

行政院國家科學委員會補助
大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

* *****
* 計 畫
* : 咖啡成癮者的腦部活化特徵分析研究
* 名 稱
* *****

執行計畫學生： 蕭伊君
學生計畫編號： NSC 99-2815-C-040-010-B
研究期間： 99年07月01日至100年02月28日止，計8個月
指導教授： 莊濬超

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國 100年03月29日

行政院國家科學委員會補助

大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

* 計畫 *
* 咖啡成癮者的腦部活化特徵分析研究 *
* *
* 名稱 *

執行計畫學生：蕭伊君

學生計畫編號：99-2815-C-040 -010-B

研究期間：99年7月1日至100年2月底止，計8個月

指導教授：莊濬超 老師

處理方式(請勾選)：立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國 100 年 3 月 29 日

(一)摘要

目前診斷成癮與否都是用填問卷的方式評估或者是醫生問診的方式來診斷，大都是用問的、用觀察的，並沒有一個科學化的一個量化數據來確認，所以本實驗利用咖啡香氣來做嗅覺刺激，藉由探討氣味引發咖啡因癮，同時輔以功能性核磁共振造影來判斷與分析上癮者的腦皮質區活化特徵，進一步了解大腦嗅覺皮質的運作，運用此方法應可以提供一個大腦皮質活化特徵，再推出上癮狀態在大腦的活化機制，我們的實驗程序是使用咖啡香來做刺激物質，分別針對有習慣飲用咖啡，和沒有習慣飲用咖啡受試者來做測試，希望能夠找出當受試者遇到自己喜歡的味道時，會有怎樣的表現，乃至於當受試者本身對這個物質或對這個習慣有成癮時的反應，以及在不同的時間周期下做比較，分別是有上癮或沒有上癮的人在一天，三天，和一周沒喝來做比較，看哪幾個皮質區一開始有很激烈的反應，在經過了一段時間之後，剛剛那些相關皮質區有下降的趨勢，但又接觸之後又會上升，希望可以進而推論哪幾個皮質區的活化與上癮有相關的，進而建立臨床客觀的咖啡因上癮診斷模式，來輔助目前常用的主觀檢查方法，希望對於將來治療各類上癮患者將有所幫助。

關鍵字：嗅覺刺激、功能性磁振造影、成癮

(二)研究動機與研究問題

2-1 研究動機

隨著我們生活品質的提升，近年來有越來越多人有飲用咖啡的習慣；咖啡成為了很多上班族，學生每天必須喝的必需品。咖啡除了可以讓人放鬆心情以外，因為咖啡有刺激中樞神經和肌肉的作用，所以也可以使人提振精神、增進思考和記憶，及恢復肌肉的疲勞；咖啡因也可以提高人的警覺性、靈敏度和注意力。咖啡因能刺激交感神經系統，使腎上腺及正腎上腺素的分泌增加，從而產生提神和減除疲勞的效用。咖啡對人體雖有好處但是也必須要適量，很多人不知道一天不可以攝取超過 300mg 的咖啡因，否則長久以來會造成人體的不適；人體吸收了咖啡因了以後，如果過了 12 到 24 小時如果沒有繼續吸收咖啡因，身體就會出現一些倦怠感以及無法集中精神等現象，也就是咖啡因上癮。不過適量的飲用咖啡其實是對身體沒有大礙的，但是如果對咖啡因成癮了，當有了咖啡癮的癮頭卻沒喝到時，就會有咖啡因戒斷症的產生。

我們希望能夠藉由這個實驗，對於咖啡因上癮的診斷可以得到一個比較完整的訊息，或者是得到一個比較標準的大腦皮質活化特徵，希望能夠提供臨床上或神經科醫師使用。目前都是用填問卷的方式評估或者是醫生問診的方式來診斷咖啡因上癮，都是用問的、用觀察的，並沒有一個科學化的一個量化數據來確認，若能利用咖啡香氣來做嗅覺刺激，同時輔以功能性核磁共振造影來觀察大腦皮質的活化，就能進一步了解大腦嗅覺皮質的運作，運用此方法應可以提供一個大腦皮質活化特徵，進而建立臨

床客觀的咖啡因上癮診斷模式，來輔助目前常用的主觀檢查方法。如此一來當有戒斷症的患者，經過影像或是味道來引發上癮的感覺經磁振造影腦功能影像分析後，就可以判斷是否有成癮的症狀。

2-2 研究問題

隨著 MRI 的進步以及新技術的研發，EPI 的發展，使得 MRI 也能偵測出體內的生理及腦部的血流速度及血氧變濃度化造成的訊號差異等，而有磁振造影腦功能影像 fMRI 的運用。我們使用 fMRI 來測嗅覺在腦部的反應，是因為腦功能性磁振造影是以非侵襲性的方法來觀察大腦在執行各種工作時，有較佳空間和時間解析度，希望可以利用功能性影像看到大腦皮質的變化，利用大腦皮質時間周期變化的特性，來辨認是否有成癮，是否引起上癮的症狀發作。

實驗的方法將採用十位有咖啡癮的受測者當實驗組，及十位沒有咖啡癮的受試者當對照組，且受試者的身體狀況良好，無嗅覺方面及無精神病史，以目前常用於診斷是否有上癮的填問卷的方式來分變有無咖啡癮。請受試者停止飲用咖啡一周，然後觀察有咖啡癮和沒有咖啡癮的受試者，在聞到咖啡的香味時的大腦的活化情形，在實驗的過程中記錄每一個時段腦皮質的變化，並利用群組分析的方式，找出這些腦區之間的相關性，並以這個相關性來回推哪幾個腦區與咖啡的上癮有較密切的關係。

我們將會在不同的時間周期下做比較，分別是有上癮或沒有上癮的人在一天沒喝，三天，一周沒喝來做比較，看哪幾個皮質區一開始有很激烈的反應，在經過了一週之後，剛剛那些相關皮質區有下降的趨勢，但又接觸之後又會上升，就可以進而推論哪幾個皮質區的活化與上癮有相關的。

(三)文獻回顧與探討

3-1 嗅覺

2004年諾貝爾醫學得主 Richard Axel 和 Linda Buck^[1]從嗅覺受體及嗅覺細胞的訊息傳遞機制，找到負責嗅覺受體的1000個基因，這些嗅覺受體位於鼻腔上端內皮層薄膜，能感受外來氣味，嗅覺受體屬於G蛋白連接受體，會直接打開離子通道，不用通過視丘修飾，就可直接將嗅覺訊息傳至大腦皮質的反應，是邊緣系統的一部分，而邊緣系統是掌管情緒和記憶的中樞，除了穩定情緒的功能外，它可以影響神經、荷爾蒙、體溫、胰島素的產生、食慾、消化、壓力…，當聞到令人愉悅的氣味，會促進腦啡（Enkephalin）或腦內啡（Endorphin）的釋放，因此嗅覺反應與成癮作用的相關性是最高的，所以本實驗才會以嗅覺來做主題。

根據教科書^[1,2]所提到的，嗅覺的腦區反應一般而言以初級嗅覺皮質〈梨形皮質，piriform cortex〉與次級嗅覺皮質〈眼窩額皮質，orbitofrontal cortex〉最令人重視。梨形皮質位於顳葉和額葉的交界，延伸到顳葉內側壁的前部及額葉腹側的後部，嗅球(olfactory bulb)的許多憎帽細胞(mitral cell)及簇狀細胞(tufted cell)終止於此。眼窩額皮質則形成額葉腹側面。

3-2 咖啡與嗅覺的相關性

咖啡的成分有咖啡因，丹寧酸，蛋白質，纖維...其中其中又以咖啡因為主，在1820年由德國化學家林格（Runge）首次從植物中抽製出可令人清醒的黃嘌呤類化合物，取名為「咖啡因(cafeine)」。1895~1899年由E. Fischer^{<3>}完成咖啡因的構造分析以及人工合成的工作。

咖啡裡所含的咖啡因可以讓人類的精神較為振奮，咖啡因有刺激中樞神經和肌肉的作用，所以可以提振精神、增進思考和記憶使頭腦清醒，反應活潑靈敏，及恢復肌肉的疲勞，咖啡因也可以提高人的警覺性、靈敏度和注意力，也就是說咖啡因的性質溫和，但是卻能刺激交感神經系統，從而產生提神和減除疲勞的效用，而且咖啡因會刺激大腦皮質，促進感覺、判斷、記憶、和感情活動。

根據英國的 University of Bristol 的史密斯教授（A.P. Smith）^{<4>}在2007年所發表的研究中提到了，咖啡與情緒是息息相關的，每當聞到咖啡香氣或是飲用咖啡時，都有情緒上的改變。

3-3 fMRI 的發展過程

功能性核磁共振造影(functional magnetic resonance imaging)，簡稱fMRI，是以腦部神經活動產生的局部血流量變化為基礎的造影技術，藉此觀察進行認知作業時活化的腦部區域。活化區域的血流量增加，超過了氧的消耗量，使得血液中去氧血紅素(deoxyhemoglobin, dHb)的比例降低，由於去氧血紅素是順磁性(paramagnetic)物質，會干擾局部磁場，去氧血紅素比例的減少，可使影像強度增強，因此去氧血紅素有時被稱為內生性的對比增強劑(endogenous contrast enhancing agent)，且是fMRI訊號的來源，是為fMRI技術的生理基礎。由於神經元活化時需要能量，區域血流量增加帶來帶氧血紅素的增加，遠超過神經元的需求，使得活化區域的去氧血紅素比例減少，由於去氧血紅素是順磁性物質，增加磁場不均勻度，使訊號衰減變快，去氧血紅素比例的減少，表示訊號衰減不會太快，訊號增強，故可在影像上區分活化和休息狀態的區域，是為fMRI的基本原理。

3-4 咖啡因成癮在腦功能的判斷

舒適與不舒適的氣味所激發的活化區分別位於左右半腦。

2004年Popp^{<5>}使用vanillin做出愉快的刺激作用顯著的激活香蘭素主要在左側額中回和左顳上回。

且使用butyric acid做令人不舒適的氣味刺激所激發的活化區則包含左半腦的額下回、左舌回(left lingual gyrus)、右殼(right putamen)、前扣帶回，右顳橫回(right transverse temporal gyrus)、右前中央回。

Kobal和Kettenmann(2000)和索貝爾(1997年)^{<6, 7>}所提出的愉快的氣味主要激活的背外側額葉區，而導致不愉快的氣味更激活在前額區。

2007年台中榮總陳啟昌醫師^{<8, 9>}等人所提出的論點，是令人舒適愉快的氣味刺激激發右半腦的活化區在額下回，而令人不舒適的氣味刺激激發左半腦的活化區在額

中回。

氣味刺激的腦部活化區為額葉這一點是符合文獻報告，但是在次級嗅覺皮質活化區所得強度卻都遠比其他文獻報告來得小，而且如3-4-1所提到的Popp^{<1>}等人使用vanillin做令人舒適的氣味刺激所激發的活化區主要在左半腦的額中回，他們使用butyric acid做令人不舒適的氣味刺激所激發的活化區則包含左半腦的額下回的結果不大相同。無論是令人舒適的氣味或令人不舒適的氣味在初級嗅覺皮質都沒有得到預期的反應。

由上述可知，在不同的參考文獻中，我們看到了差異性很大的結論，所以我們希望可以找到一個關於東方人的特徵。

3-5 上癮簡介

當開始使用時，是一種選擇，當不得不用時，就是上癮。

上癮是一種天然的獎賞效應，讓人再三的想去嘗試，以獲得大腦的欣快感，根據教科書所提到，如果以大腦皮質的反應機制而言，是從腹側被蓋區到伏隔核的多巴胺神經迴路。

2000年上海交通大學醫學院的劉云新及范秋維^{<10>}的研究提出成癮性藥物改變了中腦——邊緣系統中的多巴胺獎賞回路與機能，這個回路由中腦腹側被蓋區(VTA)、黑質、伏隔核(NAc)、紋狀體以及前額葉皮質，杏仁核和海馬區組成，稱為NAC-相關回路。

活化中腦腹側被蓋區傳到伏隔核的多巴胺神經迴路，使多巴胺增加而產生快樂的感覺。這過程是天生自然的「獎賞效應」，讓我們渴望獲得滿足與快樂，而許多物質之所以會讓人上癮，就是因為它們透過不同的藥理作用，造成這些區域的多巴胺大量上升，產生強烈的獎賞效應，讓人感到飄飄欲仙和愉悅的快感讓人越用越想用，產生精神上對它的依賴性，導致欲罷不能而上癮。

1991年李建德^{<11>}提出對於已經飲用咖啡成癮的人，如果突然停止使用咖啡因，則可能會產生所謂的「咖啡因戒斷症候群」，戒斷症狀通常在十二至二十四小時開始，二十至四十八小時達到頂點，持續約一個星期，主要的戒斷症狀是頭痛及疲倦，其他包括焦慮、精神運動性操作變差、噁心、嘔吐及對咖啡因的渴望，有些人甚至樂趣感喪失，出現易怒及憂鬱的症狀。

3-6 成癮相關研究

1950年代，研究發現老鼠在某種情況下會不管水、食物、性伴侶的快樂，以維持腦部的某區域讓電極過度刺激。而這位置叫做“獎賞中心，而活化中腦腹側被蓋區傳到伏隔核的多巴胺神經迴路，使多巴胺增加而產生快樂的感覺，這過程就是天生自然的「獎賞效應」。

1998年Alan I. Leshner^{<12>}幾乎所有藥物的濫用有著共同的影響，直接或間接地與一個單一的途徑大腦深處的中腦邊緣獎賞系統相關。

2006年王緒鉄,顏麗蓉^{<13>}等人在Chinese Journal of Clinical Psychology提出成癮者停用海洛因後，海洛因戒斷者的左測杏仁核的研究發現，海洛因戒斷者的左

測杏仁核功能下降，且額葉的功能異常加重，同時海馬的功能也出現異常，之後腦功能才逐漸恢復，前額葉皮質是海洛因成癮較易受損的腦區，海洛因成癮者有額葉皮質的位縮，而且前額葉的體積與使用藥物年數成負相關，海洛因成癮者右側額上皮層和兩側扣帶回膝部的葡萄糖代謝低於正常人，額葉功能包括做出決定和控制衝動等，高級認知功能，並且還可對外來刺激進行整合，所以額葉受損的病人決定的能力下降，對衝動行為的抑制能力下降，這與成癮者的渴求和易復發的行為特徵類似。

根據實驗數據他們提出與海洛因成癮過程中涉及到的相關的大腦情緒回路中的腦區有：前額葉皮質(FLC)、顳葉皮質(TLC)、藍斑核(NUC)、蒼白球(GP)、中腦伏隔核(VTA)、杏仁核(AMG)、海馬(HIP)、下丘腦(HT)、尾狀核(CPu)。

2009年浙江大學周晚玲^[14]提出杏仁核是成癮作用的一個主要靶點，有成癮時會導致杏仁核型態與功能的異常，杏仁核同時也是一個重要的情緒中樞，所以成癮也會引響情緒變化。

2009年美國加州大學歐文分校研究人員發現服用可卡因後，在大腦控制產生快感的“愉快中樞”內，一種黑色素聚集激素(MCH)對多巴胺具有調節作用，從而使大腦產生對可卡因的上癮響應。多巴胺是一種神經遞物質，對中樞神經系統的正常工作至關重要。大腦產生愉快感時，就會釋放多巴胺。此前研究曾發現，有毒癮者大腦中“愉快中樞”區域的多巴胺明顯高於常人，而成癮過程中，MCH和多巴胺的水平同時升高。

(四)研究方法及步驟

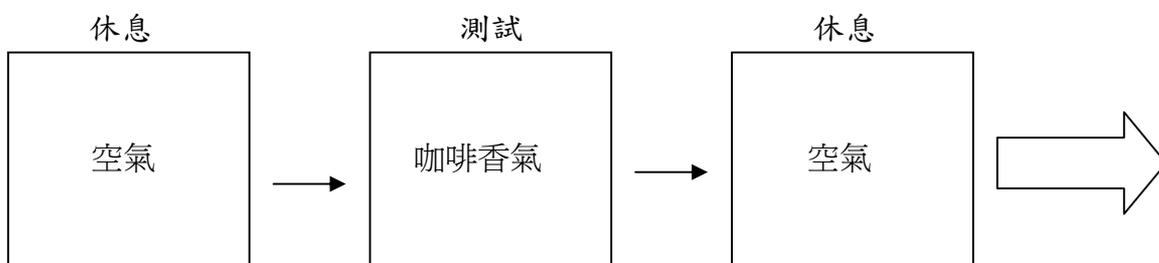
4-1 研究步驟

- (1)取得無嗅覺刺激時受測者之功能性磁振影像。
- (2)取得給予嗅覺刺激時受測者之功能性磁振影像。。
- (3)以 SPM 軟體分析給予嗅覺刺激前後之影像
- (4)描繪相關統計圖表。
- (5)比較有無嗅覺刺激前後相互關係及相異處。
- (6) 研究討論。

4-2 研究方法

以十位受測者(男女各半,其年齡在 20~50 歲。身體狀況良好,無精神病史,以眼罩減少視覺的干擾)五個有咖啡癮和五個沒有咖啡癮的受試者,請受試者避免飲用咖啡三天。

實驗內容設計:本研究參考 Poellinger 等,及 Popp 等的設計系統給予氣味,在時間的控制上分作空氣、咖啡香氣、空氣三個階段,10 秒、30 秒、10 秒為一個循環,總共做五個循環;



10 秒

30 秒

10 秒

實驗內容可分為兩組

第一組受試者為有咖啡癮的情況下，給予咖啡香氣

第二組受試者為無咖啡癮的情況下，給予咖啡香氣

本次實驗利用 SIEMENS Magnetom Sonata 1.5T 的磁振造影儀，進行功能性磁振造影掃描(fMRI)，配合醫院專業的放射師，評估實驗設計與儀器上的操作。

實驗設備及裝置：

我們試圖以簡單的磁振造影檢查室裝備，配合功能性磁振造影直接量測嗅覺刺激對大腦皮質所產生的刺激與反應程序。本研究中使用連續性正呼吸道壓力裝置來提供主氣流(10mL/min)，以(Roland, 2004)所發表的Olfactometry in fMRI studies: odor presentation using nasal continuous positive airway pressure裡面受測者所使用呼吸器的製作原理再加以改良(圖3.1)。由於擔心視覺可能會干擾活化區，因此我們使用眼罩，避免受測者因有視覺的刺激而導致腦部產生其他反應。管線接上醫院牆上供患者使用的空氣流量計及負壓系統(圖3.2)並使用三向閥來調控氣味(圖3.3)，氣味來源為咖啡香氣，管線使用鐵弗龍材質避免氣味在管線上殘留並加上一負壓系統(-240mmHg/min)來將氣味，除此之外MRI的風扇也一併開起可帶走旁邊散出的氣味，如此可避免氣味殘留影響實驗正確性。

實驗裝置設置：

實驗過程中利用 (如下圖所示)

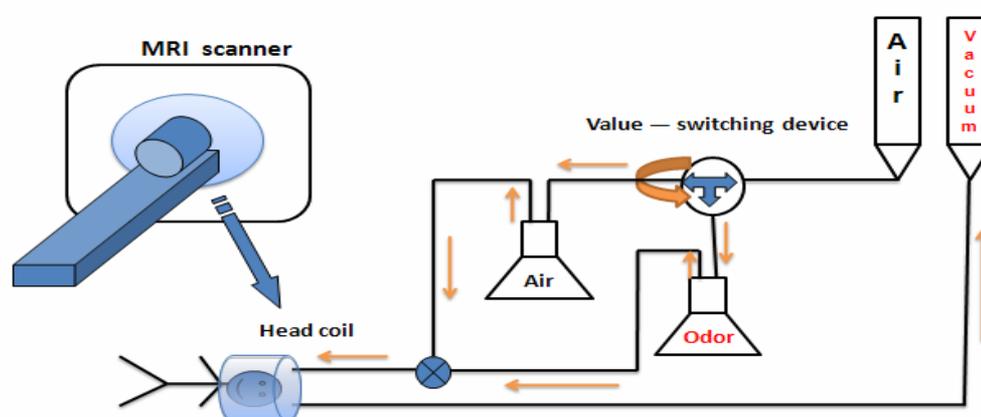


圖3.1儀器架設示意圖(空氣通過三向閥，我們可以決定讓空氣通過有氣味、無氣味的錐形瓶，來決定讓受測者聞到空氣或氣味刺激，在管子的旁邊我們加裝了一個醫療用負壓系統用途是將氣味帶走以避免氣味的殘留。實驗中我們所使用的管子為鐵弗龍材質，可以避免氣味在管子上殘留)



圖 3.2 流量計與負壓系統

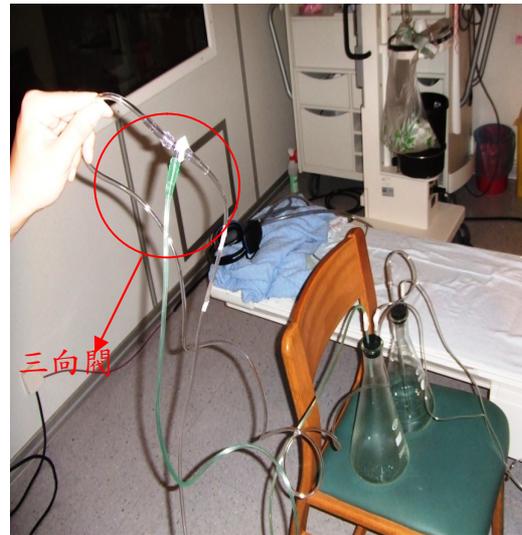


圖 3.3 控制氣味的三向閥

使用機組：SIEMENS Magnetom Sonata 1.5T ；

使用條件：

T2*加權平面回訊成像波序：重複時間 2000 ms；回訊時間 75 ms；切面厚度 4.5 mm

以上實驗所得功能性磁振影像以 Spm2 軟體分析比較。

(五)實驗結果

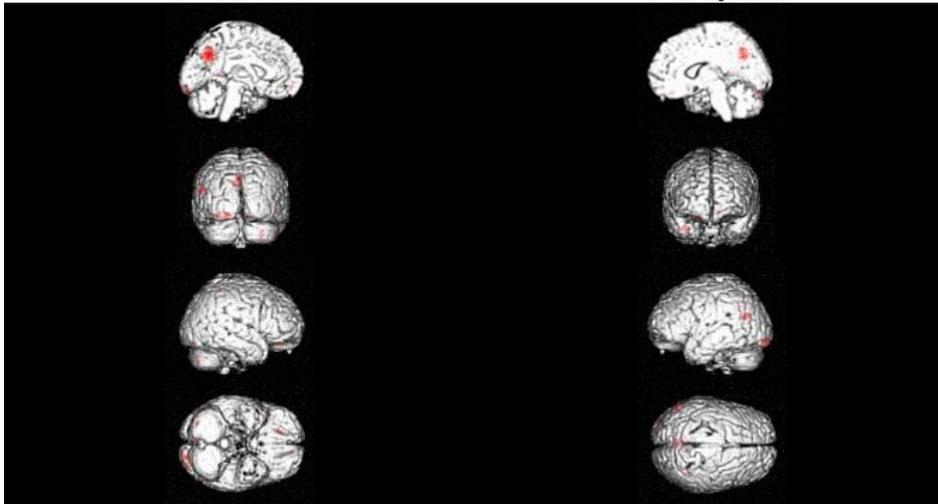
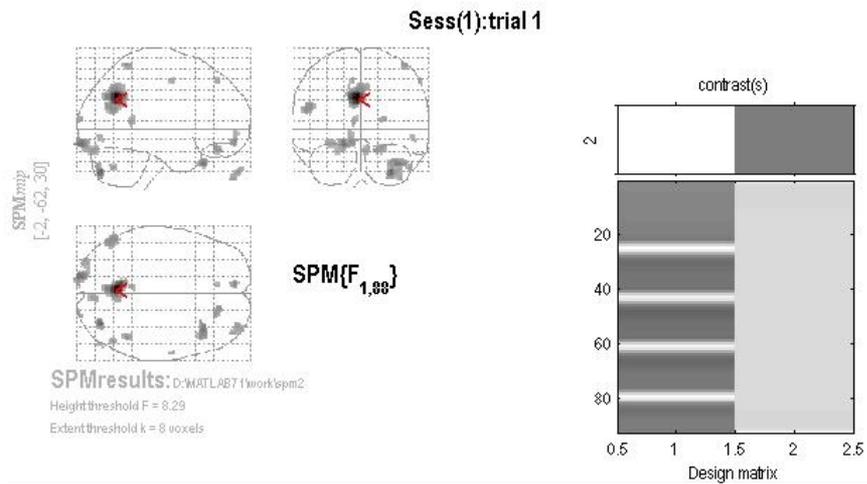


圖 1

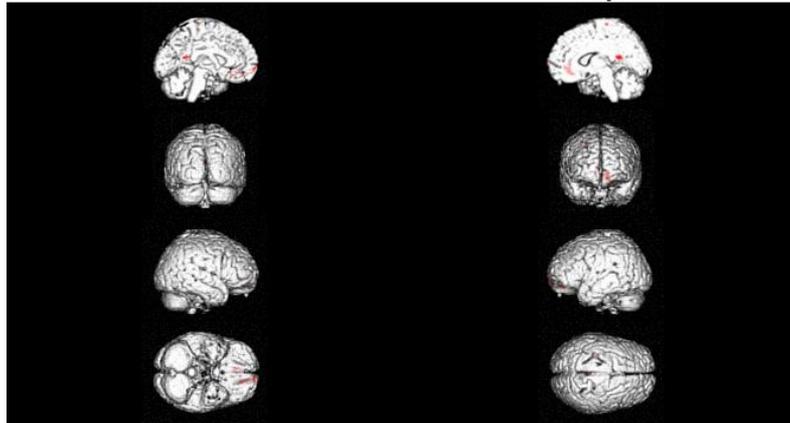
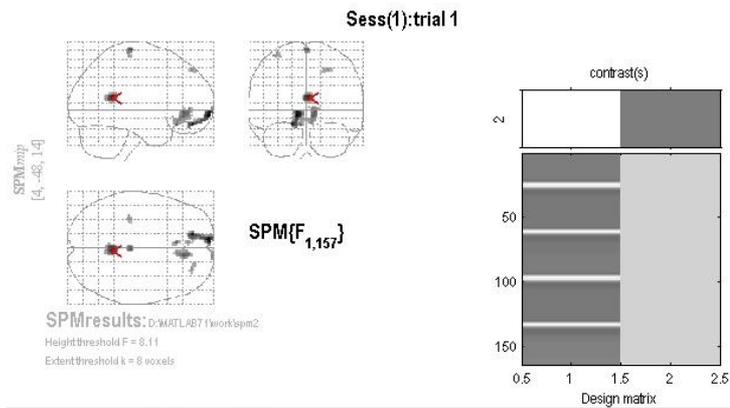


圖 2

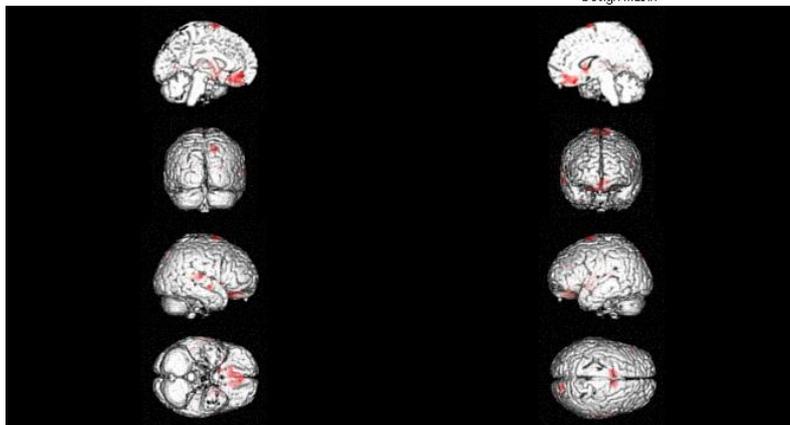
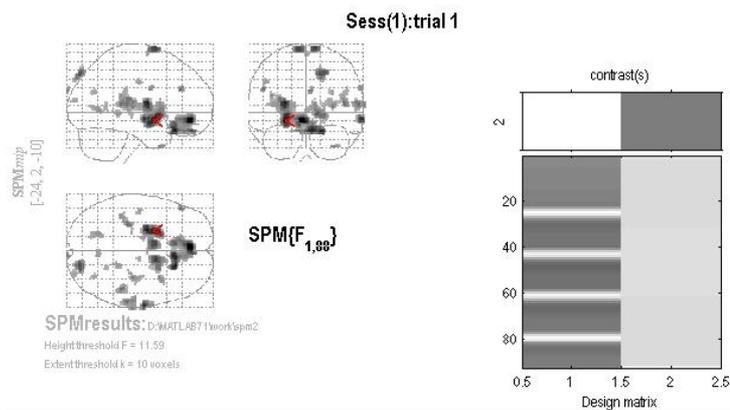


圖 3

由圖 1. 2. 3 可知有飲用咖啡成癮的受試者，前額葉皮質區、大腦中吸收多巴胺 (dopamine) 的區域伏隔核有反應。

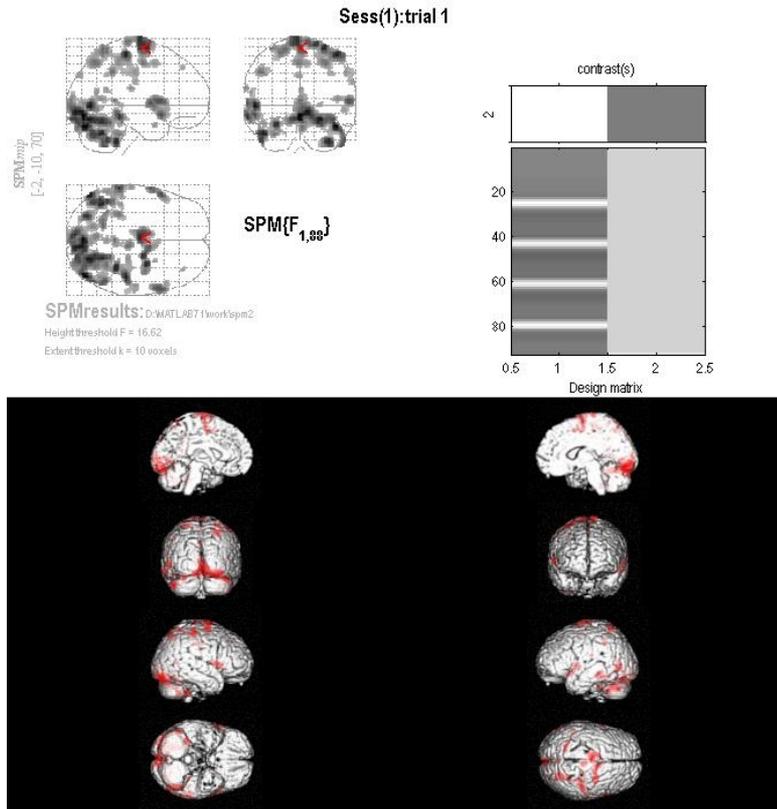


圖 4

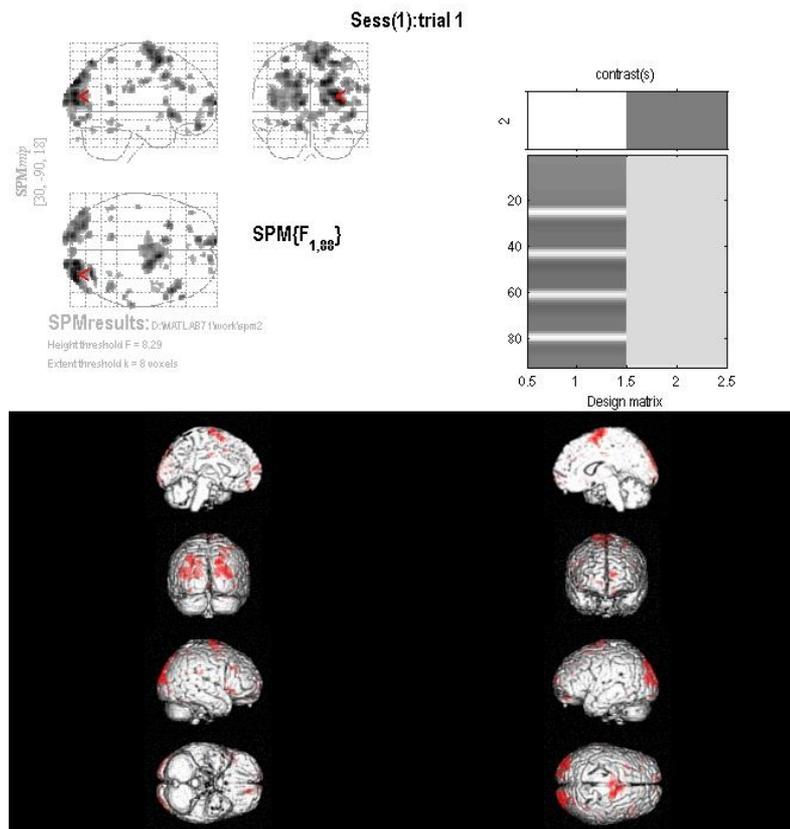


圖 5

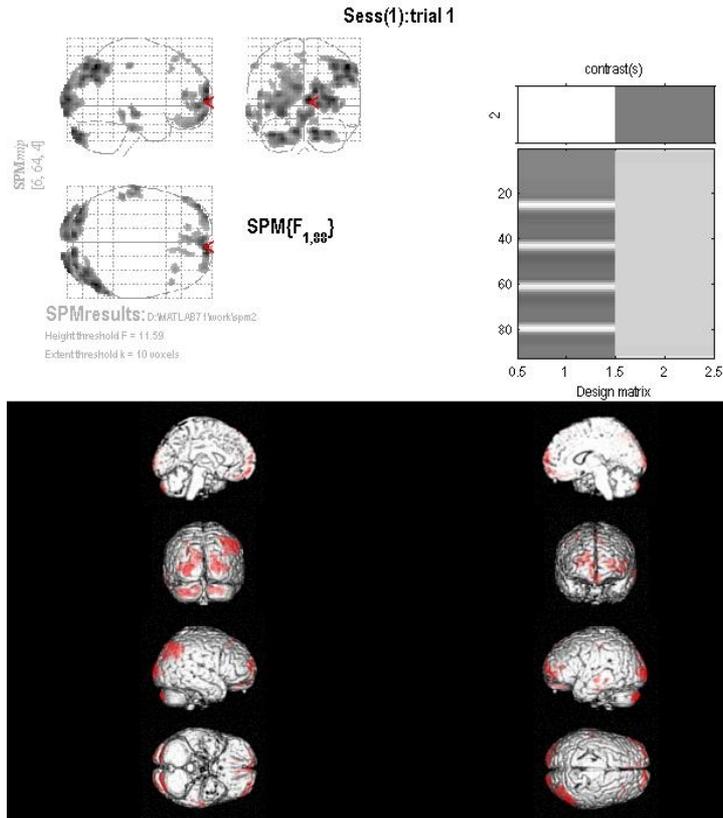
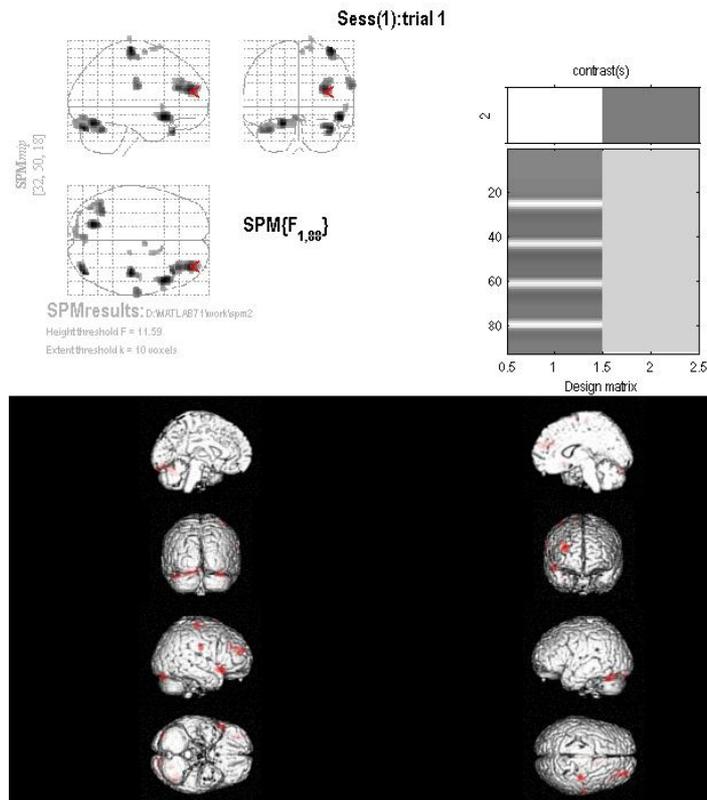


圖 6

圖 4.5.6 顯示沒有咖啡成癮的受試者聞到咖啡後的大腦活化反應，我們觀察到大腦枕葉視覺區有活化現象，及初級嗅覺皮質區也有些許反應。



由圖 7 顯示有咖啡成癮但間隔 7 天沒有飲用咖啡的受試者，聞到咖啡後的大腦活化反應，我們觀察到次級皮質判斷區及次級皮質情感區有活化現象。

(六) 結論與討論

我們可以由圖 1.2.3 知道有飲用咖啡成癮的受試者，前額葉皮質區、大腦中吸收多巴胺 (dopamine) 的區域伏隔核有反應，在圖 1.2.3 中受試者腦部活化的反應較一致，但對於圖 4.5.6 顯示沒有咖啡成癮的受試者聞到咖啡後的大腦活化反應，較不一致每位受試者的大腦活化區域都不大相同，在圖 7 中顯示有咖啡成癮但間隔 7 天沒有飲用咖啡的受試者，聞到咖啡後的大腦活化反應，我們觀察到次級皮質判斷區及次級皮質情感區有活化現象，我們只能大略的說我們在圖 4.5.6 可以觀察到大腦枕葉視覺區有活化現象，及初級嗅覺皮質區也有些許反應，我們由圖 1~6 的比較可以看出其實沒有飲用咖啡成癮的受試者其實在前額葉皮質區、大腦中吸收多巴胺 (dopamine) 的區域伏隔核也會有所反應，只是反映的強度較不一致，而在有飲用咖啡成癮及飲用咖啡成癮且間隔 7 天沒有飲用咖啡的受試者，在伏隔核的多巴胺神經迴路有所反映。

1998 年 Alan I. Leshner^[12]經研究得知成癮會直接或間接地與一個單一的途徑大腦深處的中腦邊緣獎賞系統相關，而本實驗所得結果與 1998 年 Alan I. Leshner 所得結果相似。

本實驗在實驗過程中我們利用醫院內簡單可取用的工具，鐵氟龍管線接上醫院牆上供患者使用的空氣流量計及負壓系統(圖3.2)並使用三向閥來調控氣味(圖3.3)，氣味來源為咖啡香氣，管線使用鐵弗龍材質避免氣味在管線上殘留並在管子的旁邊我們加裝了一個醫療用負壓系統(-240mmHg/min)用途是將氣味帶走以避免氣味的殘留，除此之外MRI的風扇也一併開起可帶走旁邊散出的氣味，如此可避免氣味殘留影響實驗正確性。

但在實驗過程中我們發現在使用了醫療用的負壓系統及MRI的風扇後，仍有氣味殘留的情況，所以我們要對負壓系統的強度在做一下調整，且因為我們先前的實驗沒有讓受試者蒙上眼罩，以至於受試者在大腦活化區域有視覺得活化情況，所以我們在將來在做實驗時需要請受試者蒙上眼罩，由於我們在做此實驗時，擔心會有嗅覺疲乏的情況，所以在將來我們會在加上薄荷油香氣的刺激，以沖淡咖啡香氣所引起的嗅覺疲乏得情況，因為本實驗我們採取手動控制調控氣味，以致實驗有人為的誤差，所以我們將來考慮要使用機械的控制，來調控氣味的輸出，以減少人為的誤差。

本實驗未來將改善現有的缺失，希望能應用於更細微的感官變化分析上。

參考文獻

1. Buck L, Axel R (April 1991). "A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition".
2. *Anatomy* 游祥明 宋晏仁等人編著 華杏出版股份有限公司
3. E. Fischer(1895~1899) Ber. Dtsch. Chem. Ges.
4. A.P. Smith (2007) University of Bristol
5. Roland Popp, Monika Sommer, Jürgen Müller and Göran Hajak : Olfactometry in fMRI studies: odor presentation using nasal continuous positive airway pressure. *Acta Neurobiol Exp* 2004, 64: 171-176
6. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D (1997) Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 21: 849-856.
7. Sobel N, Prabhakaran V, Desmedt JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JDE (1997) A method for functional magnetic resonance imaging of olfaction. *J Neurosci Methods* 78: 115-123.
8. 陳啟昌 江榮山 郭泰鑫:嗅覺功能性核磁共振造影— 初步報告 台耳醫誌 2007; 42:6-11
9. Jiang RS, Lin TK, Hsu CY: The applicability of the University of Pennsylvania Smell Identification Test and Cross-Cultural Smell Identification Test in Taiwan. *J Taiwan Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 37:431-436.
10. 劉云新,范秋維:藥物成癮與中腦邊緣多巴胺神經系統相關研究 上海交通大學 Feb.2005
11. Alan I. Leshner(1998):Addiction is a brain disease and it matters. National Institute of Justice Journal
12. 王緒鉄,顏麗蓉:海洛因成癮者停用海洛因後的腦功能情況 *Chinese Journal of Clinical Psychology* Vol.14 No.4 2006