

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

檳榔嚼食者之腦造影：線索誘發渴求與大腦結構異常(第2年)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：MOST 103-2420-H-040-001-MY2

執行期間：104年01月01日至105年07月31日

執行單位：中山醫學大學心理學系(所)(臨床組)

計畫主持人：何明洲

共同主持人：翁駿程

中華民國 105 年 10 月 03 日

中文摘要：本研究要求三組參與者(高依賴組、菸酒控制組及健康控制組)完成實驗一—利用在視覺線索刺激下的任務態 (task-based) 功能性磁共振造影來探討檳榔高渴求狀態下經由視覺線索誘發活化的腦區和實驗二—利用兩個認知作業(停止信號作業和單一類別內隱連結測驗)與腦造影(靜息態功能性磁共振影像和擴散張量磁共振造影)來探討高檳榔依賴者的抑制控制功能和內隱態度。研究結果發現，檳榔高渴求者比一般控制組經由線索刺激還要活化的腦區包括：(1) 有關視覺訊息處理的枕葉的梭狀迴、舌迴和(2) 同樣負責視覺訊號處理，位於顳葉的顳中迴、顳下迴、(3) 位於頂葉次級感覺皮質，負責體感覺訊號整合的右側島蓋、(4) 位於額葉，負責包含情緒、酬賞有關決策的眼眶額葉皮質、直迴，這些腦區的活化反應較低渴求或無渴求的參與者高。在停止信號作業中，三組間的動作抑制控制功能之主要效果未達顯著，但高檳榔依賴組與健康組的遺漏率有顯著差異，也許與持續性注意力有關。在單一類別內隱連結測驗中，三組間對檳榔的內隱態度之主要效果未達顯著。在動作抑制控制功能與大腦神經一致性和大腦活化程度之相關中，分別發現與左枕中回、中央溝前側腦回和左顳上回有相關，和與右楔前葉、楔葉、右尾狀核、右顳中回、右顳上回和左中央溝前側腦回有相關；動作抑制控制功能指標與白質纖維連結程度之相關中，與腦島、大腦腳、皮脊髓徑、左頂上回、左頂下回、枕中回、左中央溝後側腦回和額上回有相關。在對檳榔的內隱態度與大腦神經一致性之相關中，只與左楔前葉和左視丘有正相關；對檳榔的內隱態度與大腦活化程度之相關中，未發現有相關性；對檳榔的內隱態度與大腦白質纖維連結程度之相關中，與腦島和右角回有正相關，與左楔前葉有負相關。

中文關鍵詞：檳榔，依賴性，渴求，線索-反應典範，抑制控制能力，內隱態度

英文摘要：In this study, we asked three groups of participants (high dependence, cigarette/alcohol user, and healthy control) were asked to complete task-based functional MRI to evaluate craving induced by the betel quid, two cognitive tasks (Stop signal task and Single category implicit association test) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) that assess motor inhibitory control and implicit attitude toward betel. The results found that, the cue-elicited activation brain area include: (1) visual information related fusiform gyrus, lingual gyrus, and (2) middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, (3) Secondary sensory cortex related operculum, (4) the emotions, reward, decision-making related orbital frontal cortex. The brain activation were higher than low craving participants. The main effect of stop signal reaction time (SSRT) and D score were both not significant difference between three groups, but omission rate was significant difference between high dependence and healthy group. In Resting state MRI, SSRT was significantly correlated with left middle occipital gyrus, precentral gyrus, left superior temporal gyrus, right precuneus, cuneus and right caudate nucleus; D score

was significantly correlated with left precuneus and left thalamus. In diffusion MRI, SSRT was significantly correlated with insula, cerebral peduncle, corticospinal tract, left superior parietal gyrus, left inferior parietal gyrus, left middle occipital gyrus, left postcentral gyrus, and superior frontal gyrus; D score was significantly correlated with insula, right angular gyrus, and left precuneus. This research provides some information toward increasing understanding of betel quid user.

英文關鍵詞：betel quid, craving, cue-reactivity paradigm, inhibitory control, implicit attitude, fMRI

科技部補助專題研究計畫成果報告

(期中進度報告/期末報告)

檳榔嚼食者之腦造影：線索誘發渴求與大腦

結構異常

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：MOST 103-2420-H-040-001-MY2

執行期間：103. 1. 1-105. 7. 31

執行機構及系所：中山醫學大學心理系

計畫主持人：何明洲

共同主持人：翁駿程

計畫參與人員：黃國洲、唐愉君

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 0 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

出國參訪及考察心得報告

中 華 民 國 年 月 日

摘要

本研究要求三組參與者(高依賴組、菸酒控制組及健康控制組)完成實驗一—利用在視覺線索刺激下的任務態 (task-based) 功能性磁振造影來探討檳榔高渴求狀態下經由視覺線索誘發活化的腦區和實驗二—利用兩個認知作業(停止信號作業和單一類別內隱連結測驗)與腦造影(靜息態功能性磁振影像和擴散張量磁振造影)來探討高檳榔依賴者的抑制控制功能和內隱態度。研究結果發現，檳榔高渴求者比一般控制組經由線索刺激還要活化的腦區包括：(1) 有關視覺訊息處理的枕葉的梭狀迴、舌迴和(2) 同樣負責視覺訊號處理，位於顳葉的顳中迴、顳下迴、(3) 位於頂葉次級感覺皮質，負責體感覺訊號整合的右側島蓋、(4) 位於額葉，負責包含情緒、酬賞有關決策的眼眶額葉皮質、直迴，這些腦區的活化反應較低渴求或無渴求的參與者高。在停止信號作業中，三組間的動作抑制控制功能之主要效果未達顯著，但高檳榔依賴組與健康組的遺漏率有顯著差異，也許與持續性注意力有關。在單一類別內隱連結測驗中，三組間對檳榔的內隱態度之主要效果未達顯著。在動作抑制控制功能與大腦神經一致性和大腦活化程度之相關中，分別發現與左枕中回、中央溝前側腦回和左顳上回有相關，和與右楔前葉、楔葉、右尾狀核、右顳中回、右顳上回和左中央溝前側腦回有相關；動作抑制控制功能指標與白質纖維連結程度之相關中，與腦島、大腦腳、皮脊髓徑、左頂上回、左頂下回、枕中回、左中央溝後側腦回和額上回有相關。在對檳榔的內隱態度與大腦神經一致性之相關中，只與左楔前葉和左視丘有正相關；對檳榔的內隱態度與大腦活化程度之相關中，未發現有相關性；對檳榔的內隱態度與大腦白質纖維連結程度之相關中，與腦島和右角回有正相關，與左楔前葉有負相關。

關鍵字：檳榔，依賴性，渴求，線索-反應典範，抑制控制能力，內隱態度

Abstract

In this study, we asked three groups of participants (high dependence, cigarette/alcohol user, and healthy control) were asked to complete task-based functional MRI to evaluate craving induced by the betel quid, two cognitive tasks (Stop signal task and Single category implicit association test) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) that assess motor inhibitory control and implicit attitude toward betel,. The results found that, the cue-elicited activation brain area include: (1) visual information related fusiform gyrus, lingul gyrus, and (2) middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, (3) Secondary sensory cortex related operculum, (4) the emotions, reward, decision-making related orbital frontal cortex. The brain activation were higher than low craving participants. The main effect of stop signal reaction time (SSRT) and D score were both not significant difference between three groups, but omission rate was significant difference between high dependence and healthy group. In Resting state MRI, SSRT was significantly correlated with left middle occipital gyrus, precentral gyrus, left superior temporal gyrus, right precuneus, cuneus and right caudate nucleus; D score was significantly correlated with left precuneus and left thalamus. In diffusion MRI, SSRT was significantly correlated with insula, cerebral peduncle, corticospinal tract, left superior parietal gyrus, left inferior parietal gyrus, left middle occipital gyrus, left postcentral gyrus, and superior frontal gyrus; D score was significantly correlated with insula, right angular gyrus, and left precuneus. This research provides some information toward increasing understanding of betel quid user.

Key word: betel quid, craving, cue-reactivity paradigm, inhibitory control, implicit attitude, fMRI

目錄

摘要.....	I
Abstract.....	III
圖次.....	V
表次.....	VII
研究目的.....	1
文獻探討.....	1
第一節 檳榔在生理上的影響.....	1
第二節 利用線索-反應典範評估渴求.....	2
第三節 抑制控制與物質依賴的關聯.....	4
第四節 內隱態度與物質依賴的關聯.....	6
研究方法.....	7
第一節 參與者招募.....	7
第二節 實驗流程.....	8
第三節 實驗儀器.....	8
第四節 量表問卷.....	8
第五節 研究工具.....	9
結果與討論.....	14
第一節 參與者特徵.....	14
第二節 實驗一結果.....	14
壹、 物質渴求程度分析.....	14
貳、 線索 - 反應作業的功能性磁振影像.....	15
參、 檳榔高渴求者的活化腦區.....	17
肆、 各組間腦區的活化比較.....	19
第三節 實驗二結果.....	24
壹、 停止信號作業：停止信號反應時間(SSRT).....	24
貳、 停止信號作業：遺漏率、錯誤率、和 Go 嘗試反應時間.....	24
參、 單一類別內隱連結測驗.....	25
肆、 SSRT 和 D 分數與大腦功能性活化程度之相關性.....	25
伍、 SSRT 和 D 分數與大腦白質神經纖維連結程度之相關.....	27
第四節 實驗一綜合討論.....	29
第五節 實驗二綜合討論.....	32
壹、 檳榔依賴者的抑制控制能力與內隱態度.....	32
貳、 抑制控制能力與相關腦區之相關性.....	33
參、 內隱態度與相關腦區之相關性.....	34
第六節 參考文獻.....	35

圖次

圖 1、線索 - 反應作業 (cue-reactive task) 實驗設計及刺激材料呈現方式	10
圖 2、停止訊號作業操作內容	12
圖 3、SC-IAT 實驗畫面	14
圖 4、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與食物 相關圖片進行 t 檢定結果	15
圖 5、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與視覺 控制圖片進行 t 檢定結果	15
圖 6、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與區域 中央十字線圖片進行 t 檢定結果	16
圖 7、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：食物相關圖片與視覺 控制圖片進行 t 檢定結果	16
圖 8、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：食物相關圖片與中央 十字線圖片進行 t 檢定結果	16
圖 9、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：視覺控制圖片與中央 十字線圖片進行 t 檢定結果	17
圖 10、BQA_H 組的腦部結構圖，檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的活化腦區。	17
圖 11、BQA_H 組的腦部切片圖，檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的活化腦區	18
圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額 葉皮質	18
圖 13、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：右側額 葉下迴	18
圖 14、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：額葉上 迴及額葉中迴	19
圖 15、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：運動皮 質	19
圖 16、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：楔前葉	19
圖 17、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：顳葉中 迴	19
圖 18、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：下邊緣 迴	19
圖 19、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：視覺皮 質區域	19
圖 20、檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的比較方式 BQA_H 組活化反應大	

於 H_C 組的活化腦區的結構圖	20
圖 21、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比較方式，BQA_H 組活化反應大於 H_C 組的活化腦區切片圖	21
圖 22、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：枕葉梭狀迴	21
圖 23、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：舌迴	21
圖 24、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：顳中迴	21
圖 25、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：顳下迴	21
圖 26、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：島蓋	21
圖 27、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：眼眶額葉皮質	22
圖 28、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：直迴	22
圖 29、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比較方式 BQA_H 組活化反應大於 BQA_L 組的活化腦區：枕葉的上、中、下迴 (superior / middle / inferior / gyrus)、角迴 (angular gyrus)、海馬旁迴 (parahippocampus gyrus)、右側島蓋 (operculum)、眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus).....	23
圖 30、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比較方式 BQA_H 組活化反應大於 BQA_L 組的活化腦區切片圖.....	23
圖 31、BQA_H 組顯著高於 BQA_L 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：海馬旁迴	24
圖 32、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mReHo)之相關	26
圖 33、認知作業指標(SSRT)與大腦功能性活化程度(mfALFF)之相關.....	27
圖 34、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦白質神經纖維連結程度之相關。	29

表次

表 1、SC-IAT 愉快和不愉快的雙字詞與圖片之平均數和平均數的標準誤(括弧內)	13
表 2、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的活化腦區.....	20
表 3、BQA_H 組顯著高於 BQA_L 組的活化腦區	22
表 4、三組參與者在停止信號作業中各表現指標的平均數和平均數的標準誤(括弧內)。	24
表 5、三組參與者的 SC-IAT 分數(D 分數)平均數和平均數的標準誤(括弧內)。	25
表 6、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mReHo)之相關性	26
表 7、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mfALFF)之相關性	27
表 8、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦白質神經纖維連結程度(Fractional Anisotropy, FA)之相關性.....	28
表 9、檳榔相關圖片 - 食物相關圖片比較結果活化達顯著差異的腦區	30

研究目的

在兩個實驗中，主要探討：檳榔嚼食者的線索誘發的渴求和可能變異的大腦。在實驗一，會使用線索 - 反應作業典範(The cur-reactivity paradigm)以及任務態(task-based)的功能性磁振造影，檢驗高檳榔依賴者的渴求相關腦區；在實驗二，將利用靜息態功能性磁振影像(resting-state fMRI)和擴散張量磁振造影(diffusion MRI, dMRI)來評估高檳榔依賴者的大腦結構，同時利用兩個認知作業(停止信號作業和單一類別內隱連結測驗)來探討高檳榔依賴者的抑制控制功能和內隱態度，預期認知作業的表現與由靜息態功能性和擴張散量磁振造影得出的結果有相關性。

文獻探討

第一節 檳榔在生理上的影響

全球的檳榔使用人口約有達到六億人之多 (Boucher & Mannan, 2002; Gupta & Ray, 2004; Gupta & Warnakulasuriya, 2002; IARC, 2012; IARC, 2004)，檳榔造成許多健康問題，最常見的例如口腔癌 (Gupta & Ray, 2004; Gupta & Warnakulasuriya, 2002; Paulino, Novotny, Miller, & Murphy, 2011)。在亞洲地區國家，檳榔塊的組成大致包含檳榔子 (areca nut)、荖葉 (betel leaf of piper linn)、荖花 (unripe fruit of piper linn) 及熟石灰 (slaked lime) 等共同嚼食 (Jeng, Chang, & Hahn, 2001)，人們會藉由嚼食檳榔子所做成的檳榔塊，可以得到提神或是溫暖身體的功效。檳榔當中的化學成份含有許多植物鹼，其中最重要的是檳榔鹼 (arecoline)，一種副交感神經興奮劑，在一般劑量具有促進唾液的分泌及發汗的作用，高劑量則會影響肌肉收縮及降低中樞神經刺激性 (Chu, 2001, 2002; Franke et al., 2015; Winstock, 2002)。

檳榔可產生依賴性(Benegal, Rajkumar, & Muralidharan, 2008; C. H. Lee, Chiang, Ko, Hua, Tsai, Warnakulasuriya, Ibrahim, Zain, Ling, & Huang, 2014; Winstock, Trivedy, Warnakulasuriya, & Peters, 2000)，可能影響大腦血流量變化和認知功能，例如：前額葉血氧量下降，而主要運動皮質、顳葉(左顳中回、右顳下回和顳上回)和枕葉(右枕下回)的血氧量上升(T. Liu, Li, Zhao, Yang, Pan, Li, Pan, & Chen, 2016a)；檳榔鹼(arecoline)有助改善阿滋海默症病人的注意力、視空間、口語能力和記憶(Clader & Wang, 2005)；相較未使用檳榔者，高檳榔依賴者在方格廣度作業表現較差，暗示長期使用檳榔會損害空間短期記憶(Chiu, Shen, Li, & Ho, 2016)等，但目前對檳榔依賴的議題仍然缺乏全面瞭解。

過去研究認為渴求(Fatseas et al., 2015; Franken, 2003)是影響依賴者繼續去使用該依賴物質的其中原因，以及認知控制系統(前額葉)和酬賞系統(杏仁核-紋狀體)

間的平衡是形成物質依賴的關鍵(Casey, Jones, & Hare, 2008; Heatherton & Wagner, 2011; Noël, Brevers, & Bechara, 2013)，當前額葉受損或杏仁核-紋狀體系統過度活躍時，自我調節功能運作失敗的機率就會上升，促使個體更容易使用物質。

第二節 利用線索-反應典範評估渴求

渴求是在依賴當中一個非常重要的要素 (Fatseas et al., 2015; Franken, 2003)，是影響依賴者繼續去使用該依賴物質的主要原因。當依賴者暴露在依賴物質相關的線索，就可能引發使用該物質的動機與行為 (Fatseas et al., 2015; Gipson et al., 2013)。當物質相關線索出現，激發了依賴者使用該物質的經驗，使大腦中與動機、注意力、記憶力相關的迴路敏感活化，產生「渴望」或「想要」使用該依賴物質，促成依賴行維持續的關鍵 (Goudriaan, De Ruiter, Van Den Brink, Oosterlaan, & Veltman, 2010)，這也是依賴者依賴行為一再復發的原因 (Welberg, 2013)。

線索 - 反應典範 (the cue-reactivity paradigm) 是一個具有生態效度 (ecological validity) 的實驗典範，它被用來廣泛運用來測量線索誘發渴求反應 (Carter & Tiffany, 1999; Wilson, Sayette, & Fiez, 2004)，包括對毒品依賴 (Wilson et al., 2004)、酒精依賴 (Groefsema, Engels, & Luijten, 2016)、食物 (Pelchat, Johnson, Chan, Valdez, & Ragland, 2004)、賭博行為 (Potenza, Steinberg, Skudlarski, & et al., 2003)、線上遊戲等 (Ko et al., 2009) 的渴求反應。此典範呈現給參與者與依賴物質相關的線索，藉以瞭解參與者在渴求的狀態下，呈現相關線索後參與者的腦區活化情形 (Drummond, 2000; Reynolds & Monti, 2013; Rose, Field, Franken, & Munafo, 2013)，例如，以自陳報告的方式表明自己想要使用該物質的程度或生理狀態等 (Norberg, Kavanagh, Olivier, & Lyras, 2016)。

利用功能性磁共振造影 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技術為依賴的相關研究提供了許多視覺化的證據，結合線索 - 反應作業典範，讓我們可以測得參與者當下對於渴求所活化的腦區。不僅如此，渴求代表的是一種強烈想去使用物質的欲望，而這種欲望的強弱也代表當下渴求的程度，若渴求程度高，則渴求相關的腦區 (例如：DLPFC、OFC、insula、amygdala...等) 越活化，反之，若渴求程度低，或是呈現相對於依賴物質的中性刺激，則這些渴求相關腦區的活化反應低 (Wilson & Sayette, 2015)，所以這也就清楚地表明了，當高渴求狀態時，呈現相關線索時相關腦區活化反應大；低渴求時，即使呈現了相關線索，相關腦區活的活化程度不高。很多報告指出物質渴求牽涉到杏仁核-紋狀體(多巴胺-依賴)系統和前額葉皮質，腦島和前扣帶皮質亦常被提出與物質渴求有關。與物質渴求相關的腦區如下詳述。

杏仁核 (amygdala) 在解剖學的位置與紋狀體相連結 (Everitt & Robbins, 2005; Robbins & Everitt, 2002; Zhang et al., 2013)，杏仁核普遍被認為與情緒有關 (Hermans et al., 2014)，當對物質產生渴求的慾望時的焦慮感因物質使用後，焦慮感緩解，因為這些負向的情緒刺激也成為尋求使用物質的趨力之一 (Johnson, 2014; Schmidt et al., 2014)，例如當菸癮者關看菸相關的圖片時，左側額葉及左側

杏仁核的活化程度較從未吸菸的一般參與者高 (Goudriaan et al., 2010)。

紋狀體被認為與習慣的養成有關，和依賴物質使用行為有高度的相關 (Everitt & Robbins, 2013; Gerdeman, Partridge, Lupica, & Lovinger, 2003; Noël et al., 2013)。位於背側紋狀體的尾核和殼核 (Putamen) 參與了「刺激 - 反應習慣學習 (S-R habits learning)」。對物質依賴者來說，刺激 (S) 與反應 (R) 之間的關係變成自動化的歷程 (Sjoerds et al., 2013; Vanderschuren & Everitt, 2005)，也就是當一開始使用依賴物質，刺激大腦的酬賞中樞而獲得愉悅的感覺，物質使用產生欣快感的這個路徑於再次使用物質後被逐漸強化，使得使用依賴物質的過程越來越少經過意識控制而變得自動化。位於腹側紋狀體的伏隔核 (nucleus accumbens, NAcc) 負責固化過去的學習經驗 (Malenka, Nestler, & Hyman, 2009)，強化學習經驗，例如使用依賴物質後獲得立即酬賞 (immediate reward)，例如愉悅、欣快感，而產生對該物質的使用驅力 (Berridge & Robinson, 2003)。依賴物質，如古柯鹼、安非他命等其它依賴物質，都可能引起伏隔核多巴胺濃度的大量增加 (Bossert, Marchant, Calu, & Shaham, 2013; Weiss, 2005)，獲得愉悅的感覺。重複使用依賴物質後藉由操作制約的學習機轉 (Wikler & Pescor, 1967)，透過紋狀體的參與，讓物質使用變成自動化的制約刺激反應，而反覆地出現物質使用行為 (Dickinson, Balleine, Watt, Gonzalez, & Boakes, 1995; Everitt & Robbins, 2013; Kasanetz et al., 2010)。

位於大腦前端的前額葉 (prefrontal cortex, PFC) 牽涉複雜的認知功能 (如情緒評估、決策、預期、執行功能等) (Yuan & Raz, 2014)。更重要地，PFC 與渴求反應有關 (Jansen et al., 2013; Ko et al., 2013; Kroczeck, Haeussinger, Fallgatter, Batra, & Ehrlis, 2015; Sinha et al., 2005; Wilson et al., 2004)。例如，呈現吸菸線索給被要求禁菸的吸菸者時，前額葉的活化程度會大於沒有被禁菸的吸菸者，這代表被要求禁菸者的前額葉控制系統活化，控制想要吸菸的衝動 (Noël et al., 2013)。

腦島 (Insula) 位於向內凹陷的大腦皮質，被包覆在外側裂 (lateral fissure) 裡面，與額葉，顳葉和頂葉的皮質層相連。腦島與自體內在感受 (interoception) 的主觀感覺有關 (Zaki, Davis, & Ochsner, 2012)。近年因腦造影技術的進步，而使腦島在依賴相關研究中被重視。它雖然沒有直接與負責酬賞機制的多巴胺投射路徑有關，研究發現腦島負責匯整欣快感、愉悅、線索引發的物質使用慾望，以及評估物質使用後正負向結果並做出決策 (Naqvi & Bechara, 2010)，例如菸癮的中風患者，因腦島損傷，導致菸癮消失 (Droutman, Read, & Bechara, 2015)。腦造影的研究發現，腦島的活化程度與渴求程度成正相關 (Engelmann et al., 2012; Naqvi & Bechara, 2009; Schacht, Anton, & Myrick, 2013)，依賴者對於酒精或是尼古丁相關的線索呈現時，腦島的活化反應就會增加，線索的刺激誘發腦島的活化。

內在感受 (interoception) 的自體感覺，如心跳、痛、癢、味覺、口渴、溫度、飢餓等生理狀態的身體狀態感官知覺會從視丘傳到腦島匯整，匯整後的訊息再傳到基底外側杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) (Stefanacci & Amaral, 2002)、伏隔核 (NAcc) (Reynolds & Zahm, 2005)、內嗅皮質 (entorhinal cortex) 以及海馬構造 (hippocampal formation) (Augustine, 1996)、前扣帶皮質 (ACC) (Augustine, 1996)、

眼眶額葉皮質 (OFC) (Mesulam & Mufson, 1982) 等，一起參與了執行功能、情感、動機、社交、執行功能等包含意識及個人情感 (例如：動機、好、惡、自我意識、自我覺察) 的主觀體驗，例如覺得口渴去喝水可以保持身體水份的平衡，使用依賴物質的愉悅感也是經由腦島，也產生渴求的感覺，使依賴者尋求使用依賴物質 (Naqvi, Gaznick, Tranel, & Bechara, 2014)。呈現給依賴者相關線索，腦島的活化反應就會隨著渴求程度增加 (Kober et al., 2016)。

前扣帶迴位於胼胝體 (corpus callosum) 前方，與情緒處理相關，背側前扣帶皮質 (dorsal ACC) 與選擇性注意力 (selective attention) 有關，腹側前扣帶皮質 (ventral ACC) 負責調節情緒 (如產生憂鬱或焦慮情緒時活化) (Decety & Jackson, 2004; Jackson, Brunet, Meltzoff, & Decety, 2006)，這些腦區也參與高階的認知功能，例如決策、衝動控制以及預期的酬賞感覺 (Aharoni et al., 2013)。例如，當菸癮者暴露抽菸相關線索時，對菸的渴求反應與前扣帶皮質的活化反應有正相關。相反地，若菸癮者以藥物治療，則發現前扣帶皮質的活化反應降低，且對菸的渴求也降低 (Brody et al., 2004)。

神經影像學常見的渴求相關腦區有：屬於多巴胺投射路徑的中腦皮質路徑 (mesocortical pathway) 的 (a) 杏仁核 - 紋狀體系統及同樣屬於多巴胺投射路徑的中腦皮質路徑 (mesocortical pathway) 的 (b) 前額葉系統，包括眼眶額葉皮質 (orbitofrontal cortex, OFC) 和背外側前額葉 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、(c) 腦島 (insula) (Noël et al., 2013) 與 (d) 前扣帶皮質 (anterior cingulate cortex, ACC) (Sinha et al., 2005; Tang, Fellows, Small, & Dagher, 2012; Wilson et al., 2004)。然而，這些渴求相關腦區卻仍然沒有很一致的結論，例如海馬迴 (hippocampus)、腦島 (insula) 及尾核 (caudate) 等腦區會對食物渴求時活化 (Pelchat et al., 2004)，但亦有研究指出對食物渴求活化的腦區涉及紋狀體 (striatum)、腦島 (insula) 以及視丘 (thalamus) (Jastreboff et al., 2013)。另外，和賭博有關的渴求研究指出，眼眶額葉皮質 (OFC)、尾核以及基底核 (caudate and basal ganglia) 和視丘 (thalamus) 會在觀看與賭博相關的畫面時活化 (Potenza et al., 2003)，同樣地亦有研究指出觀看賭博相關畫面時活化的腦區包括：背外側前額葉 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、前扣帶迴 (anterior cingulate cortex, ACC) 及腹側紋狀體 (ventral striatum) (van Holst, van Holstein, van den Brink, Veltman, & Goudriaan, 2012)。檳榔依賴者的這些腦區是否會有相同的樣態仍不明，本研究希望能找到檳榔依賴者對檳榔產生渴求反應的相關腦區。

第三節 抑制控制與物質依賴的關聯

抑制控制 (Inhibitory control) 指的是個體主動去停止、壓抑或延遲立即酬賞或正在進行行為的能力 (Logan, Cowan, & Davis, 1984)。其中一種的抑制控制能力為動作抑制 (motor inhibition) (Nigg, 2000)，而停止信號作業 (Stop signal task, SST) 為最常被用來研究動作抑制能力 (Crosbie & Schachar, 2001; Logan, Schachar, & Tannock,

1997; Schachar, Mota, Logan, Tannock, & Klim, 2000)。

物質依賴者有一個共同重要特徵是即使知道物質對自身有不良影響，但仍繼續使用，這種依賴行為的維持或復發被認為與執行功能中的抑制控制有密切關係 (Moeller & Dougherty, 2002)，因此為瞭解物質依賴行為的病理機制，有必要去探討物質依賴者的抑制控制能力。

過去研究以停止信號作業測量物質依賴者的動作抑制控制能力，結果發現，相較於健康控制組，物質依賴者抑制控制能力的確較弱，例如：可卡因依賴者 (Fillmore & Rush, 2002)、戒斷兩週可卡因依賴者 (Li, Milivojevic, Kemp, Hong, & Sinha, 2006)、酒精依賴者 (Rubio, Jiménez, Rodríguez-Jiménez, Martínez, Ávila, Ferre, Jiménez-Arriero, Ponce, & Palomo, 2008; Yan & Li, 2009) 和安非他命依賴者 (Tabibnia, Monterosso, Baicy, Aron, Poldrack, Chakrapani, Lee, & London, 2011) 相較健康控制組有較差的動作抑制控制能力 (SSRT 較長)。有關戒斷物質會否影響抑制控制能力，相較健康組，戒斷至少四週的海洛因依賴者的額下回活化較低 (Fu et al., 2008)、戒斷至少一週酒精依賴者的前額葉血流量較少 (Goldstein & Volkow, 2011) 和戒斷兩週的可卡因依賴者，他們的動作抑制控制能力較健康組弱 (SSRT 較長) (Li et al., 2006)，這反映即使戒斷物質仍顯示與抑制控制能力損害程度有關。

許多腦造影研究發現抑制控制缺損與前額葉有關。就腦造影結果顯示可卡因依賴者的額下回的 FA 值較低 (Romero, Asensio, Palau, Sanchez, & Romero, 2010)、從酒精 (Jernigan, Butters, DiTraglia, Schafer, Smith, Irwin, Grant, Schuckit, & Cermak, 1991) 和海洛因 (X. Liu, Matochik, Cadet, & London, 1998) 依賴者均發現其前額葉體積下降。為了探討抑制控制和大腦結構間的關連性，研究 (Ersche et al., 2012) 發現參與者右側額下回 (right inferior frontal gyrus) 的白質纖維連結較好，其抑制表現亦較佳 (SSRT 較短)；相較於健康控制組，可卡因依賴組 SSRT 較長且與前額葉活化下降有關 (Chiang-shan, Morgan, Matuskey, Abdelghany, Luo, Chang, Rounsaville, Ding, & Malison, 2010)、右前額葉受損病人 (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian, & Robbins, 2003) 的 SSRT 較長。

除了抑制控制能力受損時會呈現衝動行為，物質依賴家族史也會提昇物質使用的機率，內表型 (endophenotype) 研究顯示物質依賴者及他們的第一等親家人會共享使用物質的脆弱因子，指出他們無論在停止信號作業或史楚普作業 (Stroop task) 中，物質依賴者與他們沒有使用物質的手足相較健康組，動作和認知抑制控制能力明顯較弱，而且大腦結構也有所不同 (如：前額葉、前扣帶迴皮質、腦島等)，證明物質依賴是有家族遺傳風險因子 (Ersche, Jones, Williams, Turton, Robbins, & Bullmore, 2012; Ersche, Williams, Robbins, & Bullmore, 2013; Smith, Jones, Bullmore, Robbins, & Ersche, 2013)。因此本研究會排除有物質使用家族史的參與者。

就檳榔而言，近期研究發現相較健康組，檳榔依賴者的雙側背外側前額葉皮質 (bilateral dorsolateral prefrontal cortex) 灰質體積和血氧活化量減少以及扣帶回到左海馬回旁/下丘腦的功能連結下降，反映其腦結構和功能性連結缺損可能影響抑制

控制能力(F. Chen, Zhong, Zhang, Xu, Liu, Pan, Li, & Lu, 2015; Huang, Liu, Mwansisya, Pu, Zhou, Liu, Chen, Rohrbaugh, Marienfeld, & Xue, 2016; T. Liu et al., 2016a; T. Liu, Li, Zhao, Zhong, Zhang, Xu, Yang, Lu, Pan, & Chen, 2016b)。然而過去的檳榔腦造影研究，並無直接測量嚼食者的抑制控制能力，因此僅能以腦造影的結果間接推測可能的抑制能力的缺損。

第四節 內隱態度與物質依賴的關聯

內隱態度可透過古典制約(Olson & Fazio, 2001)，指個體經學習和天生對人、事、物的偏好所產生正向或負向認知情感，個體進而快速對曾經驗過或類似的刺激做反應(Poldrack, Wagner, Stanley, Phelps, & Banaji, 2008)。產生內隱態度過程中，對事物所產生的正負向情感或對事物相關線索所產生的連結會儲存在記憶中(Betsch, Plessner, Schwieren, & Gütig, 2001)，所以當個體遇到曾經驗過或類似的刺激時會再次產生類似的情緒反應，讓個體自動性地評價與判斷(Greenwald & Banaji, 1995)，影響其對事物的評估，進而影響行為(Cunningham, Packer, Kesek, & Van Bavel, 2009)。

為了評量出個體對某物體的內隱態度，許多學者相繼發展出不同的內隱測量技術，其立論基礎一致假設個體在很短的時間內將無法做太多思考，僅能憑直覺作回答，此時所依賴的是過去經驗所形成的自動化連結，藉此過程誘發出個體真正的態度和行為(Gawronski & Bodenhausen, 2005; Gawronski, LeBel, & Peters, 2007)。本研究採用 Karpinski and Steinman (2006)發展出單一類別的內隱連結測驗(Category Implicit Association Test, SC-IAT)，用來評估參與者對單一概念態度(a single attitude object)的聯結強度。

在形成內隱態度的過程中，根據古典和操作制約，非制約刺激、增強物、反應、行為等會形成連結，這概念連結會隨著同時出現的頻率增加而逐漸增強(Stacy, 1997)，例如：物質使用通常伴隨著一些情緒(傷心、生氣、愉悅等)，當這些情緒與使用物質行為同時出現頻率高，便容易形成兩者間的連結，當再次遇到物質相關線索時，便自動快速地連想到特定情緒，而這種自動化連結會促使他們對物質相關線索過度敏感，增加他們使用物質的動機(Beraha, Cousijn, Hermanides, Goudriaan, & Wiers, 2013)。

過去研究指出藉由酬賞學習形成的自動化連結來測量物質依賴者的內隱態度，發現相較健康控制組，其對物質的內隱態度較偏正向或愉悅。當個體對物質較傾向正向的自動化連結會增加其使用物質的機率(Mogg, Bradley, Field, & De Houwer, 2003; Waters & Sayette, 2006)和可預測未來物質使用或復發，如酒精(Thush & Wiers, 2007)、海洛因(Wang, Lin, Wu, Hsu, Chung, Ko, & Yen, 2015)。

過去探討對物質的內隱態度與腦區神經活化相關發現重度酒精依賴者對酒精有偏正向的內隱態度，且左殼核(left putamen)與腦島活化(Ames, Grenard, He, Stacy, Wong, Xiao, Xue, & Bechara, 2014); 重度大麻依賴者對大麻有偏正向的內隱態度，

且腹側紋狀體和海馬回活化(Ames, Grenard, Stacy, Xiao, He, Wong, Xue, Wiers, & Bechara, 2013)。紋狀體(Knowlton, Mangels, & Squire, 1996)和海馬回位於顳中回內側，與學習形成習慣和相關記憶歷程有關(Yin & Knowlton, 2006)，帕金森氏症病人由於多巴胺不足導致紋狀體功能失常，從他們身上發現內隱聯結的學習有所受損(Moody, Bookheimer, Vanek, & Knowlton, 2004)，紋狀體似乎可調節內隱的形成(Poldrack & Packard, 2003)。顳葉內側受損的失憶症病人顯示內隱情境脈絡的學習有所受損(Chun & Phelps, 1999)和海馬回的活化與內隱知覺學習有關(Rose, Haider, Salari, & Büchel, 2011)。

目前尚無檳榔嚼食者的內隱態度研究。最近的嚼食者腦造影研究可能可以提供間接證據，以了解嚼食者的內隱態度。近期就檳榔使用者的腦部結構作探討發現(F. Chen et al., 2015)，相較健康控制組，檳榔依賴者的右海馬回(right hippocampal)和右前楔葉(right precuneus)的灰質體積較大。

研究方法

第一節 參與者招募

參與者均為男性，所有參與者須符合以下條件：年滿 20 歲，右利手，具有正常視力或矯正後正常視力，排除條件為：(a)嚴重眼睛疾病(如青光眼與白內障)；(b)嚴重器質性腦傷或神經疾患；(c)有發展遲滯史者、雙極性疾患或精神分裂症；(d)具有幽閉恐懼症者；(e)文盲或限制行動能力或無行動能力者；(f)無法配合腦部影像學檢查者(例如體內裝設有金屬夾、金屬植入物或心率調節器者)，此類設備均會於磁場內產生致命的危險；(g)參與者本人或親屬(二等親以內)曾被診斷為物質依賴疾患。另參與者若認知作業正確率未達標準者將不納入實驗二的結果，故實驗一和二所採納的參與者人數會有少許差異。本實驗一有三組參與者：高檳榔依賴組(BQA)(N=16；平均年齡 = 37.13 歲；標準差 = 10.44 歲)、菸酒使用控制組(TA-C)(N=15；平均年齡 = 30.07 歲；標準差 = 4.88 歲)，及健康控制組(H_C)(N=16 平均年齡 = 32.06 歲；標準差 = 3.13 歲)；實驗二有三組參與者：高檳榔依賴組(N=15；平均年齡 = 34.40 歲；標準差 = 7.61 歲)、菸酒使用控制組(N=15；平均年齡 = 30.13 歲；標準差 = 4.98 歲)，及健康控制組(N=16；平均年齡 = 32.06 歲；標準差 = 3.13 歲)。

高檳榔依賴組(BQA)之納入條件為目前仍在嚼食檳榔且檳榔依賴量表(BNDS)(李仁豪, 何明洲, 唐子俊, & 張芳庭, 2012)分數達 24 分或以上；菸酒使用控制組(TA_C)之納入條件為從未使用檳榔、有抽菸或喝酒習慣且透過量表分數(AUDIT)(C.-H. Chen, Chen, & Cheng, 2004)和 FNTD (行政院衛生署國民健康局, 民 100) 與高檳榔依賴組使用菸或酒的程度配對。健康控制組(H_C)納入條件為從未使用檳榔、菸和酒。我們藉由曾參加實驗的名冊、網路論壇(如：BBS、Facebook 等)與請參與者介紹親友方式招募參與者。實驗完成後，參與者可獲得新台幣

500-800 元的實驗報酬。

第二節 實驗流程

本研究經中山醫學大學附設醫院之人體研究倫理審查委員會審核同意進行。所有參與者經主試者說明實驗流程，並簽寫同意書及填寫一部分的量表問卷(如基本資料、健康調查、檳榔依賴量表、上次使用物質的時間以及目前對檳榔、菸和酒的渴求度)。之後進行實驗一—在視覺線索刺激下的任務態 (task-based) 功能性磁共振造影及實驗二—靜息態功能性與擴散張量磁共振造影，結束後再次填寫目前對檳榔、菸和酒的渴求度和進行實驗二—認知作業，結束後再評量目前對檳榔、菸和酒的渴求度。磁共振造影約花費 50 分鐘，而認知作業約花費 20 分鐘。最後所有參與者須再填寫目前對檳榔、菸和酒的渴求度和完成剩下的量表問卷(含尼古丁調查量表和酒精調查量表)。兩項電腦化作業(停止信號作業和單一類別內隱連結測驗)採用完全對抗平衡法(complete counterbalance)。

第三節 實驗儀器

所有的磁共振影像掃描使用 3.0-T MR imaging (Magnetom Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, German)，搭配一個標準的 8 通道頭部線圈 (head coil)。認知作業以 E-prime 撰寫實驗中的所有作業程式，並於 17 吋之 CRT 桌上型電腦螢幕呈現，螢幕更新頻率為 85 Hz。使用下巴固定架保持參與者與螢幕距離 50 公分。

第四節 量表問卷

參與者填寫以下問卷及量表：(a) 人口學的資料，包括：出生年、教育程度、婚姻狀況、收入、健康狀況等；(b) 物質 (檳榔、菸以及酒精) 使用狀況調查；(c) 檳榔依賴量表 (betel nut dependency scale, BNDS)：本量表可用以瞭解填寫者的檳榔依賴程度，量表總共有 11 個題項，這些題目可分為三個影響因子，包括 (i) 對檳榔的渴求與慾望 (4 題)、(ii) 檳榔戒斷反應 (4 題) 及 (iii) 檳榔的嚼食習慣 (3 題)(Li et al., 2012)，參與者被要求依照題目敘述來回答，採用里克特四點量表 (Likert scale)，由完全不符合 (1 分)，到完全符合 (4 分)，選擇最符合自己目前狀態的選項；(d) 酒精使用疾患鑑別測驗 (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT)：用於測量參與者的酒精依賴程度，本實驗使用陳等人開發的中文版本 (Chen, Chen, & Cheng, 2004, 2005; Saunders, Aasland, Babor, De La Fuente, & Grant, 1993)；(e) 尼古丁依賴測驗 (Fagerstrom Test For Nicotine Dependence, FTND)：用以測量參與者對香菸的依賴程度 (Fagerström, 1978; Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerstrom, 1991; Huang, Lin, & Wang, 2006)，本實驗使用的中文版來自「門診戒菸治療醫師訓練計畫教育課程基本教材」(行政院衛生署國民健康局、台灣家庭醫學醫學會、台灣內科醫學會、台灣精神醫學會, 2011)；(f) 當下想使用物質 (檳榔、菸、酒) 的程度：單一向度的量表也常用來評估參與者的渴求狀態，

量尺的兩端為 0 分及 10 分代表「非常不想」到「非常想」使用該物質，參與者依照自己當下的狀態圈選量尺上的分數。

第五節 研究工具

壹、 功能性磁共振造影：線索 - 反應作業典範

視覺化的線索 - 反應作業典範作業中使用四種類的圖片，包括檳榔相關的圖片 (betel-quid related, B)，例如：檳榔子、檳榔塊、製作檳榔塊的相關器具、使用或購買檳榔等、食物相關圖片 (Food related, F)、視覺控制 (visual control, V) 的圖片，以及底色為白色的中央十字線 (Resting, R)，為了能控制固定刺激呈現方式造成的影響，這些圖片採用隨機完全區集設計 (Randomized complete block design, RCBD) 的方式呈現，因為由血流動立力學來看，當接收到刺激後的反應時間約需要 10-12 秒，若使用事件關聯設計的方式呈現刺激材料，容易使血氧濃度相依對比 (Blood oxygen-level dependent, BOLD) 訊號重疊而較難分析，用隨機完全區集設計的方式比起事件關聯設計 (event-related design) 能更有效地解釋線索誘發所產生的渴求反應 (Burock, Buckner, Woldorff, Rosen, & Dale, 1998)，較能夠控制因干擾變項造成的實驗偏誤。

為了避免在影像掃描序列中出現一再重複的刺激圖片，每位參與者在當次的線索 - 反應典範作業中看到的圖片都只呈現一次。這些圖片來自於搜尋網路上的圖庫，或是由實驗者自行拍攝取材，共計 125 張檳榔相關圖片，再由 5 名檳榔重度嚼食者或檳榔產業相關從業者評定這些檳榔相關的圖片，評定是依據評分者的主觀認定，挑選出自己認為能夠代表檳榔 (包含檳榔使用、購買、檳榔塊製備等) 的圖片，4 人以上認定符合標準的圖片即予以保留，最後圖庫中留下 75 張符合篩選標準的圖片裡隨機挑選 36 張圖片做為刺激材料；食物配對圖則是選擇與這些檳榔相關圖片匹配的圖片，具有和檳榔相關圖片類似的構圖及組成要素，例如放食物入口的圖片，或是包製餛飩的圖片。所有的具像圖片均未呈現完整的人臉特徵，僅有出現部份肢體 (如：口、手等)；視覺控制的圖片則是使用 Adobe Photoshop CS3 軟體 (Adobe Systems Inc, San Jose, Calif) 將檳榔相關的 36 張圖片經過各種失真的效果處理 (例如：平滑、高斯模糊、旋轉、扭曲等) 來破壞原本圖片結構，但維持原本圖片的色彩、亮度、對比，使圖形缺乏任何可辨識的物體特徵。所有的視覺刺激影像皆經過 Adobe Photoshop CS3 處理，調整為相同大小 (490 × 340 pixels)，使用 E-Prime (E-Prime 2.0, Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, PA, USA) 以隨機的方式播放這些刺激材料，將這些刺激材料以電纜傳輸訊號顯示在參與者頭戴的 video goggles 影像顯示器上來呈現這些圖片。

實驗設計參照 George 等人 (George, Anton, Bloomer, & et al., 2001) 的方法並適當調整，所有的刺激呈現時間總計共 456 秒，其中包括 6 個 76 秒的區段 (epoch)，每個區段內會隨機呈現 3 組的圖片及一次休息，每組圖片分別由 5 張檳榔相關圖 (B)、食物相關圖片 (F) 及視覺控制 (V) 組成，每張圖片呈現時間為 4 秒，圖片

出現方式皆為隨機，所有呈現的圖片皆不重複，休息時則呈現 16 秒的白底十字線圖片。(錯誤! 找不到參照來源。)

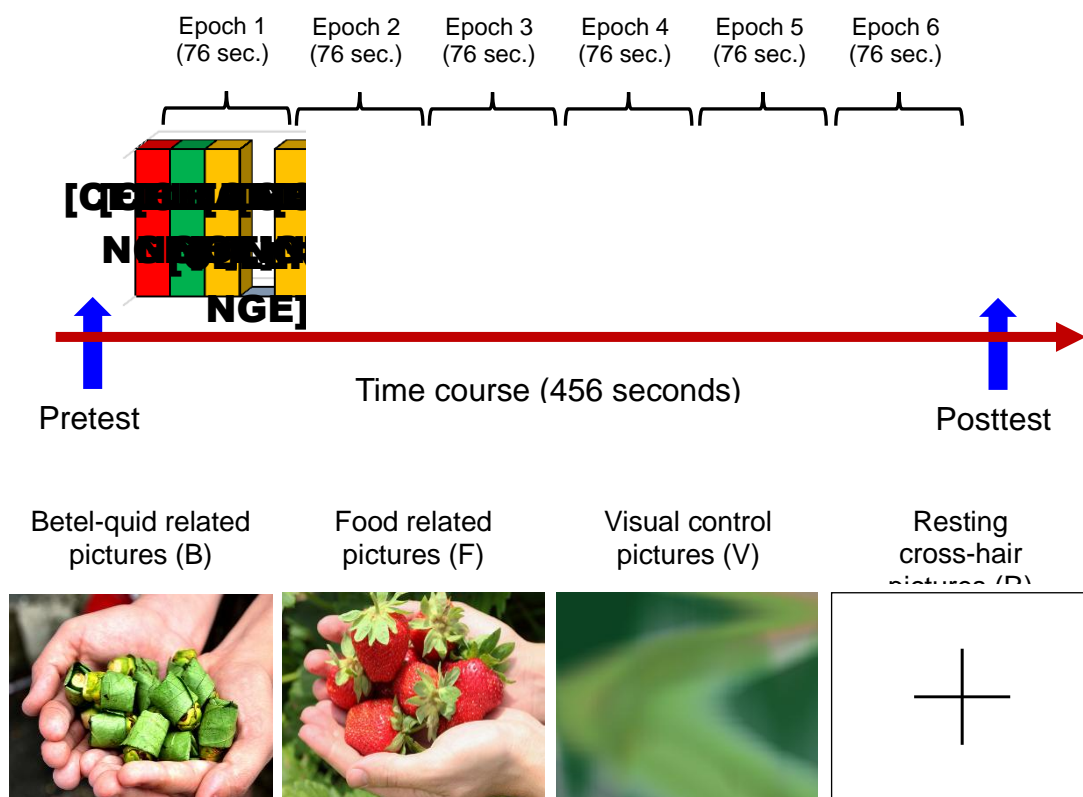


圖 1、線索 - 反應作業 (cue-reactive task) 實驗設計及刺激材料呈現方式

貳、靜息態功能性磁振影像(resting-state functional MRI)

靜息態功能性磁振影像是基於血氧濃度依賴(Blood Oxygenation Level-Depend, BOLD)訊號的低頻波動，反應出神經自發性的同步活化現象，進而用來研究功能性連結。本研究採用梯度迴訊-面迴訊成像(GRE-EPI)序列，每 2 秒的動態時間解析度紀錄 480 volumes，掃描參數如下：28 張軸位連續切面掃描，TR/TE = 2000 ms/30 ms，體素大小(voxel size) = $2.7 \times 2.7 \times 4.0 \text{ mm}^3$ 。

影像會被重新劃分為 3 mm^3 體素大小和用 6 mm 全寬半高的高斯濾波器對數據進行平滑處理。利用 seed region 來分析 functional connectivity。本研究使用以下指標與認知作業中有關抑制控制能力的指標(SSRT)和有關內隱態度的指標(D score)一起作相關分析：平均局部一致性(mean Regional Homogeneity, mReHo)和平均低頻振幅比例(mean fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuation, mfALFF)。

參、擴散張量磁振造影(Diffusion Tensor Imaging, DTI)

擴散張量磁振造影是基於水分子在體內以三維方向自由擴散，水分子擴散的

方向會受周圍組織的滲透性，神經軸突方向，甚至細胞內微小管的解聚 (microtubule depolymerization) 影響。故由觀察水分子之非等向性 anisotropy- 水分子是否以單一方向擴散-可以此推測神經白質之微結構是否有變化。本研究採用自旋迴訊-面迴訊(SE-EPI)時序，掃瞄參數如下：TR/TE=4800/97 ms，體素大小(voxel size)=2.0×2.0×4.0 mm³，35 張軸位連續切面掃瞄，b-values=1000, 1500 和 2000 s/mm²，每個 b-value 配合 64 個擴散梯度磁場方向共 192 張影像，12 張 null 影像，掃瞄時間約為 16.5 分鐘。

本研究將影像經過渦電流校正、標準化與擴散張量造影重建，得到擴散非等向性的指標(fractional anisotropy, FA)，以計算認知作業中有關抑制控制能力的指標(SSRT)和有關內隱態度的指標(D score)與大腦白質神經纖維的相關性。

肆、 停止信號作業(Stop Signal Task, SST)

本研究使用與 Verbruggen, Logan, and Stevens (2008)相同的停止信號作業，主要測量三組參與者的抑制控制能力。

實驗設計與程序

每個嘗試前都會有固定凝視點(十字)(250 ms)，然後目標物再出現在螢幕中央。主要作業是辨認一個正方形(長=1.9 英吋)或一個圓形(直徑=2.1 英吋)(見圖二)。參與者被要求若看到圓形按滑鼠右鍵，看到正方形按滑鼠左鍵。圖形直到參與者作反應或持續至 1250 ms 便消失。每個嘗試之間間隔 2000 ms。全部嘗試中會有 75% 為沒有停止訊號的刺激(go trial)，25% 出現停止信號(stop trial)(呈現 75 ms)，在辨認目標物的過程中當出現停止訊號時，參與者被要求停止按鍵，直到下個目標物出現再作反應(見圖 2)。有關停止信號嘗試(a Stop trial)，目標出現和停止信號出現之間，即停止信號出現的延遲時間(SSD)一開始被設定為 250 ms，SSD 會隨參與者表現而決定下一次停止信號出現的時間，若參與者反應抑制成功，SSD 則增加 50 ms，若反應抑制失敗，SSD 則減少 50 ms。

本作業共有 32 個練習嘗試和三個正式實驗區間，每個區間有 64 個嘗試(16 個 stop 嘗試和 48 個 go 嘗試)。每個區間會有 10 秒時間讓參與者休息。每個區間結束後會有參與者的結果呈現在螢幕上，讓主試者和參與者了解狀況。

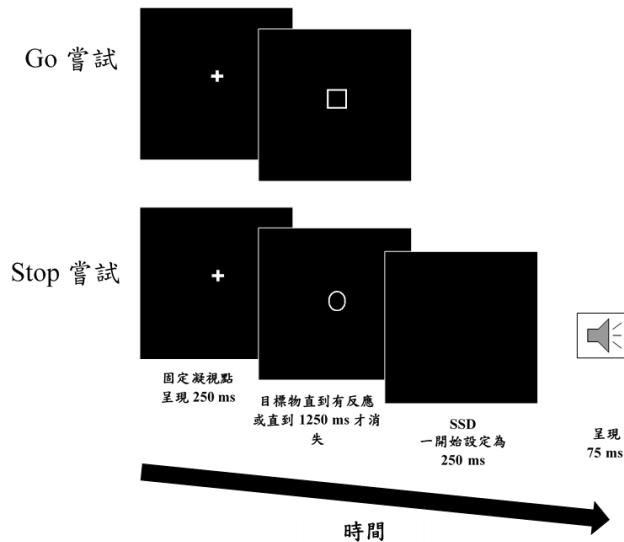


圖 2、停止訊號作業操作內容

伍、單一類別內隱連結測驗(Single Category Implicit

Association Test, SC-IAT)

為了測量嚼食檳榔者對檳榔的內隱態度，本研究參考 Karpinski and Steinman (2006)提出的單一類別內隱連結測驗(The single category implicit association test)，修改而成。

刺激材料之選取

刺激物分為三種類型：(1)愉快和不愉快的雙字詞；(2)愉快和不愉快的圖片；(3)檳榔的圖片。愉快和不愉快的雙字詞會在前導實驗中，由參與者評比字詞的情緒向度(1-7分，分數越高代表越正向)，最後選出愉快雙字詞-「恭喜」和「甜蜜」(mean=5.8, SD=0.02)與不愉快的雙字詞-「絕望」和「虐待」(mean=1.5, SD=0.5)納入正式實驗中，這兩組雙字詞的情緒向度有顯著差異($t(2)=-128, p<.0001$)，而詞彙頻率($t(2)=-.447, p=.698$)和總筆劃($t(2)=1.029, p=.412$)皆無顯著差異(見表一)。文字以黑色、細明體的字體規格、由上而下、5.1 英吋寬與 5.1 英吋高呈現於電腦螢幕中央，每個字中間會隔 0.6 英吋。

愉快和不愉快的圖片是從國際情緒圖片系統(International Affective Picture System, IAPS)選出愉快的圖片(第 1441、1463 和 1710 張圖片)和不愉快的圖片(第 1111、1240 和 1302 張圖片)，這兩組圖片的情緒向度有顯著差異($t(4)=9.763, p=.001$) (見表 1)。圖片的規格為 16.2 英吋寬與 12.4 英吋高。

檳榔的圖片來源為網路搜尋，六張圖片中有三張是以一顆檳榔呈現，另三張是以一包檳榔呈現，圖片會以不同尺寸(範圍為 6.8-16.2 英吋寬與 8.5-11.3 英吋高)呈現在電腦螢幕中央。

表 1、SC-IAT 愉快和不愉快的雙字詞與圖片之平均數和平均數的標準誤(括弧內)

	正向情緒 雙字詞	負向情緒 雙字詞	正向情 緒圖片	負向情 緒圖片	df	t	p
情緒向度	-	-	7.92 (.26)	3.89 (.32)	4	9.763	.001**
情緒向度	1.47 (.0)	5.77 (0.3)	-	-	2	-.128	<.000**
詞彙頻率 (次數/十萬 次)	14.5 (.5)	15 (1.0)	-	-	2	-.447	.698
總筆劃	20.5 (2.5)	23.5 (1.5)	-	-	2	1.029	.412

註：* $p < .05$ ；** $p < .01$ 。

實驗設計與程序

在 SC-IAT 開始前，參與者被告知這是一項有關分類的作業，而分類過程必須盡快且正確回答，直到所有實驗結束後才告知其真正目的。實驗開始時，螢幕中央會出現一組指導語以及由主試者依指導語解釋，已確認參與者完整瞭解規則後，螢幕中央會呈現固定十字和在左右上方出現兩個標籤(「愉快」和「不愉快」)1000 ms，緊接著刺激物(愉快、不愉快圖片、雙字詞或檳榔圖片)取代十字出現在螢幕中央，此時參與者必須依照規則將刺激物按 S 或 K 鍵分類到所屬的標籤下，即每位參與者按 S 才能把刺激物正確分類到左上方標籤下；按 K 才能把刺激物正確分類到右上方標籤下。所有刺激物均以隨機方式呈現於螢幕中央，且皆可被分類到左右分類標籤的其中一個標籤下。刺激物會呈现在螢幕上直到參與者在 1500 ms 內做出反應，若超過 1500 ms 仍未反應，則刺激物會消失，並出現紅色提醒字句 500 ms。作業會根據參與者的作答反應給予回饋，若正確作答，螢幕中央會出現一個綠色○150 ms；若錯誤作答，則出現一個紅色✖150 ms。實驗畫面請見圖 3。

在每個階段前會有 21 個練習嘗試，緊接著四個正式實驗區間(block)，每個區間有 21 個正式實驗嘗試，因此完整實驗共有 168 個正式實驗嘗試(21×4×2)。以檳榔分類到愉快的階段為例，每個階段的每個區間中，所有檳榔圖片和所有愉快刺激呈現一次，而所有不愉快刺激則重複呈現兩次；以檳榔分類到不愉快的階段為例，每個區間中所有檳榔圖片和所有不愉快刺激呈現一次，而所有愉快刺激則重複呈現兩次。

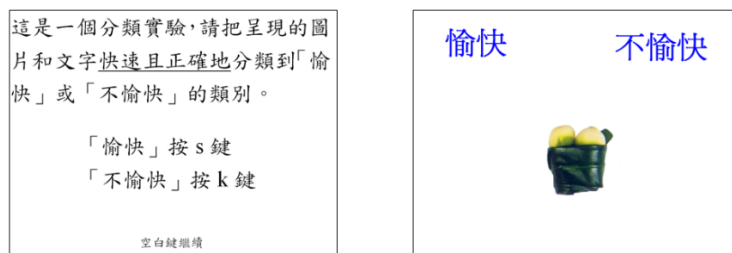


圖 3、SC-IAT 實驗畫面

結果與討論

第一節 參與者特徵

無論實驗一或二，在 AUDIT 和 FTND 中，高檳榔依賴組(BQA)與菸酒組(TA_C)均沒有顯著差異。實驗一：組間的年齡 ($F(2, 44) = 4.313, p = 0.019$) 及教育程度 ($F(2, 44) = 4.332, p = 0.019$) 達顯著差異，其高檳榔依賴組的平均年齡較菸酒控制組高 ($p = 0.021$)，高檳榔依賴組與健康控制組(H_C)則無顯著差異 ($p = 0.134$)，菸酒控制組與健康控制組則無顯著差異 ($p = 1.000$)。高檳榔依賴組的教育程度較健康控制組低 ($p = 0.033$)，與菸酒控制組無顯著差異($p = 0.061$)，菸酒控制組與健康控制組則無顯著差異 ($p = 1.000$)。依照參與者自陳當下對檳榔的渴求程度 (0-10 分)，區分當下對檳榔的渴求狀態，分別檢視線索 - 反應作業前、後的檳榔渴求狀態，區分出腦部磁振造影前主觀渴求高於 5 分者 (≥ 6 分) 共計 6 人，均屬於高檳榔依賴組，5 分 (含) 以下者共 41 人，其中屬於高檳榔依賴組共 10 人，屬於菸酒控制組共 15 人，屬於 H_C 組共 16 人。高檳榔依賴組依前測的照當下渴求程度分為高渴求組 (BQA_H) 以及低渴求組 (BQA_L)。實驗二：各組間年齡差異未達顯著，但教育程度達顯著差異，其高檳榔依賴組與菸酒組($p=.005$)及健康控制組($p=.011$)均有顯著差異。

第二節 實驗一結果

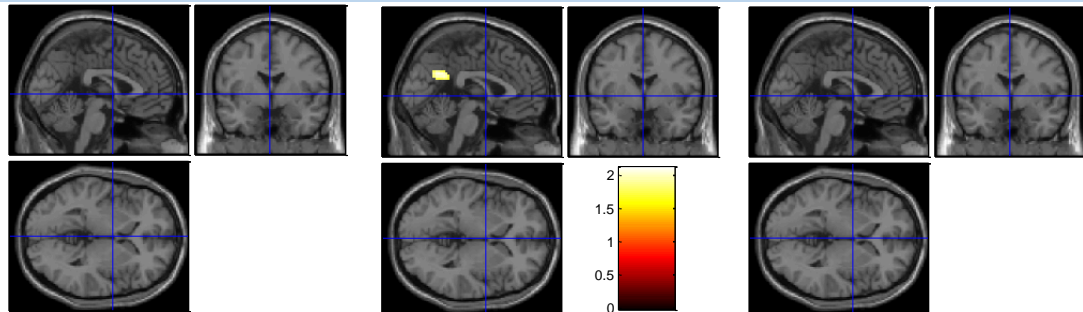
壹、 物質渴求程度分析

以單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 分析各組的物質渴求狀態前、後測，另外因為 H_C 組的各項物質渴求於前、後測均為 0，因此物質渴求程度僅呈現 BQA、BQA_H、BQA_L、TA_C 組的統計結果)。各組的物質渴求狀態前、後測分別進行 t 檢定，BQA_H 組的煙渴求程度於後測較前測降低，達顯著差異 ($p = 0.042$)，其餘各組的物質渴求狀態前後測均未達顯著差異。TA_C 組的檳榔渴求程度於前、後測均為 0。

貳、 線索 – 反應作業的功能性磁振影像

分別比較各組參與者(BQA、TA_C 與 H_C)在觀看四類圖片中(檳榔相關圖片、食物相關圖片、視覺控制 以及中央十字線)任兩組時的大腦活化狀態，使用 t 檢定 (p value = 0.05, cluster threshold > 5 voxels)。結果均呈現類似的型態，檳榔相關圖片與食物相關圖片的活化反應腦區在各組類似 (圖 5、圖 6、圖 7、圖 8)，均只有在枕葉視覺區有活化反應。檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 以及視覺控制圖片(V)– 十字線圖片(Resting) 兩種比較下的活化反應均無顯著差異。只有 TA_C 組在枕葉區的部份楔前葉 (precuneus) 及右側角迴 (angular) 有局部活化反應 (圖 4、圖 9)。

檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F)



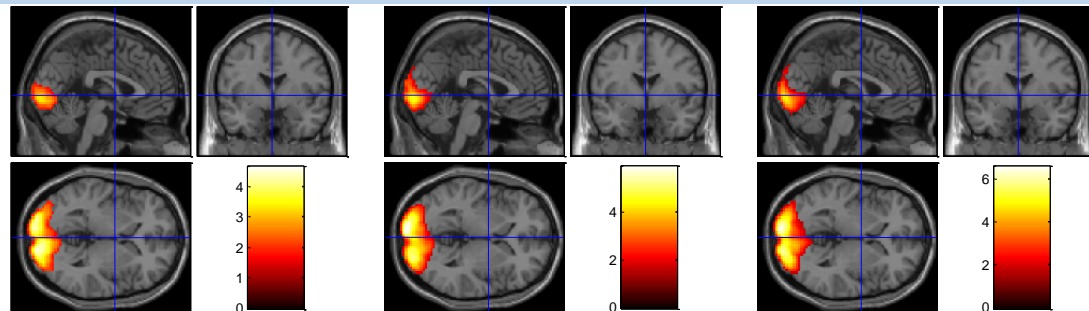
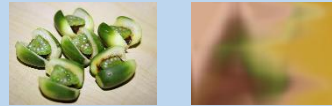
Betel-quid addict (BQA)

Tobacco and alcohol Controls (TA_C)

Healthy Controls (H_C)

圖 4、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與食物相關圖片進行 t 檢定結果

檳榔相關圖片(B)– 視覺控制圖(V)



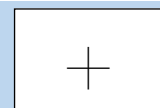
Betel-quid addict (BQA)

Tobacco and alcohol Controls (TA_C)

Healthy Controls (H_C)

圖 5、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與視覺控制圖片進行 t 檢定結果

檳榔相關圖片(B)– 十字線(R)



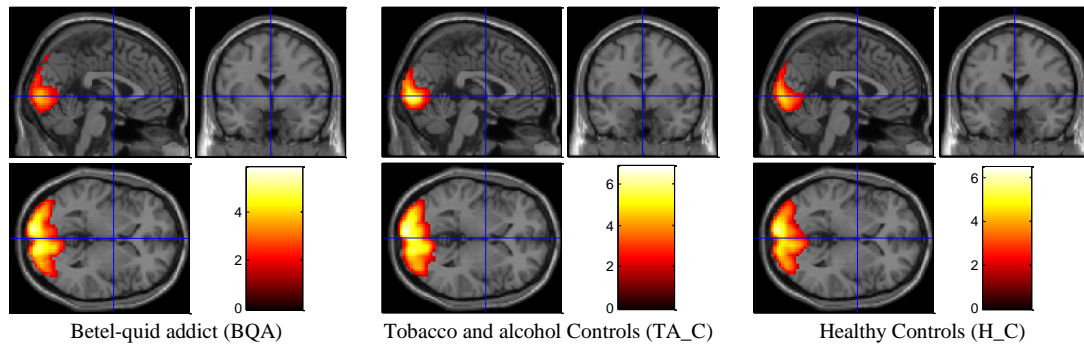


圖 6、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：檳榔相關圖片與區域中央十字線圖片進行 t 檢定結果

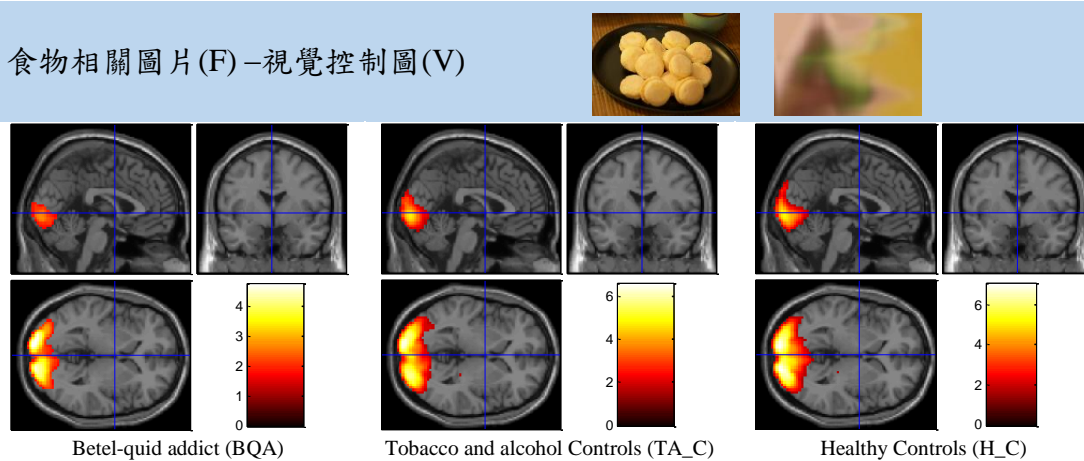


圖 7、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：食物相關圖片與視覺控制圖片進行 t 檢定結果

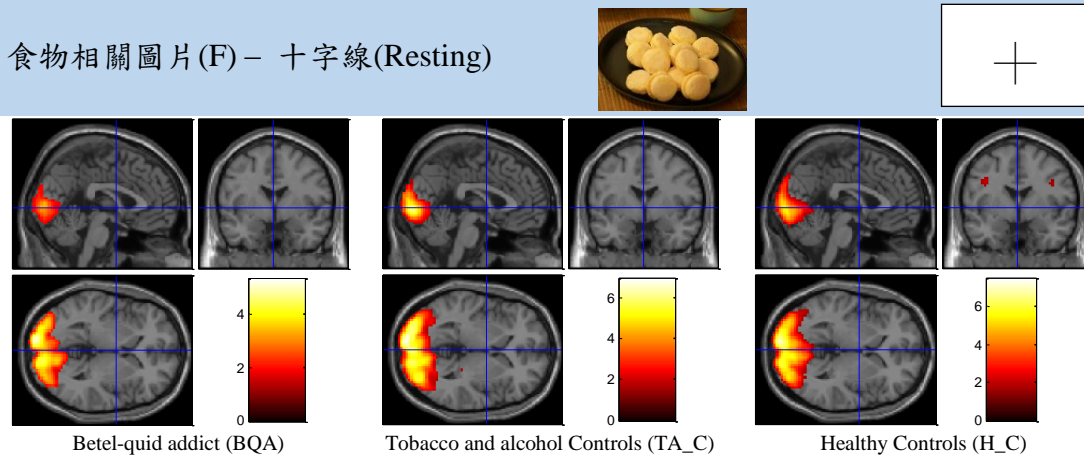
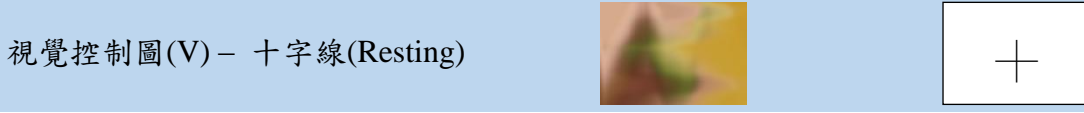


圖 8、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：食物相關圖片與中央十字線圖片進行 t 檢定結果



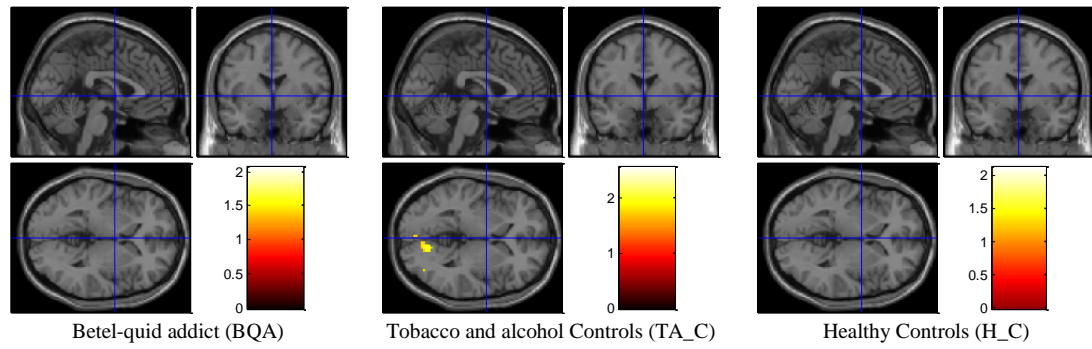
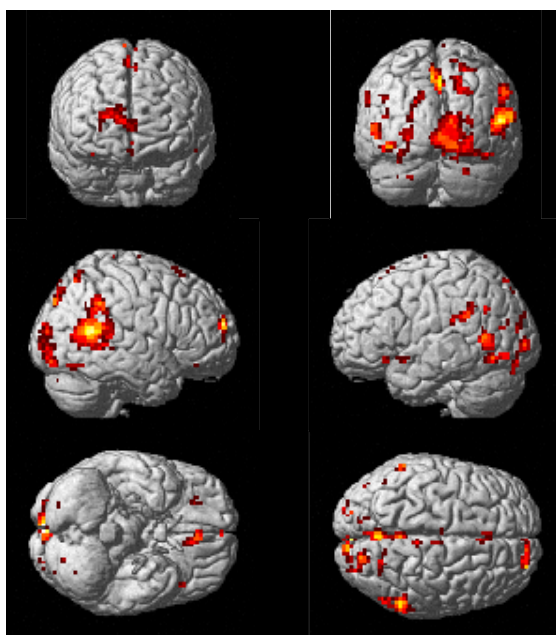


圖 9、BQA、TA_C 與 H_C 組大腦活化反應的三維剖面圖：視覺控制圖片與中央十字線圖片進行 t 檢定結果

參、 檳榔高渴求者的活化腦區

觀看四類圖片中(檳榔相關圖片、食物相關圖片、視覺控制 以及中央十字線)



任兩組時的大腦活化狀態，使用 t 檢定 (p value = 0.05, cluster threshold > 5 voxels)，以相同條件 (p value = 0.05, cluster threshold > 5 voxels) 檢定 BQA_H 組 ($n = 6$)，檳榔相關圖片 - 視覺控制、檳榔相關圖片 - 中央十字線、食物相關圖片 - 視覺控制、食物相關圖片 - 中央十字線、視覺控制 - 中央十字線等五種比較所呈現的結果均與 BQA、TA_C、H_C 的結果相同，只有檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的比較顯示，在額葉、頂葉、顳葉及枕葉均有腦部活化反應，達統計上的顯著差異 (圖 10、圖 11)。主要活化的腦區有位於額葉的眼眶額葉皮質 (OFC) (圖 12) 圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額葉皮質 圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額葉皮質、右側額葉下迴 (inferior frontal gyrus) (圖 13)、額葉上迴 (superior frontal gyrus) 及額葉中迴 (middle frontal gyrus) (圖 14)、(錯誤! 找不到參照來源。運動皮質 (motor cortex) (圖 15);位於頂葉的楔前葉 (precuneus) (圖 16) 圖 17、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：顳葉中迴;位於雙側的顳葉中迴 (middle temporal gyrus) (圖 17)、雙側的下邊緣迴 (supramarginal gyrus) (圖 18);枕葉的視覺皮質 - 距狀溝 (calcarine fissure)、舌迴 (lingual gyrus) (圖 19)。

圖 10、BQA_H 組的腦部結構圖，檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的活化腦區。包括：眼眶額葉皮質 (OFC) 圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額葉皮質 圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額葉皮質、右側額葉下迴 (inferior frontal gyrus)、額葉上迴 (superior frontal gyrus)、額葉中迴 (middle frontal gyrus)、運動皮質 (motor cortex)、楔前葉 (precuneus)、雙側顳葉中迴 (middle temporal gyrus)、雙側下邊緣迴 (supramarginal gyrus)、距狀溝 (calcarine fissure)、舌迴 (lingual gyrus)

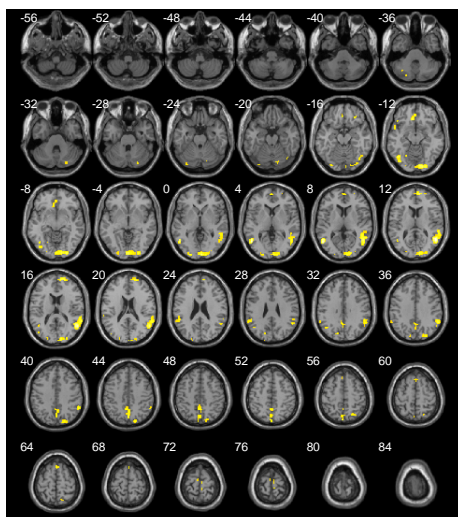


圖 11、BQA_H 組的腦部切片圖，檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的活化腦區

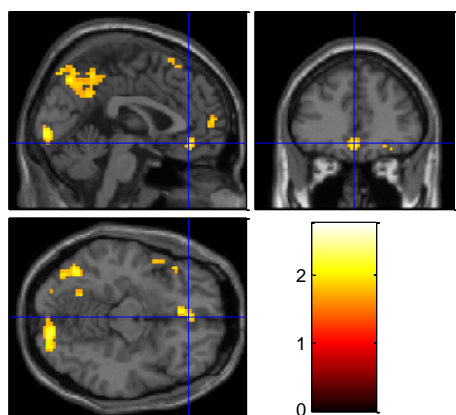


圖 12、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：眼眶額葉皮質

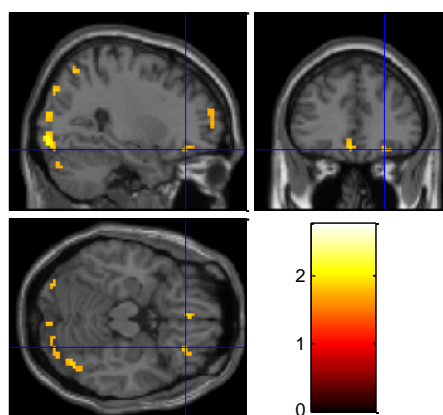


圖 13、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：右側額葉下迴

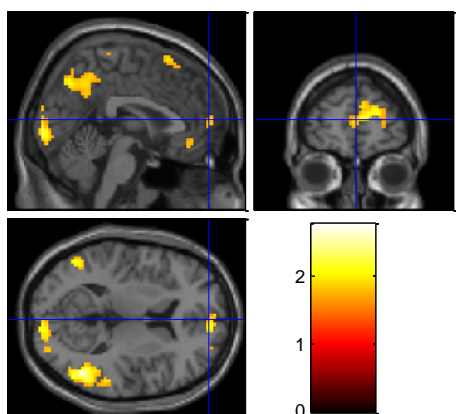


圖 14、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：額葉上迴及額葉中迴

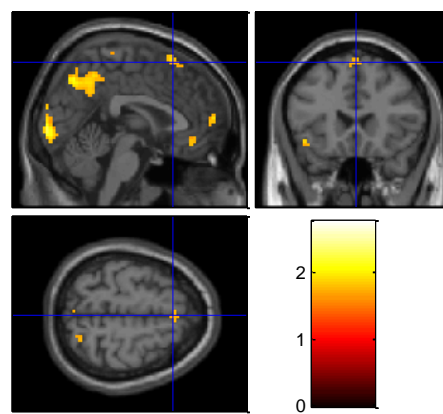


圖 15、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：運動皮質

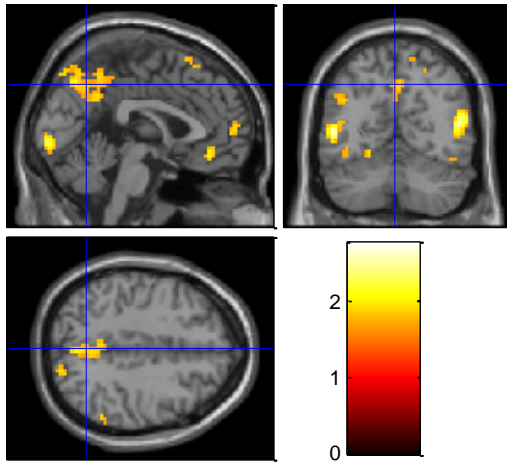


圖 16、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：楔前葉

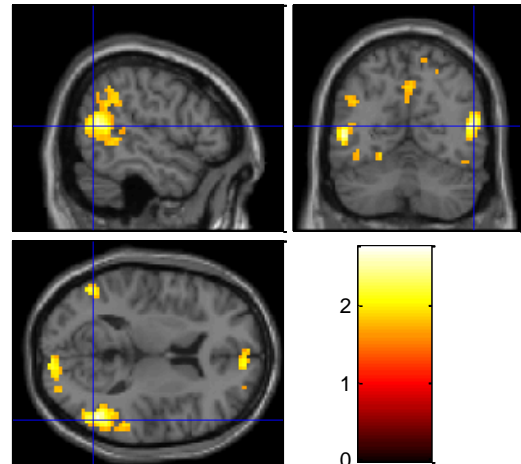


圖 17、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：顳葉中迴

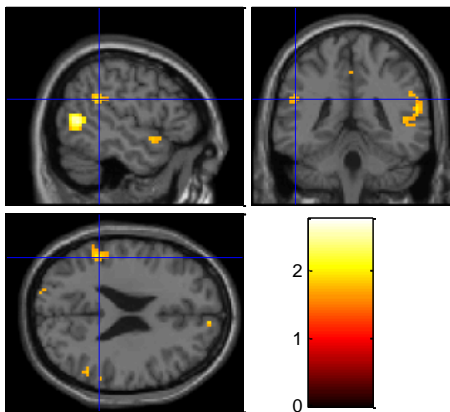


圖 18、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：下邊緣迴

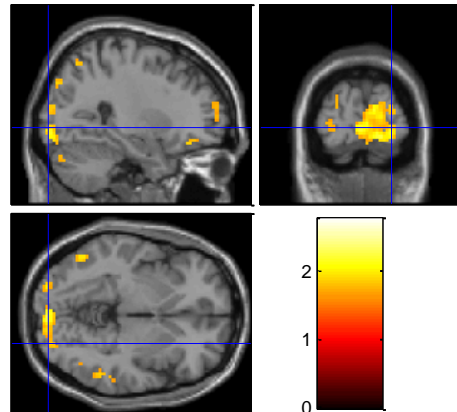


圖 19、BQA_H 組檳榔相關圖片(B) - 食物相關圖片(F) 的顯著活化腦區：視覺皮質區域

肆、各組間腦區的活化比較

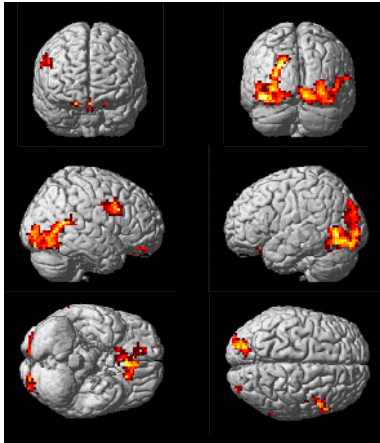
將 BQA_H 分別與 BQA_L、TA_C、H_C 組在呈現不同圖片刺激時的活化腦區，以年齡、教育年為共變項進行跨組比較，依各組對不同線索圖片活化的結果，選出除了在視覺皮質有活化的比較方式進行跨組比較，檳榔相關圖片 - 食物相關圖片的腦區活化反應在 BQA_H 組主要有三個群集 (cluster) 顯著高於 H_C 組的活化反應 (

2、圖 20、圖 21)，活化的腦區位於枕葉的梭狀迴 (fusiform gyrus)(圖 22)、舌迴 (Lingul gyrus) (圖 23)；位於顳葉的顳中迴 (middle temporal gyrus) (圖 244)、顳下迴 (inferior temporal gyrus) (圖 25)；頂葉的右側島蓋 (operculum) (圖 26)；額葉的眼眶額葉皮質 (OFC) (圖 27)、直迴 (rectal gyrus) (圖 28)。

表 2、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的活化腦區

Betel-quid relate vs. Food relate	BQA_H > H_C MNI coordinates
	20

	L/R	x	y	z	Z value
Occipital / Temporal					
Fusiform Gyrus	L/R	-39	-52	-17	4.41
Frontal					
Rectal Gyrus	L/R	-3	35	-20	4.38



Middle Frontal Gyrus	R	51	11	34	3.45
----------------------	---	----	----	----	------

圖 20、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比較方式 BQA_H 組活化反應大於 H_C 組的活化腦區：枕葉的梭狀迴 (fusiform gyrus)、舌迴 (lingual gyrus)；位於顳葉的顳中迴 (middle temporal gyrus)、顳下迴 (inferior temporal gyrus)；頂葉的右側島蓋 (operculum)；額葉的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus) 的結構圖

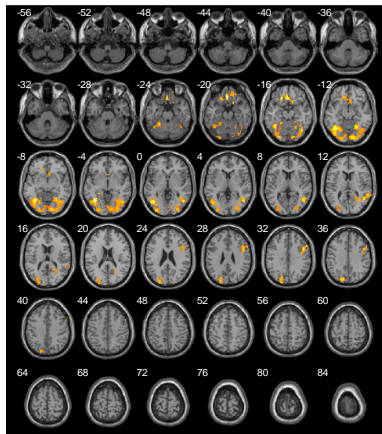


圖 21、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比較方式, BQA_H 組活化反應大於 H_C 組的活化腦區切片圖

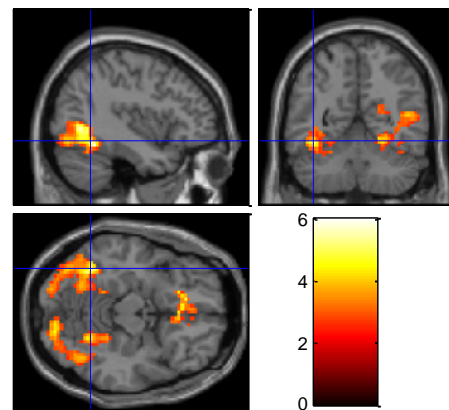


圖 22、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：枕葉梭狀迴

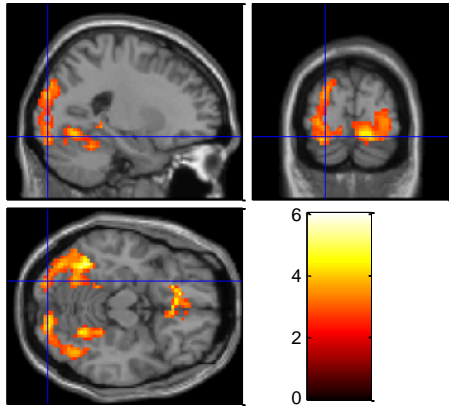


圖 23、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：舌迴

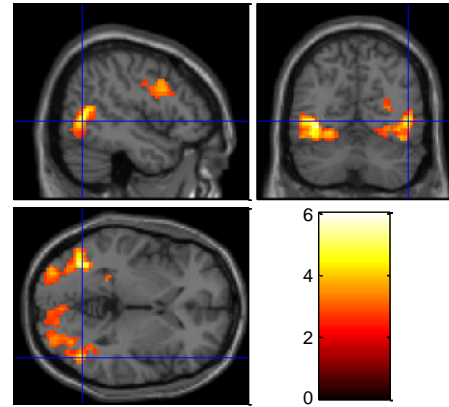


圖 24、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：顳中迴

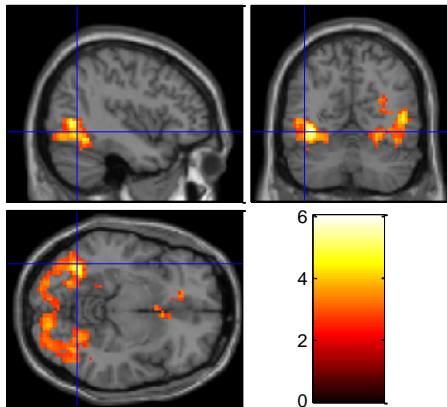


圖 25、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：顳下迴

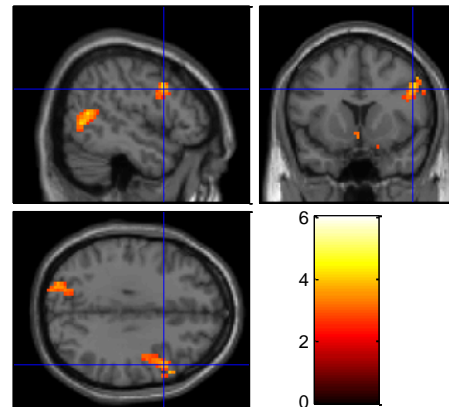


圖 26、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：島蓋

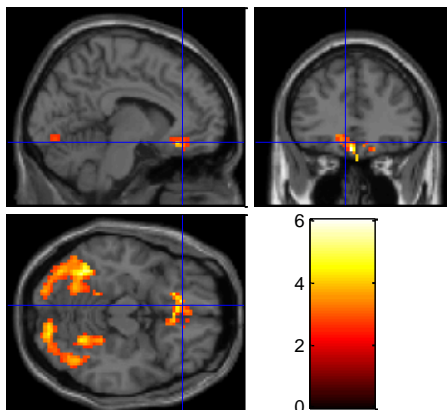


圖 27、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：眼眶額葉皮質

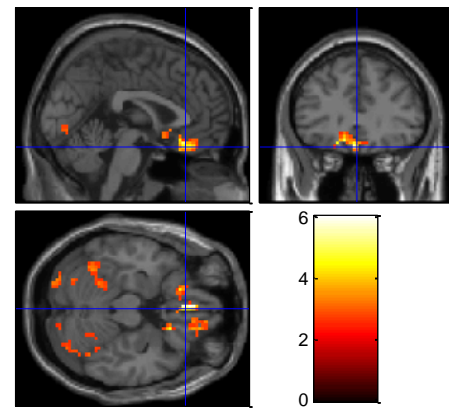


圖 28、BQA_H 組顯著高於 H_C 組的檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 活化腦區：直迴

檳榔相關圖片(B)－食物相關圖片(F) 的腦區活化反應在 BQA_H 組主要有五個五個群集 (cluster) 顯著高於 BQA_L 組的活化反應 (表 3、圖 29、圖 30)，活化

的腦區位於枕葉的上、中、下迴 (superior / middle / inferior / gyrus)；位於頂葉的角迴 (angular gyrus)；位於顳葉的海馬旁迴 (parahippocampus gyrus) (圖 31 圖 30、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比教方式 BQA_H 組活化反應大於 BQA_L 組的活化腦區切片圖

)；頂葉的右側島蓋 (operculum)；額葉的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus)。

表 3、BQA_H 組顯著高於 BQA_L 組的活化腦區

Betel-quid relate vs. Food relate	BQA_H > BQA_L				
	MNI coordinates				
	L/R	x	y	z	Z value
Occipital					
Superior / Middle / Inferior / Gyrus	L / R	45	-52	31	3.9
Temporal					
Hippocampus	L	-45	-22	-8	3.5
Parietal					
Angular	L / R	-45	-52	31	3.93
Frontal					
Middle / Inferior	L / R	54	11	37	3.33
Supplementary motor area	R	0	16	64	4.39

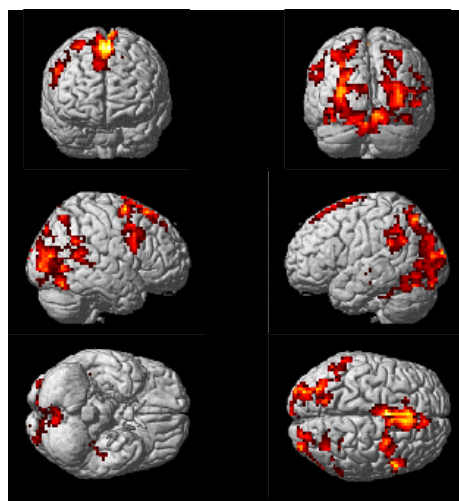


圖 29、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比教方式 BQA_H 組活化反應大於 BQA_L 組的活化腦區：枕葉的上、中、下迴 (superior / middle / inferior / gyrus)、角迴 (angular gyrus)、海馬旁迴 (parahippocampus gyrus)、右側島蓋 (operculum)、眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus)

圖 30、檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 的比教方式 BQA_H 組活化反應大於 BQA_L 組的活化腦區切片圖

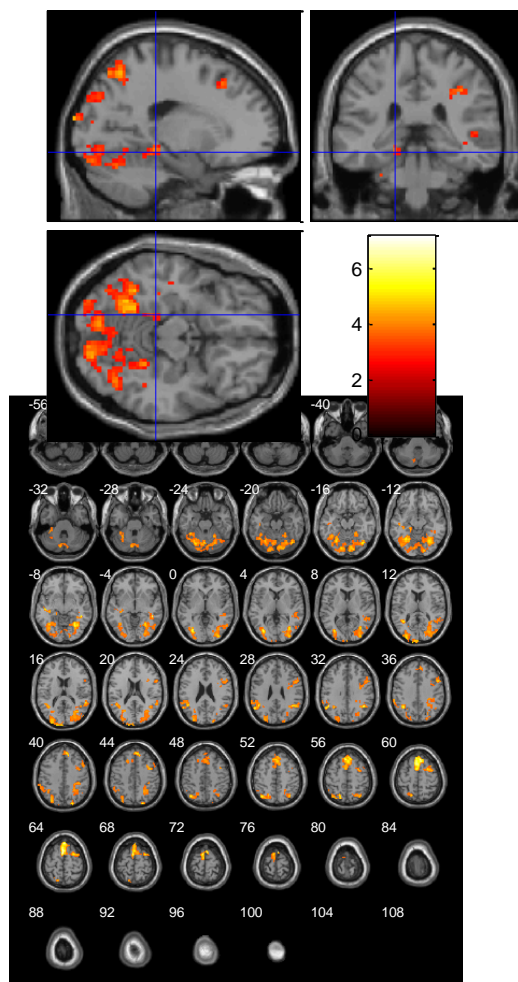


圖 31、BQA_H 組顯著高於 BQA_L 組的檳榔相關圖片(B)– 食物相關圖片(F) 活化腦區：海馬旁迴

第三節 實驗二結果

壹、 停止信號作業：停止信號反應時間(SSRT)

本研究採取獨立樣本單因子共變數分析。依變項為 SSRT，控制變項為年齡和教育程度。結果請見表五，顯示三組間的停止信號反應時間(SSRT)未有顯著差異 ($F(2,43)=.208, p=.813, \eta_p^2=.010$)，未支持相較其它兩組，高檳榔依賴組的動作抑制控制能力較弱的假設。

貳、 停止信號作業：遺漏率、錯誤率、和 Go 嘗試反應時間

與 SSRT 的分析一樣，但依變項改為遺漏率、錯誤率和 Go 反應時間。就遺漏率來看，結果請見表 4，顯示三組者的遺漏率有顯著差異($F(2,43)=4.243, p=.021, \eta^2=.171$)，進一步分析只發現，高檳榔依賴組的遺漏率明顯比健康控制組高($p<.05$)，其它組比較則沒有顯著差異。就錯誤率來看，結果顯示無顯著主要效果($F(2,43)=.473, p=.627, \eta^2=.023$)。就 Go 反應時間來看，結果顯示有顯著主要效果($F(2,43)=3.149, p=.053, \eta^2=.133$)。進一步分析發現，高檳榔依賴組的 Go 反應時間長於健康控制組($p\leq.05$)。

表 4、三組參與者在停止信號作業中各表現指標的平均數和平均數的標準誤(括弧內)。

	高檳榔依賴組 (N=15)	菸酒組 (N=15)	健康控制組 (N=16)	F
停止信號反應時間 (SSRT) (ms)	417.93 (96.65)	245.40 (34.21)	303.75 (59.76)	.208
遺漏率(omission rate) (%)	3.48 (1.18)	1.01 (.23)	.69 (0.28)	4.243*
錯誤率(incorrect rate) (%)	.84 (.25)	.51 (.20)	.39 (.15)	.627
Go 嘗試反應時間 (ms)	650.73 (28.31)	564.07 (34.49)	526.25 (29.05)	3.149 ^a

註：* $p<.05$ ；** $p<.01$ ；^a等於邊緣顯著。

參、 單一類別內隱連結測驗

本研究參考 Karpinski 與 Steinman (2006) 的 SC-IAT 計分準則。反應時間少於 350 ms 和未反應的嘗試均需刪除，並將錯誤嘗試改以該區間正確反應的平均反應時間(基於正確嘗試去計算)加上 400 ms 替代，加上 400 ms 是因為當錯誤嘗試出現時須加重錯誤嘗試的影響。把「檳榔分類到不愉快」的平均反應時間減掉「檳榔分類到愉快」的平均反應時間，並除以兩個正式階段所有正確反應時間的標準差，得到的數值為 D 分數。若 D 分數為正值且愈大表示檳榔正向內隱態度越強，即對檳榔連結愉快越強烈。所有參與者正確率須有 80% 以上。

本研究採取獨立樣本單因子共變數分析。依變項為 D 分數，控制變項為年齡

和教育程度，結果請見表 5。結果顯示三組者的 D 分數無顯著差異($F(2,43)=1.115$, $p=.338$, $\eta_p^2=.052$)，此結果無法支持相較其它兩組，高檳榔依賴組對檳榔較偏向正向情緒的假設。但在檢定 D 分數是否與 0 有差異時，發現菸酒控制組和健康控制組的 D 分數均與 0 有顯著差異($t(14)=-2.70$, $p=.017$ ； $t(15)=-2.64$, $p=.018$)。

表 5、三組參與者的 SC-IAT 分數(D 分數)平均數和平均數的標準誤(括弧內)。

	高檳榔依賴組	菸酒控制組	健康控制組	F
D 分數	-123 (.78)	-224 (.08)	-234 (.09)	1.115

註： $*p<.05$ ； $**p<.01$ 。

肆、 SSRT 和 D 分數與大腦功能性活化程度之相關性

利用 Statistical Parametric Mapping(SPM)第八版進行影像處理分析並得出平均局部一致性和平均低頻振幅比例。平均局部一致性(mReHo)是透過 SPM8 計算出腦內每個體素與其周圍相鄰的體素在時間序列上的一致性，得出該體素的肯德爾和諧系數，即為該體素的 ReHo 值，主要代表神經一致性，mReHo 值越大，表示該腦區神經活動的同步性增強。平均低頻振幅比例(mfALFF)指的是藉由血氧量增加來顯示活化強度，數值越大表示活化強度越高。最後採用部分相關分析以檢驗認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦纖維連結程度和大腦功能性活化程度(mReHo 與 mfALFF)之間的相關性。

如表 6 和圖 32，在已控制年齡和教育程度變項下，SSRT 與 mReHo 的淨相關(partial correlation)中，結果顯示 SSRT 與左枕中回(left middle occipital gyrus)和右中央溝前側腦回(right precentral gyrus)有顯著正相關；SSRT 與左右中央溝前側腦回(left & right precentral gyrus)和左顳上回(left superior temporal gyrus)有顯著負相關。在 D 分數與 mReHo 相關中，結果顯示 D 分數與左楔前葉(left precuneus)和左視丘(left thalamus)有顯著正相關。

表 6、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mReHo)之相關性

	認知作業指標			
	SSRT		D 分數	
	正相關	負相關	正相關	負相關
腦	Left Middle Occipital gyrus(見圖四 a)	✓($r=.42$)		無顯著
	Right Precentral gyrus(見圖四 b & c)	✓($r=.39$)	✓($r=-.34$)	相關
	Left Precentral gyrus(見圖四 d)		✓($r=-.34$)	
	Left Superior Temporal gyrus(見圖四 e)		✓($r=-.40$)	
區	Left Precuneus(見圖四 f)		✓($r=.44$)	
	Left Thalamus(見圖四 g)		✓($r=.37$)	

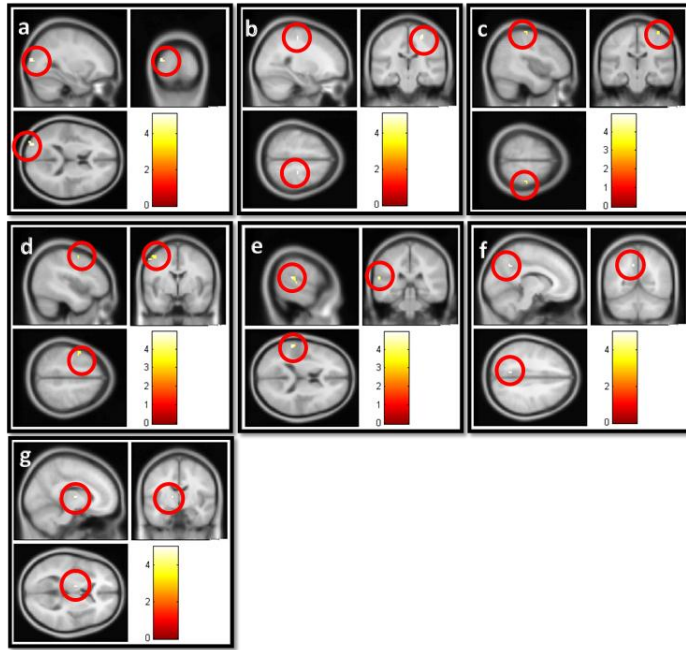


圖 32、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mReHo)有顯著相關。a. SSRT 與 left middle occipital gyrus 有顯著正相關($r=.42$)。b. SSRT 與 right precentral gyrus 有顯著正相關($r=.39$)。c. SSRT 與 right precentral gyrus 有顯著負相關($r=-.34$)。d. SSRT 與 left precentral gyrus 有顯著負相關($r=-.34$)。e. SSRT 與 left superior temporal gyrus 有顯著負相關($r=-.40$)。f. D 分數與 left precuneus 有顯著正相關($r=.44$)。g. D 分數與 left thalamus 有顯著正相關($r=.37$)。所有相關的 p 值都等於.05。

如表 7 和圖 33，在已控制年齡和教育程度變項下，SSRT 與 mfALFF 的淨相關(partial correlation)中，結果顯示 SSRT 與右楔前葉(right precuneus)、楔葉(left & right cuneus)和右尾狀核(right caudate nucleus)有顯著正相關；SSRT 與右顳中回(right middle temporal gyrus)、右顳上回(right superior temporal gyrus)和左中央溝前側腦回(left precentral gyrus)有顯著負相關。從 D 分數與 mReHo 相關分析中未發現有顯著相關性。

表 7、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦功能性活化程度(mfALFF)之相關性

		認知作業指標	
		SSRT	D 分數
		正相關	負相關
腦	Right Precuneus(見圖五 a)	✓($r=.33$)	無顯著相關
	Left & Right Cuneus(見圖五 a)	✓($r=.33$)	
	Right Caudate nucleus(見圖五 b)	✓($r=.45$)	
區	Right Middle Temporal gyrus(見圖五 c)	✓($r=-.42$)	
	Right Superior Temporal gyrus(見圖五 c)	✓($r=-.42$)	
	Left Precentral gyrus(見圖五 d)	✓($r=-.35$)	

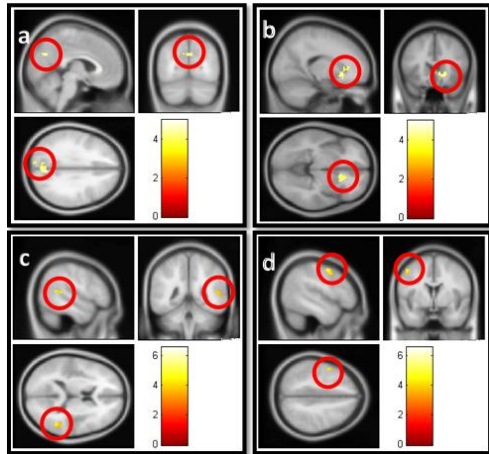


圖 33、認知作業指標(SSRT)與大腦功能性活化程度(mfALFF)有顯著相關。a. SSRT 與 right precuneus 和 left & right cuneus 有顯著正相關($r=.33$)。b. SSRT 與 right caudate nucleus 有顯著正相關($r=.45$)。c. SSRT 與 right middle temporal gyrus 和 right superior temporal gyrus 有顯著負相關($r=-.42$)。d. SSRT 與 left precentral gyrus 有顯著負相關($r=-.35$)。所有顯著相關的 p 值等於 .05。D 分數與大腦功能性活化程度(mfALFF)無顯著相關。

伍、 SSRT 和 D 分數與大腦白質神經纖維連結程度之相關

部分非等向性指標(FA)主要是評估擴散張量中非等向性的大小，其定義為擴散非等向性愈強，表示越具方向性，反映腦區間的白質組織連結愈強烈。

如表 8 和圖 34，在已控制年齡和教育程度變項下，SSRT 與 FA 值的淨相關 (partial correlation) 中，結果顯示 SSRT 與腦島(insula)、大腦腳(cerebral peduncle)和皮脊髓徑(corticospinal tract)有顯著正相關；SSRT 與左頂上回(left superior parietal gyrus)、左頂下回(left inferior parietal gyrus)、左枕中回(left middle occipital)、左中央溝後側腦回(left postcentral gyrus)、和額上回(superior frontal gyrus)有顯著負相關。在 D 分數與 FA 值相關中，D 分數與腦島(insula)和右角回(right angular gyrus)有顯著正相關；D 分數與左楔前葉(preceuneus)有顯著負相關。

表 8、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦白質神經纖維連結程度(Fractional Anisotropy, FA)之相關性

	認知作業指標			
	SSRT		D 分數	
	正相關	負相關	正相關	負相關
Insula (見圖六 a 和圖 e)	✓($r=.47$)		✓($r=.40$)	
Cerebral peduncle & Corticospinal tract(見圖六 b)	✓($r=.44$)			
腦 Left Superior Parietal gyrus (見圖六 c)		✓($r=-.36$)		
Left Inferior Parietal gyrus(見圖六 c)		✓($r=-.36$)		
Left Middle Occipital gyrus(見圖六 c)		✓($r=-.36$)		
Left Postcentral gyrus(見圖六 c)		✓($r=-.36$)		

Left & Right Superior Frontal gyrus(見圖六 d)	$\checkmark(r=-.51)$
Right Angular gyrus(見圖六 f)	$\checkmark(r=.39)$
Left Precuneus(見圖六 g)	$\checkmark(r=-.39)$

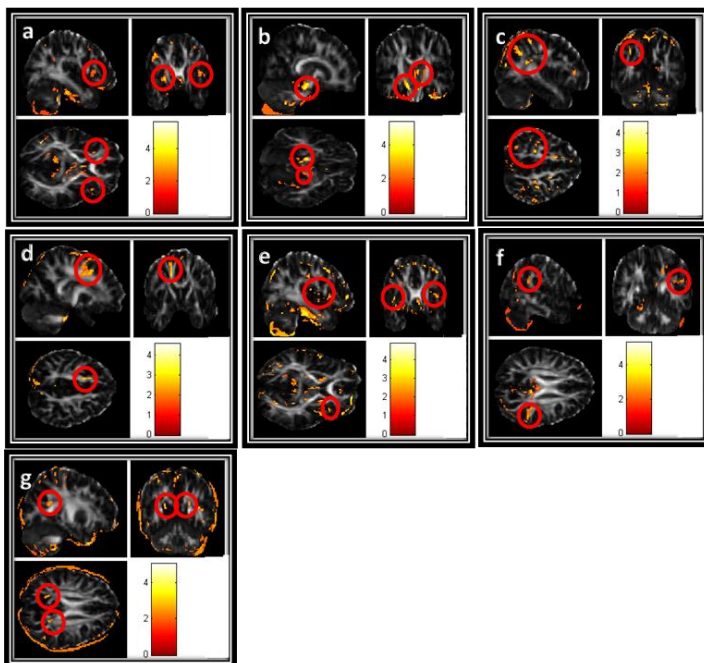


圖 34、認知作業指標(SSRT 和 D 分數)與大腦白質神經纖維連結程度有顯著相關。a. SSRT 與 insula 有顯著正相關($r=.47$)。b. SSRT 與 cerebral peduncle 和 corticospinal tract 有顯著正相關($r=.44$)。c. SSRT 與 left superior parietal gyrus、left inferior parietal gyrus、left middle occipital gyrus 和 left postcentral gyrus 有顯著負相關($r=-.36$)。d. SSRT 與 left 和 right superior frontal gyrus 有顯著負相關($r=-.51$)。e. D 分數與 insula 有顯著正相關($r=.40$)。f. D 分數與 right angular gyrus 有顯著正相關($r=.39$)。g. D 分數與 left precuneus 有顯著負相關($r=-.39$)。所有顯著相關的 p 值等於 .05。

第四節 實驗一綜合討論

據我們所知，這是第一次結合線索 - 反應作業典範對檳榔渴求腦區的功能態磁共振影像研究。本研究最大的亮點在於我們發現了檳榔渴求的腦區，我們以隨機的方式呈現不同視覺刺激材料，再分別萃取出呈現不同視覺刺激時的腦區活化反應加以比較，這些呈現的線索類型共有 4 種，包括：檳榔相關的圖片、食物相關的圖片、視覺控制圖片與中央十字線，分析主要著重檳榔相關圖片與食物相關圖片的比較。

檳榔的使用方式為經口嚼食後吞服其汁液，使用的方式類似食物，因此本研究中使用食物相關的圖片，以檳榔相關圖片與食物相關圖片活化的腦區相減，推測應能夠顯示檳榔此一物質在去除嚼食、吞服等食物相關的特性後，其所代表成檳榔的依賴元素之一。檳榔相關圖片的活化反應減去視覺控制圖片的活化腦區，

可能代表著檳榔的物理特性，例如植物、種子、果實等，而不涉及檳榔的有效成份對大腦地刺激性及依賴性，各組均呈現相似的腦部活化反應，因此各組間的比較結果無差異。我們比較了 BQA、TA_C、H_C 三組經由不同線索圖片活化的腦區，均呈現類似的反應型態 (視覺區活化)，但若由檳榔使用者 (BQA) 再細分出當下檳榔渴求程度高的受試者，以同樣的比較基準下則了重大的發現，我們發現只有在渴求程度高的狀態下，經由呈現檳榔線索的刺激，除了枕葉的視覺區活化反應較高之外，在額葉的眼眶額葉皮質、額葉上迴、額葉中迴、額葉下迴、頂葉的楔前葉、顳葉的中迴、下邊緣迴的地區均呈現顯著的活化反應，此活化反應只發生在檳榔高渴求狀態下的參與者。組內 (BQA_H) 與組間 (BQA_H-H_C 與 BQA_H-BQA_L) 的檳榔相關圖片 - 食物相關圖片顯著活化腦區整理如表 9。

表 9、檳榔相關圖片 - 食物相關圖片比較結果活化達顯著差異的腦區

比較方式	BQA_H	BQA_H-H_C	BQA_H-BQA_L
檢定標準	P < 0.05, cluster size > 5 voxel	P < 0.01, cluster size > 50 voxel	P < 0.01, cluster size > 50 voxel
活化程度達顯著差異的腦區	眼眶額葉皮質 (OFC) 右側額葉下迴 (inferior frontal gyrus) 額葉上迴 (superior frontal gyrus) 及額葉中迴 (middle frontal gyrus) 運動皮質 (motor cortex) 楔前葉 (precuneus) 雙側的顳葉中迴 (middle temporal gyrus) 雙側的下邊緣迴 (supramarginal gyrus) 枕葉的視覺皮質 - 距狀溝 (calcarine fissure)、舌迴 (lingual gyrus)	額葉的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus) 右側島蓋 (operculum) 顳中迴 (middle temporal gyrus)、顳下迴 (inferior temporal gyrus) 枕葉的梭狀迴 (fusiform gyrus)、舌迴 (Lingual gyrus)	額葉的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus) 右側島蓋 (operculum) 海馬旁迴 (parahippocampus) 角迴 (angular gyrus) 枕葉的上、中、下迴 (superior / middle / inferior / gyrus)

--	--	--	--

BQA_H 與其他組 (BQA、BQA_L、TA_C 與 H_C) 相比，可以發現有關視覺訊息處理的枕葉的梭狀迴 (fusiform gyrus)、舌迴 (lingul gyrus)；以及同樣負責視覺訊號處理，位於顳葉的顳中迴 (middle temporal gyrus)、顳下迴 (inferior temporal gyrus)；位於頂葉次級感覺皮質，負責體感覺訊號整合的右側島蓋 (operculum)；以及位於額葉，負責包含情緒、酬賞有關決策的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus) 腦區的活化反應較 BQA、BQA_L、TA_C 及 H_C 組還要高，也就是說，只有在當下檳榔渴求狀態高的情況下，這些腦區的活化反應較高。同樣的活化反應並未發生在渴求程度低的檳榔使用者、菸酒使用者及無物質依賴的一般人身上，推測此活化反應與當下的高渴求狀態有關 (Wilson & Sayette, 2015)。

本研究結果也與過去的研究發現一樣，在物質高渴求者的前額葉 (例如眼眶額葉皮質) 呈現活化狀態。過去的研究也指出前額葉與渴求反應有關 (Jansen et al., 2013; Ko et al., 2013; Kroczeck et al., 2015; Sinha et al., 2005; Wilson et al., 2004)，對於剝奪依賴物質的物質依賴者的前額葉會活化，這代表前額葉控制系統活化，控制想要用依賴物質的衝動 (Noël et al., 2013)，另外，過去的研究也發現對於高渴求的物質依賴者呈現該物質的圖片線索，在海馬旁迴也出現活化的反應 (Pelchat et al., 2004)。

不管是曾經長期使用檳榔，或是高頻率的檳榔使用者都無法直接代表當下對檳榔的渴求狀態，也就是說，即使是檳榔高依賴者或是高頻率嚼食檳榔、較長的檳榔嚼食史、越早初次使用檳榔的，也都未必在實驗當下處於檳榔高渴求的狀態。本研究中檳榔高渴求者經由線索刺激後出現的渴求相關腦區活化，可以更有力地證實此活化反應並非由酒精或菸這兩種依賴物質依賴而產生的渴求，而是對檳榔渴求的大腦活化反應。

呈現檳榔線索後，檳榔高渴求者負責視覺訊息處理的枕葉的梭狀迴 (fusiform gyrus)、舌迴 (lingul gyrus)；以及同樣負責視覺訊號處理，位於顳葉的顳中迴 (middle temporal gyrus)、顳下迴 (inferior temporal gyrus)；位於頂葉次級感覺皮質，負責體感覺訊號整合的右側島蓋 (operculum)；以及位於額葉，負責包含情緒、酬賞有關決策的眼眶額葉皮質 (OFC)、直迴 (rectal gyrus) 活化。物質依賴者的視覺皮質區會因為線索圖片的呈現而活化，因為視覺皮質也屬於在多巴胺的酬賞系統中 (Hanlon, Dowdle, Naselaris, Canterberry, & Cortese, 2014)。而另一方面，與感覺運動 (sensory motor) 皮質連接的島蓋，主要負責觸覺訊息的整合、觸覺工作記憶與知覺學習等體感覺訊息的整合 (Eickhoff et al., 2010)，位於島蓋中的初級味覺皮質 (primary gustatory cortex) 也涉入與食物的口感、味覺相關的訊息處理有關，負責評估食物的口味以及由食物得到的愉悅感 (Kenny, 2011)，這些經由視覺訊息所活化的對檳榔渴求的腦區，使負責視覺、及口感、味覺的體感覺等腦區活化，都牽涉到經由多巴胺投射路徑所參與的酬賞系統，這些腦區的活化可能反映出檳榔依賴者過去相關的生活經驗有關。眼眶額葉皮質區亦與依賴、渴求反應有密切關聯，這個腦區參與了高階的認知功能，以及調節酬賞迴路，特別是在物質戒斷

時會活化 (Goldstein & Volkow, 2002)。本研究所發現的結果也大致與過去所發現的渴求腦區相同。這些對於高渴求狀態下經由線索呈現所活化的腦區，可能可以解釋檳榔依賴者為何會持續使用檳榔的原因。

為了增加參與者的渴求反應，本研究求參與者在 fMRI 掃描前 24 小時前暫停使用檳榔。除此之外，參與者的篩選標準為檳榔高依賴者 (BNDS ≥ 24 分)，預期高依賴且在物質剝奪 24 小時可以提高渴求反應。但根據實驗的結果顯示，檳榔的渴求反應並無法藉由線索的提示而增加，相反地，所有的參與者在線索－反應作業典範後，對檳榔的渴求程度無顯著的改變。過去的研究大多呈現渴求反應的活化腦區，並無明確的證據顯示在呈現線索後會增加參與者報告的主觀渴求程度 (Wilson & Sayette, 2015)。但即使如此，可以確定的是在渴求的腦部影像學研究也明確指出渴求腦區活化與當下的渴求程度有很大的關係，只有當下渴求程度高的狀態下，前額葉控制系統、杏仁核－紋狀體系統、腦島才發現有活化的反應 (Noël et al., 2013)。

對檳榔的主觀渴求無顯著改變的可能原因如下：(i) 參與者大多為初次進行磁共振影像掃描，在此實驗情境下因為對環境的不熟悉而有心理壓力，使渴求程度易受情緒影響而沒有因為線索呈現而產生顯著變化，(ii) 依賴物質通常具有較負面的社會形象，因此除了渴求的情緒以外，還受到內疚、焦慮、憂鬱等情緒影響渴求的反應，所以對依賴物質的渴求程度沒有因為線索提示而增加 (Fletcher, Pine, Woodbridge, & Nash, 2007)，(iii) 參與者在一日當中接觸這些依賴物質的時間，大多因為工作需求或是社交場合上使用，但本研究進行的時間大多在夜間進行，與平時使用這些物質的時間較不相同，因此對於依賴物質的渴求並沒有因為線索呈現而產生顯著變化。事實上，物質剝奪並無法直接與渴求程度有正相關 (Wilson & Sayette, 2015)，過去的研究也指出對於菸癮的渴求程度，較難以從單一的問卷調查或是從參與者的自陳報告中來測得實驗參與者當下的渴求狀態，因為這牽涉太多複雜的心理運作機轉，即使是透過剝奪 (depriving) 的手段也無法直接提高參與者的渴求程度 (Sayette, Martin, Wertz, Shiffman, & Perrott, 2001)，縱使我們知道渴求程度與尋求使用依賴物質的直接關係，但我們仍需要更多的方法測得更實際的渴求狀態 (例如用內隱聯結測驗 (Implicit Association Test, IAT) 測量實驗參與者的內隱態度 (implicit attitudes)，用來反映出參與者當下渴求程度。

影響本次研究最大的因素是參與者自陳報告當下渴求程度的差異，可能因為每個人的個體差異及個人經驗，對渴求程度的感受不同，渴求也包含了個人主觀價值及情緒判斷，所以填答的數值對每個人代表的意義不同，因此除了如何讓填答者正確表達出當下渴求程度又符合簡單、快速、正確的方式是一個考驗。

另一個是要增加高渴求的參與者人數，目前較常用於提高渴求程度的方式為物質剝奪，但效果仍有限，因此如何提高參與者的動機與配合度是一個重要的課題，以確保能在高渴求的狀態中參與研究。

第五節 實驗二綜合討論

壹、 檳榔依賴者的抑制控制能力與內隱態度

三組間的停止信號反應時間無顯著差異，表示沒有證據顯示高依賴使用檳榔會損害抑制控制能力，與文獻探討的結果不一致(Fillmore & Rush, 2002; Li et al., 2006; Rubio et al., 2008; Tabibnia et al., 2011; Yan & Li, 2009)的可能原因如下。(1) 參與者人數不足，在過去研究中，無論是哪種物質，參與者人數均超過 15 人；(2) 物質依賴程度會與認知受損程度和大腦區域受損程度有關(Ersche et al., 2013)，所以判斷依賴程度是很重要，但過去研究多以精神疾病診斷與統計手冊(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)來判斷參與者是否已成為物質依賴的標準，DSM 是在醫學界通用來判斷個案是否罹患依賴相關的障礙症，而檳榔未納入在 DSM 裡面，因此無法以同樣標準作篩選，即暗示未能夠得知本研究中高依賴檳榔組的物質依賴程度是否與過去研究的物質依賴程度相似；(3) 檳榔與其它物質(如酒精、可卡因、安非他命等)的成份不同，而不同成份所造成的影響也會有所不同。嚼食檳榔未影響動作抑制控制能力，此結果與 Ho, Li, and Tang (2015)的研究結果相同，高依賴檳榔組與低依賴檳榔和健康控制組的 SSRT 無顯著差異。嚼食檳榔可能影響其它類型的抑制控制能力。

相較其它兩組，高依賴檳榔組的遺漏率來得高且 Go 嘗試反應時間邊緣顯著較長。在停止信號作業中，需要一直注視目標物和警告聲出現，這是需要持續性注意力(Attwood, Rogers, Ataya, Adams, & Munafò, 2012)。抽菸依賴者在停止信號作業的 Go 嘗試中，遺漏率多於健康組，認為遺漏錯誤(omission error)的增加是衝動控制能力下降的其中一個指標(Ramaekers, Kauert, van Ruitenbeek, Theunissen, Schneider, & Moeller, 2006)，執行衝動控制能力的前提是需要持續性注意力(Matchett, 2013)，因此推測遺漏率與持續性注意力非常有關，可惜這超出本研究探討範圍，未來研究可瞭解嚼食檳榔是否影響持續性注意力。

在單一類別內隱連結測驗中，三組對檳榔的內隱態度無顯著差異。過去文獻發現對物質有正向內隱態度且可預測未來使用物質的機率(De Houwer, Custers, & De Clercq, 2006; Houben & Wiers, 2008; Wiers, Houben, & de Kraker, 2007)，但亦有研究指出對物質的正負內隱態度各無顯著差異，酒精依賴者對酒同時有強烈的正負相連結(De Houwer, Crombez, Koster, & De Beul, 2004)，表示他們對酒持有矛盾的態度。檳榔依賴者也許對檳榔也持有矛盾的內隱態度，因此與控制組的內隱態度無顯著差異。另外，嚼食檳榔者可能在其它內隱認知的類型與控制組有所不同。內隱認知包括內隱注意力、內隱知識、內隱記憶等，如抽菸依賴者投入較多時間去注意菸相關的圖片和較快偵測到與菸相關的圖片(Bradley, Mogg, Wright, & Field, 2003; Mogg et al., 2003)，酒和大麻(Ames, Sussman, Dent, & Stacy, 2005)，也許反映嚼食檳榔者的其他內隱認知元素影響其嚼食檳榔的行為。

貳、 抑制控制能力與相關腦區之相關性

在探討動作抑制控制能力與相關腦區之相關性中，本研究利用靜息態功能性磁振像和擴散張量磁振造影得出平均局部一致性(mReHo)、平均低頻振幅比例(mfALFF)與非等向性(FA)的指標。平均局部一致性顯示特定神經像素與鄰近的一致性；平均低頻振幅比例顯示神經活化強度；非等向性顯示白質纖維連結的程度。

在控制年齡和教育程度的變項下，結果發現動作抑制控制能力與 left MOG 和 right precentral gyrus 的 mReHo 有正相關，與 precentral gyrus 和 left STG 有負相關，其 precentral gyrus 主要是負責動作計畫和執行，與把知覺訊息轉換成動作有關 (Chouinard & Paus, 2006)，另從大麻使用者上發現 Precentral gyrus 可能與注意力有關 (Matochik, Eldreth, Cadet, & Bolla, 2005)，推測要抑制進行中的任務時，必須投注很多注意力、使用到監控能力、計劃下一步動作等，因此動作抑制控制能力與 Precentral gyrus 有相關。

SSRT 與 right precuneus、cuneus 和 right caudate nucleus 的 mfALFF 有正相關，與 right MTG、right STG 和 left precentral gyrus 的 mfALFF 有負相關。caudate nucleus 位於背側紋狀體中，牽涉到個體對酬賞產生動機，較傾向立即酬賞，這會促使個體產生習慣/強迫使用的自主行為 (Everitt & Robbins, 2005)。當 precuneus 和 cuneus 愈活化，接受到的物質線索轉變成有動機行為的速度會更快 (Courtney et al., 2014)，即自動化行為的活化程度高於抑制控制能力時，自我調節功能運作失敗的機率就會上升，促使個體更容易使用物質 (Heatherton & Wagner, 2011)。

SSRT 與 left SPG、left IPG、left MOG、left postcentral gyrus 和 SFG 的白質纖維連結有負相關，與 insula、cerebral peduncle 和 corticospinal tract 的白質纖維連結有正相關。顳葉與處理情緒內容相關的視覺訊息和鞏固訊息以形成長期記憶有關 (Lang, Bradley, Fitzsimmons, Cuthbert, Scott, Moulder, & Nangia, 1998)；頂葉皮質主要是偵測錯誤 (Carter, Braver, Barch, Botvinick, Noll, & Cohen, 1998)；額上回屬於背內側前額葉的一部分，前額葉已普遍地認為與執行功能有關。過去研究也有類似結果出現 (Ersche et al., 2012)，當右前額葉白質纖維連結愈好，其抑制控制能力也愈好，而部分的顳葉和頂葉被認為屬於負責抑制控制能力的前額葉路徑之一 (Ersche et al., 2013)。過去研究發現物質線索會引起枕葉活化和物質線索會影響物質依賴者的渴求程度，進而影響使用物質的行為 (Engelmann, Versace, Robinson, Minnix, Lam, Cui, Brown, & Cinciripini, 2012; Schacht, Anton, & Myrick, 2013)，這結果顯示可能與嚼食這動作的視覺記憶或是其他複雜的視覺訊息有關 (T. Liu et al., 2016a)，即可能愈激活有關嚼食檳榔相關的視覺訊息出現，動作抑制控制能力愈下降。cerebral peduncle 是攜帶動作運動訊息到大腦皮質，皮脊髓徑與自願性運動有關，會做一些與大腦高階指令違背的動作，屬於衝動動作 (Nguyen, Pollin, Fève, Geny, & Cesaro, 1998)。

參、 內隱態度與相關腦區之相關性

在控制年齡和教育程度的變項下，結果發現 D 分數與 left precuneus 和 left thalamus 的 mReHo 有正相關，。視丘位於基底核，在多巴胺酬賞系統中扮演重要角色，牽涉到制約增強和獎賞預期(Jueptner, Stephan, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997)，當在抽菸者執行視覺認知作業，其視覺刺激為與菸相關的線索時，視丘會活化(Sharma & Brody, 2009)，而視丘與內隱記憶也有密切相關(Di Giovanni, 2007)，在形成內隱態度時須透過制約增強，把所連結的元素存在記憶中。

D 分數與 insula 和 right angular gyrus 的白質纖維連結有正相關。腦島和角回與主觀覺察體內感受、自我意識和陳述性記憶提取有關(Cavanna, 2007)。在戒菸者身上發現右腦島和前楔葉間的連結增加，表示藉由整合對菸的負向身體感受和自我思考來增強對菸線索的評估(Maria, Megan, Hartwell, Hanlon, Canterbury, Lematty, Owens, Brady, & George, 2015)。

第六節 參考文獻

- Aharoni, E., Vincent, G. M., Harenski, C. L., Calhoun, V. D., Sinnott-Armstrong, W., Gazzaniga, M. S., & Kiehl, K. A. (2013). Neuroprediction of future rearrest. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 110*(15), 6223-6228. doi:10.1073/pnas.1219302110
- Ames, S. L., Grenard, J. L., He, Q., Stacy, A. W., Wong, S. W., Xiao, L., . . . Bechara, A. (2014). Functional imaging of an alcohol-implicit association test (IAT). *Addiction Biology, 19*(3), 467-481.
- Ames, S. L., Grenard, J. L., Stacy, A. W., Xiao, L., He, Q., Wong, S. W., . . . Bechara, A. (2013). Functional imaging of implicit marijuana associations during performance on an implicit association test (IAT). *Behavioural brain research, 256*, 494-502.
- Ames, S. L., & Stacy, A. W. (1998). Implicit cognition in the prediction of substance use among drug offenders. *Psychology of Addictive Behaviors, 12*(4), 272.
- Ames, S. L., Sussman, S., Dent, C. W., & Stacy, A. W. (2005). Implicit cognition and dissociative experiences as predictors of adolescent substance use. *The American journal of drug and alcohol abuse, 31*(1), 129-162.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature neuroscience, 6*(2), 115-116.
- Attwood, A. S., Rogers, P. J., Ataya, A. F., Adams, S., & Munafò, M. R. (2012). Effects of caffeine on alcohol-related changes in behavioural control and perceived

- intoxication in light caffeine consumers. *Psychopharmacology*, 221(4), 551-560.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, 22(3), 229-244.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00011-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00011-2)
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65.
- Benegal, V., Rajkumar, R. P., & Muralidharan, K. (2008). Does areca nut use lead to dependence? *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1-2), 114-121.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.016>
- Beraha, E., Cousijn, J., Hermanides, E., Goudriaan, A. E., & Wiers, R. W. (2013). Implicit associations and explicit expectancies toward cannabis in heavy cannabis users and controls. *Frontiers in psychiatry*, 4, 59.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507-513. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Betsch, T., Plessner, H., Schwieren, C., & Gütig, R. (2001). I like it but I don't know why: A value-account approach to implicit attitude formation. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 27(2), 242-253.
- Bossert, J. M., Marchant, N. J., Calu, D. J., & Shaham, Y. (2013). The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology*, 229(3), 453-476.
doi:10.1007/s00213-013-3120-y
- Boucher, B. J., & Mannan, N. (2002). Metabolic effects of the consumption of Areca catechu. *Addiction Biology*, 7(1), 103-110. doi:10.1080/13556210120091464
- Bradley, B. P., Mogg, K., Wright, T., & Field, M. (2003). Attentional bias in drug dependence: vigilance for cigarette-related cues in smokers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 17(1), 66.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Lee, G., Smith, E., Sadeghi, M., Saxena, S., . . . London, E. D. (2004). Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130(3), 269-281.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.12.006>
- Burock, M. A., Buckner, R. L., Woldorff, M. G., Rosen, B. R., & Dale, A. M. (1998). Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport*, 9(16), 3735-3739.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.

- Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, *94*(3), 327-340. doi:10.1046/j.1360-0443.1999.9433273.x
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 111-126.
- Cavanna, A. E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS spectrums*, *12*(07), 545-552.
- Chambers, R. A. (2013). Adult hippocampal neurogenesis in the pathogenesis of addiction and dual diagnosis disorders. *Drug and alcohol dependence*, *130*(1), 1-12.
- Chen, C.-H., Chen, W. J., & Cheng, A. T. A. (2004). Prevalence and identification of alcohol use disorders among nonpsychiatric inpatients in one general hospital. *General Hospital Psychiatry*, *26*(3), 219-225. doi:10.1016/j.genhosppsy.2004.01.001
- Chen, C.-H., Chen, W. J., & Cheng, A. T. A. (2005). New Approach to the Validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test: Stratum-Specific Likelihood Ratios Analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*(4), 602-608. doi:10.1097/01.ALC.0000159189.56671.EC
- Chiang-shan, R. L., Morgan, P. T., Matuskey, D., Abdelghany, O., Luo, X., Chang, J. L., . . . Malison, R. T. (2010). Biological markers of the effects of intravenous methylphenidate on improving inhibitory control in cocaine-dependent patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(32), 14455-14459.
- Chiu, M.-C., Shen, B., Li, S.-H., & Ho, M.-C. (2016). Spatial short-term memory is impaired in dependent betel quid chewers. *Psychopharmacology*, 1-8.
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The neuroscientist*, *12*(2), 143-152.
- Chun, M. M., & Phelps, E. A. (1999). Memory deficits for implicit contextual information in amnesic subjects with hippocampal damage. *Nature neuroscience*, *2*(9), 844-847.
- Chu, N.-S. (2001). Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems. *Journal of Biomedical Science*, *8*(3), 229-236. doi:10.1007/BF02256596
- Chu, N.-S. (2002). Neurological aspects of areca and betel chewing. *Addiction Biology*, *7*(1), 111-114. doi:10.1080/13556210120091473
- Clader, J. W., & Wang, Y. (2005). Muscarinic receptor agonists and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*, *11*(26), 3353-3361.
- Crosbie, J., & Schachar, R. (2001). Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1884-1890.
- Cunningham, W. A., Packer, D., Kesek, A., & Van Bavel, J. (2009). Implicit measurement of attitudes: A physiological approach. *Insights from the new implicit*

measures.

- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The Functional Architecture of Human Empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71-100.
doi:10.1177/1534582304267187
- De Houwer, J., Crombez, G., Koster, E. H., & De Beul, N. (2004). Implicit alcohol-related cognitions in a clinical sample of heavy drinkers. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 35(4), 275-286.
- De Houwer, J., Custers, R., & De Clercq, A. (2006). Do smokers have a negative implicit attitude toward smoking? *Cognition and Emotion*, 20(8), 1274-1284.
- Dickinson, A., Balleine, B., Watt, A., Gonzalez, F., & Boakes, R. A. (1995). Motivational control after extended instrumental training. *Animal Learning & Behavior*, 23(2), 197-206.
- Di Giovanni, G. (2007). The basal ganglia pathophysiology: recent advances. *Transworld Research Network, Kerala, India*.
- Droutman, V., Read, S. J., & Bechara, A. (2015). Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(7), 414-420.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2015.05.005>
- Drummond, D. C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95(8s2), 129-144. doi:10.1046/j.1360-0443.95.8s2.2.x
- Eickhoff, S. B., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Zilles, K., & Behrens, T. E. J. (2010). Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. *The Journal of Neuroscience*, 30(18), 6409-6421. doi:10.1523/jneurosci.5664-09.2010
- Eisch, A. J., & Harburg, G. C. (2006). Opiates, psychostimulants, and adult hippocampal neurogenesis: Insights for addiction and stem cell biology. *Hippocampus*, 16(3), 271-286.
- Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y., . . . Cinciripini, P. M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: A meta-analysis of fMRI studies. *NeuroImage*, 60(1), 252-262.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.024>
- Ersche, K. D., Jones, P. S., Williams, G. B., Turton, A. J., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2012). Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*, 335(6068), 601-604.
- Ersche, K. D., Williams, G. B., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2013). Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. *Current opinion in neurobiology*, 23(4), 615-624.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug

- addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 8(11), 1481-1489.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9, Part A), 1946-1954.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>
- Fagerström, K.-O. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*, 3(3), 235-241.
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., & Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction*, 110(6), 1035-1042. doi:10.1111/add.12882
- Fillmore, M. T., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and alcohol dependence*, 66(3), 265-273.
- Fletcher, B., Pine, K. J., Woodbridge, Z., & Nash, A. (2007). How visual images of chocolate affect the craving and guilt of female dieters. *Appetite*, 48(2), 211-217.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2006.09.002>
- Franke, A. A., Mendez, A. J., Lai, J. F., Arat-Cabading, C., Li, X., & Custer, L. J. (2015). Composition of betel specific chemicals in saliva during betel chewing for the identification of biomarkers. *Food and Chemical Toxicology*, 80, 241-246.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.012>
- Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 563-579.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00081-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00081-2)
- Gawronski, B., & Bodenhausen, G. V. (2005). Accessibility effects on implicit social cognition: the role of knowledge activation and retrieval experiences. *Journal of personality and social psychology*, 89(5), 672.
- Gawronski, B., LeBel, E. P., & Peters, K. R. (2007). What do implicit measures tell us?: Scrutinizing the validity of three common assumptions. *Perspectives on Psychological Science*, 2(2), 181-193.
- George, M. S., Anton, R. F., Bloomer, C., & et al. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 345-352.
doi:10.1001/archpsyc.58.4.345
- Gerdeman, G. L., Partridge, J. G., Lupica, C. R., & Lovinger, D. M. (2003). It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends in*

- Neurosciences*, 26(4), 184-192.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00065-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00065-1)
- Gipson, Cassandra D., Kupchik, Yonatan M., Shen, H., Reissner, Kathryn J., Thomas, Charles A., & Kalivas, Peter W. (2013). Relapse Induced by Cues Predicting Cocaine Depends on Rapid, Transient Synaptic Potentiation. *Neuron*, 77(5), 867-872. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.005>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *The American journal of psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652-669.
- Goudriaan, A. E., De Ruiter, M. B., Van Den Brink, W., Oosterlaan, J., & Veltman, D. J. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addiction Biology*, 15(4), 491-503. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00242.x
- Greenwald, A. G., & Banaji, M. R. (1995). Implicit social cognition: attitudes, self-esteem, and stereotypes. *Psychological review*, 102(1), 4.
- Groefsema, M., Engels, R., & Luijten, M. (2016). The role of social stimuli content in neuroimaging studies investigating alcohol cue-reactivity. *Addictive Behaviors*, 58, 123-128. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.02.033>
- Gupta, P., & Ray, C. (2004). Epidemiology of betel quid usage. *Annals-Academy of Medicine Singapore*, 33, 31-36.
- Gupta, P., & Warnakulasuriya, S. (2002). Global epidemiology of areca nut usage. *Addiction Biology*, 7(1), 77-83.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Naselaris, T., Canterberry, M., & Cortese, B. M. (2014). Visual cortex activation to drug cues: a meta-analysis of functional neuroimaging papers in addiction and substance abuse literature. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 206-212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.07.028
- Heatheron, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9), 1119-1127.
doi:10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x
- Heatheron, T. F., & Wagner, D. D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(3), 132-139.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.005>
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grüsser-Sinopoli, S. M., . . . Gründer, G. (2014). Correlation between dopamine D2 receptors in the

- ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*.
- Hermans, E. J., Battaglia, F. P., Atsak, P., de Voogd, L. D., Fernández, G., & Roozendaal, B. (2014). How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiology of Learning and Memory*, *112*, 2-16.
- Ho, M.-C. (2014). Commentary on Lee et al. (2014): Betel-quid—when East encounters West. *Addiction*, *109*(7), 1205-1206. doi:10.1111/add.12614
- Ho, M. C., Li, R. H., & Tang, T. C. (2015). Betel nut chewing effects on sustained attention and inhibitory control after sleep deprivation. *Australian Journal of Psychology*, *67*(4), 222-230.
- Houben, K., & Wiers, R. W. (2008). Implicitly positive about alcohol? Implicit positive associations predict drinking behavior. *Addictive Behaviors*, *33*(8), 979-986. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.03.002>
- Huang, C.-L., Lin, H.-H., & Wang, H.-H. (2006). The psychometric properties of the Chinese version of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addictive Behaviors*, *31*(12), 2324-2327.
- Huang, X., Liu, Z., Mwansisya, T. E., Pu, W., Zhou, L., Liu, C., . . . Xue, Z. (2016). Betel quid chewing alters functional connectivity in frontal and default networks: A resting-state fMRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- Hutchison, K. E. (2010). Substance use disorders: realizing the promise of pharmacogenomics and personalized medicine. *Annual Review of Clinical Psychology*, *6*, 577-589.
- IARC, I. A. f. R. o. C. W. G. o. t. E. o. C. R. t. H. (2012). *A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions*: International Agency for Research on Cancer.
- IARC, I. A. f. R. o. C. W. G. o. t. E. o. C. R. t. H. W. H. O. (2004). *Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines* (Vol. 85): IARC.
- Jackson, P. L., Brunet, E., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia*, *44*(5), 752-761. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.015>
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10, Part 2), 2472-2480. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>
- Jastreboff, A. M., Sinha, R., Lacadie, C., Small, D. M., Sherwin, R. S., & Potenza, M. N. (2013). Neural Correlates of Stress-and Food Cue-Induced Food Craving in Obesity Association with insulin levels. *Diabetes care*, *36*(2), 394-402.

- Jeng, J. H., Chang, M. C., & Hahn, L. J. (2001). Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral Oncology*, *37*(6), 477-492.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00003-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00003-3)
- Jernigan, T. L., Butters, N., DiTraglia, G., Schafer, K., Smith, T., Irwin, M., . . . Cermak, L. S. (1991). Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *15*(3), 418-427.
- Johnson, S. A. (2014). *Behavioural and Neuronal Correlates of Long-term Contextual Memory for Cocaine: Relevance to Craving and Relapse*.
- Jueptner, M., Stephan, K. M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *Journal of neurophysiology*, *77*(3), 1313-1324.
- Karpinski, A., & Steinman, R. B. (2006). The single category implicit association test as a measure of implicit social cognition. *Journal of personality and social psychology*, *91*(1), 16.
- Kasanetz, F., Deroche-Gamonet, V., Berson, N., Balado, E., Lafourcade, M., Manzoni, O., & Piazza, P. V. (2010). Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science*, *328*(5986), 1709-1712.
- Kenny, P. J. (2011). Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci*, *12*(11), 638-651.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, *273*(5280), 1399.
- Ko, C.-H., Liu, G.-C., Hsiao, S., Yen, J.-Y., Yang, M.-J., Lin, W.-C., . . . Chen, C.-S. (2009). Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(7), 739-747.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.09.012>
- Ko, C.-H., Liu, G.-C., Yen, J.-Y., Chen, C.-Y., Yen, C.-F., & Chen, C.-S. (2013). Brain correlates of craving for online gaming under cue exposure in subjects with Internet gaming addiction and in remitted subjects. *Addiction Biology*, *18*(3), 559-569.
doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00405.x
- Kober, H., Lacadie, C. M., Wexler, B. E., Malison, R. T., Sinha, R., & Potenza, M. N. (2016). Brain Activity During Cocaine Craving and Gambling Urges: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, *41*(2), 628-637. doi:10.1038/npp.2015.193
- Kroczek, A. M., Haeussinger, F. B., Fallgatter, A. J., Batra, A., & Ehlis, A. C. (2015). Prefrontal functional connectivity measured with near-infrared spectroscopy during smoking cue exposure. *Addiction Biology*.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., Cuthbert, B. N., Scott, J. D., Moulder,

- B., & Nangia, V. (1998). Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology*, *35*(2), 199-210.
- Lee, C.-H., Chiang, S.-L., Ko, A. M.-S., Hua, C.-H., Tsai, M.-H., Warnakulasuriya, S., . . . Ko, Y.-C. (2014). Betel-quid dependence domains and syndrome associated with betel-quid ingredients among chewers: an Asian multi-country evidence. *Addiction*, *109*(7), 1194-1204. doi:10.1111/add.12530
- Li, C.-s. R., Milivojevic, V., Kemp, K., Hong, K., & Sinha, R. (2006). Performance monitoring and stop signal inhibition in abstinent patients with cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*, *85*(3), 205-212.
- Li, R., Ho, M., Tang, T., & Chang, C. (2012). Development of the betel nut dependency scale (BNDS). *Chin J Psychol*, *54*, 331-348.
- Liu, T., Li, J.-j., Zhao, Z.-y., Yang, G.-s., Pan, M.-j., Li, C.-q., . . . Chen, F. (2016a). Altered spontaneous brain activity in betel quid dependence: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Medicine*, *95*(5).
- Liu, T., Li, J., Zhao, Z., Zhong, Y., Zhang, Z., Xu, Q., . . . Chen, F. (2016b). Betel quid dependence is associated with functional connectivity changes of the anterior cingulate cortex: a resting-state fMRI study. *Journal of translational medicine*, *14*(1), 1.
- Liu, X., Matochik, J. A., Cadet, J.-L., & London, E. D. (1998). Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*, *18*(4), 243-252.
- 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.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *10*(2), 276.
- Malenka, R., Nestler, E., & Hyman, S. (2009). Chapter 10: Neural and Neuroendocrine Control of the Internal Milieu. *Snyder A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 266.
- Maria, M. S., Megan, M., Hartwell, K. J., Hanlon, C. A., Canterbury, M., Lematty, T., . . . George, M. S. (2015). Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers. *Addiction Biology*, *20*(2), 407-414.
- Matchett, K. (2013). *Cognitive Rehabilitation Therapy for Traumatic Brain Injury: Model Study Protocols and Frameworks to Advance the State of the Science: Workshop Summary*: National Academies Press.
- Matochik, J. A., Eldreth, D. A., Cadet, J.-L., & Bolla, K. I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and alcohol dependence*, *77*(1), 23-30.
- Mereu, G., & Gessa, G. L. (1985). Low doses of ethanol inhibit the firing of neurons in

- the substantia nigra, pars reticulata: a GABAergic effect? *Brain Research*, 360(1), 325-330.
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *The Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 38-52. doi:10.1002/cne.902120104
- Moeller, F. G., & Dougherty, D. M. (2002). Impulsivity and substance abuse: what is the connection? *Addictive Disorders & Their Treatment*, 1(1), 3-10.
- Mogg, K., Bradley, B. P., Field, M., & De Houwer, J. (2003). Eye movements to smoking-related pictures in smokers: relationship between attentional biases and implicit and explicit measures of stimulus valence. *Addiction*, 98(6), 825-836.
- Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z., & Knowlton, B. J. (2004). An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behavioral neuroscience*, 118(2), 438.
- Nagahama, Y., Sadato, N., Yamauchi, H., Katsumi, Y., Hayashi, T., Fukuyama, H., . . . Yonekura, Y. (1998). Neural activity during attention shifts between object features. *Neuroreport*, 9(11), 2633-2638.
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 56-67. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain structure & function*, 214(0), 435-450. doi:10.1007/s00429-010-0268-7
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 53-70. doi:10.1111/nyas.12415
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological bulletin*, 126(2), 220.
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 632-638. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.018>
- Norberg, M. M., Kavanagh, D. J., Olivier, J., & Lyras, S. (2016). Craving Cannabis: A Meta-analysis of Self-Report and Psychophysiological Cue-Reactivity Studies. *Addiction*, n/a-n/a. doi:10.1111/add.13472
- Olson, M. A., & Fazio, R. H. (2001). Implicit attitude formation through classical conditioning. *Psychological Science*, 12(5), 413-417.
- Paulino, Y. C., Novotny, R., Miller, M. J., & Murphy, S. P. (2011). Areca (betel) nut chewing practices in Micronesian Populations. *Hawaii journal of public health*, 3(1), 19.

- Pelchat, M. L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., & Ragland, J. D. (2004). Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage*, *23*(4), 1486-1493. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Poldrack, R. A., & Packard, M. G. (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, *41*(3), 245-251.
- Poldrack, R. A., Wagner, A. D., Stanley, D., Phelps, E., & Banaji, M. (2008). The neural basis of implicit attitudes. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(2), 164-170.
- Potenza, M. N., Steinberg, M. A., Skudlarski, P., & et al. (2003). Gambling urges in pathological gambling: A functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *60*(8), 828-836. doi:10.1001/archpsyc.60.8.828
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*, *31*(10), 2296-2303.
- Reynolds, E. K., & Monti, P. M. (2013). The Cue Reactivity Paradigm in Addiction Research *The Wiley-Blackwell Handbook of Addiction Psychopharmacology* (pp. 381-410): Wiley-Blackwell.
- Reynolds, S. M., & Zahm, D. S. (2005). Specificity in the projections of prefrontal and insular cortex to ventral striatopallidum and the extended amygdala. *The Journal of Neuroscience*, *25*(50), 11757-11767.
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2002). Limbic-Striatal Memory Systems and Drug Addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*(3), 625-636. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nlme.2002.4103>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, *18*(3), 247-291. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, *96*(1), 103-114. doi:10.1046/j.1360-0443.2001.9611038.x
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*, *31*(10), 2296-2303.
- Romero, M. J., Asensio, S., Palau, C., Sanchez, A., & Romero, F. J. (2010). Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *181*(1), 57-63.
- Rooke, S. E., Hine, D. W., & Thorsteinsson, E. B. (2008). Implicit cognition and substance use: A meta-analysis. *Addictive behaviors*, *33*(10), 1314-1328.
- Rose, A. K., Field, M., Franken, I. H., & Munafò, M. (2013). Cue Reactivity.

- Principles of Addiction: Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, 1*, 413.
- Rose, M., Haider, H., Salari, N., & Büchel, C. (2011). Functional dissociation of hippocampal mechanism during implicit learning based on the domain of associations. *The Journal of Neuroscience, 31*(39), 13739-13745.
- Rubio, G., Jiménez, M., Rodríguez-Jiménez, R., Martínez, I., Ávila, C., Ferre, F., . . . Palomo, T. (2008). The Role of Behavioral Impulsivity in the Development of Alcohol Dependence: A 4-Year Follow-Up Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32*(9), 1681-1687.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De La Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction, 88*(6), 791-804.
doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- Sayette, M. A., Martin, C. S., Wertz, J. M., Shiffman, S., & Perrott, M. A. (2001). A multi-dimensional analysis of cue-elicited craving in heavy smokers and tobacco chippers. *Addiction (Abingdon, England), 96*(10), 1419-1432.
doi:10.1080/09652140120075152
- Schachar, R., Mota, V. L., Logan, G. D., Tannock, R., & Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology, 28*(3), 227-235.
- Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology, 18*(1), 121-133.
- Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology, 18*(1), 121-133. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x
- Schmidt, A., Borgwardt, S., Gerber, H., Wiesbeck, G. A., Schmid, O., Riecher-Rössler, A., . . . Walter, M. (2014). Acute Effects of Heroin on Negative Emotional Processing: Relation of Amygdala Activity and Stress-Related Responses. *Biological Psychiatry, 76*(4), 289-296.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.019>
- Sharma, A., & Brody, A. L. (2009). In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco *Nicotine psychopharmacology* (pp. 145-171): Springer.
- Sinha, R., Lacadie, C., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., & Wexler, B. E. (2005). Neural activity associated with stress-induced cocaine craving: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology, 183*(2), 171-180.
- Sjoerds, Z., de Wit, S., van den Brink, W., Robbins, T. W., Beekman, A. T. F., Penninx,

- B. W. J. H., & Veltman, D. J. (2013). Behavioral and neuroimaging evidence for overreliance on habit learning in alcohol-dependent patients. *Transl Psychiatry*, 3, e337. doi:10.1038/tp.2013.107
- Smith, D., Jones, P., Bullmore, E., Robbins, T., & Ersche, K. (2013). Cognitive control dysfunction and abnormal frontal cortex activation in stimulant drug users and their biological siblings. *Translational psychiatry*, 3(5), e257.
- Stacy, A. W. (1997). Memory activation and expectancy as prospective predictors of alcohol and marijuana use. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(1), 61-73. doi: 10.1037/0021-843X.106.1.61
- Stefanacci, L., & Amaral, D. G. (2002). Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: An anterograde tracing study. *The Journal of Comparative Neurology*, 451(4), 301-323. doi:10.1002/cne.10339
- Tabibnia, G., Monterosso, J. R., Baicy, K., Aron, A. R., Poldrack, R. A., Chakrapani, S., . . . London, E. D. (2011). Different forms of self-control share a neurocognitive substrate. *The Journal of Neuroscience*, 31(13), 4805-4810.
- Tang, D. W., Fellows, L. K., Small, D. M., & Dagher, A. (2012). Food and drug cues activate similar brain regions: A meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & Behavior*, 106(3), 317-324. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.009>
- Tannock, R., Schachar, R. J., Carr, R. P., Chajczyk, D., & Logan, G. D. (1989). Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *Journal of abnormal child psychology*, 17(5), 473-491.
- Thush, C., & Wiers, R. W. (2007). Explicit and implicit alcohol-related cognitions and the prediction of future drinking in adolescents. *Addictive Behaviors*, 32(7), 1367-1383. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.09.011>
- Turel, O., & Bechara, A. (2016). A Triadic Reflective-Impulsive-Interoceptive Awareness Model of General and Impulsive Information System Use: Behavioral Tests of Neuro-Cognitive Theory. *Frontiers in Psychology*, 7.
- van Holst, R. J., van Holstein, M., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Goudriaan, A. E. (2012). Response Inhibition during Cue Reactivity in Problem Gamblers: An fMRI Study. *PLoS ONE*, 7(3), e30909. doi:10.1371/journal.pone.0030909
- Vanderschuren, L. J. M. J., & Everitt, B. J. (2005). Behavioral and neural mechanisms of compulsive drug seeking. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 77-88. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.037>
- Verbruggen, F., Logan, G. D., & Stevens, M. A. (2008). STOP-IT: Windows executable software for the stop-signal paradigm. *Behavior research methods*, 40(2), 479-483.
- Wang, P.-W., Lin, H.-C., Wu, H.-C., Hsu, C.-Y., Chung, K.-S., Ko, C.-H., & Yen, C.-F. (2015). Explicit and implicit heroin-related cognitions and heroin use among

- patients receiving methadone maintenance treatment. *Comprehensive psychiatry*, 56, 155-160.
- Waters, A. J., & Sayette, M. A. (2006). Implicit cognition and tobacco addiction. *Handbook of implicit cognition and addiction*, 309-338.
- Weiss, F. (2005). Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(1), 9-19.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2004.11.001>
- Welberg, L. (2013). Addiction: Craving: a core issue. *Nat Rev Neurosci*, 14(5), 307-307. doi:10.1038/nrn3483
- Wiers, R. W., Houben, K., & de Kraker, J. (2007). Implicit cocaine associations in active cocaine users and controls. *Addictive behaviors*, 32(6), 1284-1289.
- Wikler, A., & Pescor, F. T. (1967). Classical conditioning of a morphine abstinence phenomenon, reinforcement of opioid-drinking behavior and “relapse” in morphine-addicted rats. *Psychopharmacologia*, 10(3), 255-284.
- Wilson, S. J., & Sayette, M. A. (2015). Neuroimaging Craving: Urge Intensity Matters. *Addiction (Abingdon, England)*, 110(2), 195-203. doi:10.1111/add.12676
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., & Fiez, J. A. (2004). Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nature neuroscience*, 7(3), 211-214.
- Winstock, A. R. (2002). Areca nut-abuse liability, dependence and public health. *Addiction Biology*, 7(1), 133-138. doi:10.1080/13556210120091509
- Winstock, A. R., Trivedy, C. R., Warnakulasuriya, K. A. A. S., & Peters, T. J. (2000). A dependency syndrome related to areca nut use: some medical and psychological aspects among areca nut users in the Gujarat community in the UK. *Addiction Biology*, 5(2), 173-179. doi:10.1080/13556210050003766
- Yang, Y., & Raine, A. (2009). Prefrontal Structural and Functional Brain Imaging findings in Antisocial, Violent, and Psychopathic Individuals: A Meta-Analysis. *Psychiatry research*, 174(2), 81-88. doi:10.1016/j.psychresns.2009.03.012
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 180-192. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>
- Zaki, J., Davis, J. I., & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *NeuroImage*, 62(1), 493-499.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.012>
- Zhang, W., Schneider, D. M., Belova, M. A., Morrison, S. E., Paton, J. J., & Salzman, C. D. (2013). Functional circuits and anatomical distribution of response properties in the primate amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 33(2), 722-733.
- 行政院衛生署國民健康局、台灣家庭醫學醫學會、台灣內科醫學會、台灣精神醫學會。(2011). *門診戒菸治療醫師訓練計畫教育課程基本教材：第六版*. 台灣:

行政院衛生署國民健康局。
李仁豪, 何明洲, 唐子俊, & 張芳庭. (2012). 檳榔依賴量表 (BNDS) 的發展. *中華心理學刊*, 54(3), 331-348.

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2016/08/12

科技部補助計畫	計畫名稱: 檳榔嚼食者之腦造影: 線索誘發渴求與大腦結構異常
	計畫主持人: 何明洲
	計畫編號: 103-2420-H-040-001-MY2 學門領域: 心智科學腦影像研究
無研發成果推廣資料	

103年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：何明洲		計畫編號：103-2420-H-040-001-MY2				
計畫名稱：檳榔嚼食者之腦造影：線索誘發渴求與大腦結構異常						
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)		
國內	學術性論文	期刊論文	0			
		研討會論文	2	篇	黃國洲、翁駿程、唐瑜君和何明洲 (2015). Activation of Specific Brain area in Betel Nut Chewers on Exposure to Betel-Specific Cues. Poster presented at the 54rd Annual Meeting of the Taiwanese Psychological Association, Taipei, Taiwan. Yu-Kwan Tong, Jun-Cheng Weng, Guo-Joe Huang, & Ming-Chou Ho (2015). Abnormal brain structure is associated with aspects of inhibitory control and implicit attitude toward betel nut in betel nut chewers. Poster presented at the 54rd Annual Meeting of the Taiwanese Psychological Association, Taipei, Taiwan.	
		專書	0	本		
		專書論文	0	章		
		技術報告	0	篇		
		其他	0	篇		
	智慧財產權及成果	專利權	發明專利	申請中	0	
				已獲得	0	
			新型/設計專利		0	
		商標權		0		
		營業秘密		0		
積體電路電路布局權			0			
著作權			0			
品種權			0			
其他			0			
技術移轉	件數	0	件			
	收入	0	千元			
國外	學術性論文	期刊論文	3	篇	有三篇為投稿中。	
		研討會論文	0			

		專書		0	本		
		專書論文		0	章		
		技術報告		0	篇		
		其他		0	篇		
	智慧財產權 及成果	專利權	發明專利	申請中	0	件	
				已獲得	0		
			新型/設計專利		0		
		商標權		0			
		營業秘密		0			
		積體電路電路布局權		0			
		著作權		0			
		品種權		0			
		其他		0			
	技術移轉	件數		0	件		
收入		0	千元				
參與計畫人力	本國籍	大專生		0	人次		
		碩士生		2			
		博士生		0			
		博士後研究員		0			
		專任助理		0			
	非本國籍	大專生		0			
		碩士生		0			
		博士生		0			
		博士後研究員		0			
		專任助理		0			
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)			無。				

科技部補助專題研究計畫成果自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現（簡要敘述成果是否具有政策應用參考價值及具影響公共利益之重大發現）或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以100字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形（請於其他欄註明專利及技轉之證號、合約、申請及洽談等詳細資訊）

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以200字為限）

正在撰寫數篇投稿論文。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，以500字為限）

This is the first time to “visualize” the habitual betel nut’s addictive brains. Recently some studies have begun to investigate how betel nut chewing affects the chewers’ cognition and perception. Cognitive and perceptual research of indigenous subjects in Taiwan is still quite few. Most importantly, it is completely unknown how long-term betel nut chewing affects the chewers’ brains in terms of functions and structures.

4. 主要發現

本研究具有政策應用參考價值： 否 是，建議提供機關

（勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）

本研究具影響公共利益之重大發現： 否 是

說明：（以150字為限）

了解長期嚼食檳榔如何影響嚼食者的大腦結構與功能。