

## 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...”

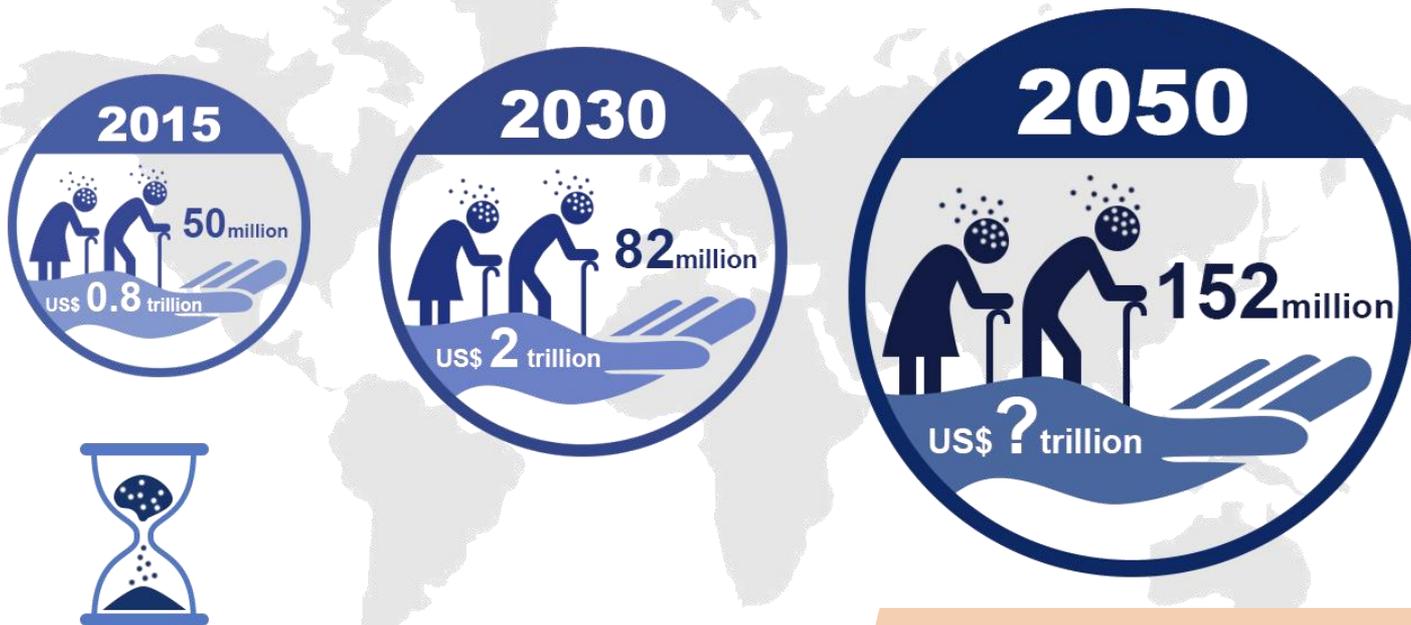


長谷川和夫はせがわ かずお 1929.2.5 - 2021.11.13

失智症權威醫師罹 患了失智症

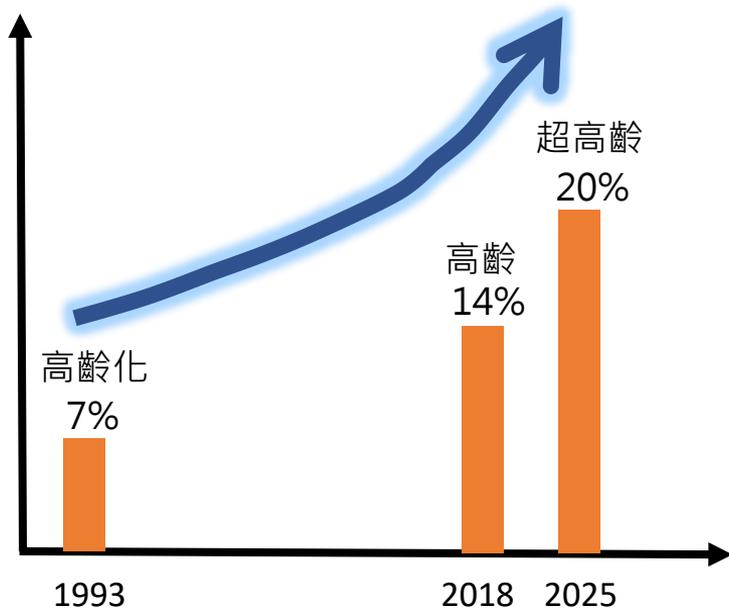


# 失智症 — 全球與個人的海嘯

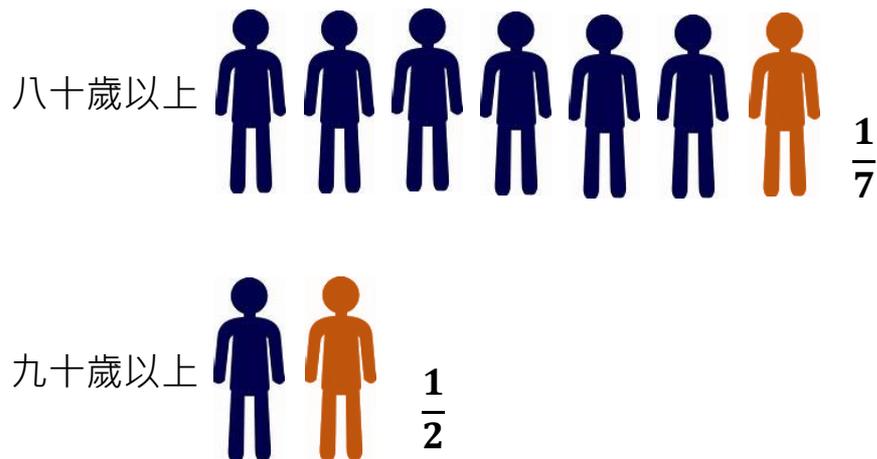


全球每年增加1000萬失智病人  
每3秒增加一位

## 台灣65歲以上人口

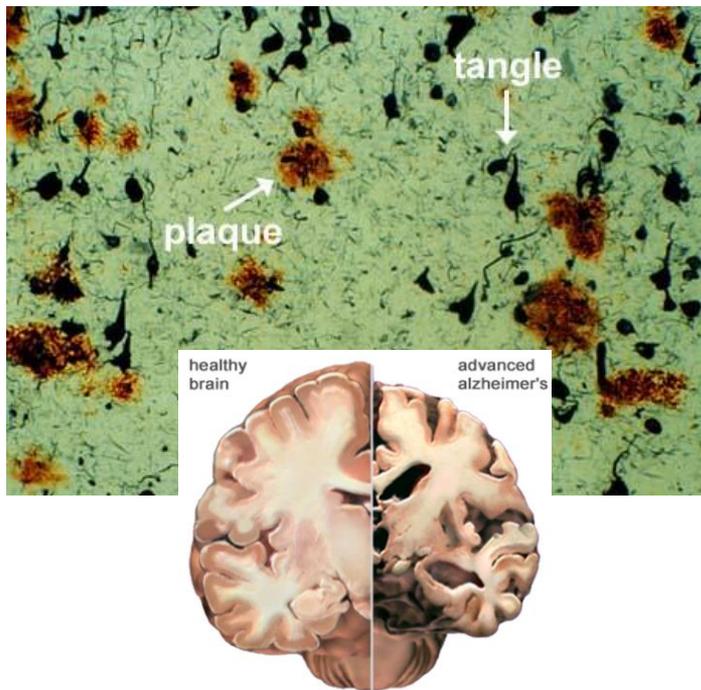


## 失智比例



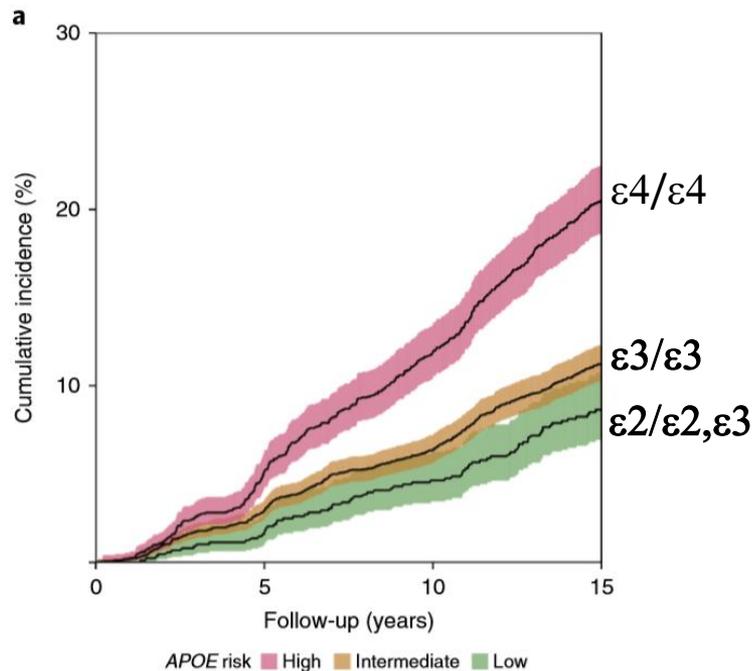
## AD 病理

- 類澱粉蛋白 (plaque)
- 滷蛋白 (tangle)



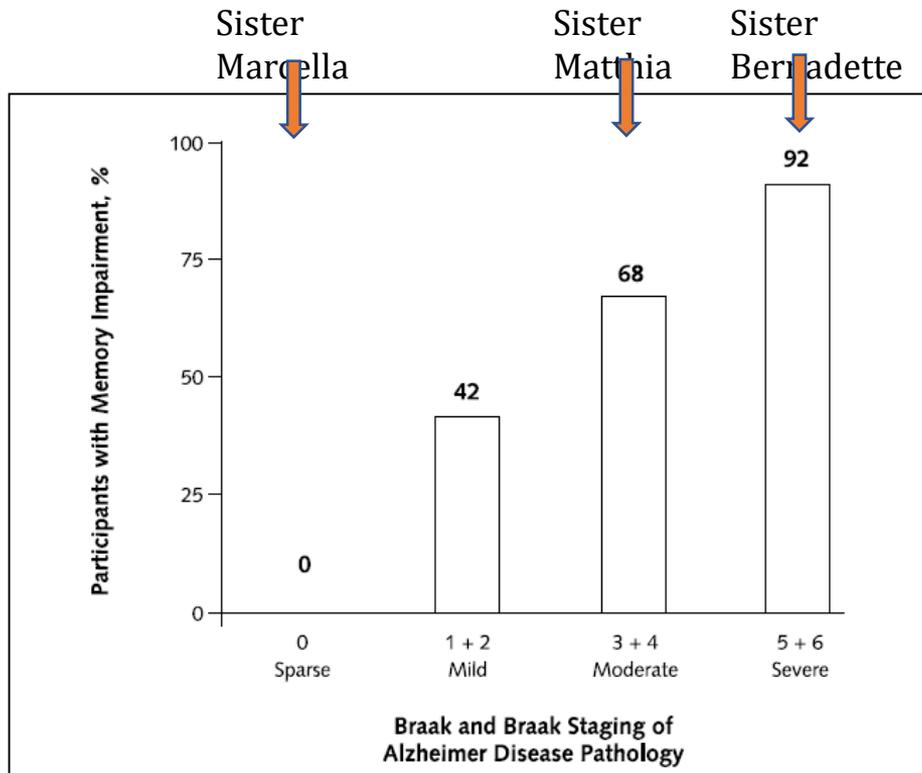
## AD 基因

APOE等位基因 e2, e3, e4





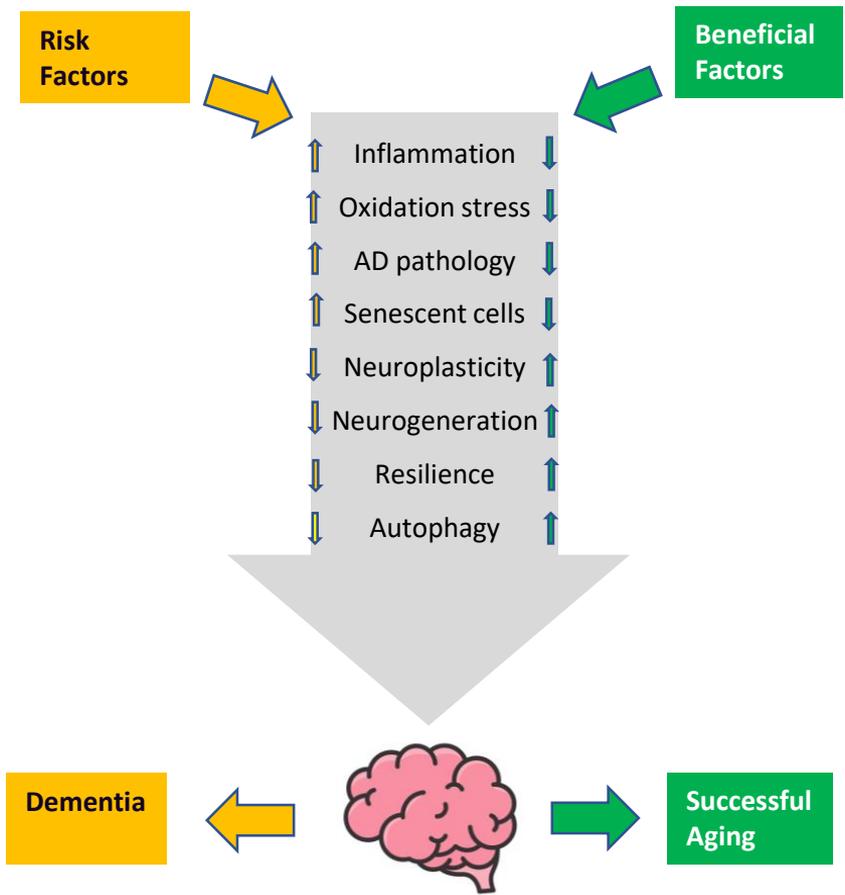
Sister Mattha @ 104 Y



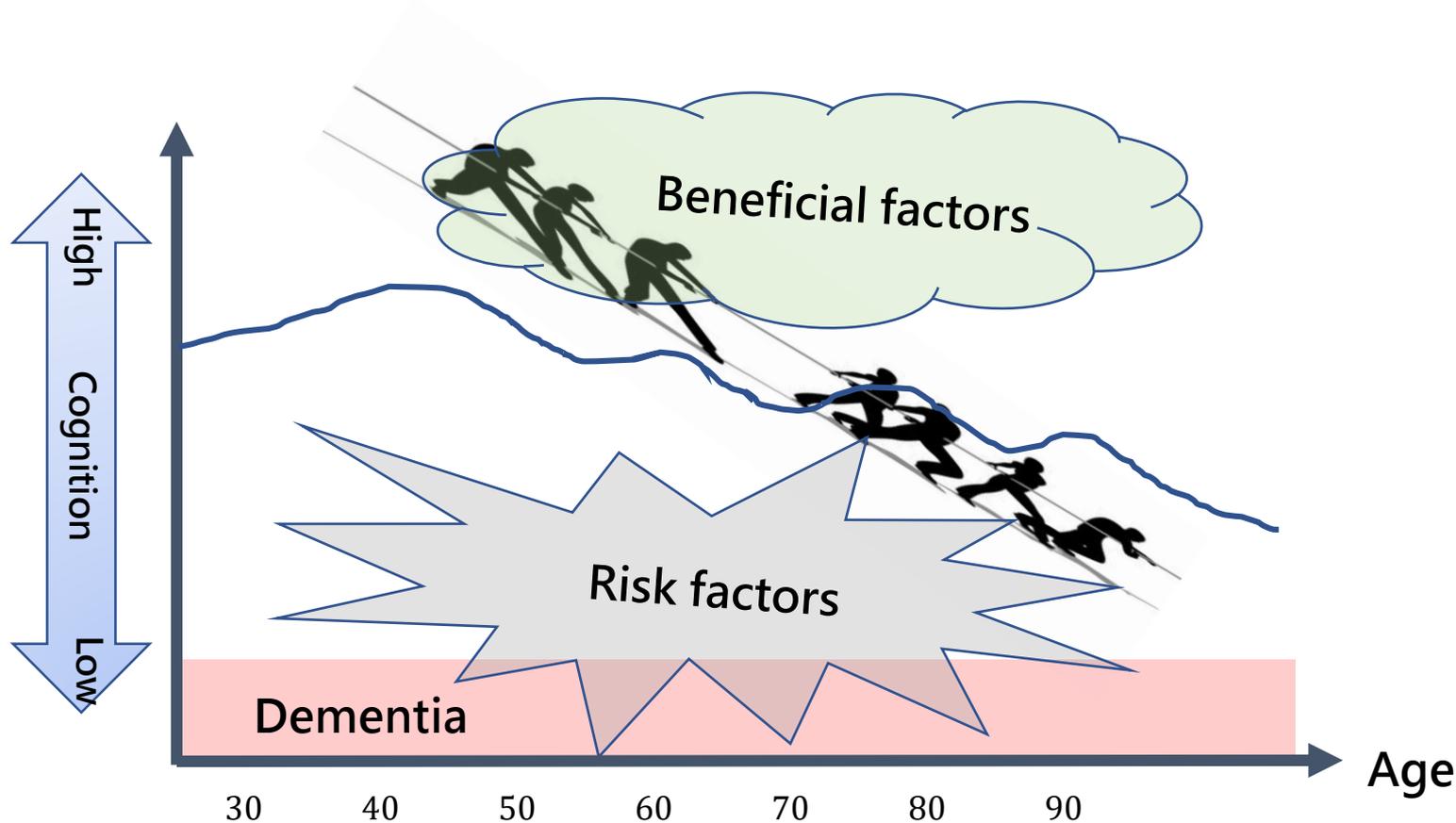
# 失智症的腦就像年久失修的房子



# 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

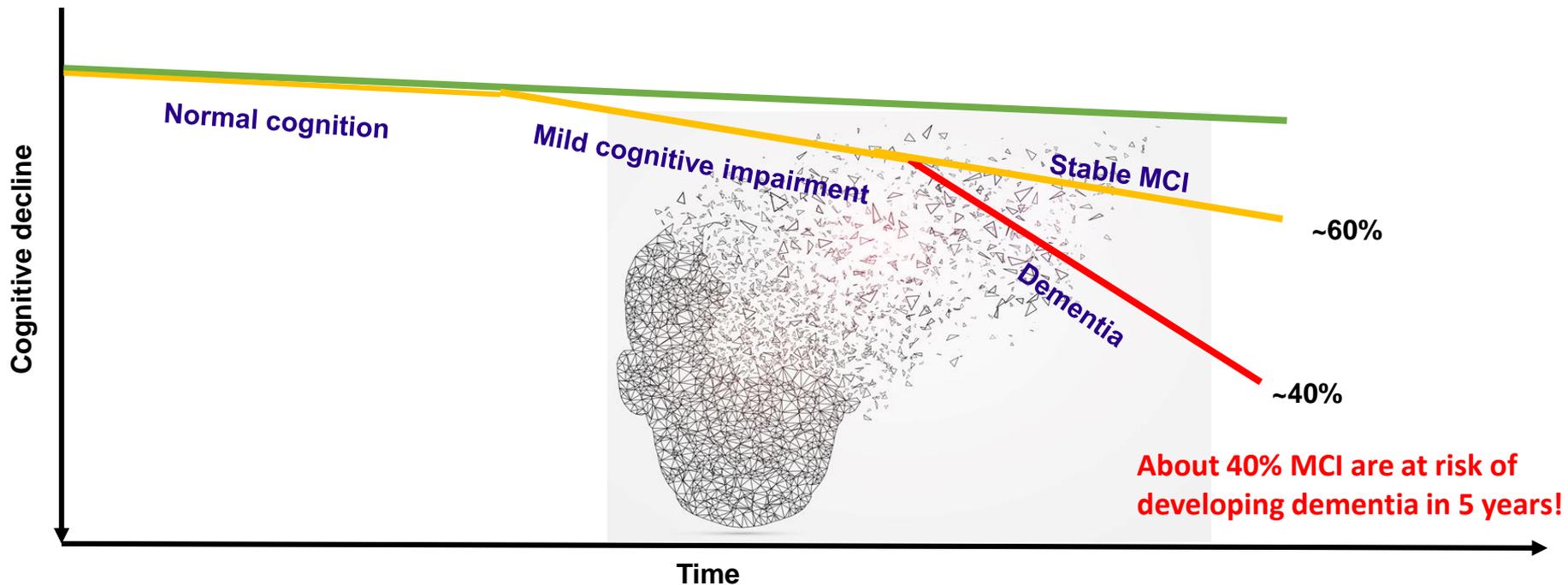


- MCI: Mild Cognitive Impairment
- 記憶或其他認知功能呈現輕微障礙但不至影響日常生活與工作

| 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%) |

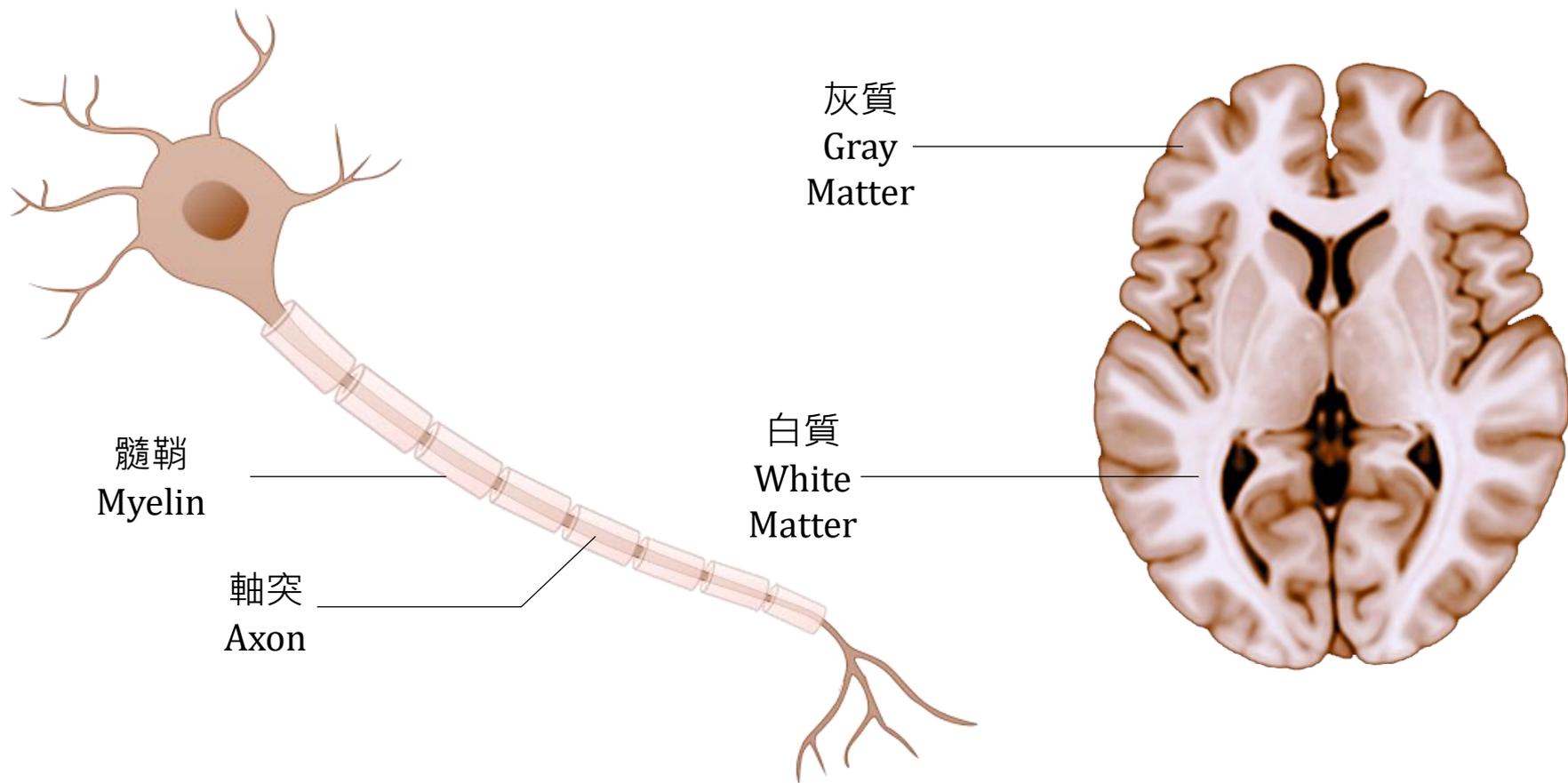
**MCI population will be doubled in the next 30 years !**

# MCI: 會惡化嗎?

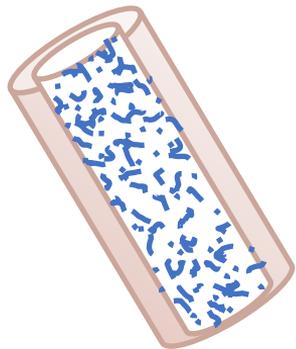


1. 為何會失智?
2. 腦年齡如何預測失智風險?
3. 如何使腦年齡逆轉?

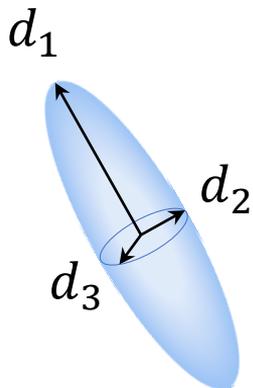
- 利用 **大量腦影像**，透過 **人工智慧**訓練出來的 **數學模型**
- 是一種 **器官年齡**，例如：骨齡、膚齡、腦年齡
- 不一定與實際年齡相同，但與 **生理健康有密切關聯**



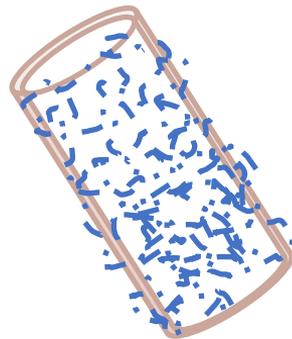
# 擴散式磁共振造影 ( Diffusion MRI )



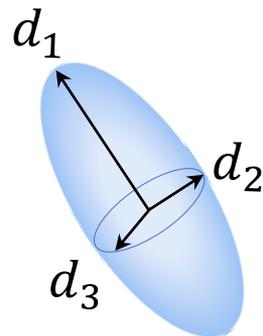
年輕的神經束



較高的FA  
較低的MD



老化的神經束



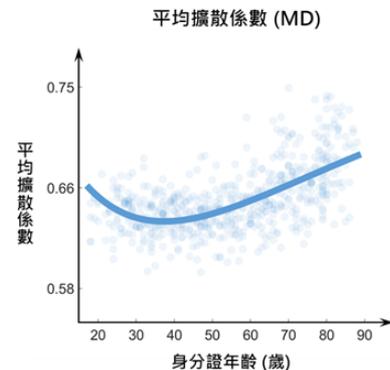
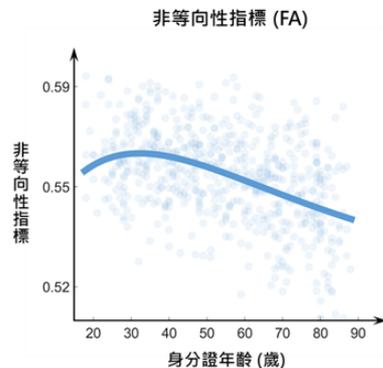
較低的FA  
較高的MD

非等向性指標 (Fractional Anisotropy, FA)=

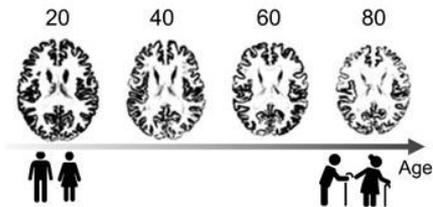
$$\sqrt{\frac{[(d_1 - \bar{d})^2 + (d_2 - \bar{d})^2 + (d_3 - \bar{d})^2]}{(d_1^2 + d_2^2 + d_3^2)}}$$

平均擴散係數 (Mean Diffusivity, MD)=

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



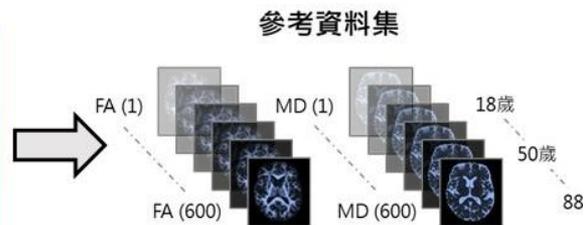
# 腦年齡模型的建構過程



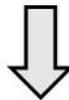
招募健康受試者



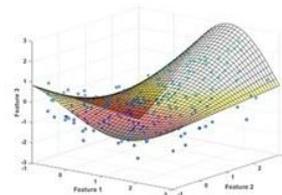
掃描腦影像



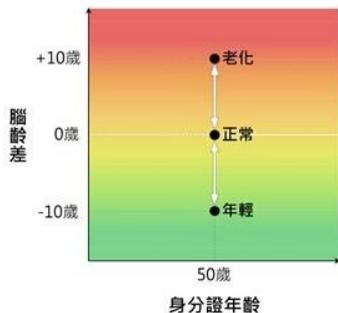
擷取影像特徵



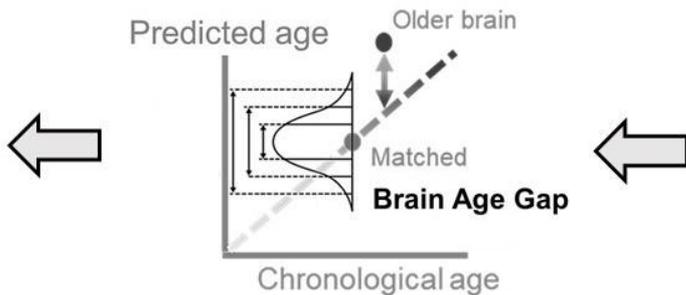
正常老化模型



建立腦年齡模型

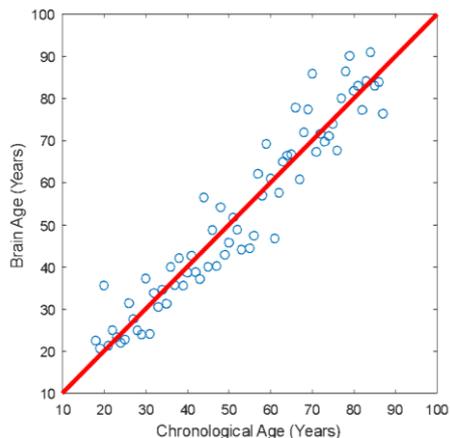


模型推論



模型驗證

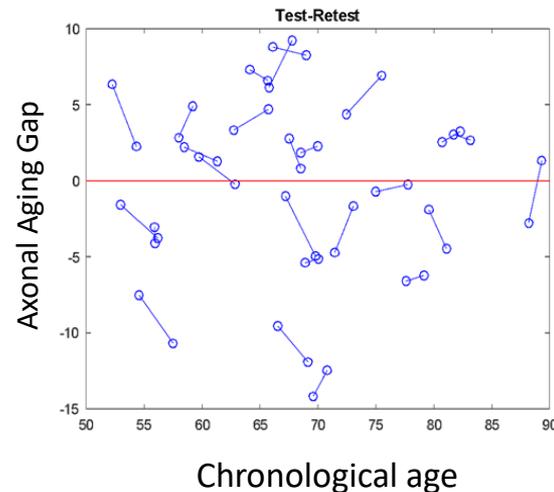
# 腦齡模型的準確度與再現性



## 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

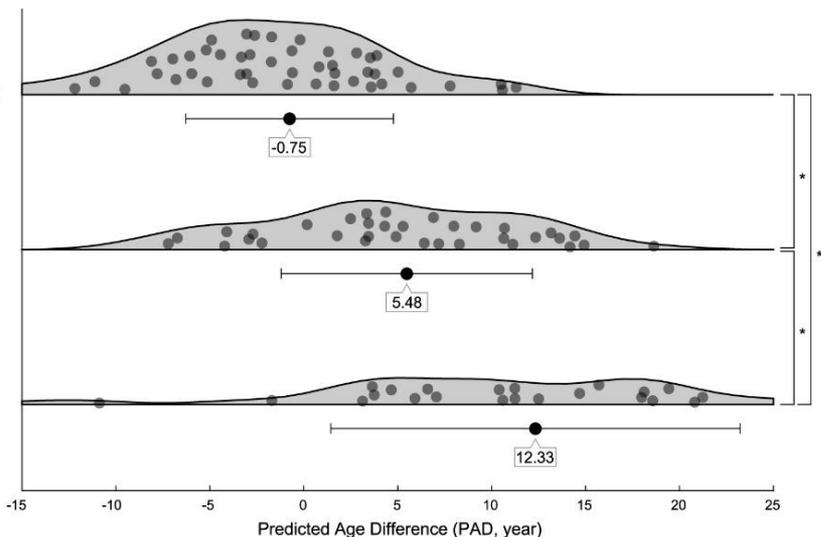
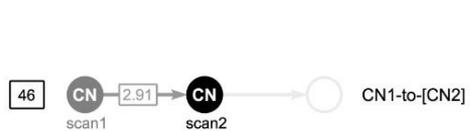
- N = 25; interval  $1.97 \pm 0.86$  years
- Intra-class correlation = 0.92
- $\Delta\text{BAG} = 1.84 \pm 1.25$  years

# 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<br>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<br>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<br>(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<br>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<br>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<br>follow-up (3y): 8.7 / 7.3    |
| Mild cognitive impairment, stable  | 36        | 77 (6)            | GM                       | baseline: -0.5<br>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<br>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<br>follow-up (4y): 4.3                |
| Schizophrenia  | 45        | 34 (10)           | GM                       | 2.6<br>(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

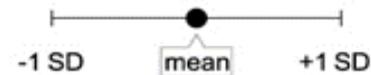
○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

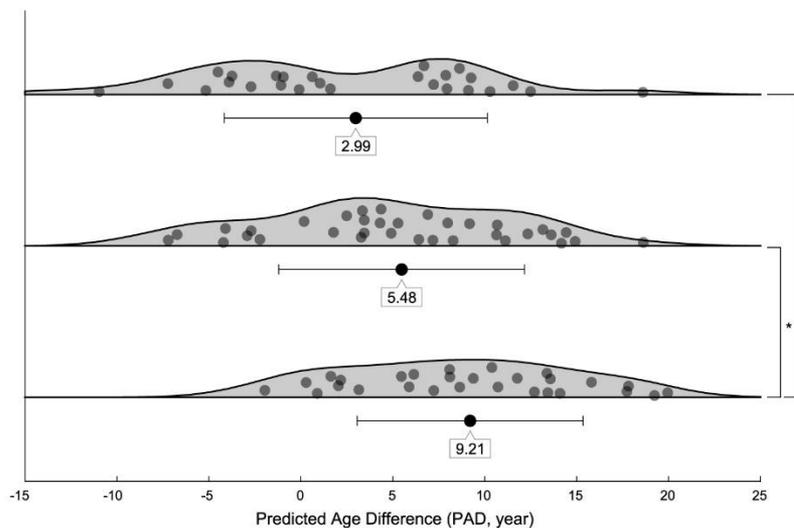
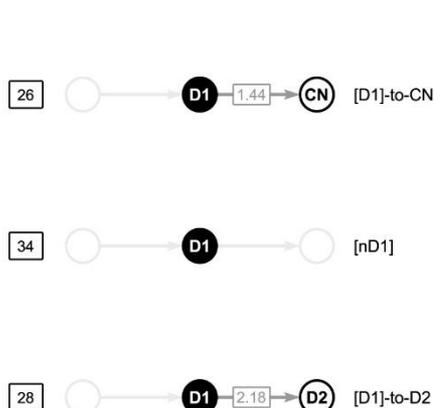
D1: CDR = 0.5

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

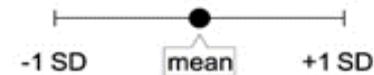
○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

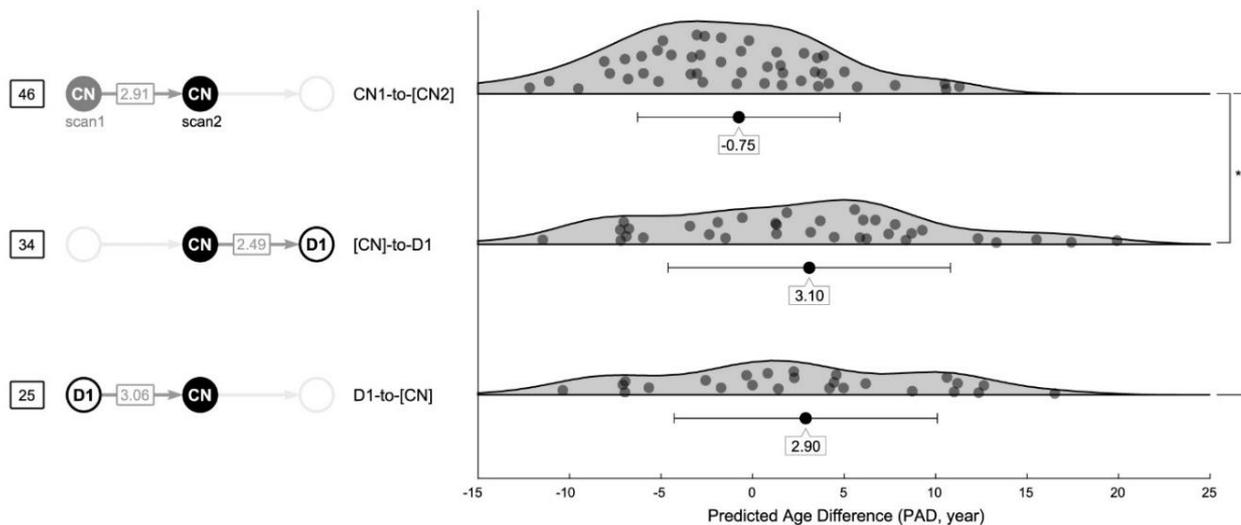
D1: CDR = 0.5

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

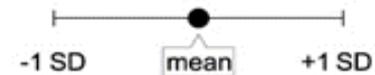
○ No MRI scan

CDR: Clinical Dementia Rating

CN: CDR = 0 (Cognitively Normal)

D1: CDR = 0.5

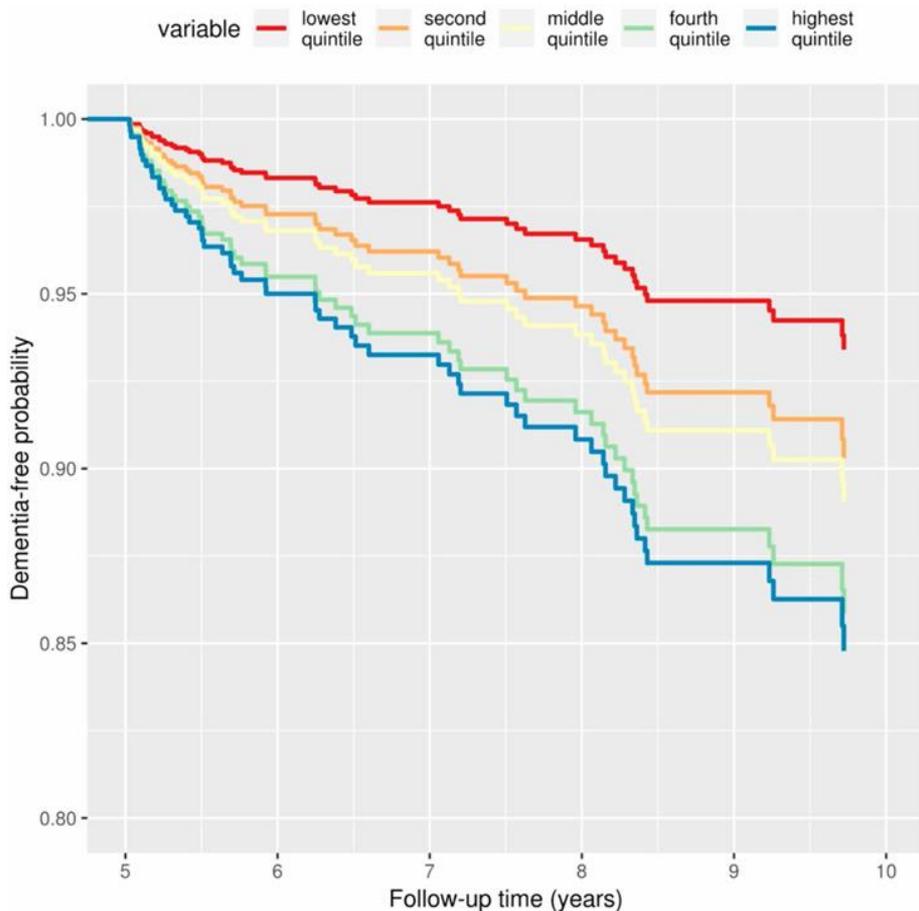
D2: CDR = 1



\*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  $66 \pm 11$  y
- adjusted for age, sex, ICV, GMV, HV, WMH, education, APOE e4

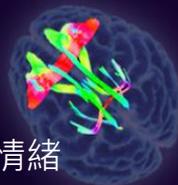


✓ *brain age gap is potentially a biomarker for early screening of dementia risk*

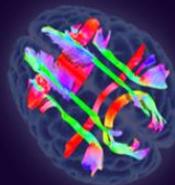
# 神經束圖譜 — 全腦和八大認知功能網絡



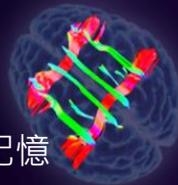
事件記憶與情緒



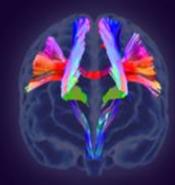
注意力



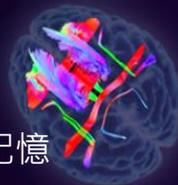
語意記憶



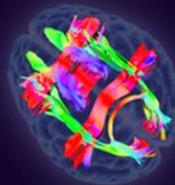
感覺運動



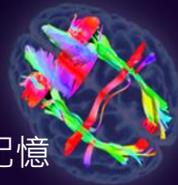
內隱記憶



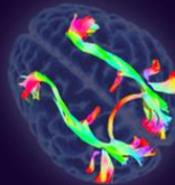
語言



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

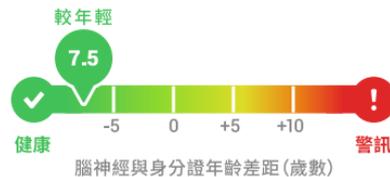
標

A<sup>+</sup>

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

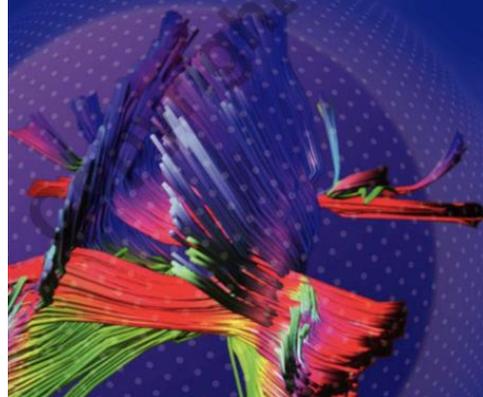
| 事件記憶·<br>情緒 | 記憶網絡           |       |       | 高階認知功能         |       | 接收反應功能         |       |
|-------------|----------------|-------|-------|----------------|-------|----------------|-------|
|             | 語意記憶           | 內隱記憶  | 工作記憶  | 注意力            | 語言    | 感覺運動           | 視覺    |
| A           | A <sup>+</sup> | A     | A     | A <sup>+</sup> | A     | A <sup>+</sup> | 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

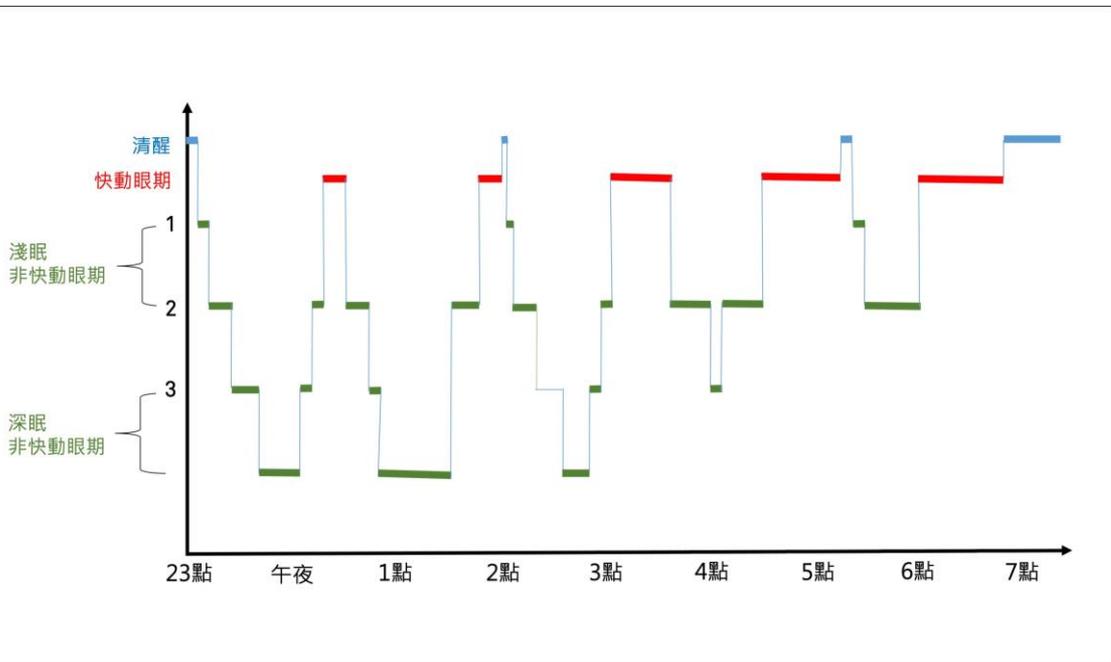
## 改善

- 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

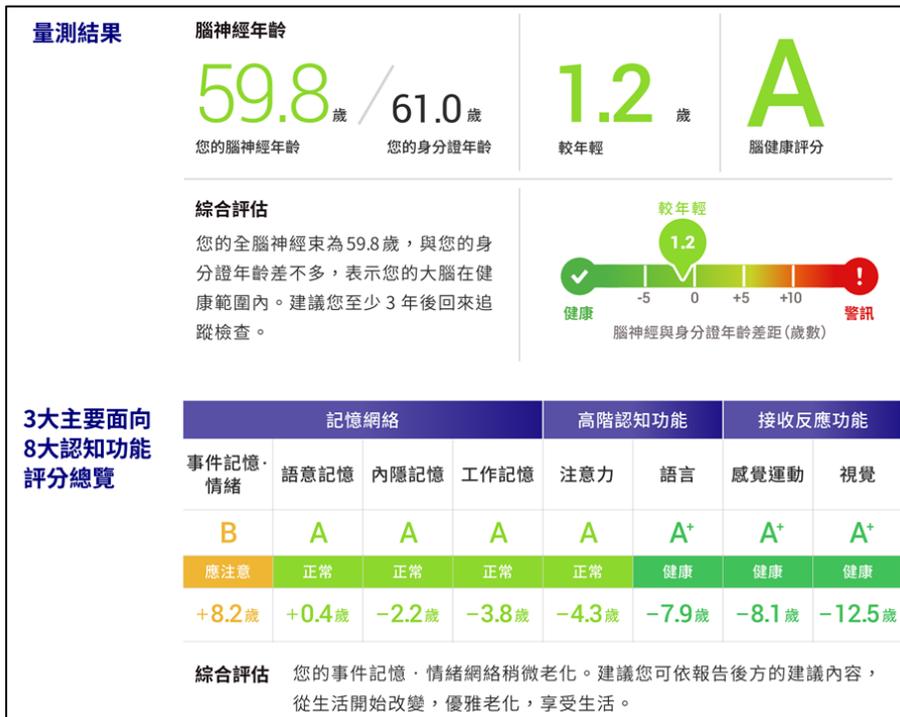
- 參加同學會、公益社團、社區大學、長青學苑、教會生活、當志工、打牌、桌遊等。

## 改善

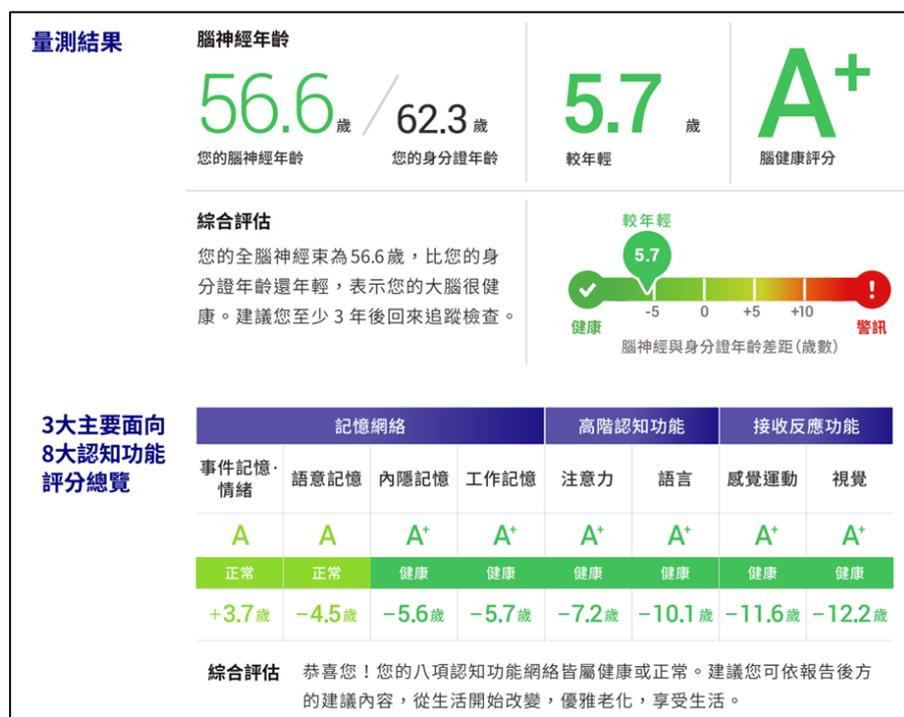
- 多參與社交活動可降低罹患失智症之風險，其相對風險下降4成。



2018.02.06



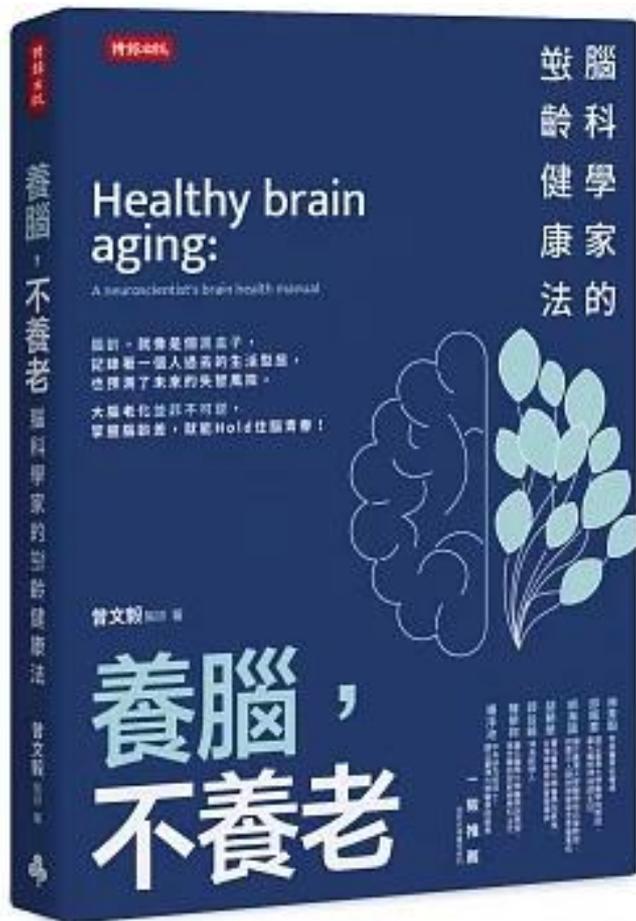
2019.06.12



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