

管理腦齡 遠離失智

曾文毅

2023/11/28

上頂醫學影像科技股份有限公司執行長暨共同創辦人
臺大醫學院醫療器材與醫學影像研究所兼任教授
臺大醫院特聘兼任主治醫師

1. 為何會失智?
2. 腦年齡如何預測失智風險?
3. 如何使腦年齡逆轉?

1. 為何會失智?
2. 腦年齡如何預測失智風險?
3. 如何使腦年齡逆轉?

失智症 — 全球與個人的海嘯

Sir Thomas Sean Connery 1930.8.25 - 2020.10.31

“生前受失智症所苦...”

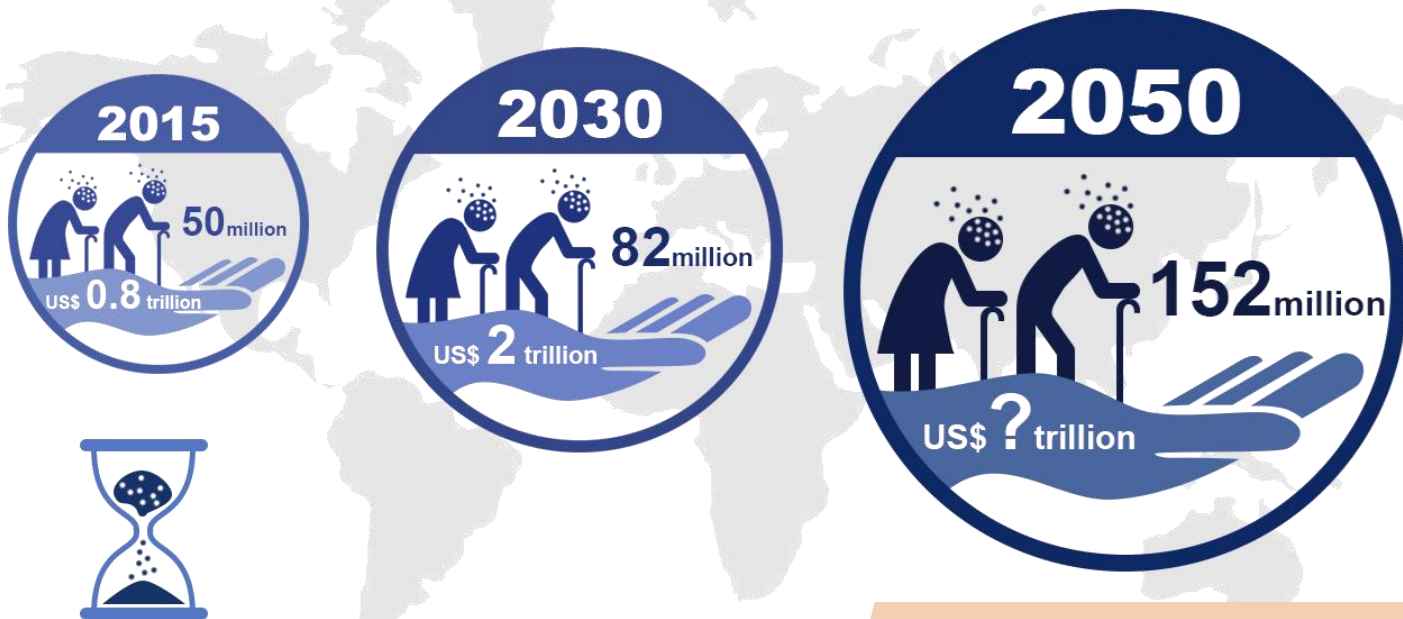


長谷川和夫はせがわ かずお 1929.2.5 - 2021.11.13

失智症權威醫師罹 患了失智症

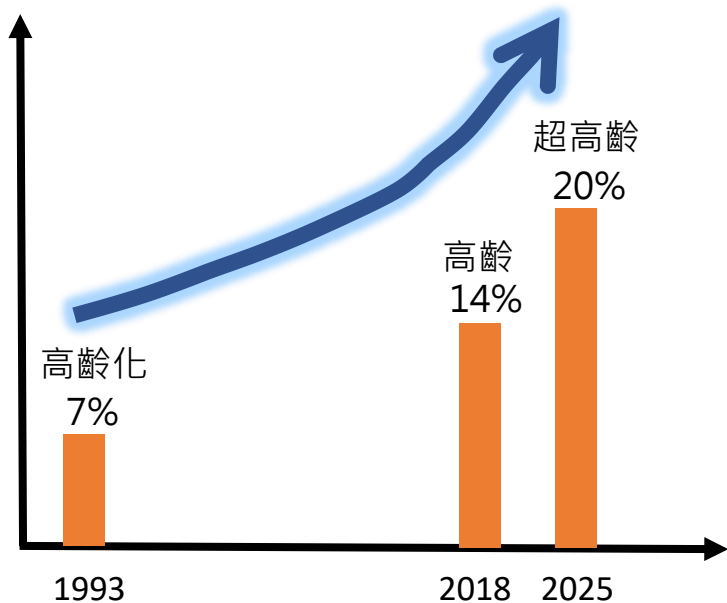


失智症 — 全球與個人的海嘯

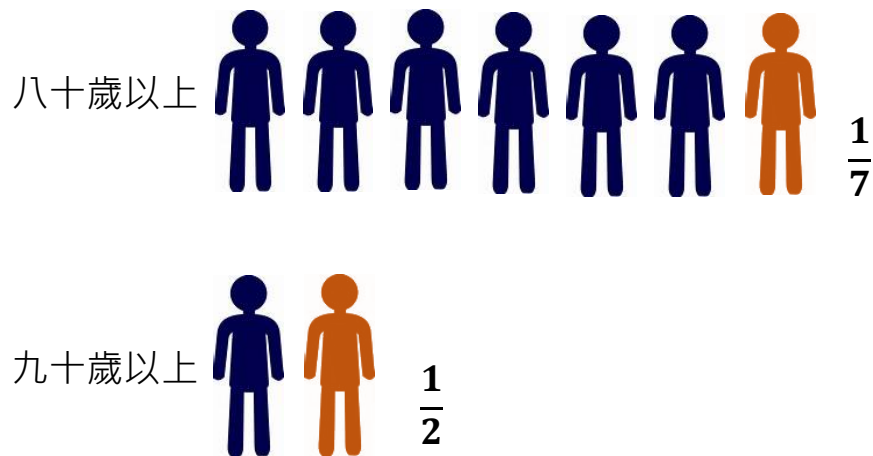


全球每年增加1000萬失智病人
每3秒增加一位

台灣65歲以上人口

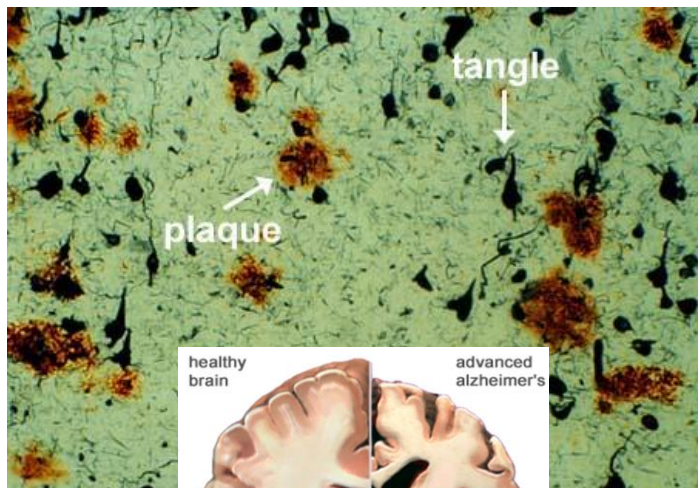


失智比例



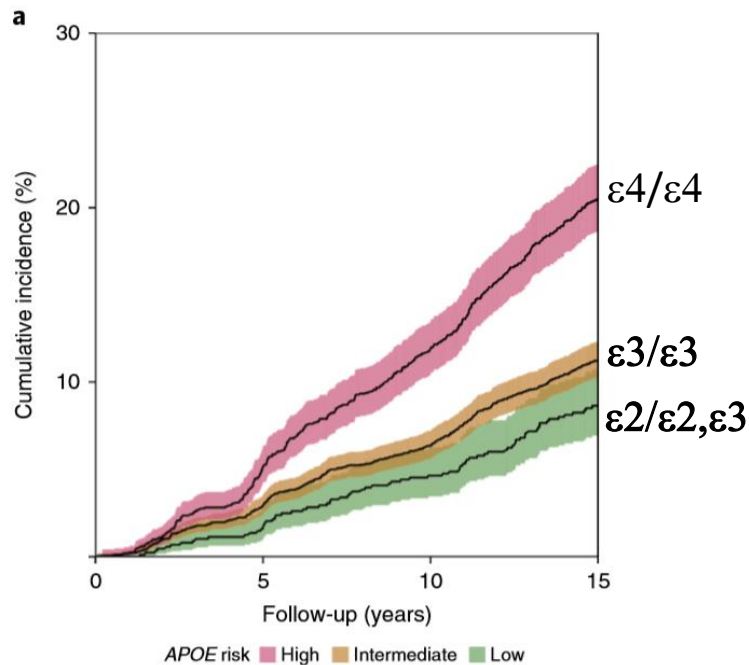
AD 病理

- 類澱粉蛋白 (plaque)
- 滷蛋白 (tangle)



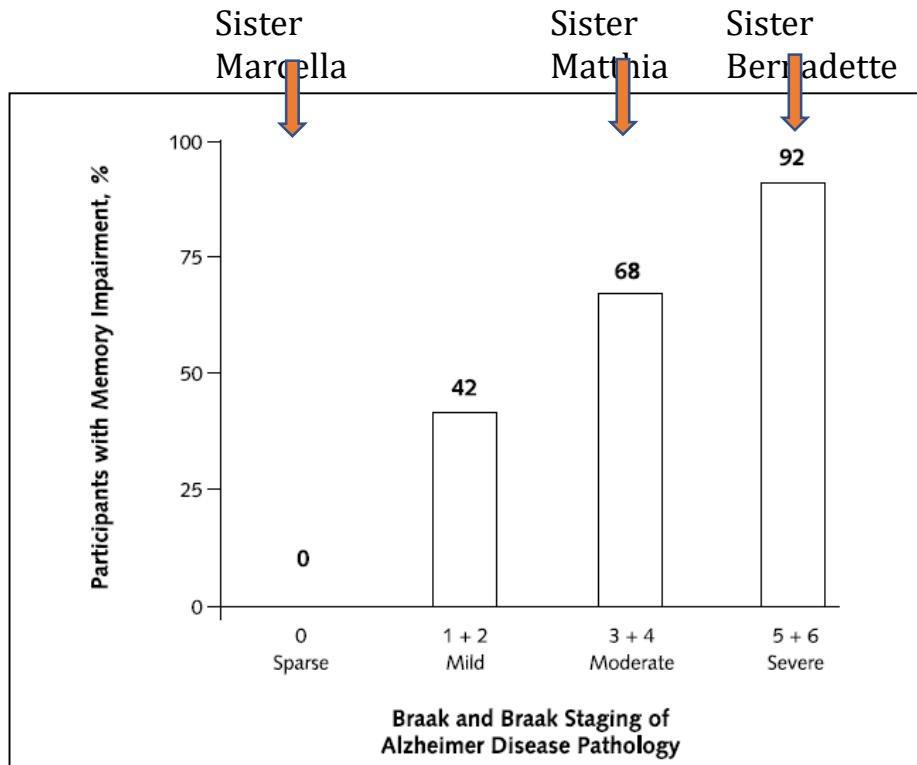
AD 基因

APOE等位基因 e2, e3, e4





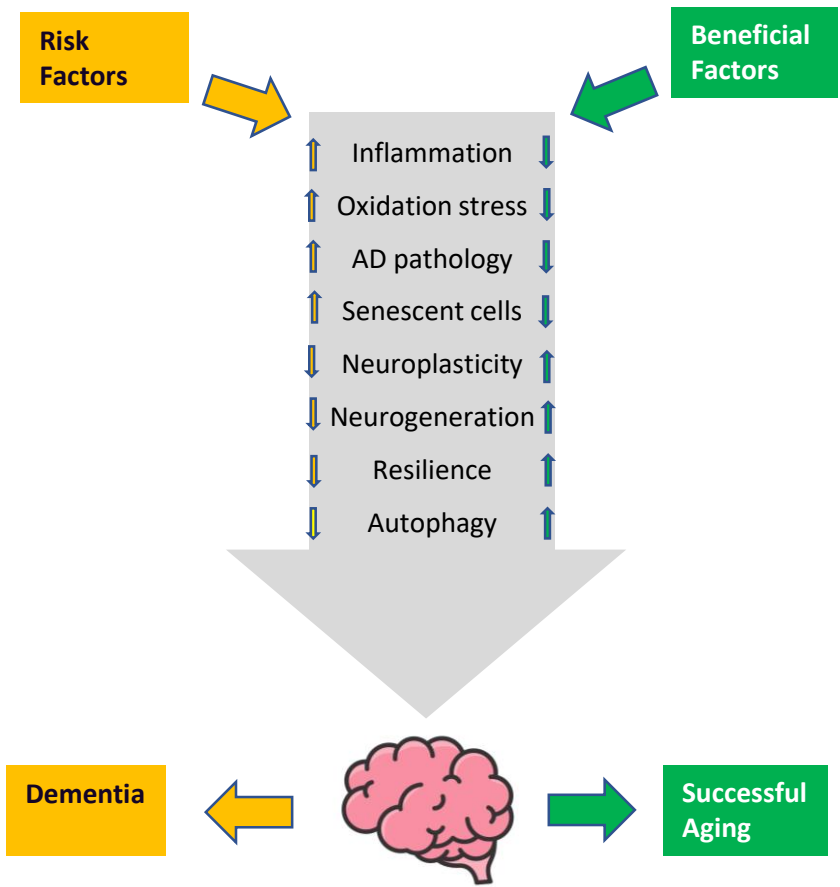
Sister Mattha @ 104 Y



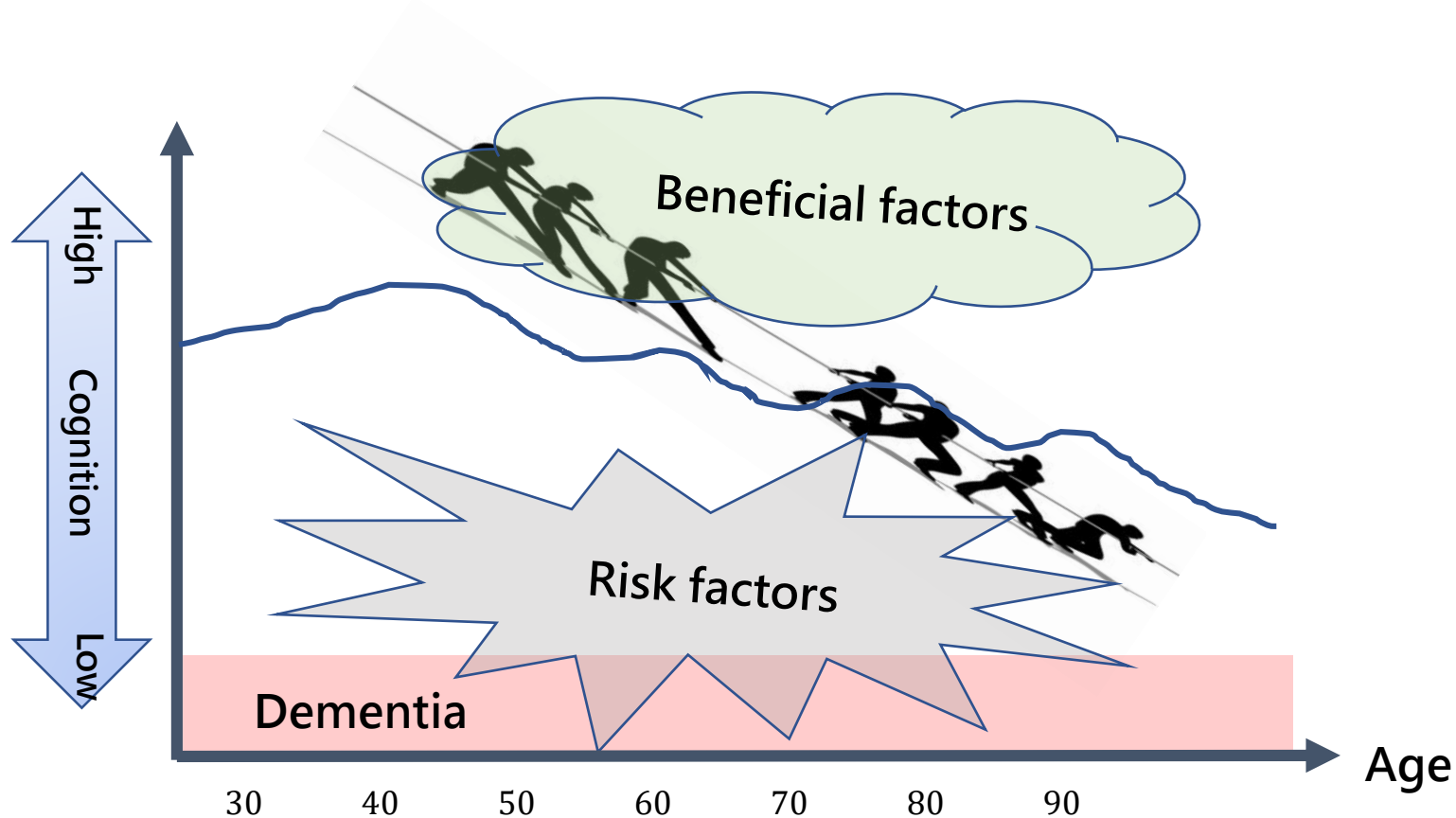
失智症的腦就像年久失修的房子



風險與保護因子的總和 = 腦健康程度



腦健康是有益及有害因素拔河的結果

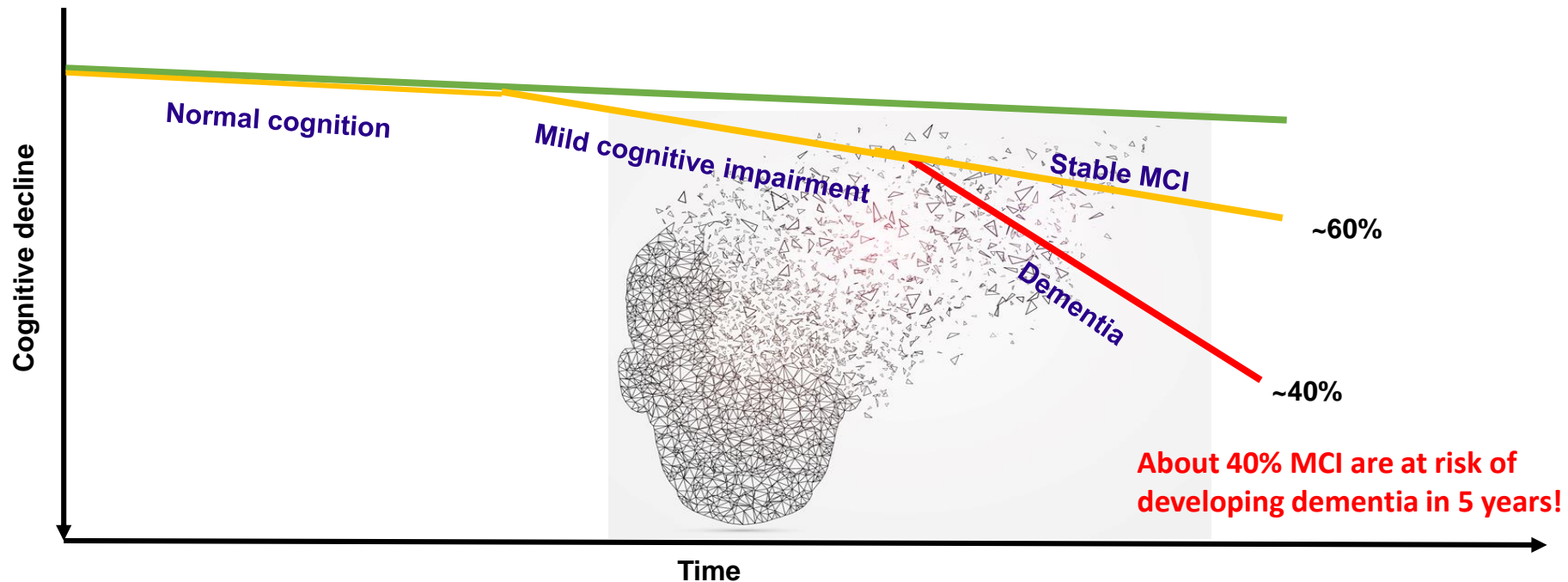


- MCI: Mild Cognitive Impairment
- 記憶或其他認知功能呈現輕微障礙但不至影響日常生活與工作

MCI in people aged 65 years and older				
	2022		2050	
	Total	MCI	Total	MCI
Global	800 M	130 M (16%)	1600 M	260 M (16%)
USA	60.7 M	10 M (16%)	88 M	20 M (23%)
Taiwan	3.9 M	0.7 M (18%)	7.5 M	1.5 M (20%)

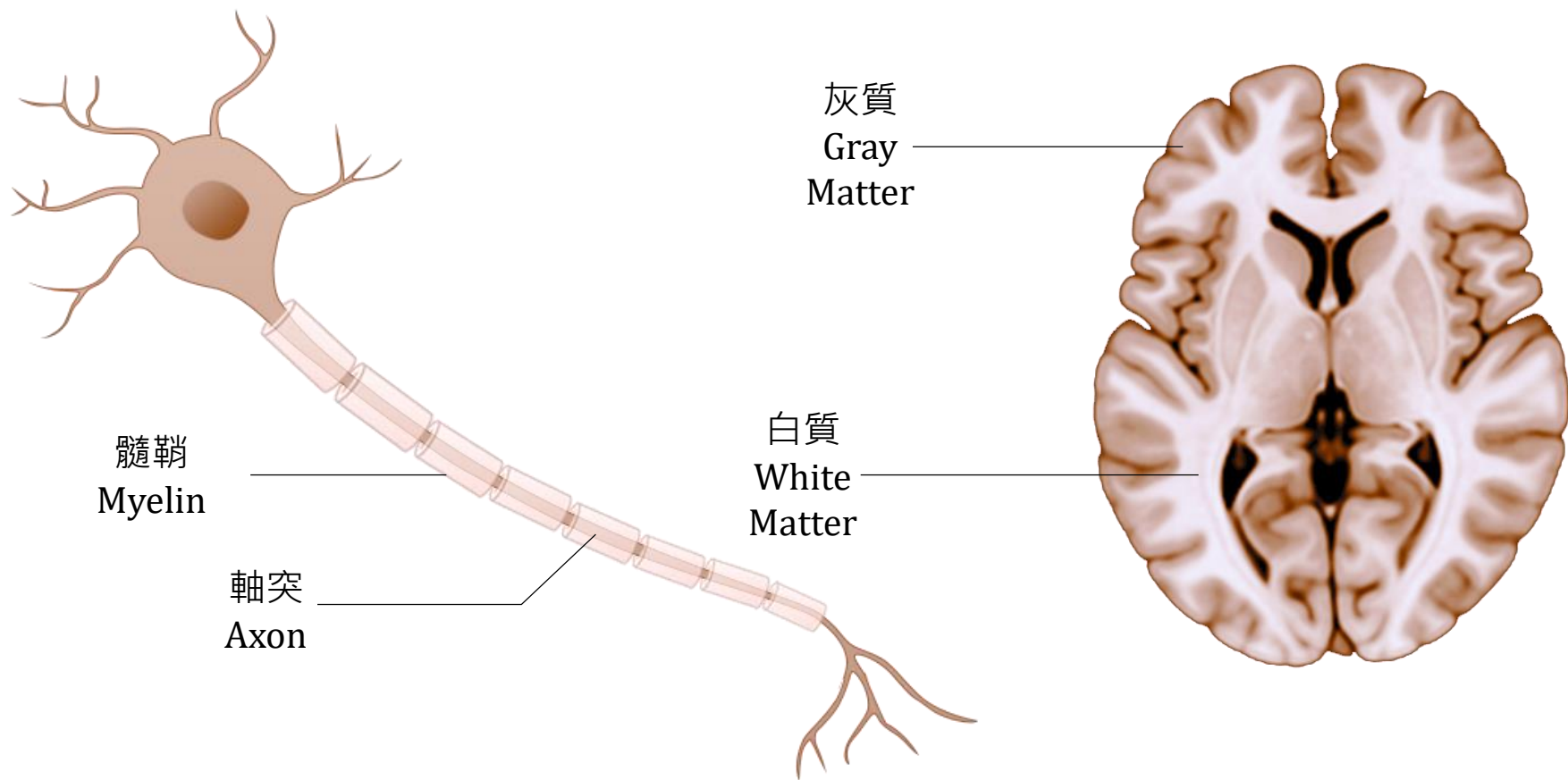
MCI population will be doubled in the next 30 years !

MCI: 會惡化嗎?

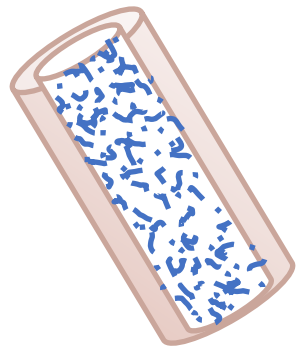


1. 為何會失智?
2. 腦年齡如何預測失智風險?
3. 如何使腦年齡逆轉?

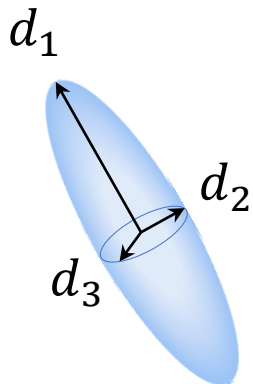
- 利用 **大量腦影像**，透過 **人工智慧**訓練出來的 **數學模型**
- 是一種 **器官年齡**，例如：骨齡、膚齡、腦年齡
- 不一定與實際年齡相同，但與 **生理健康有密切關聯**



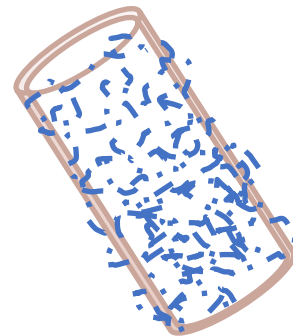
擴散式磁共振造影 (Diffusion MRI)



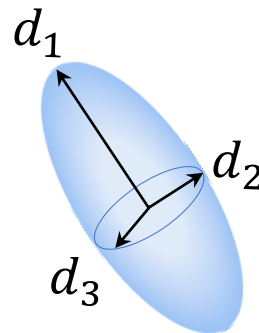
年輕的神經束



較高的FA
較低的MD



老化的神經束



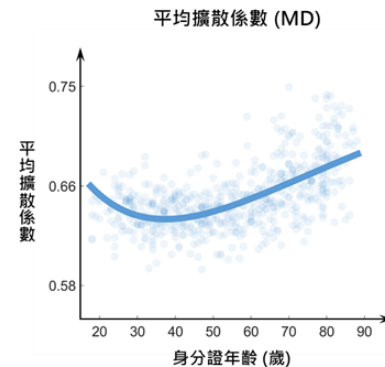
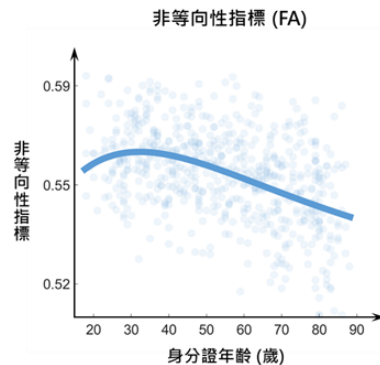
較低的FA
較高的MD

非等向性指標 (Fractional Anisotropy, FA)=

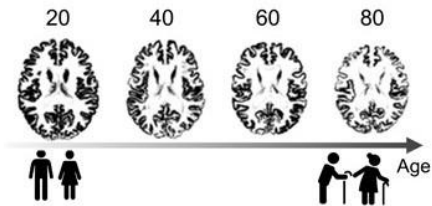
$$\sqrt{\frac{[(d_1 - \bar{d})^2 + (d_2 - \bar{d})^2 + (d_3 - \bar{d})^2]}{(d_1^2 + d_2^2 + d_3^2)}}$$

平均擴散係數 (Mean Diffusivity, MD)=

$$(d_1 + d_2 + d_3)/3 = \bar{d}$$



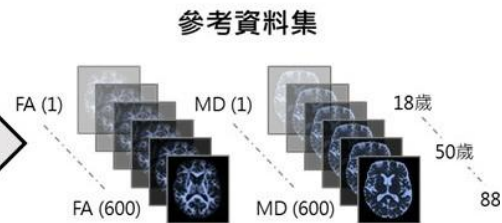
腦年齡模型的建構過程



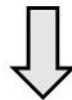
招募健康受試者



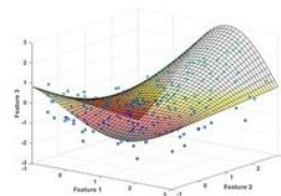
掃描腦影像



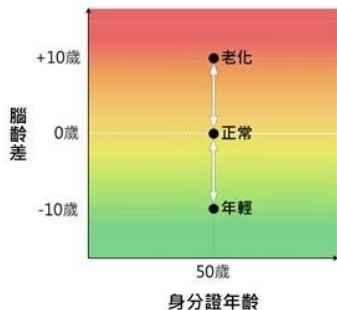
擷取影像特徵



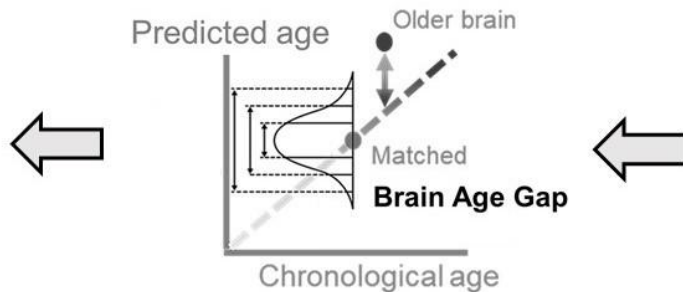
正常老化模型



建立腦年齡模型

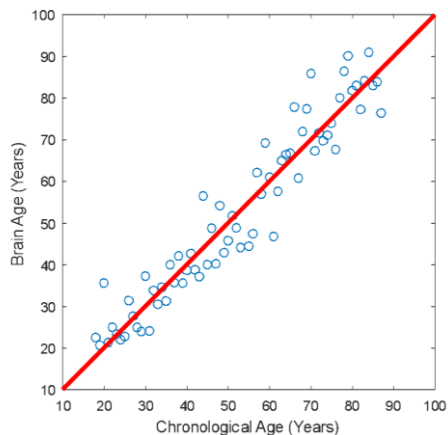


模型推論



模型驗證

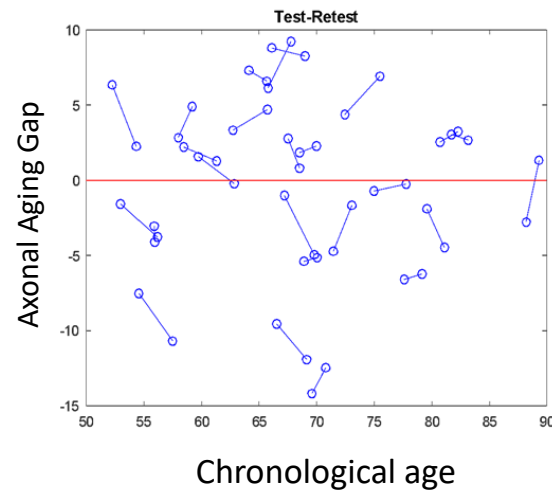
腦齡模型的準確度與再現性



Accuracy

	Modality	N of training data	MAE (Years)
AcroViz	DTI	537	4.32
Liem et al., 2017	T1w	2354	4.29
Cole et al., 2017	T1w	2001	4.66
Cole et al., 2015	T1w	1537	5.80

MAE: mean absolute error



Test-retest repeatability

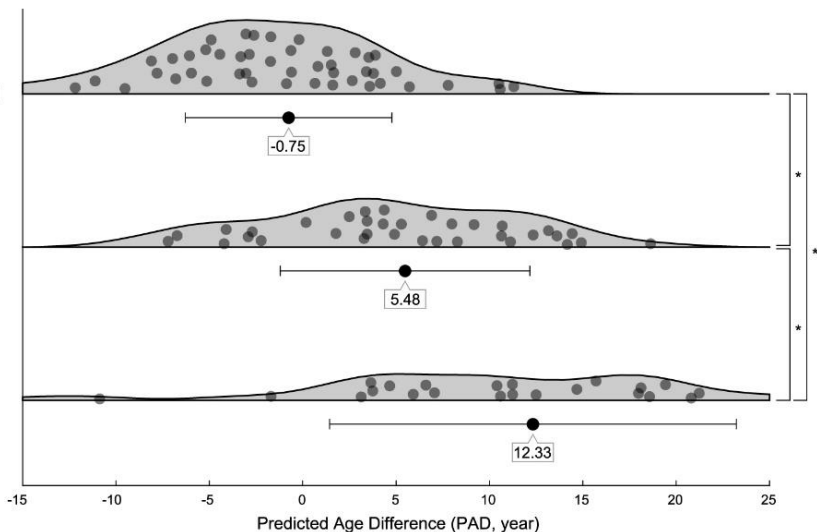
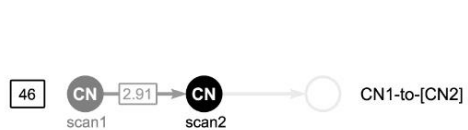
- N = 25; interval 1.97 ± 0.86 years
- Intra-class correlation = 0.92
- $\Delta\text{BAG} = 1.84 \pm 1.25$ years

腦齡差在許多疾病都明顯增高

Clinical group	N	Age mean (SD)	Features for brain age	Mean brain age difference (years)
Alzheimer's disease	102	76 (8)	GM	10.0
Alzheimer's disease	150	75 (8)	GM	baseline: 6.7 follow-up (2y): 9.0
Alzheimer's disease (APOE ε4 carriers/non-carriers)	101 / 49	74 (7) / 76 (9)	GM	baseline: 5.8 / 6.2 follow-up (2y): 8.3 / 7.7
Alzheimer's disease	411	75 (7)	Hippocampus	7
At-risk mental states for psychosis	89	25 (6)	GM	1.7
Bipolar disorder	22	38 (11)	GM	-1.3 (males: -1.9 / females: -0.8)
Borderline personality disorder	57	26 (7)	GM	3.1
Diabetes mellitus type 2	98	65 (8)	GM	4.6
Diabetes mellitus type 2	12	63 (7)	GM	baseline: 5.1 follow-up (4y): 5.9
Down's syndrome	46	42 (9)	Whole brain	2.5
Epilepsy (medically-refractory/newly-diagnosed)	94 / 42	32 (14) / 31 (11)	Whole brain	4.5 / 0.9
HIV	162	56	Whole brain	2.2
Major depression	104	42 (8)	GM	4.0

Mild cognitive impairment, progressive	112	74 (7)	GM	baseline: 6.2 follow-up (3y): 9.0
Mild cognitive impairment, progressive (early/late)	58 / 75	74 (7) / 75 (7)	GM	8.7 / 5.6
Mild cognitive impairment, progressive (APOE ε4 carriers / non-carriers)	78 / 34	74 (6) / 75 (9)	GM	baseline: 5.8 / 5.5 follow-up (3y): 8.7 / 7.3
Mild cognitive impairment, stable	36	77 (6)	GM	baseline: -0.5 follow-up (3y): -0.4
Mild cognitive impairment, stable (APOE ε4 carriers/non-carriers)	14 / 22	77 (6) / 77 (6)	GM	baseline: -0.9 / -0.9 follow-up (3y): 0.0 / -0.6
Obesity	227	58 (17)	WM	10
Objective cognitive impairment (mild/major)	632 / 251	58 (15) / 58 (16)	Whole brain (multimodal)	0.7 / 1.7
Schizophrenia	141	28 (12)	GM	5.5
Schizophrenia	341	34 (12)	GM	baseline: 3.4 follow-up (4y): 4.3
Schizophrenia	45	34 (10)	GM	2.6 (males: 3.4 / females: 1.1)
Traumatic brain injury	99	38 (12)	GM / WM	4.7 / 6.0

腦齡差可預測失智嚴重程度



n Number of subjects

year Mean elapsed time

● MRI scan

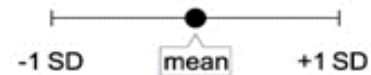
○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

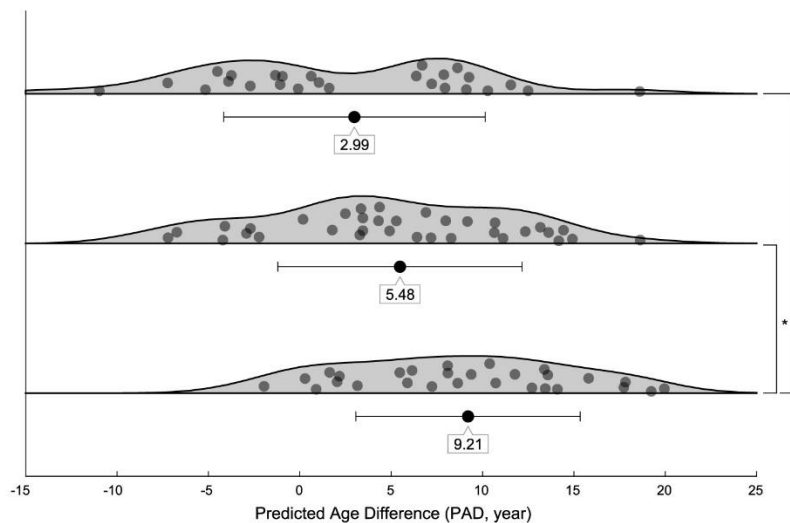
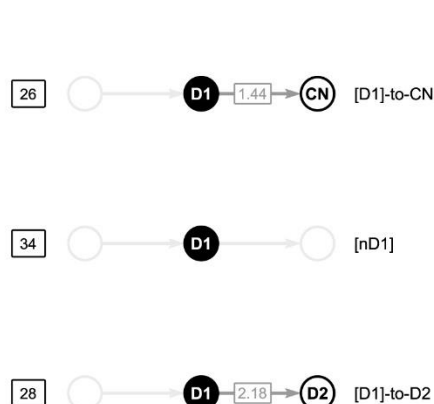
D1: CDR = 0.5

D2: CDR = 1



*Adjusted p-value < 0.05

腦齡差可預測MCI會不會惡化



n Number of subjects

year Mean elapsed time

● MRI scan

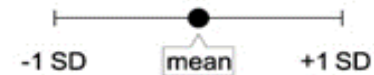
○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

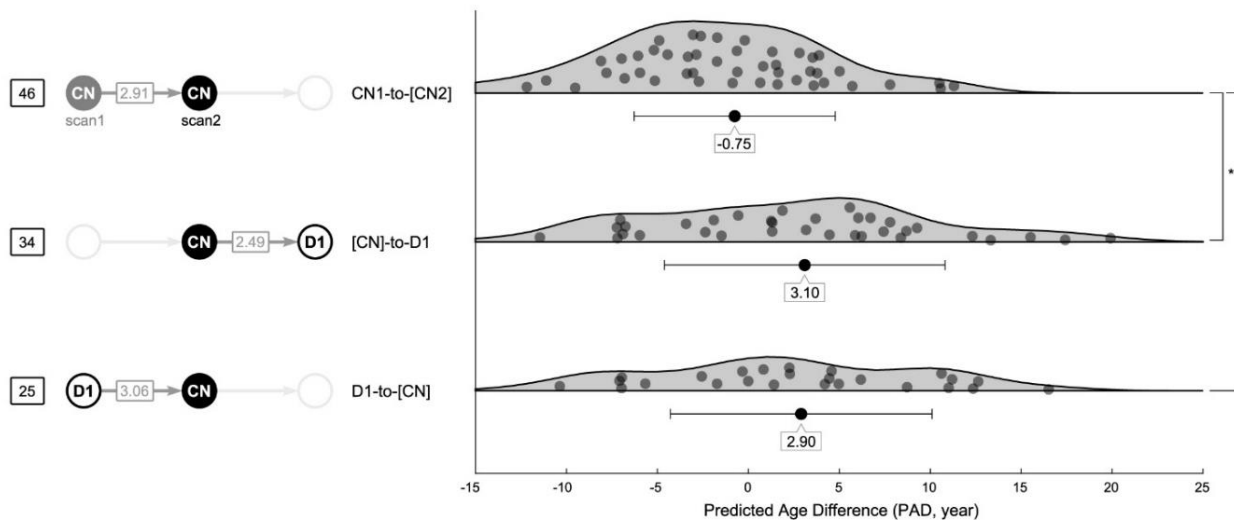
D1: CDR = 0.5

D2: CDR = 1



*Adjusted p-value < 0.05

腦齡差可預測正常人會不會得MCI



n Number of subjects

year Mean elapsed time

● MRI scan

○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

D1: CDR = 0.5

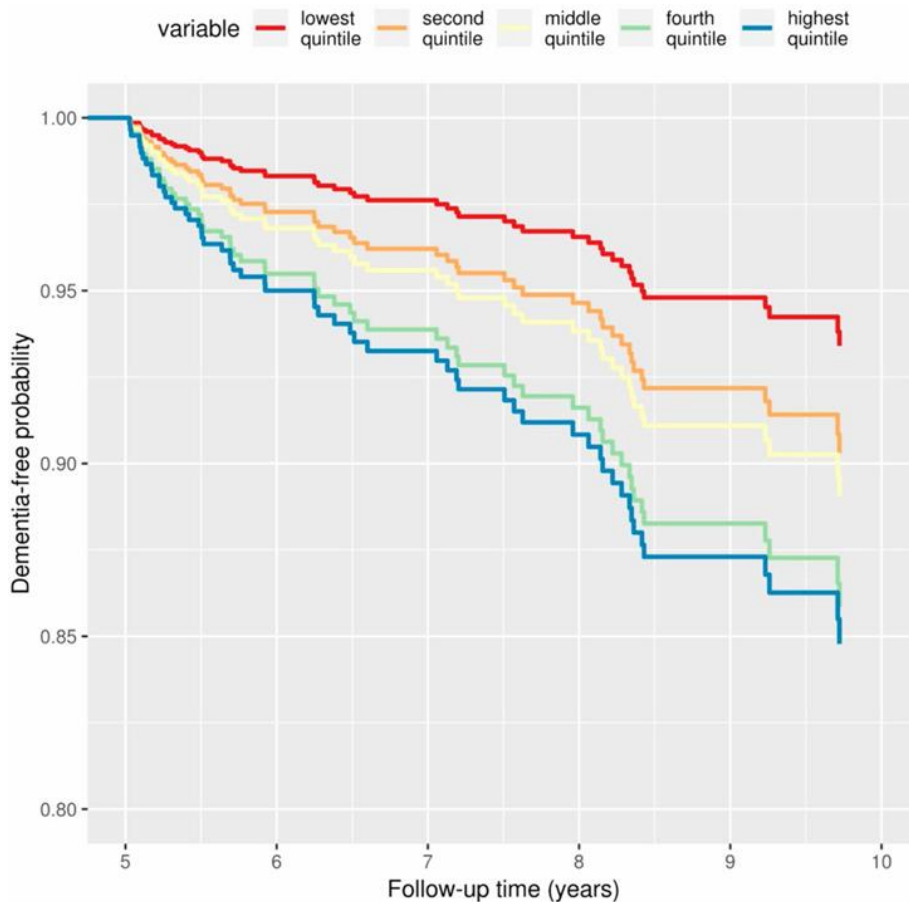
D2: CDR = 1



*Adjusted p-value < 0.05

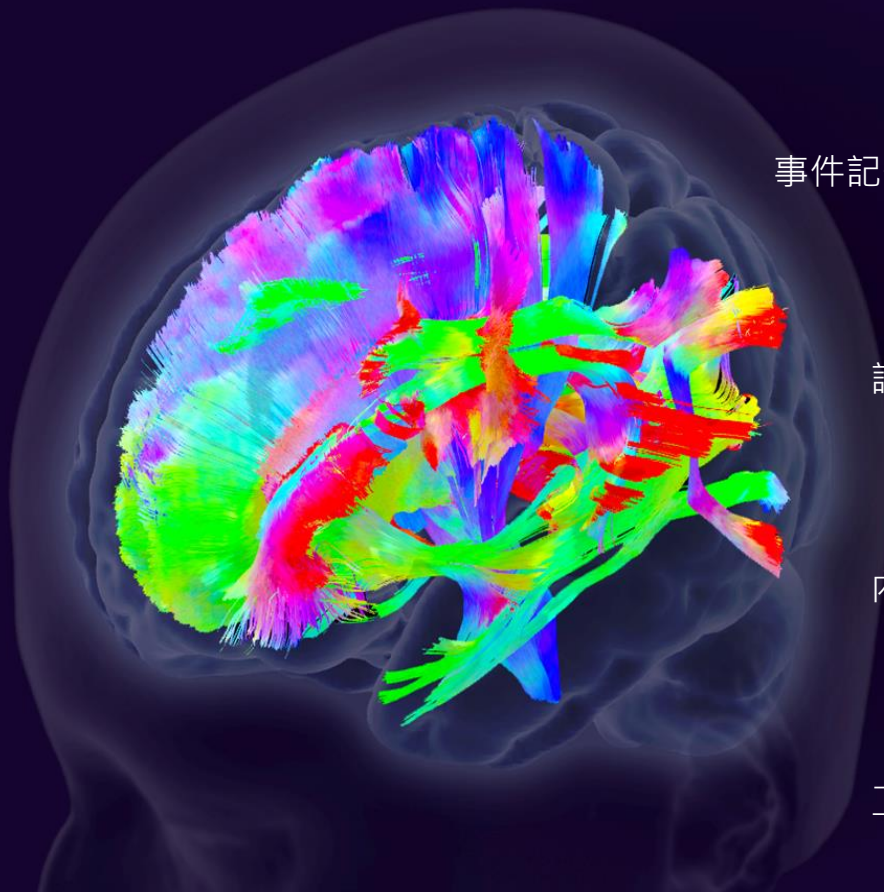
腦齡差越高罹患失智症風險越高

- 3,688 dementia-free participants, mean age 66 ± 11 y
- adjusted for age, sex, ICV, GMV, HV, WMH, education, APOE e4

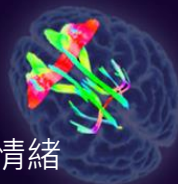


✓ *brain age gap is potentially a biomarker for early screening of dementia risk*

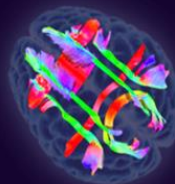
神經束圖譜 — 全腦和八大認知功能網絡



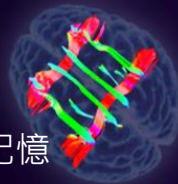
事件記憶與情緒



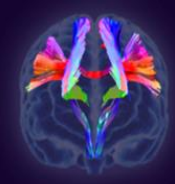
注意力



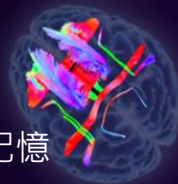
語意記憶



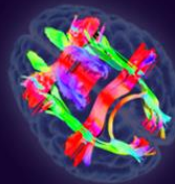
感覺運動



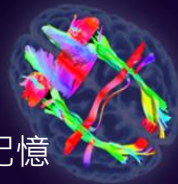
內隱記憶



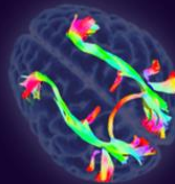
語言



工作記憶



視覺



腦年齡 — 大腦神經老化客觀指

量測結果

腦神經年齡

52.4 歲 / 59.9 歲

您的腦神經年齡

您的身分證年齡

7.5 歲

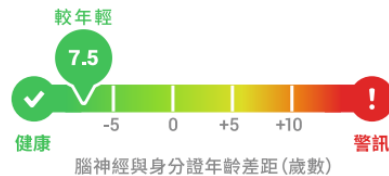
較年輕

標
A⁺

腦健康評分

綜合評估

您的全腦神經為 52.4 歲，比您的身分證年齡還年輕，表示您的大腦很健康。建議您至少 3 年後回來追蹤檢查。



3大主要面向 8大認知功能 評分總覽

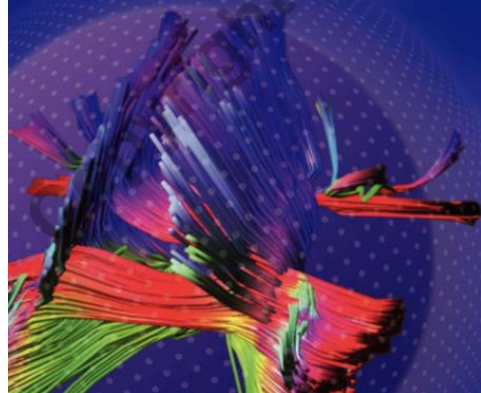
事件記憶· 情緒	記憶網絡			高階認知功能		接收反應功能	
	語意記憶	內隱記憶	工作記憶	注意力	語言	感覺運動	視覺
A	A ⁺	A	A	A ⁺	A	A ⁺	A
正常	健康	正常	正常	健康	正常	健康	正常
-2.5歲	-15.8歲	-0.8歲	-4.2歲	-6.1歲	-4.8歲	-5.5歲	+4.9歲

綜合評估 恭喜您！您的八項認知功能網絡皆屬健康或正常。建議您可依報告後方的建議內容，從生活開始改變，優雅老化，享受生活。



AcroViz
Technology
上頂醫學影像科技

腦神經年齡 檢測報告書



- 高風險族群：過度操煩、壓力大、睡不好、三高的民眾
 - 年齡35歲以上。
 - 有高血壓、高血脂、高血糖、體重過重者。
 - 曾有腦部碰撞、暫時性腦中風、憂鬱症情況者。
 - 有抽菸或大量飲酒習慣者。
 - 有睡眠問題困擾者。
 - 自己察覺相較於前一年，記憶力、判斷力有明顯變差者。
 - 有失智症家族病史者。

還有長新冠腦霧...



1. 為何會失智?
2. 腦年齡如何預測失智風險?
3. 如何使腦年齡逆轉?

健康生活習慣 — Hold住腦健康 逆轉腦齡差



進行有氧運動



節食、健康攝食



充足睡眠



減少生活壓力



進行認知訓練



參與社交活動

方法

- 輕強度至中強度的有氧運動
如：游泳、騎腳踏車、健身操、走路
- 每次至少30分鐘，每周至少2小時半



有氧運動 + 肌力運動

改善

- 減輕氧化壓力
- 提升BDNF濃度
- 促進大腦塑性
- 學習與記憶

方法

- 減少食物攝取量(卡路里節制)
- **每日限時進食法:** 限制可進食時間範圍在8小時內，其他時間只能喝水
- **5:2斷食法:** 每周挑選不連續的兩天，只進食一餐，且熱量限制在500-700大卡
- 進食內容很重要，可參考前述相關健康飲食菜單

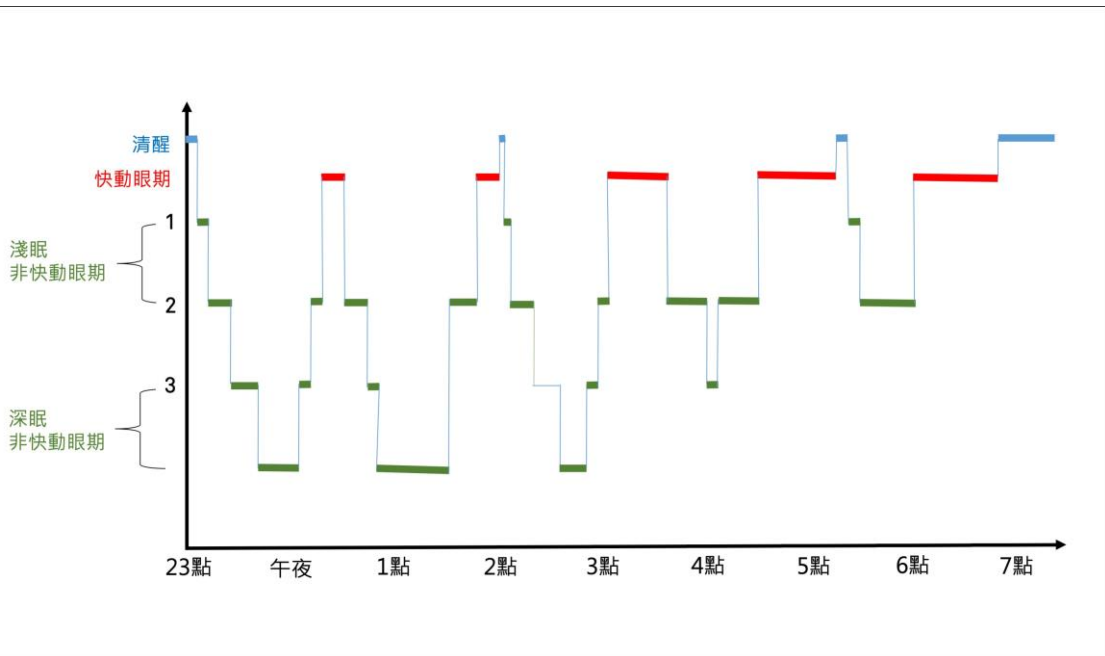
改善

- 脂肪囤積減少
- 氧化壓力指標下降
- 減少發炎反應
- 改善認知功能
- 改善突觸可塑性

地中海型飲食



睡眠不足是失智的危險因子
深眠是洗刷大腦垃圾的時刻



想要好的腦健康及生理健康？

- 平均睡眠時間7-8小時
- 有固定規律的睡眠習慣
- 午休不超過30分鐘為宜

方法

- 用正念幫助自己減輕壓力，改善認知功能(包括記憶)
- 記憶訓練的課程可以降低皮質醇與促炎性細胞因子的濃度
- 做些會讓自己開心放鬆的興趣或活動，如: 志工、踏青、唱歌



改善

- 減少糖皮質激素在海馬迴的量
(糖皮質激素造成神經細胞損傷)
- 認知功能
- 心理健康

方法

- 暴露在豐富的環境
(enriched environment)
- 棋盤遊戲或能降低輕度認知障礙的風險
- 電玩遊戲訓練可增強認知控制
- 主動學習新技能:手工藝、樂器、語言、運動

改善

- 學習與記憶
- 誘發BDNF
(可促進神經的生長及維持)
- 神經新生
- 認知儲備(cognitive reserve)



方法

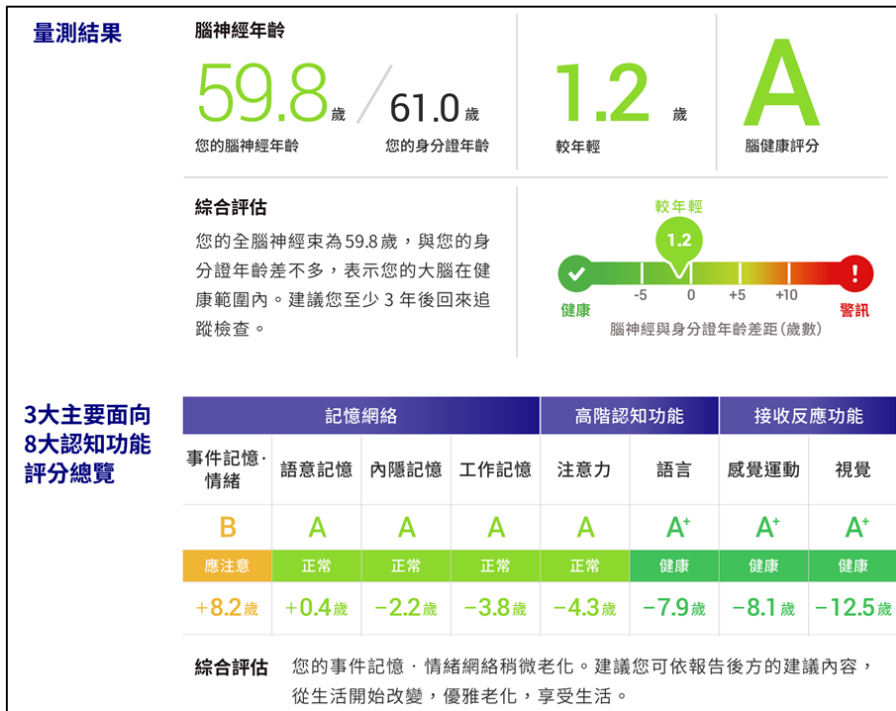
- 參加同學會、公益社團、社區大學、長青學苑、教會生活、當志工、打牌、桌遊等。

改善

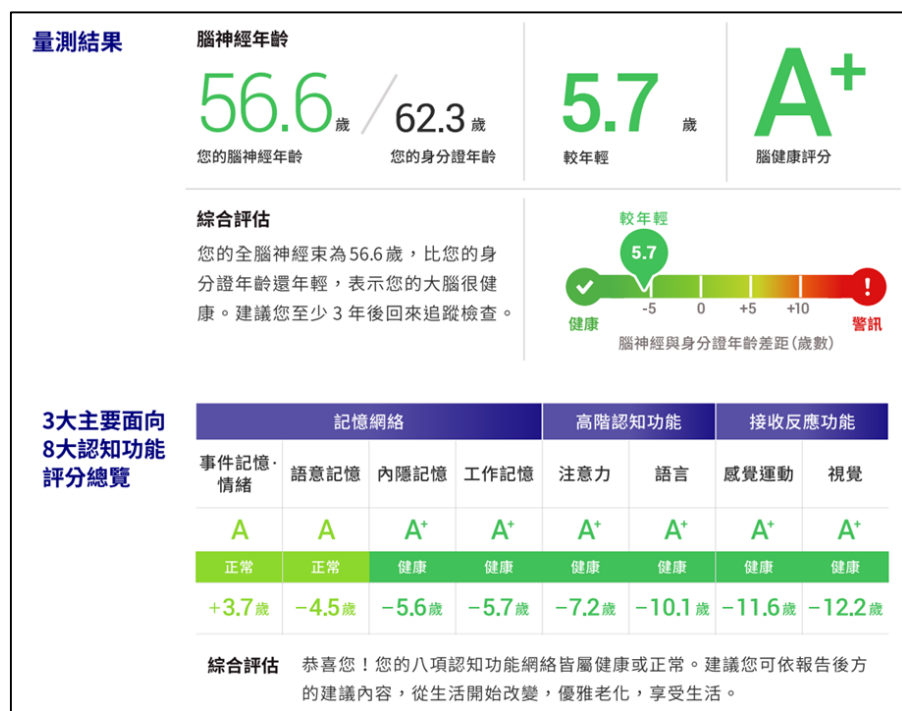
- 多參與社交活動可降低罹患失智症之風險，其相對風險下降4成。



2018.02.06



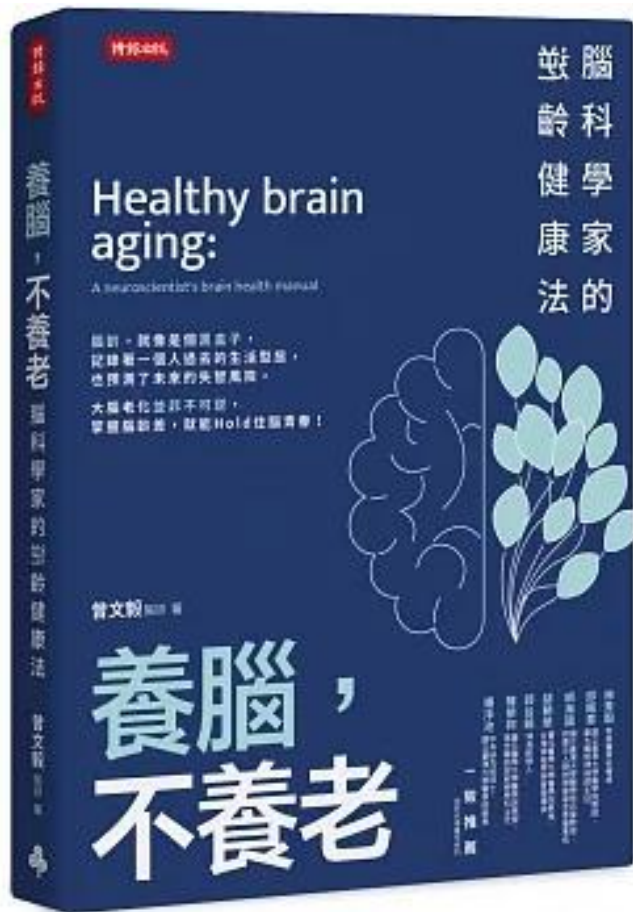
2019.06.12



每天走七千步

每天吃七分飽

每天睡七小時



《養腦，不養老》

腦科學家的逆齡健康法

2022/8/16 上市