in Mood and Anxiety Disorders: From the Laboratory to the Clinic. Kerry J. Ressler and Helen S. Mayberg in *Nature Neuroscience*, Vol. 10, No. 9, pages 1116–1124; September 2007.

Neural Circuitry Underlying the Regulation of Conditioned Fear and Its Relation to Extinction. Mauricio R. Delgado et al. in *Neuron*, Vol. 59, No. 5, pages 829–838; September 11, 2008.

Disruptive Insights in Psychiatry: Transforming a Clinical Discipline. Thomas R. Insel in *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 119, No. 4, pages 700–705; April 1, 2009.