全球 e 化、高齡化世代下全面啟動「腦造影」研究！8 分鐘知一生！！

謝淑蘭*

一、前言

透過 8 分鐘靜息態的腦造影可以有效預測個體的成癮傾向、執行多重任務的能力、老化認知控制效能、與大腦年齡等。我們的研究團隊[1]透過功能性核磁共振造影技術，成功的找到個體在休息狀態下腦部的血氧相關訊號所形成的功能性連結型態與個體行為或年齡之間的關聯性。

二、正文

隨著人口高齡化以及數位科技的發展，各種新興問題逐漸出現，而當中的關鍵都是指向人類最重要的器官——大腦，因此提升對大腦與心智的瞭解乃是目前知識發展最重要的議題之一。

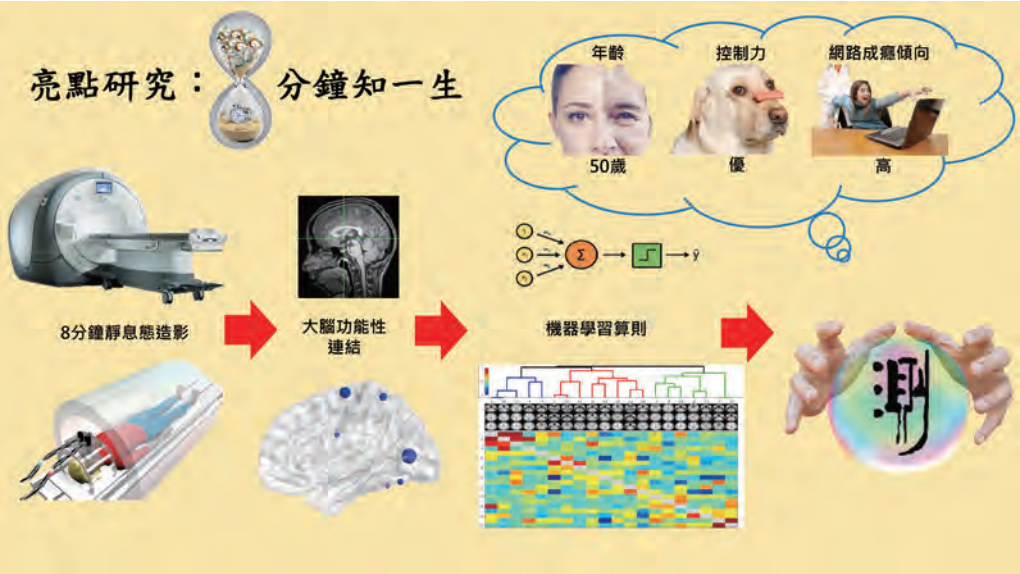
我們的研究團隊透過功能性核磁共振造影技術，成功的找到大腦功能性連結型態與行為或年齡之間的關係。透過 8 分鐘靜息態（所謂的休息狀態）的腦造影技術，就可以有效預測老化認知控制效能、大腦年齡、與成癮傾向等（見圖一的流程示意圖）。人類自然衰老，心智自然退化，但是個別差異甚大，如何得知個體是早於或後於自然衰退是心智科學一大挑戰！我們的研究團隊採用靜息態腦造影技術，來分析大腦活動與高齡者自我控制能力之間的關係。在這項研究

* 認知電生理實驗室：控制、老化、睡眠與情緒（Control, Aging, Sleep, Emotion; CASE）教授、國立成功大學心理學系特聘教授、國立成功大學健康照護科學研究所合聘教授、國立成功大學公共衛生學科暨研究所合聘教授

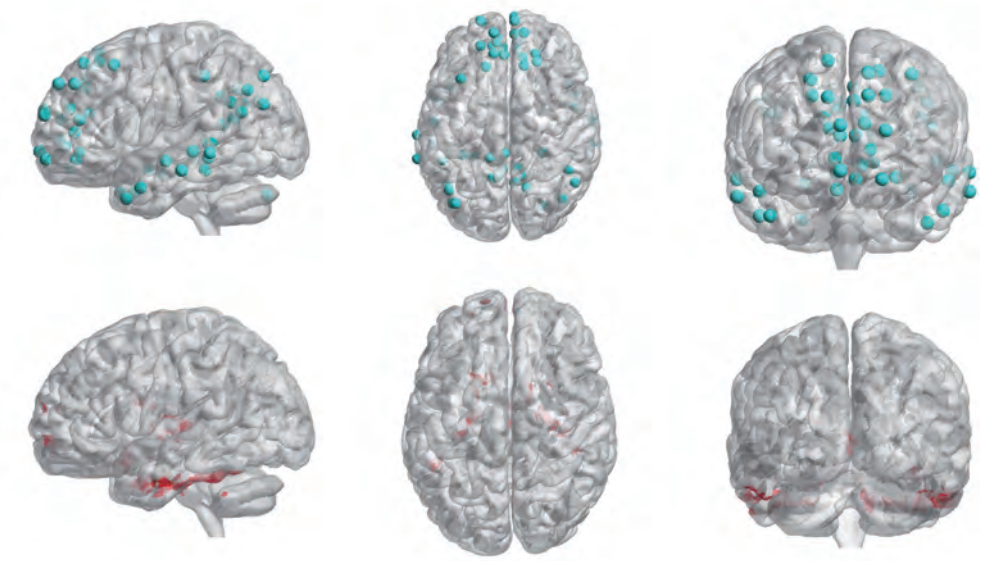
[1] 團隊成員包括本人謝淑蘭，以及其他核心成員：文筠心，成功大學心理學系校友，目前就讀英國劍橋大學心智研究中心博士班；李興皓，成功大學心理學系校友，目前就讀國立臺灣大學心理學系博士班；劉得全，亞洲大學心理學系專任研究助理；楊孟衡，成功大學心理學系 CASE 實驗室專任研究助理；姚在府，國際合作博士生，目前就讀荷蘭阿姆斯特丹大學心理學系博士班；許睦辰，成功大學心理學系碩士生；張禾孟，成功大學機械學系博士生；吳馬丁 Torbjörn Nordling，成功大學機械學系助理教授。

中（Lee & Hsieh, 2017）藉由分析靜息態的血氧相關訊號的局部區域同質性（regional homogeneity, ReHo）與部分低頻震盪的振幅（fractional low-frequency fluctuations, fALFF），發現大腦的雙側下額葉回及部分的大腦預設模式網路（default mode network; DMN；圖二）活化情況，可以有效的評估高齡者在即時抑制作業上的表現。這樣的發現在臨床上有極大的應用價值，特別是當個體的心智或肢體狀態不容許進行複雜的作業時，可以單純透過 8 分鐘的靜息態腦造影做有效的能力預測。這項研究我們（核心成員：許睦辰、姚在府、謝淑蘭）仍然在持續開發有效的機器學習預測模式的演算法，目前已經可以成功的透過靜息態的網絡模式去預測個體的即時性抑制能力效能。我們也同時發現即時性抑制能力需要考慮不同大腦網路之間的連結方可準確預測，單一大腦網路的預測效果反而較差。這項成果刻正撰寫中，預計發表在國際期刊。

此外，針對大腦年齡的預測，我們的研究團隊（核心成員：吳馬丁、張禾孟、姚在府、謝淑蘭）目前透過靜息態的腦影像技術，並配搭機器學習的分析技術，已經能夠成功預測個體的大腦年齡，其預測準確度已達世界數一數二的水準。我們目前仍持續增進預測模型，期望縮短誤差在一歲內。這項技術的成果也是此次參加 2018 未來科技展的主要內容。該分析技術未來若配搭大數據分析和 AI 人工智慧與深度學習分析技術，將更具有潛力來預測一個人可能罹患失智症、精神疾病傾向、甚至是死亡的年齡。雖然有人可能會質疑為何需要使用這種耗費成本的檢測方式去預測年齡，而不直接根據出生日期去估算自己的實際年齡（比方說是 65 歲）。但是您所不知的是您的大腦或心智年齡可能不會精確到 65 歲，實際上有可能比這更老或是更年輕。出現這種差異的現象是因為衰老並不會同質性的影響所有人的大腦。還有其他許多的因素，包括環境、社交網絡、職業和生活方式都可能影響個體的大腦健康。因此，某些人的大腦可能比其他人的大腦衰退得更快，而其他人的大腦可能比他們同年齡的人的大腦保存得更好。因此，我們需要開發一種既客觀且易於獲得大腦年齡資訊的評估技術。此外，儘管有許多心理測驗可以用於評估個體在認知能力方面的水準，但是有些人可能難以完成紙筆測驗，或是遵循測驗的指導語作答。或是有的時候，即使某個人很健康能夠逐一回答評估工具的問題，她／他也可能沒有足夠的時間接受大量需要耗費好幾個小時的全面性評估。再則，如果我們想要定期的檢查個體的大腦和認知健康狀況，即使某個人有足夠的時間接受重複性的評估測驗，這樣重複測試的結果也可能因此產生不容忽視的練習性混淆效果。因此，我們需要開發一種技術，可以直接透過她／他的大腦活動就可以預測個人的認知功能而無需她／他實際去執行任何作業任務。

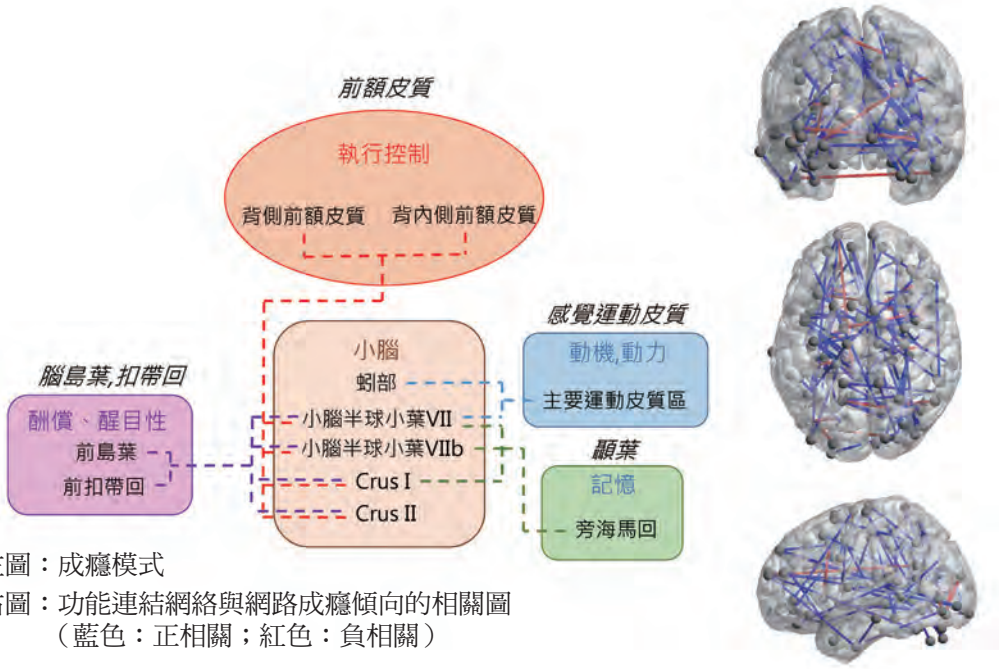


圖一：透過8分鐘靜息態的腦造影技術，預測老化認知
控制效能、大腦年齡、與成癮傾向的流程示意圖



圖二：上圖是根據 Power 等人（2011）所定義的 264 個腦區結點中屬於大腦預設模式網絡（default mode network, DMN）的示意圖（以青色表示）；
下圖：取材自 Lee & Hsieh（2017），顯示靜息態的血氧訊號的局部區域同質性（regional homogeneity, ReHo）與部分低頻震盪的振幅（fractional low-frequency fluctuations, fALFF），和抑制功能的相關腦區（以紅色標示）

除了高齡照護的問題外，隨著數位科技的發展，「網路遊戲成癮」已越來越受到重視。這是一個數位化科技爆炸的時代，每個人於日常生活中幾乎都已離不開手機、網路等數位化科技的產品。而隨著智慧型手機提供的各類垂手可及的遊戲，已經使得許多民眾一把接著一把玩到深夜，玩遊戲的時間越來越多，已經到了無法自拔的地步？！因此，隨著科技的發展，伴隨而來的新興類型精神疾病是「網路成癮」，或是「網路遊戲障礙（成癮）」。美國精神醫學學會於 2013 年出版的新版（第五版）「精神疾病診斷與統計手冊」建議將「網路遊戲成癮」現象做進一步研究，以決定是否將之正式列為精神疾病。而在最近（2017 年年底）聯合國世界衛生組織已經將「網路遊戲成癮」正式列為精神疾病。然而並非人人都會成癮，這是有個別差異的！為了深入了解網路成癮成因的相關腦基礎，我們的研究團隊以功能性核磁共振造影技術，直接量測個體於靜息狀態下（也就是受試者在沒有進行任何任務或認知活動時的腦狀態；如受試者閉起雙眼、身體不動、不想任何事物）約 8 分鐘的血氧相關訊號的型態，預期找到成癮傾向和腦活動型態之間的關聯性，致力於未來能夠發展成為一套有用的診斷工具。在我們團隊的該項研究中（Wen & Hsieh, 2016）首先透過整合性分析，將所有與網路成癮有關的一些關鍵詞所找到的相關腦影像研究做一剖析，發現有不少的腦區域與成癮行為有高度相關。其次，則進一步採用網絡為基的統計分析



左圖：成癮模式
右圖：功能連結網絡與網路成癮傾向的相關圖
（藍色：正相關；紅色：負相關）

圖三：此圖乃取材並修改自發表的論文 Wen & Hsieh（2016）的圖三與圖六

方法，發現於靜息狀態下，一些大腦區域所形成的功能連結網絡系統和陳氏成癮量表的分數呈高度相關，而這些功能連結網絡系統與其它類型的成癮，如酒精成癮、藥物成癮等具有共通性，包括眼眶前額葉皮質區、腦島葉、扣帶回、顳葉、小腦和殼核（圖三）。該研究成果的價值在於提供臨床上未來可以應用靜息狀態腦造影的資料進行預測與治療評估。

除了針對網路成癮傾向本身的大腦模式網絡的評估之外，研究團隊（核心成員：文筠心、劉得全、謝淑蘭），更進一步採用 8 分鐘功能性腦磁振造影的靜息態資料，配搭機器學習算則，去預測個體在執行生態效度高的多重作業任務時的效能。本研究是首篇利用功能性腦磁振造影去探討並預測虛擬環境下多重任務計畫作業的表現（Wen, Liu, & Hsieh, 2018）。亦即以電腦去模擬真實的空間情境，並請受測者於電腦情境中去完成所指定的多重任務。傳統實驗室的作業要求多數為簡單、有結構性或有具體指示的反應類型，而在日常生活中的多重作業情境卻通常都是較為模糊、複雜、或開放性的反應才能達成，包括目標與次目標的設定、次目標的優先順序，當時機成熟要隨時去啟動前瞻記憶中儲存的次目標作業、以及抑制一些次目標作業的不相關與不適切的行動。但是我們發現很少有研究直接探討個體其在複雜的涉及高層計畫的執行控制能力。在神經心理學的領域中，研究者也已發現採用高生態效度的作業來探討腦傷患者，特別是額葉腦傷患者，確實有相當穩定的信效度，而且相較於其它同屬於額葉型神經心理測驗更具有代表性。因此，本研究認為採用這類型的作業才能真切反映個體執行控制歷程上的表現，而且也驗證這類作業與額葉功能性網絡息息相關。研究成果具有臨床價值性。更重要的是這項成果配搭機器學習算則，就能夠用來預測個體執行多重任務的控制能力。我們已於 2018 年 7 月 20 日記者會中展示該模型的預測成效，並榮獲入選「2018 未來科技展」。

三、2018 未來科技展的概述與心得

人的一生幸福健康與否的關鍵就在大腦，但由於每人所處的環境、社會、職業與生活風格等因素的差異甚大，造成即使同齡者，其大腦心智狀態的個別差異也大。若要有效地提供每個人專屬的大腦保健方案，就必須先有效評估與預測心智腦健康狀態，才能夠針對個別提供最合適的協助。因此我們認為，蒐集生命歷程中每個階段的大腦活動狀況，進行機器學習（包括深度學習）分析以預測大腦心智健康狀態是前瞻且重要的工作。有效評估後即可再更進一步設計出客製化的介入訓練方案，期許能逆轉心智疾病，維持每個人大腦心智的健康。

這次我們在臺北世貿三館由科技部舉辦的 2018 未來科技展，展示的主題為「心智危機解密」，主要是向大眾揭示前瞻神經科學研究的重要性，以及其廣泛的應用於各領域的無限可能及前景。我們的團隊展示，以靜息狀態的大腦活動網絡，輔以機器學習建構的數學模型，得以準確預測人類大腦年齡，本團隊在大腦功能性訊號上，擁有全球最高的預測率，其誤差值在兩歲左右，並持續改善預測模型期望縮短誤差值至一歲之內；而與其他大腦模態訊號相比，如大腦結構體積，也仍有全球第二高的預測準確度，這代表臺灣腦科學技術，仍能迎頭趕上世界主流的研究。這項研究成果刻正撰寫中，預計發表在國際期刊。

在科技展的會展過程中，我們的展示受到許多民眾、企業、及專業人士的熱烈討論，其中大家最為關心的是該項技術如何造福群體心理健康，家長最感興趣的是我們預測網路成癮傾向的能力，尤其在當今社會，我們如何抵擋電子產品的誘惑，以及從海量的資訊中選擇適當的新聞知識，甚為關鍵。此外，幾位臨床人員也建議未來應用這項技術在其他相關心理狀態例如自殺傾向的預測及後端的防治等相關流行病學議題。在產學界方面，多間創投公司及企業，表達對我們往後這項技術的運用有高度興趣，如商業化腦部健檢等。其中，多位科技部長官來訪我們展出的心智危機解密，對我們有莫大的鼓勵。我們期許這項技術能夠縮短冗長的臨床的神經心理檢驗，以更有信效度的方式，取代主觀的自我報告的問卷形式，並力求技術突破不止步於預測，更能及早預防群體健康。

四、總結

我們研究的願景是期許未來科技要能夠成功評估與預測一個人的心智腦健康狀態，作為臨床快速篩檢使用，以及作為全民大腦健康日常檢測的工具；然後可以應用於預防失智症與精神疾病等方面。只要個體被檢測出來的結果不佳，就可以依照個體的數據設計出客製化的介入訓練方案，期許能逆轉心智疾病，維持該個體大腦心智的健康青春期。基於現行的各種健腦方案多半是普及性的，缺乏客製化的方案，也缺乏實證研究；因此呼籲要普及化利用各種心智影像儀器蒐集個體於生命歷程中每個階段的靜息狀態或執行作業狀態中的腦影像資料，進行機器學習（包括深度學習）分析以預測大腦心智健康狀態，再透過量身訂製的認知訓練 APP 與神經回饋方案，強化其大腦心智健康狀態。更長遠的願景則是建立臺灣基於腦的教育、基於腦的認知障礙矯治方法、基於腦的老化健康介入治療、基於腦的人力資源開發產業提供科學依據，從而滿足促進臺

灣兒童青少年乃至老年的智力和身體心理健康發展、提升臺灣人口素質和綜合國力的國家重大需求，打造臺灣寶島心智桃花源。

參考文獻

Lee, H. H. & Hsieh, S.* (2017). Resting-state fMRI associated with stop-signal task performance in healthy middle-aged and elderly people. *Frontiers in Psychology, section: Cognition,* 12 May 2017; 8, 766. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00766；研究計畫：「老化大腦連結與認知控制：評估與介入橫斷後續研究」（MOST 104-2410-H-006 -021 -MY2）（主持人：謝淑蘭）

Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... & Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron,* 72(4), 665-678.

Wen, T.* & Hsieh, S.* (2016). Network-based analysis reveals functional connectivity related to internet addiction tendency. *Frontiers in Human Neuroscience,* 10, 6. doi: 10.3389/fnhum.2016.00006；研究計畫：「網路成癮傾向程度對自我與他人互動作業的影響」（NSC 102-2420-H-006 -006 -MY2）（主持人：謝淑蘭）

Wen, T.*, Liu, D. C., & Hsieh, S.* (2018). Connectivity Patterns in Cognitive Control Networks Predict Naturalistic Multitasking Ability. *Neuropsychologia,* 114,195-202. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.002；研究計畫：「數位科技與多重作業表現」（MOST 104–2420-H-006-004-MY2）（主持人：謝淑蘭）