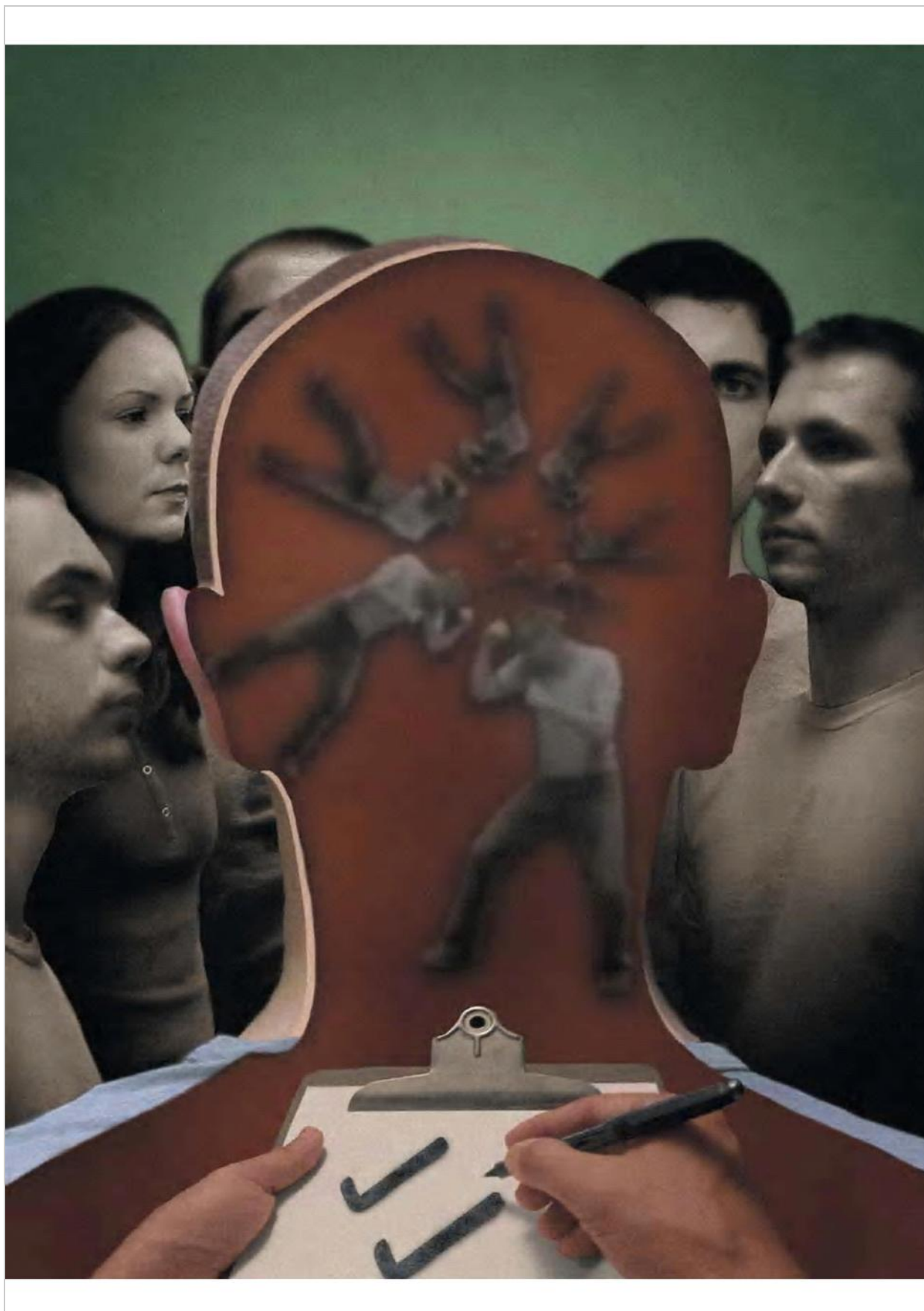


2010年7月17日  
下午 11:35





# 精神疾病 無所遁形

抑鬱症與躁鬱症到底如何區分？過去精神科醫師只能依靠與病人面談、觀察或比對症狀明細表來做診斷，而未來有了基因檢測法和腦部影像技術，精神疾病立刻現形！

撰文／海曼 (Steven E. Hyman)

翻譯／王道遠

正確診斷是醫療照護的基礎。醫師必須確定疾病的性質，才能為病人擬定有效的療程。在醫學的大部份領域裡，醫師都能以客觀的檢測結果做為診斷基礎，例如以X光檢查病人的骨頭是否折斷，或採取組織標本、檢驗其中是否有癌細胞。但是，對一些常見且嚴重的精神疾病，診斷仍然完全依賴病人對於症狀的描述，以及醫師對病人行為的觀察。人腦極為複雜，因此生物醫學研究者還沒有設計出確切的檢驗方法，診斷諸如精神分裂症、自閉症、雙相情感性障礙或重鬱症等精神疾病。

既然精神科醫師必須利用主觀的評估，於是主觀評估的可靠程度就成了問題：兩位醫師對同一位病人能做出同樣的診斷嗎？為了處理這個問題，美國精神醫學協會在1980年出版了《精神疾病診斷與統計手冊第三版》

(DSM-III)。這一版與先前的版本不同，自這一版起，對每種腦部疾病的描述，都包括了必然會出現的症狀，以及症狀持續的時間；這本手冊的最新版本是第四版修訂本 (DSM-IV-TR)。不過，所有診斷判準可說都來自病人的病史與醫師印象，要是沒有客觀的檢驗方法，醫師也許無法診斷出疾病，有時還會誤判症狀。使得診斷更為困難的是，有些精神疾病，例如精神分裂症，也許根本是症狀相似的一組疾病，需要以不同手段來醫治。

好在最近這些年，遺傳學、腦部造影技術與基礎神經科學都有進步，遲早會改變診斷腦部失常的方式。也許有一天，研究人員能利用DNA變異與疾病風險之間的關聯，從病人基因序列中的微小差異，判斷他罹患精神分裂症、自閉症或其他疾病的風險。此外，神經造影技術發展得非常快速，這種非侵入

腦部疾病通常有行為症狀，精神科醫師觀察到那些症狀，就能做出診斷。但是以症狀明細表做為診斷依據，並不理想。

W. USA SZALIKOWSKI

式技術使醫師能夠觀察活生生的腦，也許最後可以找出某些疾病的腦部結構特徵或特定活動模式。一旦診斷方法進步了，醫療照護也會進步，也就是說，確定病人罹患的腦部疾病之後，醫師就能處方最適當的療法，而醫師越早診斷出病情，越有機會在病情惡化到令病人失能的階段前，減緩或遲滯病情的發展。

#### 精神疾病的診斷史

現代醫學史上，19世紀的德國醫師克雷培林(Emil Kraepelin)首先辨認出特定的精神疾病，他將兩種最嚴重的精神疾病區別開來，即精神分裂症(他稱之為早發性癡呆)與躁鬱症(現在稱為雙相情感性障礙)。他極為仔細地觀察研究，大部份焦點放在追蹤病人一生的病程發展。他將精神分裂症定義為一種有精神病症

一點。那時的精神分析理論，並未考慮到不同的精神疾病也許是由完全不同的原因造成的，更不要說精神疾病也許源自「腦部線路異常」這種現代觀念了。

到了1950年代，由於發現了治療精神疾病的藥物，「診斷法」又回到精神病學的中心位置。研究人員發現氯丙嗪(chlorpromazine，美國常用商品名是Thorazine)可以控制精神分裂症的精神病症狀，而鋰鹽能穩定雙相情感性障礙患者的心情。到了1960年，第一代抗抑鬱與抗焦慮藥物問世了，很快地，正確診斷以便對症下藥，就變得極為重要。新的抗抑鬱劑對精神分裂症無效，並使雙相情感性障礙病人突然進入躁狂期；鋰鹽治療雙相情感性障礙非常有效，但對精神分裂症毫無作用。

在1980年代，DSM-III出版後，精神科醫



### 不同的精神疾病不易分辨，佛洛伊德曾用**精神分析法**解析病因，直到1950年代，**診斷方法**又成為重要發展方向。

狀(如幻覺與妄想)的疾病，會不知不覺地發作；換言之，這種病一開始無明顯症狀，一旦發作就逐漸惡化。相對地，躁鬱症的特徵則是病情發作期與相對健康的精神狀態反覆輪替。

不過到了20世紀初期，佛洛伊德與追隨者發展出精神分析理論，在他們的影響之下，精神疾病診斷研究沒落了。根據心理學家對精神疾病的看法，病人是因為在心理發展過程中無法順利進入狀況，才會產生症狀，而每一種疾病的症狀，都指向發展過程中出了差錯的那

師便能利用標準化的面談及症狀明細表下診斷。根據症狀表進行診斷，雖然不是個完美的方法，卻代表臨床照護與研究上的一大進展。例如DSM-III問世之前，美國精神分裂症的盛行率，似乎是英國的兩倍，原來是醫師以不同方法診斷造成的結果。而事實上，精神分裂症的盛行率，在世界各地都是1%。標準化的診斷方法揭露了一個事實：精神失常是常見疾病，往往導致失能。根據世界衛生組織的統計資料，在美國等經濟先進國家，重鬱症是造成失能的頭號因素。在那些國家中，所有精神疾病造成的損失，以經濟與社會成本而言，僅次於心血管疾病。

同時，神經科學的進展顯示，某些神經疾病在腦中留下了清楚的痕跡。例如帕金森氏症的特徵是中腦的多巴胺神經元大量死亡，這些神經元以多巴胺為神經傳遞物，將訊號傳給其他神經元。而阿茲海默症的確定跡象，則是大腦皮質的神經元中，有蛋白質變性之後形成的類

#### 改進精神疾病的診斷方法

- 精神科醫師缺乏客觀的檢驗方法診斷腦部疾病，因此有時會誤診，不是沒有發現病人的症狀，就是誤判症狀，下錯誤的診斷。
- 科學家最近發現，有些基因的變異型式似乎與精神分裂症和自閉症有關。將來有一天，醫師也許可以利用病人的DNA資訊，判斷他罹患這些疾病的風險。
- 此外，神經造影技術的進展，也許能讓醫師偵測心理疾病在腦中製造的細微異常現象。等到技術改進之後，醫師就能以神經造影技術診斷精神疾病，並追蹤療效。



澱粉蛋白纏結物。(大腦皮質是大腦的最外層，由於我們必須利用顯微鏡才觀察得到這些異常現象，因此要到病人過世後才能做確實的診斷。)但是，像精神分裂症與抑鬱症之類的精神疾病，患者腦中的異常現象更不易捉摸，所以更難發現，於是許多研究人員開始在人類基因組中尋找腦部失常的指標。

### 與精神疾病有關的基因

我們知道，正常的行為特徵經常由父母傳給子女，一些精神疾病也一樣，在家族中流傳。為了弄清楚家人間的相似現象到底是基因還是家庭環境造成的，研究人員比較同卵雙生子(DNA完全相同的不同個體)與異卵雙生子(他們的DNA平均只有50%相同)患病的風險。另一類型的研究更不容易做，是找從小就給收養的人，觀察他們罹患的疾病在生身父母家族中較容易出現病例，還是收養家庭。

這些研究顯示，基因在精神疾病的病理上扮演了重要的角色，但是其他因素也有作用。舉例來說，同卵雙生子若有一人罹患精神分裂症，另一人罹患的風險是45%；自閉症是腦部發育失常導致的疾病，特徵是溝通能力與社會互動能力受損，要是同卵雙生子有一人罹患自閉症，另一人罹患的風險達60%。一般人發生精神分裂症的風險是1%，自閉症則是0.2%，比較起來，同卵雙生子罹患這兩種疾病的風險實在太高了。但是這兒我得強調，有些雙生子並沒有罹患同樣的病，即使他們與發病的同胞手足基因完全一樣。

因此，非基因因素必然也是致病的風險因子，這些因素也許包括環境的影響(例如小時候腦部遭到感染或傷害)，以及腦部發育過程中隨機發生的轉折與變化。成人腦中有100兆個突觸，同卵雙生子即使在完全相同的環境長大，腦中突觸也不可能以完全同樣的方式連結。對所有精神疾病，基因都是重要的因子，但是基因不等於命運；其實就科學家研究過的所有正常行為模式而言，結論也一樣。我們的腦直接控制我們的行為，而不是基因，不過終

## 朝基因檢測跨出第一步？

下面這四個基因的變異型，與精神分裂症似乎有關；體內有這四個基因型的人，發作精神分裂症的風險，比一般人稍高。它們都與腦中神經元的訊號傳遞機制有關，因此要是它們發生了變異，就會擾亂傳訊機制。但是，體內有那些變異基因，既不是精神分裂症的充分條件，也不是必要條件；精神分裂症極可能是個多元疾病，不由單一因素決定。未來，研究人員對腦部疾病的基因因子與非基因因子了解得更多之後，醫師也許就能以基因晶片(如右圖)檢驗病人的DNA，評估病人罹患某種精神疾病的風險。下圖是一些與精神分裂症有關的基因，以及它們在染色體上的位置。



我們一生，腦都是基因、環境與機率的產物。此外，新的研究指出，精神分裂症之類的疾病，基因固然扮演了重要角色，但可不是單由一個基因，而是好幾個基因所造成。而且，致病風險是許多基因彼此互動，並與基因以外的因素互動的累積結果。科學家研究精神分裂症

海曼年輕的時候，就對我們腦部與思考、情緒及行為控制的關係深感興趣。他在美國耶魯大學主修哲學，並得到梅隆基金會獎助，到英國劍橋大學念科學哲學。他自哈佛大學醫學院畢業後，在精神科受過臨床訓練，並從事分子神經生物學研究。他在哈佛大學推動成立「心智、腦與行為跨學門計畫」，並擔任主任。1996~2001年，他出任美國國家精神健康研究院院長，這個研究院屬於美國國家衛生研究院，負責研究精神疾病，並尋找治療與預防之道。自2001年起，他擔任哈佛大學教務長，同時是哈佛醫學院的神經生物學教授。

GENE CHIP IMAGE COURTESY OF AFFYMETRIX; SOURCE FOR CHART: NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

患者與他們家人的DNA序列，已經發現好幾個基因的變異型，似乎會增加罹病的風險（見99頁〈朝基因檢測跨出第一步？〉）。這些基因製造的蛋白質，涉及腦中神經元傳遞訊息的機制，因此變異基因可能擾亂了傳遞訊息的機制。同樣的研究也發現，變異基因似乎也會增加重鬱症與雙相情感性障礙的罹病風險。還有呢，*HOXA1*是個與腦部早期發育有關的基因，它的一個變異型似乎會促成自閉症。一般大眾中，20%的人有這個變異基因，自閉症病人之中則有40%。

體內有*HOXA1*變異基因的人，雖然罹患自閉症的風險增加了一倍，可是他們之中有99.5%不會罹患自閉症，而且自閉症患者中60%沒有這個基因。單獨一組基因不大可能是導致精神分裂症或自閉症的充要條件，許多疾病都是這樣。這兩種疾病是幾種途徑併發的結



**方向一：基因檢測法。如果能找到各種精神疾病的致病基因，醫師便能及早掌握病情，並選擇最好的治療方法。**

果，倒比較可能，這個情況叫做「基因複雜性」，似乎也適用於雙相情感性障礙與抑鬱症。這些疾病中的每一種，也許實際上代表一群有緊密關係的精神疾病，它們在生理異常與症狀的各個面向有共通點，但是細節上也許有或多或少的出入，包括病情輕重與治療效果。

這些發現對診斷有什麼意義呢？請想像這麼一個例子：10個不同的基因若發生變異，就會提升一種精神疾病發作的風險，但是任何一個變異基因都不是致病的充要條件（這與目前的自閉症致病模型很接近）。變異基因的不同組合各有風險，導致相似但不同類型的疾病。若想釐清所有可能的基因組合與所有臨床結果的關聯，可是個極其複雜的工作，但是，從事這種分析所需的工具，我們已經有了。為人類基因組計畫發展出來的技術，使科學家能夠迅速確定某個人的DNA中有哪些變異基因，而研究人員利用基因晶片，還可以發現一個細胞

或組織中哪些基因已經啟動了。（詳見《科學人》2002年4月號〈神奇的DNA晶片〉）

要是搜尋基因的研究成功了，有一天，醫師就能分析病人的基因序列，估計它的致病風險。要是醫師掌握了更多關於環境風險因子的資訊，風險模型的實用程度就能大幅提升；我推測，沒有一種環境影響力對致病風險有壓倒性的作用，不然科學家也許早就注意到了。也因此，流行病學家必須研究大量的病人，才能將所有的微幅影響因子都找出來。一旦將基因與環境因素都納入考慮，也許更能確定某個人是否屬於罹患某一種腦部疾病的高風險群，於是高風險病人在回診後就能接受進一步的檢查；要是發現了病徵，醫師在病發的初期就能進行治療。

病人身上要是已經出現症狀，他們的基因資訊可以協助診斷，縮小推敲的範圍。此外，身

體對治療藥物的反應會受變異基因的影響，研究人員了解它們的關係之後，醫師只要掌握了病人的基因組特徵，就能選擇最佳的療法。但是，這個醫學進展也有陰暗面：要是每個人都能將自己的DNA序列存入記憶晶片、帶在身上，制定政策的人就必須面對誰有權使用這種資訊的問題了。即使基因序列本身無法確實預測一個人會不會得抑鬱症或其他精神疾病，我們還是很容易想像，雇主、教育機構、保險公司也許會利用或誤用這筆資訊。整個社會都必須更為成熟，才能善用基因碼資訊。

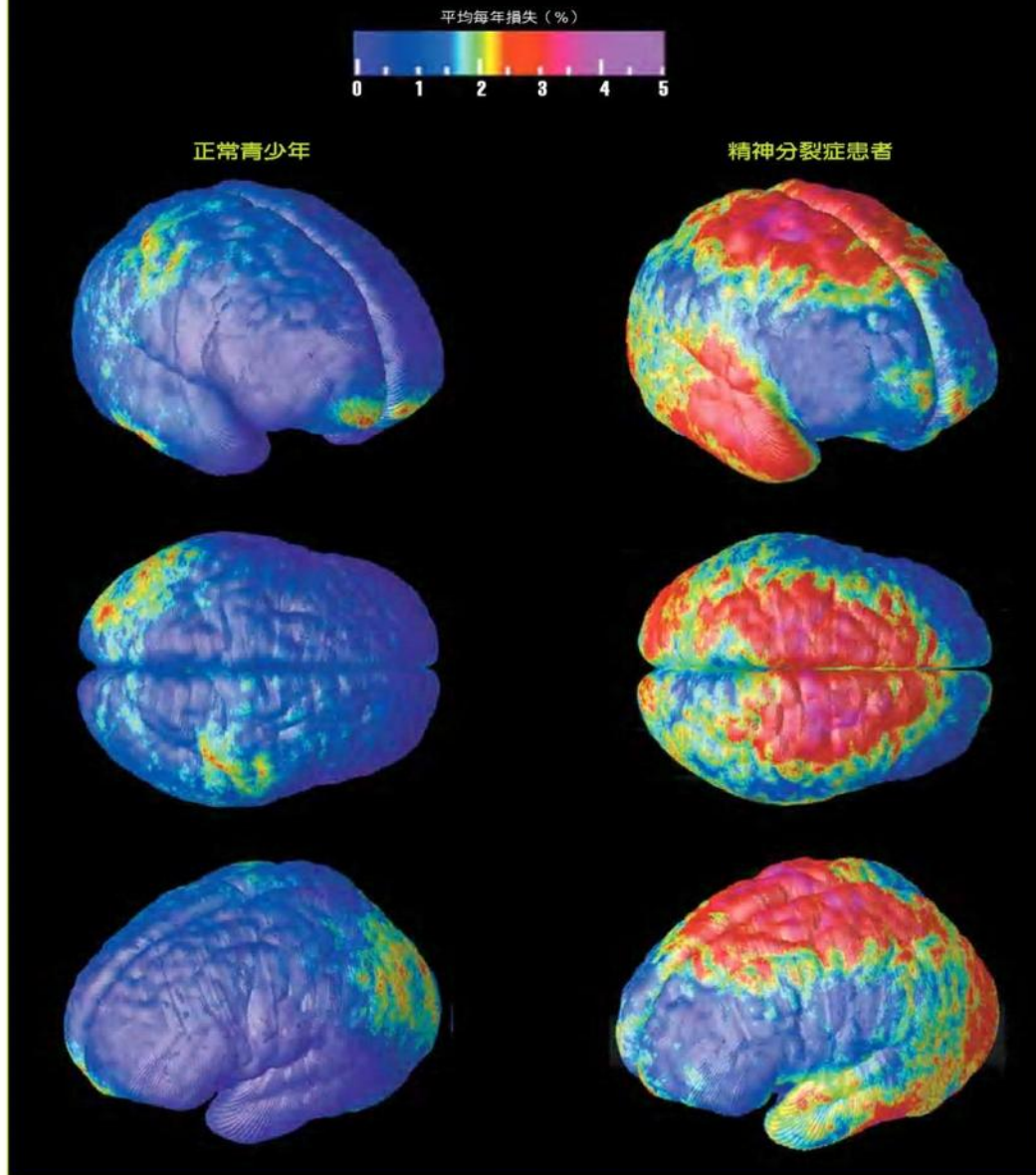
#### 大腦造影技術

神經科學家以非侵入式技術觀察活的大腦的本事，已經大幅改善，這是與基因組革命平行的一項發展。利用神經造影技術進行研究，有三個主要類型，第一種是形態測量分析，一般都依賴高解析度的磁共振造影，可以精確地測

## 如何看出腦部的病徵？

以磁共振造影技術製作的大腦立體圖，透露出精神分裂症會在大腦皮質造成特定組織喪失的一種模式。

從下面的圖可以看出，童年發病的精神分裂症患者（右）到了青春期（13~18歲），大腦灰質的平均每年損失率，比正常人（左）高出非常多。



COURTESY OF PAUL THOMPSON AND ARTHUR W. TOGA, UCLA Laboratory of Neuro Imaging AND JUDITH L. RAPPOPORT, National Institute of Mental Health



## 精神疾病有哪些類型？

每一年都有幾百萬人遭受精神疾病侵襲，但是有時候很難診斷。從這個表可以看出，有一些疾病在症狀上有重疊之處。某些情感性疾病，例如重鬱症與輕鬱症，有同樣的症狀，但是嚴重的程度不一樣。焦慮症患者都有懼怕、驚恐、迴避行

為等症狀，而差別在於引發那些症狀的原因。精神疾病也有溫和與嚴重的差別。很明顯，我們需要更精確的診斷方法。表中的盛行率，指美國 18-54 歲的人口中，每年罹患某種疾病的比例。

疾病	常見症狀	盛行率 (%)
<b>情感性疾病</b>		
<b>重鬱症</b>	病人幾乎每天都有感到憂傷與空虛的時刻；對於日常嗜好與活動提不起勁，也不覺得有意思；胃口、體重、體能、睡眠模式都發生變化；或者想死、想自殺。	5.3
<b>輕鬱症</b>	與重鬱症相似，但是症狀輕些，期間長些。大多數日子都覺得沮喪、空虛，持續至少兩年。其他症狀包括自尊低、倦怠、注意力不集中。	1.6
<b>躁鬱症第一型</b>	發作時，病人很「膨風」，情緒異常亢奮又暴躁；睡眠時間減短；多話，或者耽溺於好玩卻愚蠢的活動。這種躁狂期會與抑鬱期交替發作。	1.1
<b>躁鬱症第二型</b>	抑鬱期與程度較輕的躁狂期交替發作；躁狂期不致明顯失能，或需要醫師協助。	0.6
<b>焦慮疾病</b>		
<b>特定恐懼症</b>	對特定物或處境發生過度恐懼或不理性的恐懼，例如飛行、高處、動物、注射、血液等。面對刺激時也許會發作驚恐的反應（脈搏加速、出汗、顫抖、呼吸急促等）。	8.3
<b>空間恐懼症</b>	只要置身於看來不易脫身的場所或處境，都會感到焦慮。典型的例子是孤身一人在家外面、站在群眾中、過橋，或在巴士、火車、汽車裡。	4.9
<b>創傷後壓力失調</b>	病人一再透過令人痛苦的回憶、重複的夢境、對任何象徵性或類似事件的強烈反應，反覆地經驗令他受創的事件。	3.6
<b>精神疾病</b>		
<b>精神分裂症</b>	特徵是有錯覺、幻覺、說話內容沒有條理、情緒反應不恰當或遲鈍、缺乏動機、認知有缺陷。	1.3
<b>類精神分裂症</b>	與精神分裂症相似，但是症狀持續不滿六個月，病情也許嚴重到傷害病人的社交或職業能力。	0.1

量腦部構造。第二種是功能性神經造影，偵測與腦部細胞活性有關的訊號，建構腦部活動的圖像；通常功能性神經造影利用磁共振造影或正子斷層掃描。第三種研究一般利用正子斷層掃描，以放射性追蹤劑找出特定分子在腦中的位置與數量。在研究中，造影工具能協助建立腦部異常與精神疾病的關係，然後利用這些發現來釐清不同的腦部異常現象；而在臨床上，神經造影工具也許終有一天會在診斷與追蹤治療效果方面發揮功能。

為了能夠用來診斷精神疾病，以神經造影技術為基礎的檢驗方法，非得價廉又易於施行不可。它必須夠靈敏，因為某些特定腦部疾病的徵象並不明顯；它又必須有強大的解析力，足

以將其他狀況排除。有些精神疾病的解剖徵象並沒有專一性，例如精神分裂症患者的腦室（大腦深處充滿腦脊髓液的空間）通常都擴大了，但是酒精中毒的人與阿茲海默症患者也可能有同樣的異常之處。嚴重而長期的抑鬱症患者，海馬（與記憶有關的重要大腦構造）也許會萎縮，但是醫師在創傷後壓力失調患者的大腦也觀察到這個徵象，它更是阿茲海默症末期患者的特徵。對診斷有用的造影技術，必須能發現只有某個疾病才有的異常之處，或者發現某個症候群的徵象，那些症候也許是一個或幾個疾病的必要成份。

此外，對人腦做形態測量分析，事實上非常困難，因為人腦無論大小還是形狀，變異很

SOURCES: NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH; DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, FOURTH EDITION, 1994

大，研究人員必須利用複雜的電腦演算法，為不同的族群建立不同的「正常值」，再拿個人腦部的數值與族群值做比較。而且，大腦各個結構之間的界限也許難以釐清；直到現在，人腦從孩童期至青少年期的發育過程，才有利用磁共振造影技術製作的圖譜可參考。

儘管如此，科學家已經能夠利用神經造影技術，對精神疾病提出一些睿見。2001年，美國國家精神健康研究院的拉波波特（Judith L. Rapoport），以及美國加州大學洛杉磯分校大衛葛芬醫學院的湯普森（Paul Thompson）與托加（Arthur W. Toga）領導的團隊，完成了一個教人驚艷的研究，他們發現精神分裂症青少年患者的腦中，有顯著的解剖變化。研究人員特別注意一種相當罕見的、往往在童年就發

用途。阿茲海默症患者的腦部，有些構造也許在萎縮之前就喪失功能了；研究人員正致力提升診斷阿茲海默症的技術，結合認知測驗與功能性造影技術（即利用磁共振造影或正子斷層掃描）。對於精神分裂症，這個策略可能也行得通，因為精神分裂症的特徵就是工作記憶（將資訊保留在「心裡」加以運用的能力）失靈。我想，將認知測驗及針對前額葉皮質（支援工作記憶的大腦區域）的功能性造影結合在一起，有助於診斷精神分裂症，而且可以評估治療的效果——這也許更重要。

醫師結合了神經造影技術與基因研究，也許終有一天能將精神疾病診斷推進客觀醫學檢驗的領域中，就不需再依賴症狀明細表了。利用基因檢驗，可以找出某個疾病（如精神分裂症

## 方向二：腦部造影技術。以儀器觀察大腦的活動情形，可找出各種疾病特有的異常之處，還能隨時掌握治療效果！

作的精神分裂症類型（精神分裂症的初期症狀，通常在20歲前後出現），以磁共振造影儀器掃描病發孩子的腦部，顯示他們大腦皮質（負責高級認知功能）中的灰質，在13~18歲之間明顯地喪失了不少（見101頁〈如何看出腦部的病徵？〉）。隨著病情繼續發展，灰質喪失的情況不但惡化，範圍也擴大，皮質上負責綜合思考、感官知覺、肌肉運動的區域都捲入了。解剖上的異常狀況，反映了精神病症狀的嚴重程度，以及這種疾病造成的損害。

這種研究指出了發展一個檢驗方法的可能途徑：測量精神分裂症患者大腦中的異常結構，例如大腦皮質厚度與海馬大小，然後設計一個指數，用以診斷某個年輕人是否得了精神分裂症，並評估他的病情階段。在發病時就診斷出來，對治療大有裨益。現在科學家正在研究，若在精神分裂症發病之初，就以精神安定藥與壓力管理療法雙管齊下，是否會延遲症狀出現的時間，並減緩病情。

功能性神經造影技術或許在診斷上也有重要

或抑鬱症）的高風險患者，然後醫師可以利用神經造影技術檢驗這些高風險患者，判斷疾病是否已經發作。我不想說得太過樂觀，因為任務極為艱鉅，但是以目前技術發展的步伐而言，前途看好。 SA

王道遠 中研院史語所助理研究員，專長為生物人類學。近期科學譯作有《達爾文與基本教義派》。

### 延伸閱讀

1. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition.** American Psychiatric Association, 1994.
2. **Mapping Adolescent Brain Change Reveals Dynamic Wave of Accelerated Gray Matter Loss in Very Early-Onset Schizophrenia.** Paul M. Thompson, Christine Vidal, Jay N. Giedd, Peter Gochman, Jonathan Blumenthal, Robert Nicolson, Arthur W. Toga and Judith L. Rapoport in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 98, No. 20, pages 11650-11655; September 25, 2001. 線上閱讀：[www.pnas.org/cgi/content/full/98/20/11650](http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/20/11650)
3. **The Discovery of Susceptibility Genes for Mental Disorders.** C. Robert Cloninger in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 99, No. 21, pages 13365-13367; October 15, 2002. 線上閱讀：[www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13365](http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13365)
4. **Neuroscience, Genetics, and the Future of Psychiatric Diagnosis.** Steven E. Hyman in *Psychopathology*, Vol. 35, No. 2-3, pages 139-144; March-June 2002.

