

科技部補助

大專學生研究計畫研究成果報告

* ***** *
* 計畫 : 以擴散磁振造影與聯結體分析評估檳榔嚼食者大腦結 *
* 名稱 : 構異常與抑制控制之關聯 *
* ***** *

執行計畫學生： 高德瑋

學生計畫編號： MOST 105-2815-C-040-019-B

研究期間： 105年07月01日至106年02月28日止，計8個月

指導教授： 何明洲

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學心理學系（所）（臨床組）

中華民國

106年03月17日

摘要

從臺灣到亞洲各國，檳榔因文化習俗或有提神的特性而被廣為食用，但是嚼食檳榔為構成口腔癌的一大主因，然而是否會造成大腦結構異常、甚至進而影響神經認知功能，也是十分值得關注的議題。

本研究以磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)的擴散張量磁振造影(diffusion tensor imaging, DTI)與通用擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)，以基於體素之分析(voxel-based statistical analysis, VBA)比較各項擴散參數指標，得到大腦白質神經纖維的結構資訊，並藉由停止信號反應時間(stop-signal reaction time, SSRT)和 D 分數(D-score)兩種量表，來計算抑制控制(inhibitory control)和內隱態度(implicit attitude)與各項影像指標之間的相關性(correlation)。此外，結合了圖論分析(graph theoretical analysis, GTA)的拓樸參數，可進一步分析的大腦白質連結情況。

實驗結果指出，在 VBA 中，相較於菸酒成癮者與正常人，檳榔嚼食者額葉的擴散非等向性降低，而數個腦區的擴散非等向性增加。而相關性的分析表示，抑制控制的能力降低與數個腦區的非等向性降低有關。此外，在 GTA 中可發現嚼食檳榔會造成局部分工和全局整合之間最佳平衡的擾動。

藉由「可視化」檳榔嚼食者的大腦結構和連結，可以促進對其基本病理與生理學的理解，而 GQI 圖像可提供研究人員和臨床醫師十分重要的線索。相信本研究在未來的檳榔戒斷治療發展方面，將會有無可限量的應用價值。

關鍵字：擴散磁振造影、檳榔、成癮

目錄

摘要.....	1
目錄.....	2
第一章、導論.....	3
(一)研究動機與研究問題.....	3
(二)文獻回顧與討論.....	4
第二章、材料與方法.....	8
(一)材料.....	8
(二)研究方法.....	8
第三章、結果與討論.....	10
(一)基於體素之分析.....	10
(二)量表的相關性分析.....	12
(三)圖論分析.....	13
第四章、結論.....	15
參考文獻.....	16

第一章、導論

(一)研究動機與研究問題

根據衛生福利部國民健康署與國家衛生研究院共同規劃辦理之「民國 102 年國民健康訪問調查」，臺灣約有 139 萬人有嚼食檳榔的習慣，而亞洲各國亦有嚼食檳榔的文化習俗。夏天吃檳榔可以解渴消暑、冬天吃檳榔可以發熱暖身，甚至可以藉由刺激交感神經與副交感神經系統以提神醒腦與提高注意力，而達到興奮的效果。

而世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的分支機構「國際癌症研究中心」(International Agency for Research on Cancer, IARC)，於 2003 年確認檳榔屬於第一類人類致癌物。嚼食過多的檳榔會增加得到口腔癌的機會，而且如果檳榔與菸酒共用則罹患口腔癌的機率更高，皆為眾所皆知的事實。但是嚼食過多的檳榔，是否會造成大腦白質神經纖維結構的異常，甚至進而影響神經認知功能，也是十分值得關注的議題。

然而，相對於其他成癮物質，目前與檳榔相關的研究較少，而提及菸、酒與古柯鹼的研究，主要是以功能性磁共振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)與正子斷層攝影(positron emission tomography, PET)為主[1]，提供的是生理與功能的資訊。

因此本研究的重點，著重於嚼食過多的檳榔對於大腦所造成的影響，以 3.0T 的磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)進行擴散張量磁共振造影(diffusion tensor imaging, DTI)，重建受測者的大腦神經纖維結構，並使用通用擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)彌補 DTI 在偵測交錯複雜神經纖維的不足，接著以基於體素之分析(voxel-based statistical analysis, VBA)比較各項擴散參數指標，得到大腦白質神經纖維的結構資訊，同時由停止信號反應時間(stop-signal reaction time, SSRT)和 D 分數(D-score)來計算抑制控制(inhibitory control)和內隱態度(implicit attitude)與各項指標之間的相關性。此外，我們透過圖論分析(graph theoretical analysis, GTA)的拓撲參數，對檳榔嚼食者進行大腦白質連結異常的評估，使大腦白質纖維架構視覺化。

不過根據臺灣的社會文化，檳榔嚼食者常伴隨菸酒習慣，難以尋得單純只有檳榔嚼食習慣的受測者，因此本研究是以伴隨菸酒習慣的檳榔嚼食者(betel-quid chewers, BQ)、菸酒成癮者(tobacco and alcohol controls, TA)與正常人(healthy controls, HC)三組之間互相比較，探討與成癮相關的腦區，提供更多可供研究的訊息。

(二)文獻回顧與討論

1、檳榔嚼食者

在過去的文獻中，發現檳榔嚼食者在中腦(midbrain)、右側前扣帶回皮質(anterior cingulate cortex, ACC)、雙側背外側前額葉皮質(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)和右側顳上回(superior temporal gyrus, STG)的灰質體積減少；在右側海馬迴(hippocampus)和右側楔前葉(precuneus)的灰質體積增加[2]。而在一篇以靜息態功能性磁共振造影(resting-state fMRI)來計算功能連結性的研究中發現，檳榔嚼食者從 ACC 到獎勵網絡(reward network)的連結性增加、而 ACC 到預設模式網絡(default mode network, DMN)的連結性降低[3]。另一篇靜息態功能性磁共振造影的研究指出，檳榔嚼食者在 PFC 的低頻振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)和區域同質性(regional homogeneity, ReHo)降低[4]。

此外，也有研究表明初始食用檳榔的檳榔嚼食者，會分別增加和減少在前額葉網路(frontal networks)以及 DMN 的功能連結性[5]。

總而言之，這四篇與檳榔相關的研究顯示檳榔嚼食者有活動降低的前額葉(prefrontal)抑制控制(inhibitory control)與活動過度的獎勵系統(reward system)，兩者的不平衡造成了持續食用檳榔的可能性。

2、擴散張量磁共振造影 (diffusion tensor imaging, DTI)

大腦白質的神經纖維主要是由髓鞘所包覆的軸突組織所構成，細胞膜的屏蔽導致水分子於三度空間各方向的擴散能力不均等，而沿著神經纖維走向呈非等向性擴散。藉由擴散權重影像(diffusion-weighted image, DWI) 與無擴散衰減(b_0 or null)的影像進行指數衰減曲線擬合運算，可獲得水分子的擴散係數。而水分子內的氫原子為 MRI 訊號的主要來源，因此 DTI 可用於非侵入式的大腦白質神經纖維追蹤，提供組織顯微結構的資訊 [6, 7, 8]。

DTI 主要提供四種擴散參數指標如下：

(1) FA (fractional anisotropy)

擴散張量矩陣中，三個特徵向量的長軸與短軸取標準差。

(2) MD (mean diffusivity)

擴散張量矩陣中，三個特徵向量的長軸與短軸取平均值。

(3) AD (axial diffusivity)

擴散張量矩陣中，三個特徵向量的長軸值。

(4) RD (radial diffusivity)

擴散張量矩陣中，三個特徵向量的短軸取平均值。

3、通用擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)

目前 DTI 已經廣泛運用於臨床診斷，但是仍無法解決神經纖維交叉或有分支的複雜情況，因此出現了另一項新的分析技術，稱為通用擴散波數取樣造影 (generalized q-sampling imaging, GQI) [9, 10]。

利用 MR 訊號和擴散位移量做傅立葉轉換所得的自旋分佈函數 (spin distribution function, SDF)，可描述複雜的纖維及辨識其方向，而結合傅立葉轉換和取向分佈函數 (orientation distribution function, ODF) 計算，可推導出擴散訊號與 SDF 之間的關係。GQI 也提供一個明確的控制參數 diffusion sampling length (ΔL) 來減少假影，因此比起 DTI，GQI 有更準確的再現性。

GQI 的優點為影像重建不必使用反捲積 (deconvolution)，只需用捲積 (convolution) 運算分析，相對於 DTI 較為簡易，可適用於不同的取樣方法。但是 GQI 也有所限制，例如取樣方法必須建立在平衡情況之下，而容易受到取樣方法的影響。總而言之，GQI 可以適用於不同的取樣方法，並能提供交叉纖維的方向和尺寸，對於複雜的神經纖維有較佳的再現性。

GQI 主要提供二種擴散參數指標如下：

(1) NQA (normalized quantitative anisotropy)

ODF 上每個峰的方向皆有一個 QA (quantitative anisotropy) 值，定義於「每個神經纖維」的定向，與定義於「每個體素上」的 FA 和 GFA 有所不同。而 NQA 是標準化的 QA 值，最大值設定為 1，使得 NQA 可較具有比較性。DSI Studio 中，nqa0 與 nqa1 分別代表最主要與次要神經纖維方向的 NQA 值，以此類推。可以選擇更多的方向，得到更多的 NQA 值。在考慮神經纖維交叉的情況下，結果就會有一定的差異性。

NQA 模式不受部分體積效應 (partial volume effect) 影響，但其會受到 T2 shine through effect、放大倍率及射頻 (radio frequency, RF) 不均勻而改變。若 NQA 值要具有比較意義，則需建立在相同 TE (echo time) 及擴散取樣方式。

(2) GFA (generalized fractional anisotropy)

利用 ODF 運算而得，與 FA 呈現高度相關性。由於外加自旋密度，會使神經纖維交錯複雜程度或腦脊髓液導致部分體積效應的增加，造成 GFA 數值隨之減少。因 ODF 的敏銳度可能會因重建方法不同而有所變化，GFA 的數值不能與其他重建方法所計算出的指標數值相互比較，若 b 值或擴散取樣模式不同，其便不具比較性。因此，GFA 在使用時須要注意控制項目，以確保其數值不受其他因素干擾。

4、基於體素之分析(voxel based statistical analysis, VBA)

基於體素之分析為不需圈選 ROI 的大腦白質分析方法，可以直接以 SPM (statistical parametric mapping) 群組分析 DTI 或 GQI 的擴散參數指標變化，此技術能夠量化且識別大腦中任何部位的白質微觀結構變化，並以各個指標的意義，推斷不同組別神經纖維結構的差異性。

5、停止信號反應時間(stop-signal reaction time, SSRT)

生活中常見抑制控制的例子。例如當交通號誌由紅燈變換成綠燈時，此時前方突然衝出一名路人，駕駛已經準備踩下油門往前進，又得抑制踩下油門的衝動，行為活動系統(Behavioral activation system, BAS)與行為抑制系統(Behavioral inhibition system, BIS)決定了人類抑制控制的行為[11]。以棒球比賽中，投手與打擊者的對決為例，當投手投出快速球，打擊者大腦中的 BAS 會相當活化，告知身體如果等一下來的是好球，必須盡全力揮擊，然而當打擊者在一瞬間判斷來的是壞球時，大腦中 BIS 系統快速活化，即時收住棒子以免追打壞球。賽馬模型解釋了抑制控制的歷程[12]，BAS 與 BIS 如兩匹馬，起點的不同導致出發的訊息跑在前方、停止的訊息苦追在後，如果停止的訊息先抵達終點，即可停止揮棒的動作，若出發的訊息先抵達終點，則抑制控制失敗。抑制控制能力的優劣在毫秒之間，卻有大不相同的結果。因此，透過實驗所得到的行為反應參數來估計每位受測者的停止訊號反應時間，可以作為每個人抑制控制的能力指標。

6、D 分數(D-score)

態度可分為內隱態度與外顯態度兩種，內隱態度與過往的經驗有關，儘管是潛在的感覺，亦能造成非自覺的判斷；而外顯態度則是受到社會規範或其他的動機的影響，在經過反省與思考後才做出決定[13]。兩者的差異在於是否有進入意識，測量的方式也不同。普遍的問卷調查因受到外在的因素而只能反映受測者的外顯態度，內隱態度則經由內隱連結測驗(implicit association test, IAT)與相關器材來預測趨近於個人真實的想法。內隱連結測驗中[14]，受測者對於相同字詞與圖片在不同組合的情況下，相關性認定會有所差異。例如：黑人圖片和白人圖片與和平、光榮、骯髒、邪惡……等形容詞，由好、壞、黑人與白人四個不同選項去分成兩組，當出現「邪惡」這個詞彙，正確的答案應該選擇「壞」，若選項只有「好」與「壞」，可以輕易區分；如果選項改為「好、白人」與「壞、黑人」或者「好、黑人」與「壞、白人」，受測者會受到白人與黑人這兩個詞彙的干擾，而造成作答時間的差異而影響按鍵的速度。經由一系列時間差的綜合計算可獲得 D 分數[15]，用來表示受測者的內隱態度，並由其數值的正負方向與大小來判讀。

7、量表的相關性分析(correlation analysis)

此亦為不需圈選 ROI 的大腦白質分析方法，可以直接以 SPM (statistical parametric mapping)將所有受測者的 DTI 與 GQI 擴散參數指標與量表進行複迴歸分析(multiple regression analysis)，而得到量化的數值與分數之間的相關性，因此能夠進一步討論大腦白質神經纖維的變化與量表分數所對應的關係。

8、圖論分析(graph theoretical analysis)

一般認為，1736 年出版的歐拉的柯尼斯堡七橋問題是圖論領域的第一篇論文，用點與線來描述事件的特定關係，成為拓樸學的起源。圖論為數學的一個分支，以一組節點和連結節點的邊線來定義一個圖形，可以考慮有無方向性。在描述真實世界的系統時，將元素間相互作用的抽象概念具體化，是目前複雜網路分析領域最主要的工具。圖論分析(graph theoretical analysis, GAT)應用於研究大腦網路的計算模型，可以定量描述大腦組織的連接性，由計算出的各項拓樸參數來評估大腦的局部分工能力和全局整合能力，在神經解剖學與神經發育等領域中，提供大腦的結構和功能連結的定量資訊[16, 17]。

圖形拓樸結構有多種描述測量的方式，而常用的定量描述如下[18]：

(1) Node degree

網絡中節點連接周圍其他節點的數目。

(2) Degree distribution

大腦中全部 node degree 分布情況。

(3) Clustering coefficient (C)

節點與其周圍節點形成的區域中連接的數目，反映大腦的局部分工能力。

(4) Normalized clustering coefficient (γ)

定義為 $\gamma = C / C_{\text{random}}$ ，且 $\gamma \gg 1$ ，提供網絡局部的連接效率資訊。

(5) Local efficiency

由 C 與 γ 決定，衡量一個網絡在局部的資訊傳遞的能力。

(6) Characteristic path length (L)

節點到另一節點所通過的最短連接數目，反映大腦的全局整合能力。

(7) Normalized characteristic path length (λ)

定義為 $\lambda = L / L_{\text{random}}$ ，且 $\lambda \approx 1$ ，提供網絡整體的連接效率資訊。

(8) Global efficiency

由 L 與 λ 決定，衡量一個網絡在全局的資訊傳遞的能力。

(9) Small worldness index (σ)

定義為 $\sigma = [C / C_{\text{random}}] / [L / L_{\text{random}}]$ ，反映大腦小世界屬性。

第二章、材料與方法

(一)材料

1、實驗受測者

本研究將以檳榔嚼食者為主要研究對象，受測者一共有 47 人，其中包含檳榔嚼食者 16 位(age 22–62 years, mean = 37.13 years, SD = 10.44 years)、有菸酒成癮者 15 位(age 23–41 years, mean = 30.07 years, SD = 4.88 years)與正常人 17 位(age 24–37 years, mean = 31.59 years, SD = 3.61years)。所有的受測者皆為台灣男性，而實驗組設定為有嚼食檳榔習慣長達四年以上的檳榔嚼食者，他們並無任何神經系統的疾病，也不曾經歷嚴重的頭部創傷。根據臺灣的社會文化，檳榔嚼食者常伴隨菸酒習慣，難以尋得單純只有檳榔嚼食習慣的受測者，因此本研究中的檳榔嚼食者是有伴隨菸酒習慣的。

2、造影儀器與分析軟體

(1) 3.0T MRI with a 20-channel head coil

(Skyra, Siemens, Germany)

(2) FMRIB software library

(FMRIB, Oxford, UK)

(3) Statistical Parametric Mapping 8

(SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)

(4) DSI Studio

(National Taiwan University, Taipei, Taiwan)

(5) Graph Analysis Toolbox

(GAT, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA)

(6) Network-Based Statistic toolbox

(NBS, Melbourne Neuropsychiatry Centre, the University of Melbourne and Melbourne Health, Australia)

3、量表來源

(1) 停止信號反應時間(stop-signal reaction time, SSRT)

(2) D 分數(D-score)

(以上量表由中山醫學大學心理學系提供。)

(二)研究方法

1、MRI 影像擷取(MRI data acquisition)

本實驗使用 3.0T 的 MRI 與 20 頻道的頭部線圈擷取影像，參數如下：TR / TE = 4800 / 97 ms；FOV = 250 × 250 mm²；matrix = 128 × 128；slices = 35；in-plane resolution = 2 × 2 mm²；slice thickness = 4 mm；signal average = 1；3 種 b-values (b = 1000, 1500, 2000 s/mm²)，各 64 個擴散加權梯度方向，共 192 張影像、12 張 null 無擴散權重影像(b = 0 s/mm²)；掃描時間約為 16.5 分鐘。

2、影像前處理(Image preprocessing)

原始的擴散加權影像，先經由 FSL 進行渦電流校正(eddy current correction)，再使用 SPM8 將每個人的未開擴散梯度磁場影像(null images)對上 MNI (Montreal Neurological Institute) 的 T2 權重(T2W)標準腦模板，以所得到的參數對每一張影像做標準化(normalization)的動作。

3、DTI 與 GQI 重建(DTI and GQI reconstruction)

使用 DSI Studio 計算 DTI 的指標(FA, MD, AD, RD)以及 GQI 的指標(NQA, GFA)。此外，再分別做 DTI 與 GQI 的全腦神經纖維追蹤(fiber tracking)，為後續圖論分析所使用，設定參數如下：threshold = 0.15；max angle = 70°；step size = 1 mm；length constraint = 0-800 mm；seeds = 1000000。

4、基於體素之分析(voxel-based statistical analysis, VBA)

利用 SPM8 的雙樣本平均數差異 t 檢定(two sample t-test)，將三組人的 DTI 與 GQI 擴散參數指標進行群組分析，找出大腦白質神經纖維的差異。

5、基於體素與量表的相關性分析(correlation analysis)

利用 SPM8 將所有受測者的 DTI 與 GQI 擴散參數指標以及 SSRT 和 D-score 兩種量表進行複迴歸分析，可以分別計算出抑制控制和內隱態度與大腦白質神經纖維的相關性。

6、圖論分析(graph theoretical analysis, GAT)

將 DSI Studio 所產生的全腦神經纖維追蹤(fiber number × NQA / mean fiber length)以 AAL (anatomical automatic labeling)模板分成 90 個區域，產生連結矩陣(connective matrix)後進行 GTA 分析，設定網路密度閾值為 0.15 至 0.25，間距為 0.01，計算各個拓撲參數曲線下面積並進行組別之間的雙樣本平均數差異 t 檢定。

第三章、結果與討論

(一)基於體素之分析

在 DTI 的 VBA 中，並無發現顯著的結果，而在 GQI 的部分，相較於菸酒成癮者與正常人，檳榔嚼食者在右側 ACC、右側 STG、雙側枕上回(superior occipital gyrus)、左側枕中回(middle occipital gyrus)、中腦、雙側上與下頂葉(superior and inferior parietal lobule)、雙側中央後回(postcentral gyrus)、中央前回(precentral gyrus)和角回(angular gyrus)有增加的 NQA 和 GFA；在右側內側眼窩前額皮質(orbitofrontal cortex, OFC)有較低的 NQA 和 GFA (Fig. 1) (Fig. 2)。而相較於正常人，菸酒成癮者在雙側額上回(superior frontal gyrus, SFG)、雙側腦島(insula)和殼核(putamen)有增加的 NQA 和 GFA (Fig. 3)。以上的結果皆有達到統計上的顯著性(p-value < 0.05)。

較高的 NQA 和 GFA，代表髓鞘化的程度愈高、神經纖維的密度愈高、細胞膜的通透性較低或者較小的細胞外空間，即白質神經纖維結構的完整度較高；而較低的 NQA 和 GFA 則代表髓鞘化的程度愈低、神經纖維的密度愈低、細胞膜的通透性較高或者較大的細胞外空間，即白質神經纖維結構的完整度較低。除了相較正常人，檳榔嚼食者在右側 ACC、右側 STG、雙側枕上回、左側枕中回、中腦、雙側上與下頂葉、雙側中央後回、中央前回和角回有增加的 NQA 和 GFA、在右側內側眼窩前額皮質有較低的 NQA 和 GFA，與菸酒成癮者的比較可以排除其他成癮的因素，但是仍然得到類似的結果，因此可以推測這些大腦白質神經纖維結構的改變可能與嚼食檳榔所造成的影響有關。在過去與成癮有關的研究中已提過上述的數個腦區，不過目前直接提及檳榔的文獻較少，建議再結合其他的實驗方法彼此驗證，再做進一步的討論，才能更完整評估嚼食過多的檳榔是否會造成大腦白質神經纖維結構的改變。

根據過去其他提及菸草、酒精與古柯鹼的文獻，已經發現許多腦區與成癮相關，其中包括腦島(insula)和殼核(putamen)等腦區[1]。而本實驗中，相較於正常人，菸酒成癮者在雙側額上回、雙側腦島和殼核有增加的 NQA 和 GFA，與過去他人的研究結果一致，擁有相當良好的再現性，因此可以更加確信本研究所採用之 GQI 技術的可信度。

然而在 DTI 的部分，推測可能是該項技術的一些物理限制，像是空間解析度不足所導致的部分體積效應，或是對於灰質與白質的交界、極大彎曲角度與交錯的神經纖維束的辨識能力較差，而使實驗結果沒有達到統計上的顯著性。而 GQI 技術能克服上述的困難，因此比起 DTI 更能完整評估大腦的白質神經纖維結構。

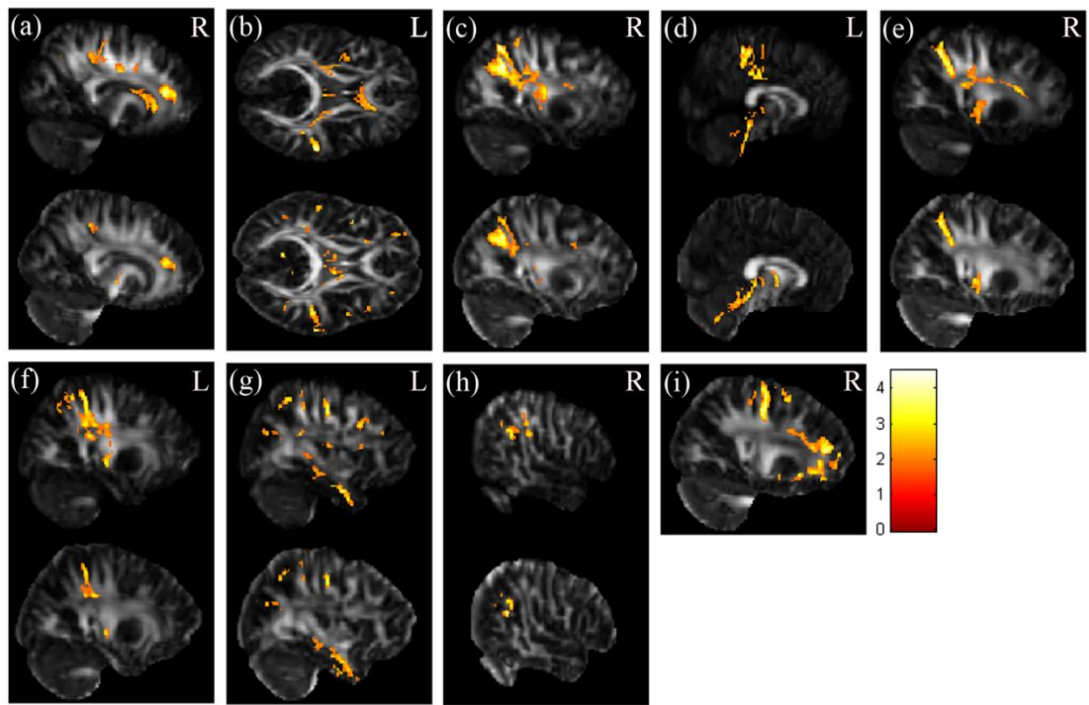


Figure 1. 在 GQI 的 VBA 中，相較於菸酒成癮者，檳榔嚼食者在右側前扣帶回皮質(a)、右側顳上回(b)、雙側枕上回和左側枕中回(c)、中腦(d)、雙側上與下頂葉(e)、雙側中央後回(f)、中央前回(g)和角回(h)有增加的 NQA(上側)和 GFA(下側)；在右側內側眼窩前額皮質(i)有較低的 NQA 和 GFA (p-value < 0.05)。

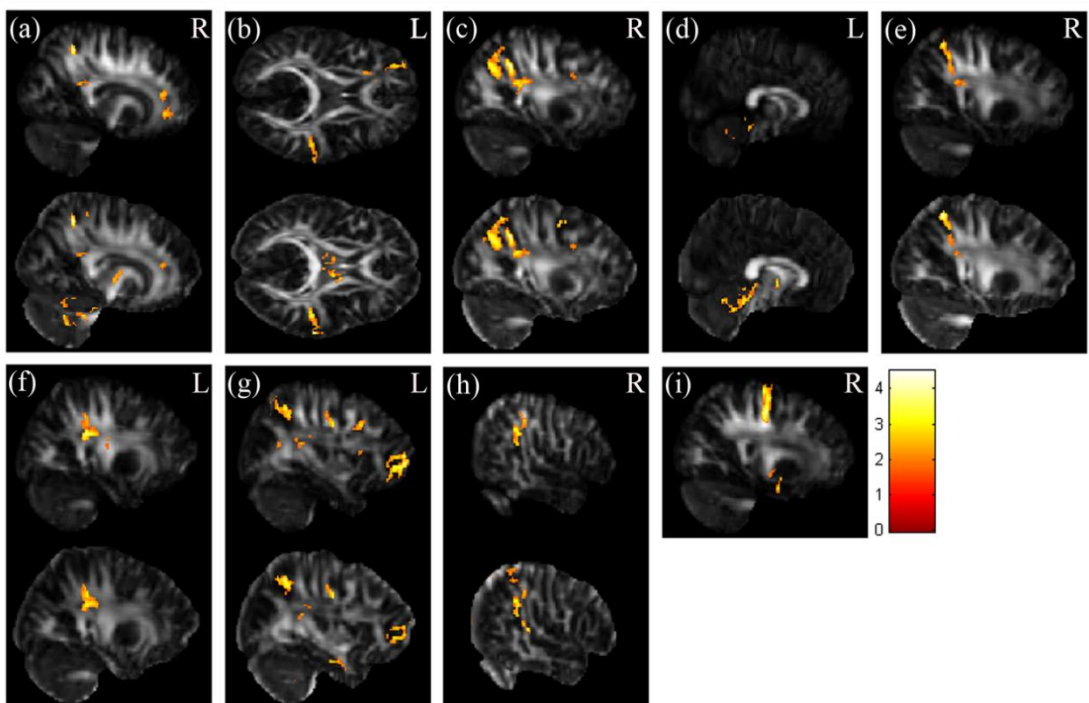


Figure 2. 在 GQI 的 VBA 中，相較於正常人，檳榔嚼食者在右側前扣帶回皮質(a)、右側顳上回(b)、雙側枕上回和左側枕中回(c)、中腦(d)、雙側上與下頂葉(e)、雙側中央後回(f)、中央前回(g)和角回(h)有增加的 NQA(上側)和 GFA(下側)；在右側內側眼窩前額皮質(i)有較低的 NQA 和 GFA (p-value < 0.05)。

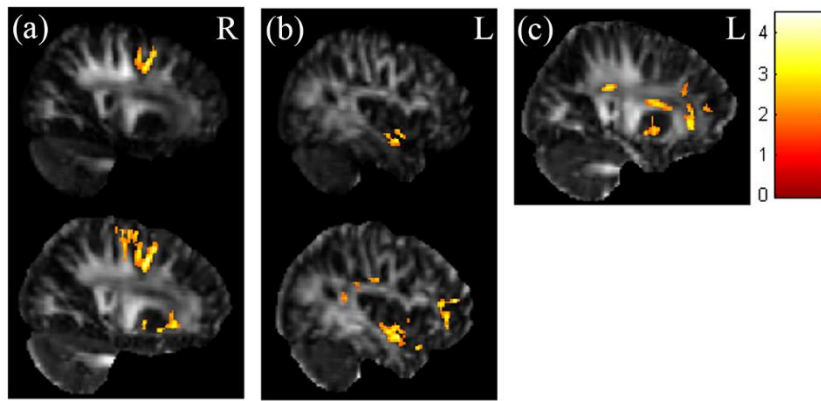


Figure 3. 在 GQI 的 VBA 中，相較於正常人，菸酒成癮者在雙側額上回(a)、雙側腦島(b)和殼核(c)有增加的 NQA(上側)和 GFA(下側) (p -value < 0.05)。

(二)量表的相關性分析

在擴散參數指標與 SSRT 的相關性分析中，只有發現在中央後回、左側額上回(superior frontal gyrus)、右側 STG 和右側頂葉的 NQA 和 GFA 和 SSRT 之間的負相關性達到統計上的顯著性($p < 0.05$) (Fig. 4)，而 DTI 的部分並沒有達到統計上的顯著性。而在擴散參數指標與 D-score 的相關性分析中，DTI 與 GQI 皆沒有達到統計上的顯著性。

SSRT 為評估受測者抑制控制能力的行為反應參數，其值愈大代表抑制控制愈差；而 NQA 和 GFA 愈低，代表脫髓鞘化的程度愈高、或者神經纖維的密度愈低。根據 SSRT 與 NQA 和 GFA 呈負相關的關係，可推測上述提及的白質神經結構可能具有一些神經變性現象，並導致抑制控制能力的惡化。至於 D-score 的意義為因為檳榔而感到愉悅的內隱態度，分數愈高代表愈喜歡檳榔，然而在這部分與 DTI 和 GQI 的擴散參數指標並沒有達到統計上的顯著性，可能與大腦白質神經纖維結構的改變沒有直接的關係，需要由其他的實驗方法來進一步確認。

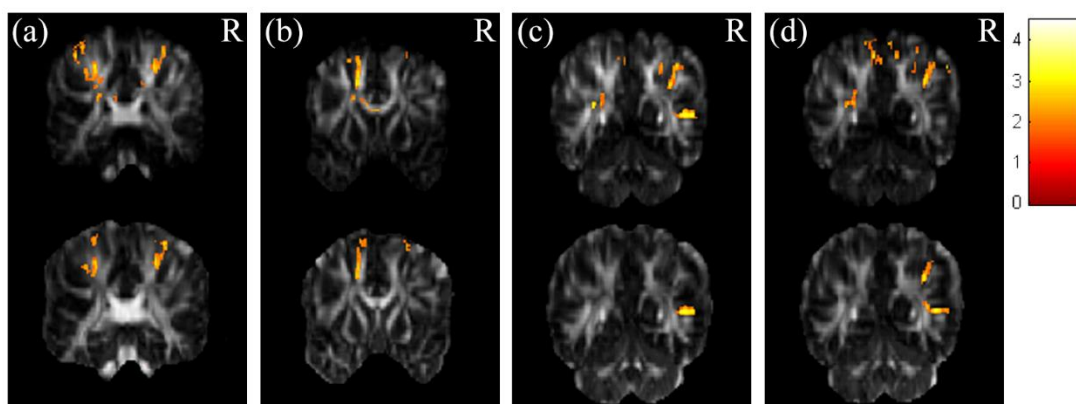


Figure 4. 在量表的相關性分析中，只有發現在中央後回、左側額上回、右側額上回和右側頂葉的 NQA(上側)和 GFA(下側)和 SSRT 之間的負相關具有統計上的顯著性($p < 0.05$)。

(三)圖論分析

在 GQI 的 GAT 中，相較於正常人，檳榔嚼食者在網路密度閾值為 0.15 至 0.25 之間時，有較高的 characteristic path length、較低的 global efficiency 與較高的 modularity($p < 0.05$) (Fig. 5)，而在 small-worldness 或者其他的拓樸參數並沒有達到統計上的顯著性。值得一提的是，在菸酒成癮者與檳榔嚼食者的比較雖然沒有達到統計上的顯著性，但表現出與先前所述之結果有相當類似的趨勢。至於在 GQI 的 NBS 中，相較於正常人，檳榔嚼食者有更多的連接子網路，尤其是在 ACC (Fig. 6)。

characteristic path length 被定義為所有節點對之間的平均最短路徑長度，而 global efficiency 被定義為網路中的最短路徑長度的倒數平均值。modularity 被定義為彼此之間的連接強度大於網路其餘部分節點的集合。增加的 characteristic path length 和降低的 global efficiency 代表大腦網路的全局整合能力下降；增加的 modularity 代表大腦網路的局部分工能力上升。而正常人的大腦網路結構為局部分工能力與的全局整合能力之間的平衡，稱之為 small-worldness [19, 20]。

本研究指出，檳榔嚼食者有全局整合能力下降與局部分工能力上升的趨勢，代表著其大腦網路結構的轉變偏向規律性(regularity)，並導致對於訊息傳遞的有效性減弱。而 NBS 分析有助於檢測對於特定大腦區域的異常連接，實驗結果表示檳榔嚼食者在 ACC 的腦區，比起正常人有更多的連接子網路，可能為抑制控制的促進，類似於先前所述在右側 ACC 中擴散非等向性增加的現象。

(四)研究限制

1、實驗的樣本數

本研究的樣本數相對較小，可能影響結果的顯著性，未來應該需要更大的樣本量的檳榔嚼食者。

2、橫斷面研究

橫斷面研究(cross-sectional study)的實驗設計受到觀察時間效應的限制，無法觀測檳榔嚼食者在不同的進程或嚴重程度。

3、檳榔嚼食者的選擇

本實驗的檳榔嚼食者有伴隨菸酒習慣，雖然有多列入一組菸酒成癮者來做比較，但是若是能尋得單純有嚼食檳榔卻沒有菸酒習慣的受測者，相信勢必能提供更直接且更有價值的研究成果。

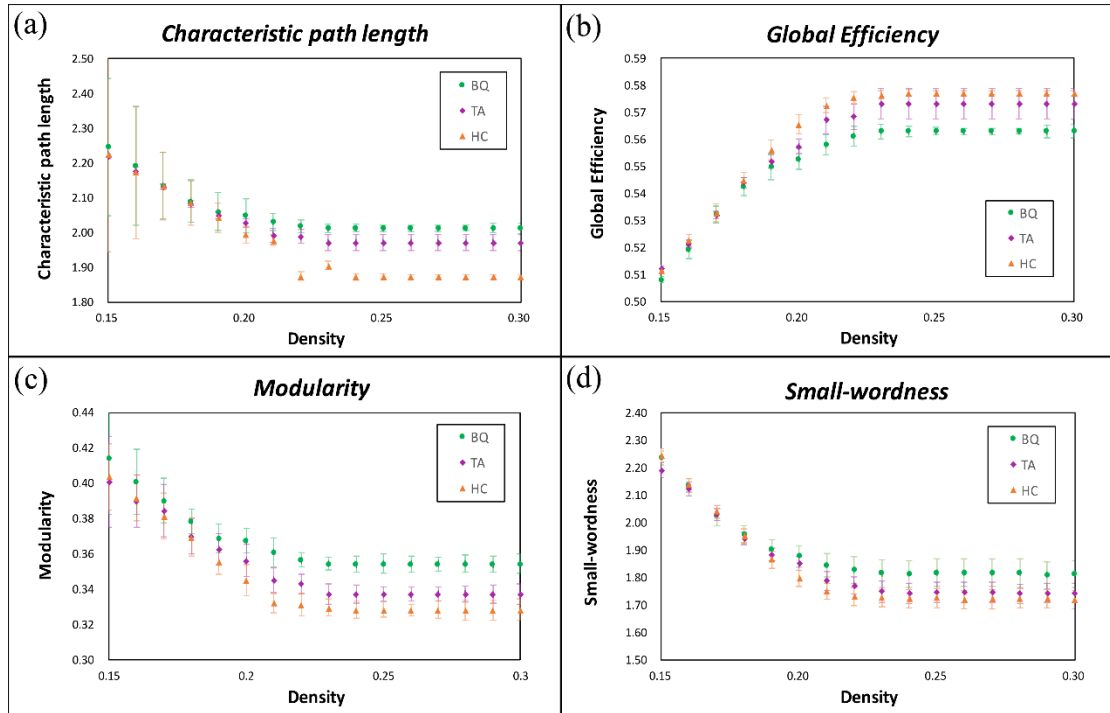


Figure 5. 在 GQI 的 GAT 中，相較於正常人，檳榔嚼食者在網路密度閾值為 0.15 至 0.25 之間時，有較高的 characteristic path length(a)、較低的 global efficiency(b)與較高的 modularity(c) ($p < 0.05$)，而在 small-worldness(d)或其他的拓模參數並沒有顯著的結果。

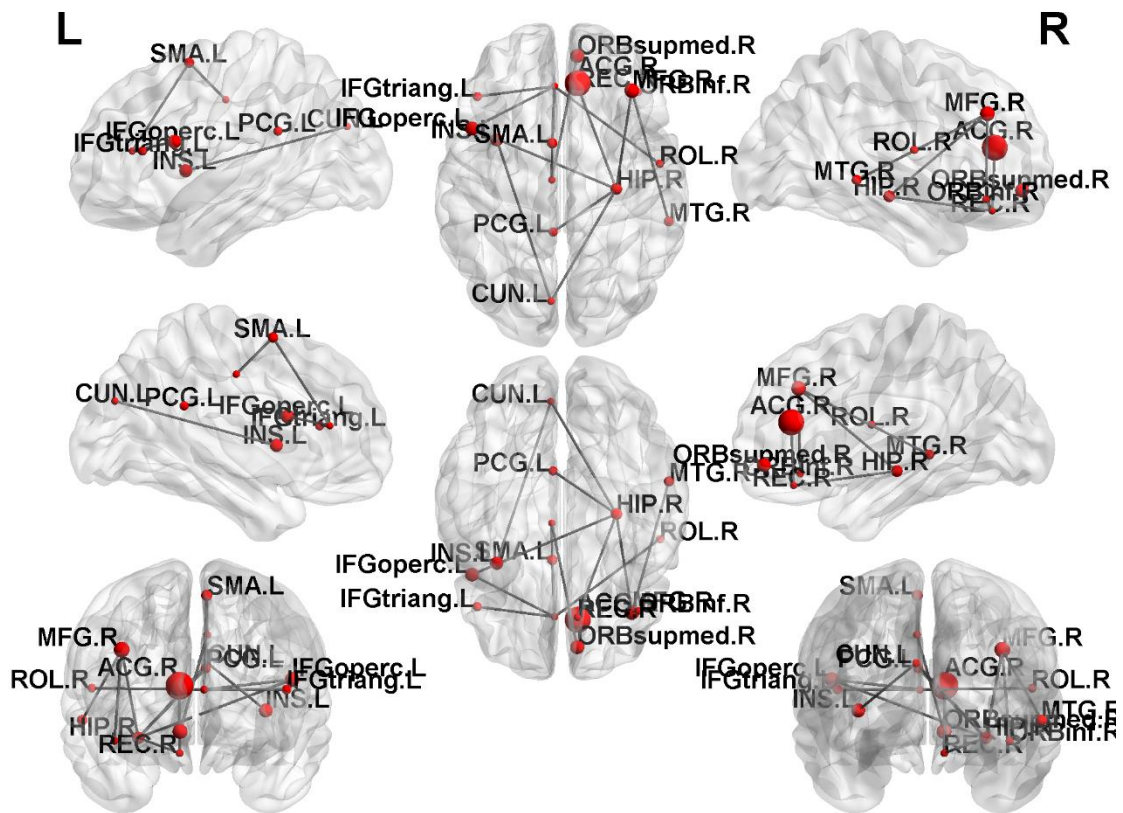


Figure 6. 在 GQI 的 NBS 中，相較於正常人，檳榔嚼食者有更多的連接子網絡，尤其是在前扣帶回皮質。

第四章、結論

本研究使用 GQI 的技術，並以菸酒成癮者與正常人為對照組，評估檳榔嚼食者大腦白質神經纖維結構與連結體的變化，以及與抑制控制之關聯。在 VBA 中，相較於菸酒成癮者與正常人，檳榔嚼食者額葉的擴散非等向性降低，而數個腦區的擴散非等向性增加。而相關性的分析指出，抑制控制的能力降低與數個腦區的非等向性降低有關。此外，在 GTA 中可發現嚼食檳榔會造成局部分工和全局整合之間最佳平衡的擾動。這項研究「可視化」檳榔嚼食者的大腦結構和連結，促進對其基本病理與生理學的理解，而 GQI 圖像可提供研究人員和臨床醫師十分重要的線索，相信本研究在未來的檳榔戒斷治療發展方面，將會有無可限量的應用價值。

參考文獻

- [1] Agnes J. Jasinska, Elliot A. Stein, Jochen Kaiser, Marcus J. Naumer, Yavor Yalachkov (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 1-16.
- [2] Chen F., Zhong Y., Zhang Z., Xu Q., Liu T., Pan M. et al (2015). Gray matter abnormalities associated with betel quid dependence: a voxel-based morphometry study. *Am J Transl Res*, 7, 364-374.
- [3] Liu T., Li J., Zhao Z., Zhong Y., Zhang Z., Xu Q. et al (2016). Betel quid dependence is associated with functional connectivity changes of the anterior cingulate cortex: a resting-state fMRI study. *J Transl Med*, 14, 1.
- [4] Liu T., Li J.-J., Zhao Z.-Y., Yang G.-S., Pan M.-J., Li C.-Q. et al (2016). Altered spontaneous brain activity in betel quid dependence: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Medicine*, 95.
- [5] Huang X., Liu Z., Mwansisya T. E., Pu W., Zhou L., Liu C. et al (2016). Betel quid chewing alters functional connectivity in frontal and default networks: A resting-state fMRI study. *J Magn Reson Imaging*.
- [6] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.*, 66(1), 259-267.
- [7] Basser PJ (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*, 7-8, 333-344.
- [8] Shimoji K, Tokumaru AM. (2015). White matter fiber tractography and quantitative analysis of diffusion tensor imaging. *Brain Nerve*, 67(4), 475-485.
- [9] Yeh, F.C. (2010). Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 29(9), 1626-1635.
- [10] Yeh, F.C. (2013). Sparse solution of fiber orientation distribution function by diffusion decomposition. *PLOS ONE*, 8, e75747.
- [11] Gray, J. A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. A model of personality.
- [12] Logan, G. D., Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295-327.
- [13] Greenwald, A. G., Banaji, M. R. (1995). Implicit social cognition: Attitudes, self-esteem, and stereotypes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 102(1), 4-27.

- [14] Greenwald, A. G., McGhee, D. E., Schwartz, J. L. K. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: The implicit association test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(6), 1464-1480.
- [15] Greenwald, A. G., Banaji, M. R., Nosek, B. A. (2003). Understanding and using the implicit association test: I. An improved scoring algorithm. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(2), 197-216.
- [16] Ed Bullmore, Olaf Sporns (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
- [17] M.D Humphries, K Gurney, T.J Prescott (2006). The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci*, 273(1585), 503-511.
- [18] Martijn P. van den Heuvel, Cornelis J. Stam, René S. Kahn, Hilleke E. Hulshoff Pol (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience*, 29(23), 7619-7624.
- [19] Bullmore E., Sporns O (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
- [20] Hosseini S. M., Hoefft F., Kesler S. R(2012). GAT: a graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group differences in large-scale structural and functional brain networks. *PLoS One*, 7, e40709.