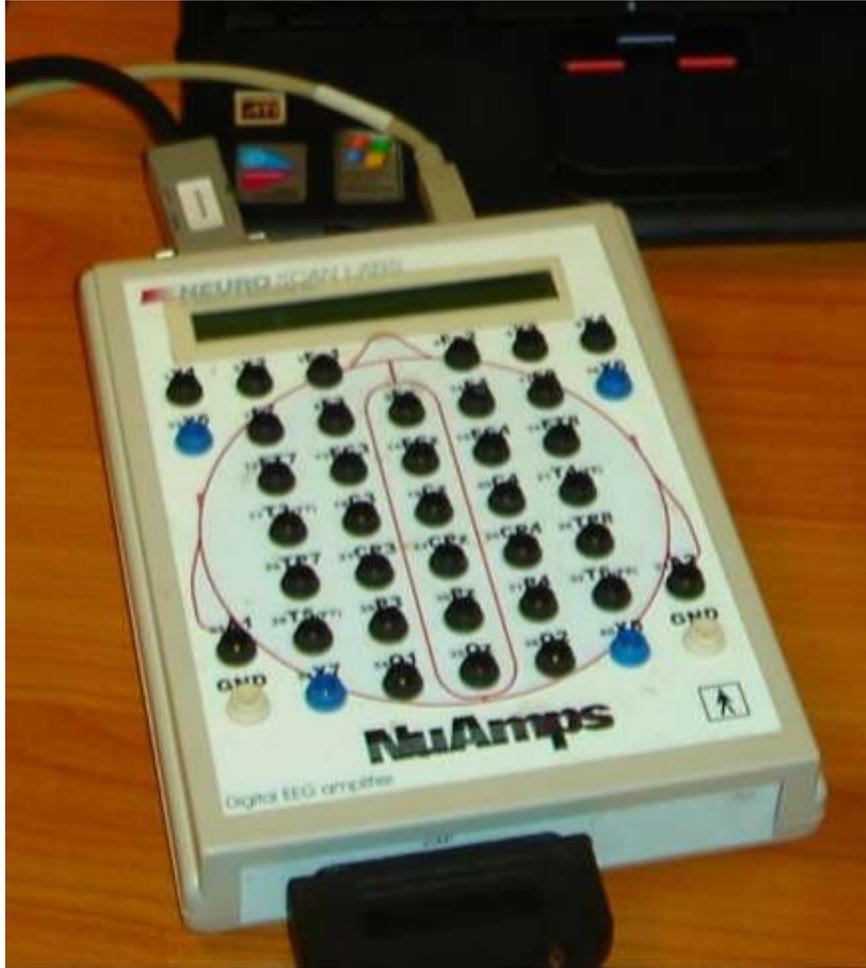


認知神經科學在犯罪防治的應用： 以暴力、毒品、警察研究為例

國立中正大學
犯罪防治學系
陳巧雲 教授

暴力行為與抑制控制神經機制

腦波儀



The models of inhibitory control

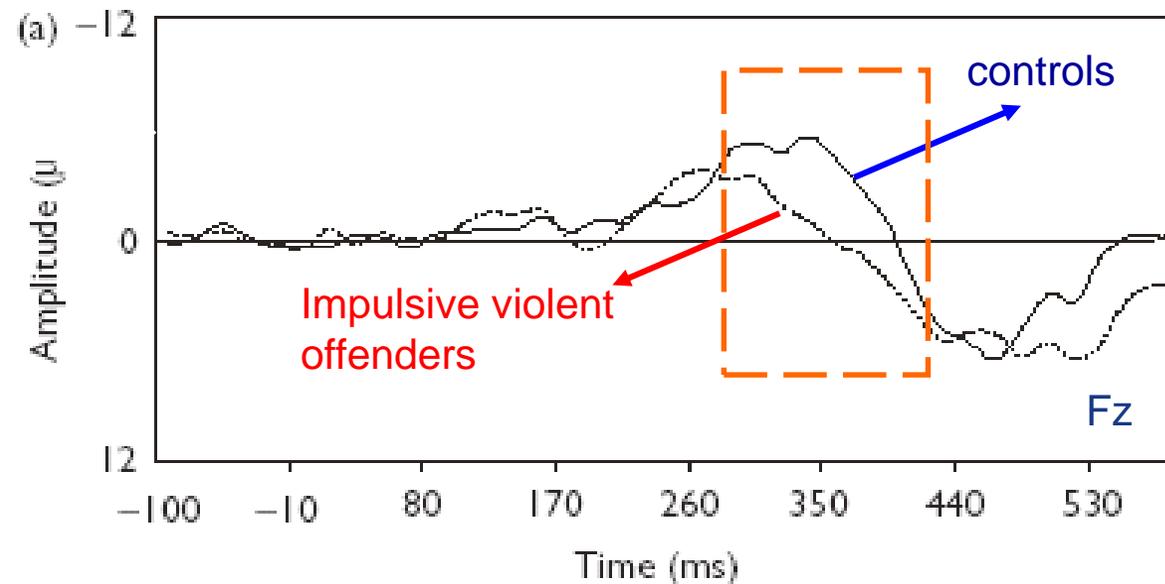
- Behavioral activation system (BAS)
 - Behavioral inhibition system (BIS)
 - Gray (1981, 1987)
 - Patterson and Newman (1993)
- Impulsive violent behavior could be a consequence of either a greater tendency to generate pre-potent responses (a stronger BAS), or a deficit in inhibition of such responses (a weaker BIS).

Neural correlates of impulsive-violent behavior: an event-related potential study

Chiao-Yun Chen,^{1,2,CA} Yi-Min Tien,¹ Chi-Hung Juan,^{1,3} Ovid J. L. Tzeng^{1,2,4} and Daisy L. Hung^{1,2,3,4}

- A go/no-go task was used to investigate impulsive violent offenders' and normal subjects' inhibitory processes. The N200 ERP component was associated with response inhibition and the amplitude of this component was lower in an impulsive violent group than for normal controls.

N200

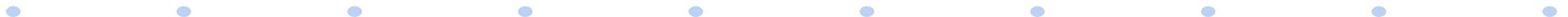


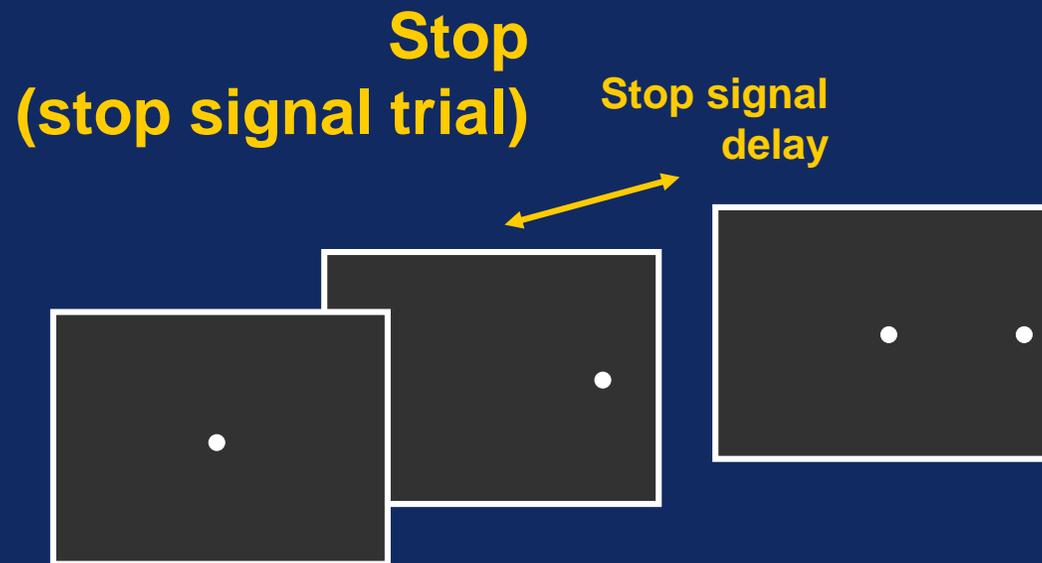
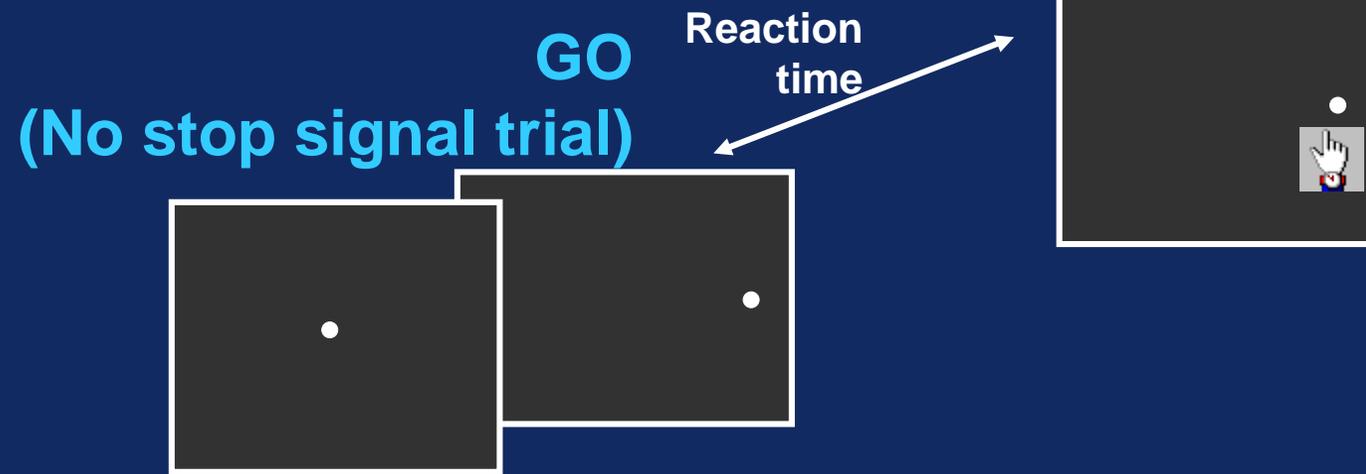
NeuroReport, 2005

Purposes

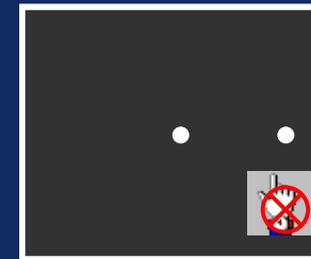
To test the hypothesis that impulsive violent behavior reflects a greater tendency to generate pre-potent responses.

To examine whether impulsive violent offenders respond more slowly to signals to inhibit (stop signals) than normal people.

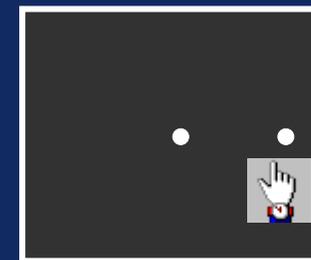




Success

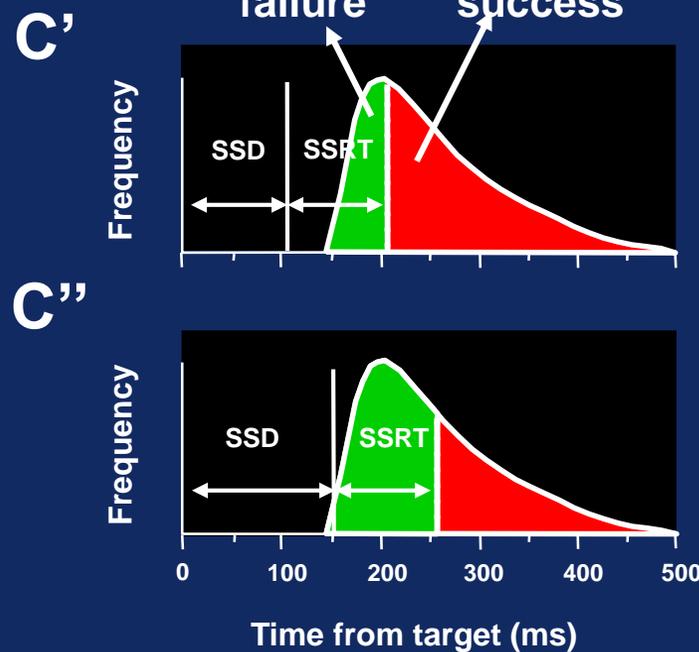
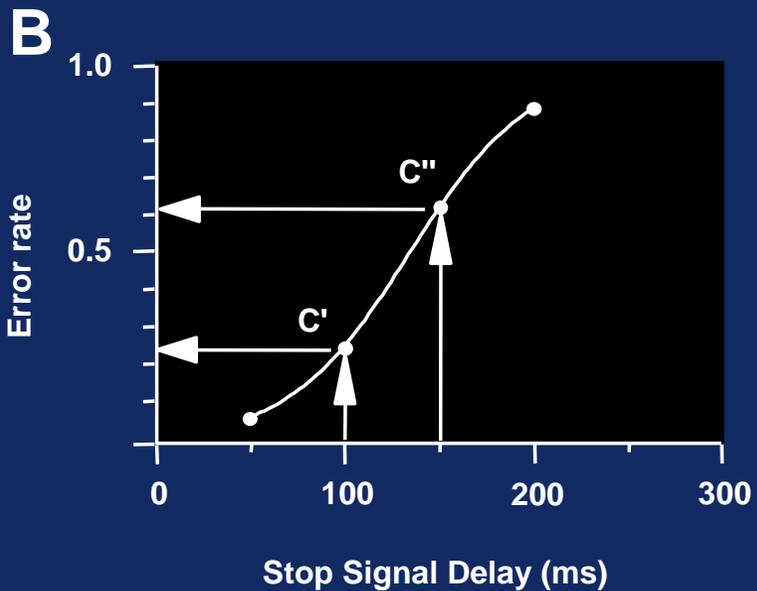
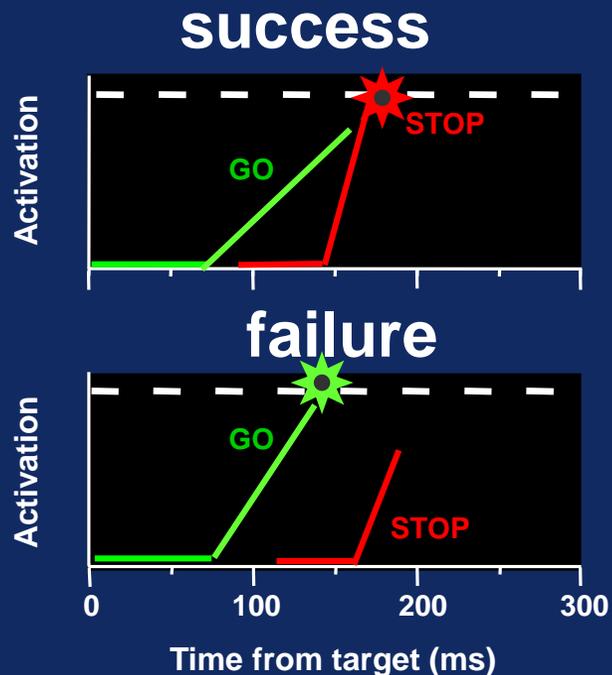
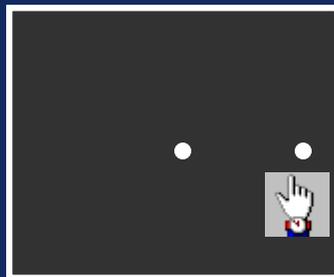
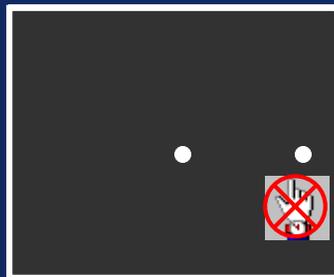


Failure



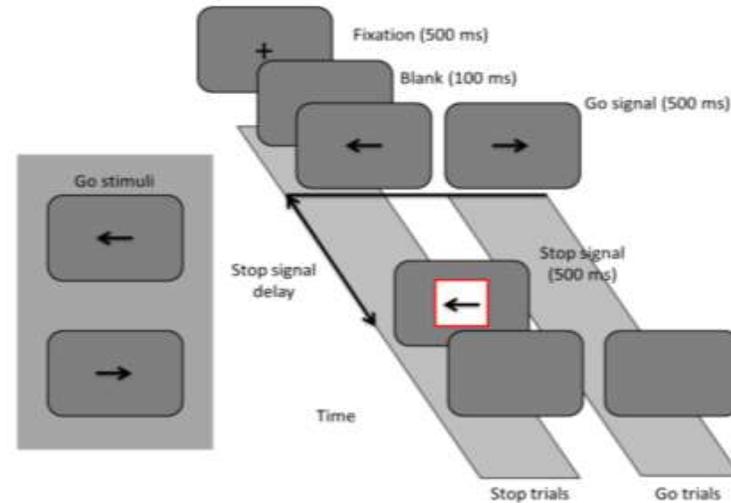
The Linear rise-to-threshold race Model (LATER model) (Carpenter, 1981)

SSD: Stop Signal Delay
SSRT: Stop Signal Reaction Times

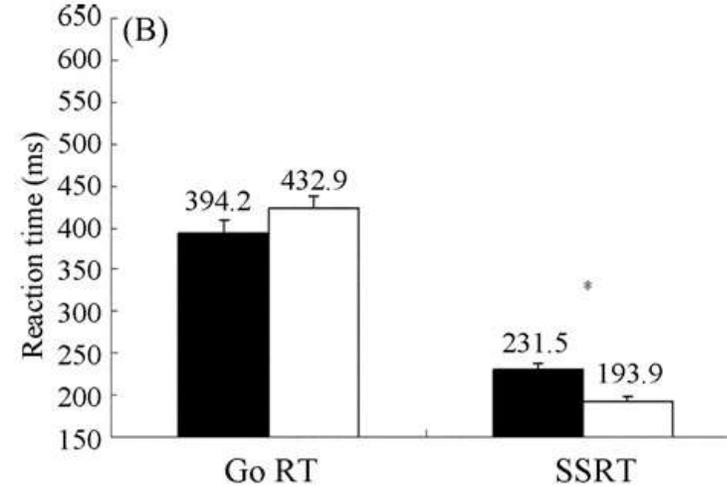
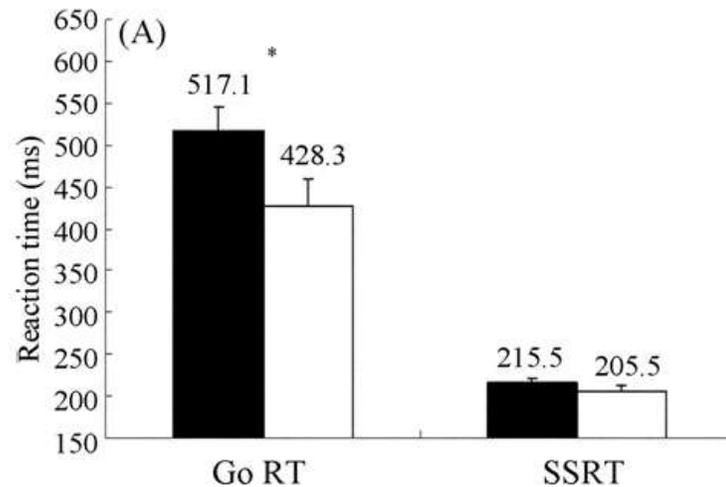


Time pressure leads to inhibitory control deficits in impulsive violent offenders

Chiao-Yun Chen^{a,b}, Neil G. Muggleton^c, Chi-Hung Juan^{a,d,**},
Ovid J.L. Tzeng^{a,b,d,e}, Daisy L. Hung^{a,b,d,*}

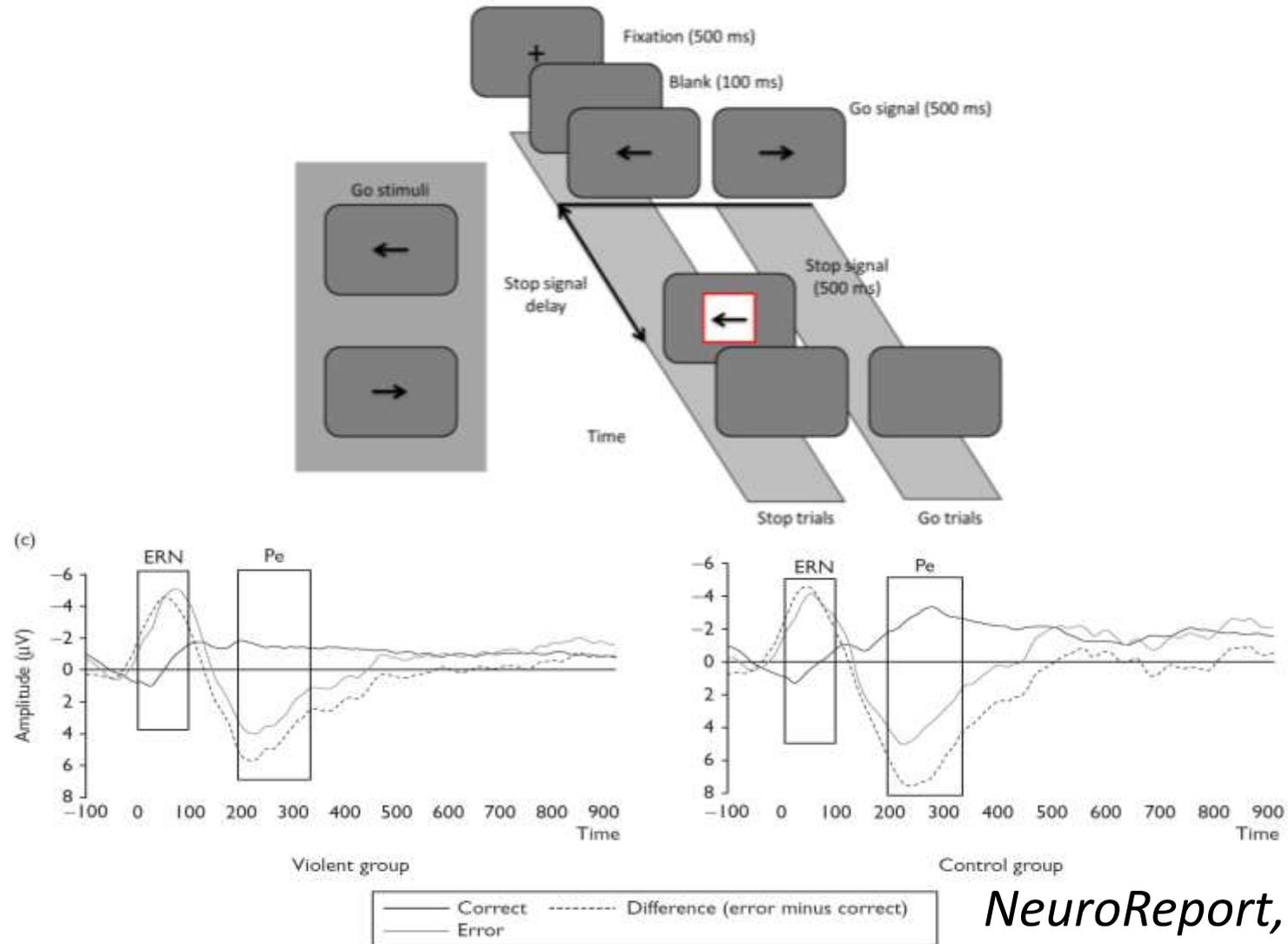


BBR, 2008



Inefficiency of posterror adjustment in impulsive violent offenders

Chiao-Yun Chen^a, Neil G. Muggleton^{b,d,e} and Jia-Ren Chang^c



NeuroReport, 2014

負面情緒對暴力青少年抑制能力之影響:腦波研究

The effects of negative emotional states on inhibitory

control in violent adolescents: an event-related

potential study

陳巧雲、白新名

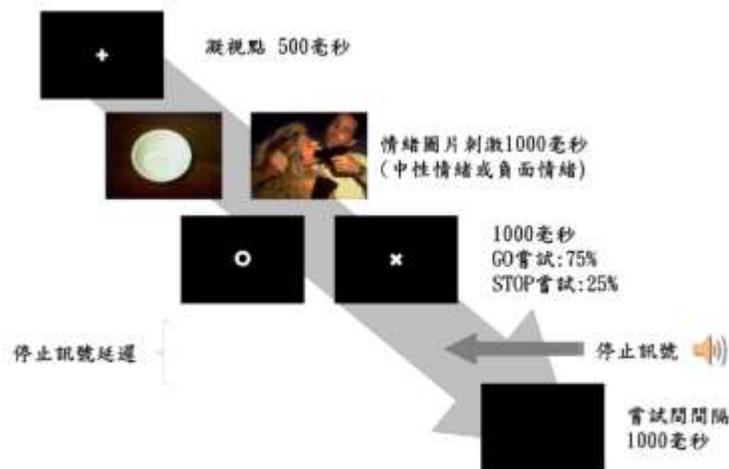


圖 1 情緒性停止訊號作業流程圖。

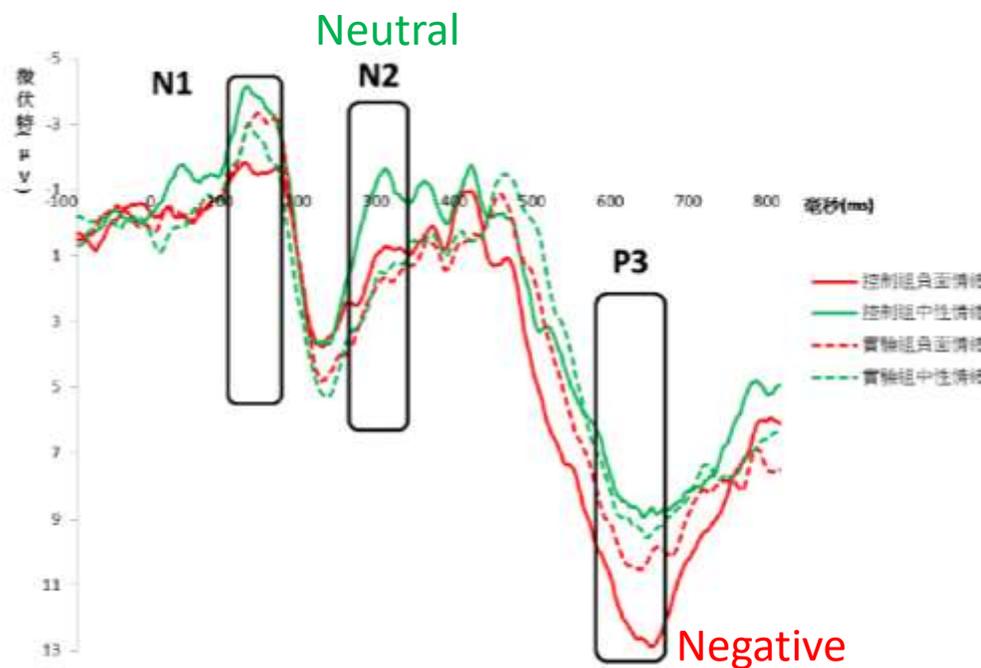
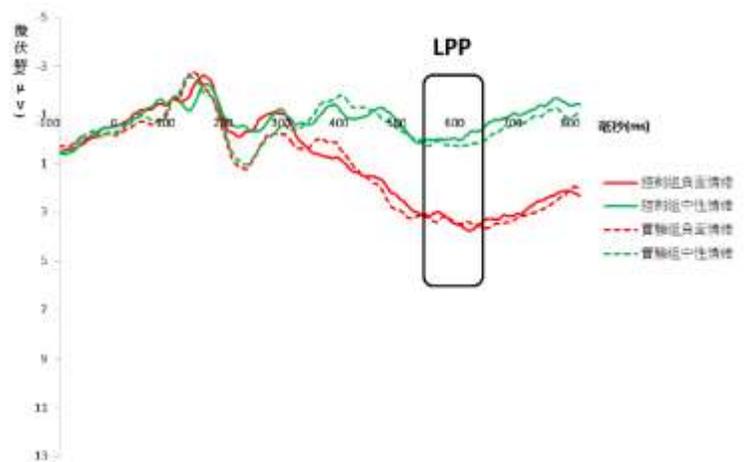


圖 4 鎖定 stop signal 成功抑制的 N2(260~340 毫秒)以及 P3(580~660 毫秒)

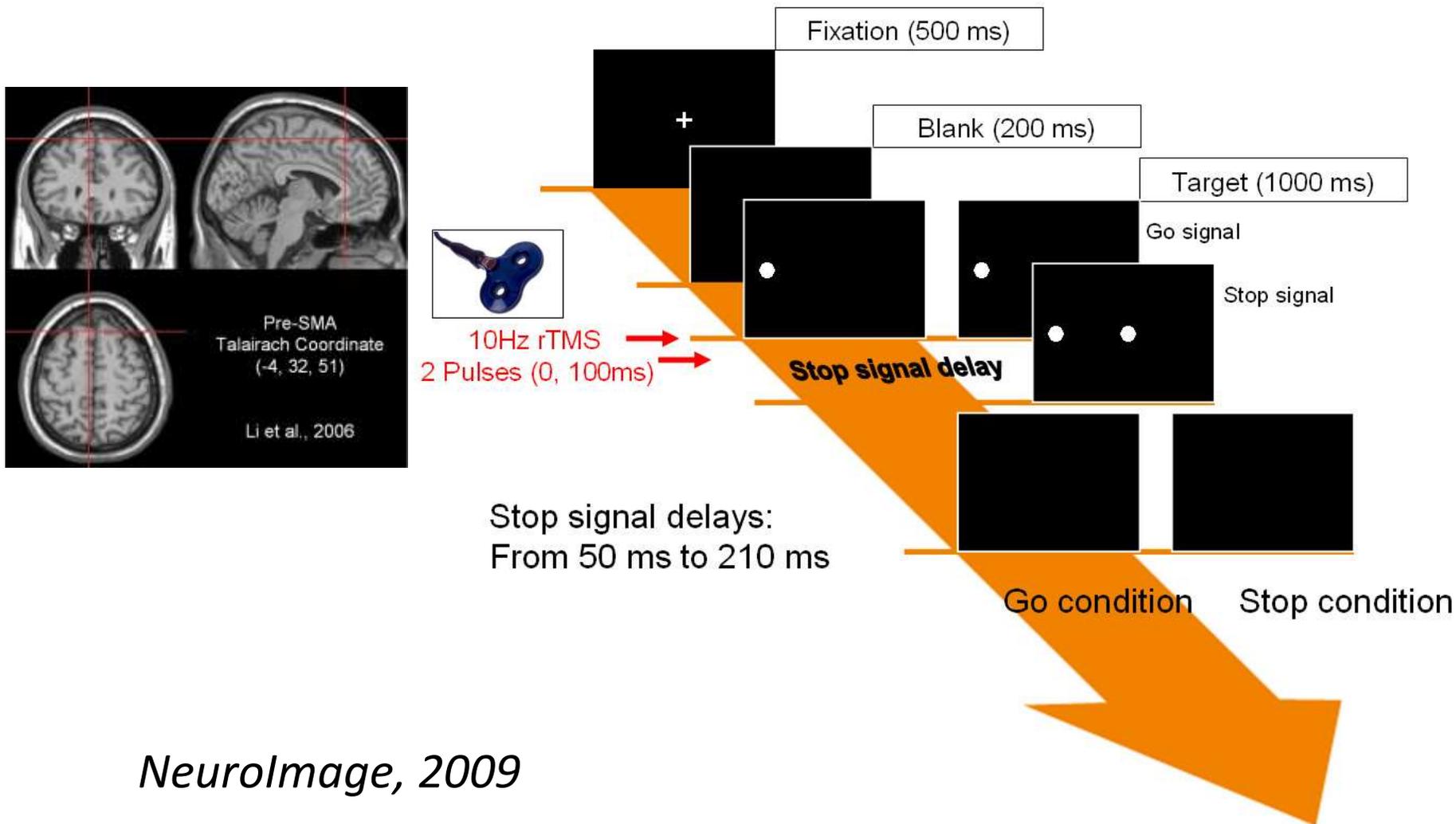
跨顱磁刺激儀 (TMS)



Fig. 1. Transcranial magnetic stimulation (TMS) application using a figure-8 coil over the motor cortex. The TMS figure-8 coil is placed over the subject's right motor cortex using a mechanical coil holder. A brief electric current passes through the magnetic coil which induces a transient magnetic pulse. This pulse penetrates through to the underlying cortex and generates an electric field within the targeted cortical regions which can induce depolarization of superficial cortical neurons and in this case activate muscles of the left hand if the intensity used will be above the motor threshold. Repetitive TMS can result in stimulation and disruption of local neural activity in the region beneath the coil and interconnected areas. Images courtesy of The Magstim Company Limited.

Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex

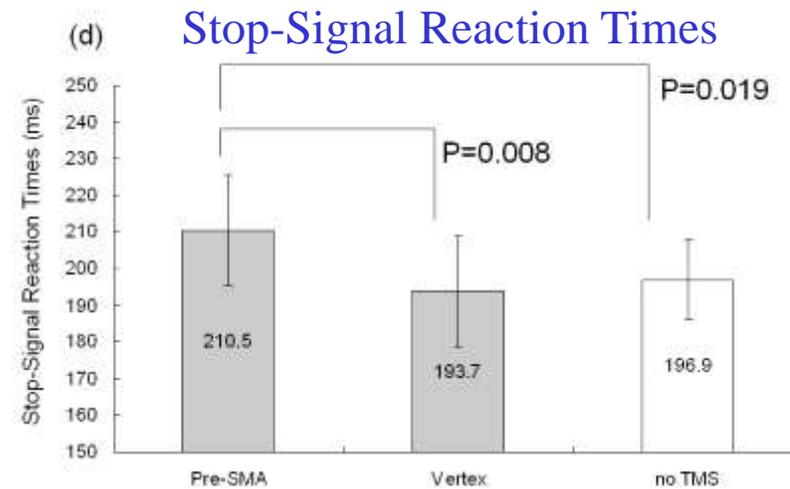
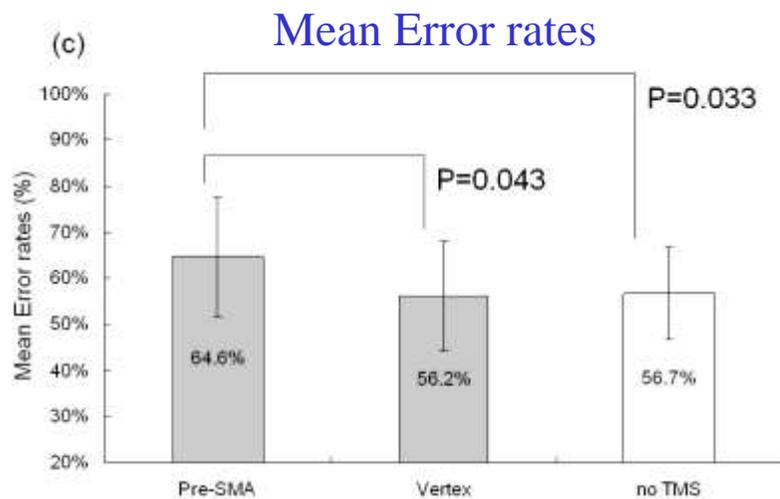
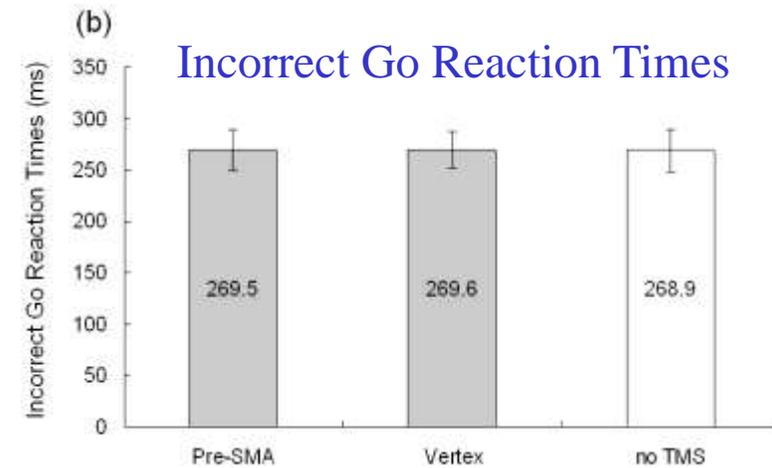
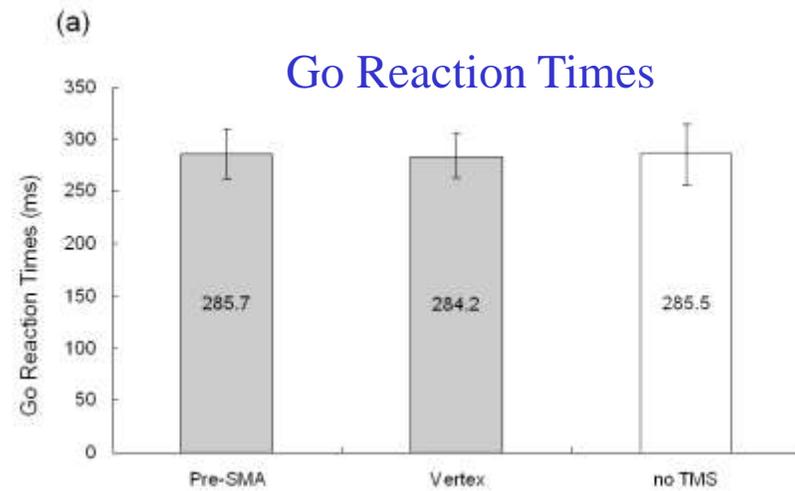
Chiao-Yun Chen^{a,b,c}, Neil G. Muggleton^d, Ovid J.L. Tzeng^{a,b,e,f}, Daisy L. Hung^{a,b,e}, Chi-Hung Juan^{a,b,*}



NeuroImage, 2009

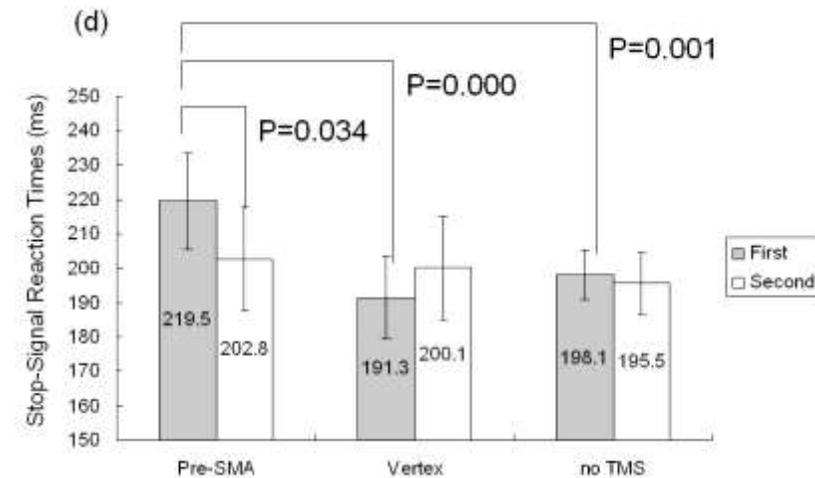
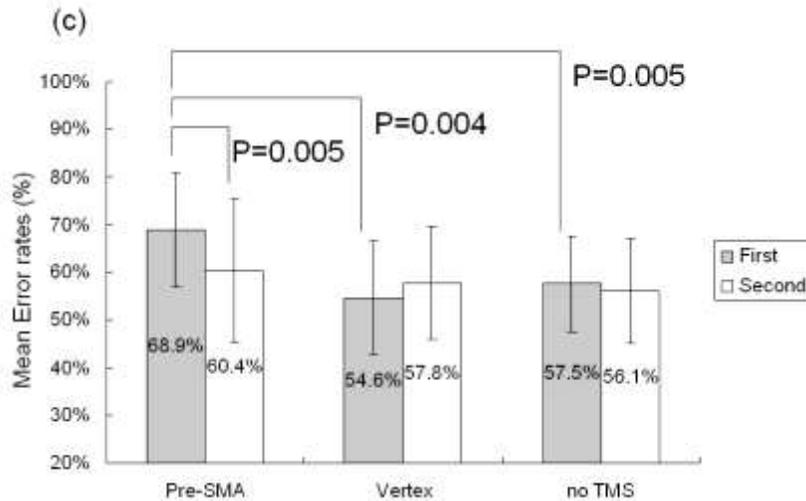
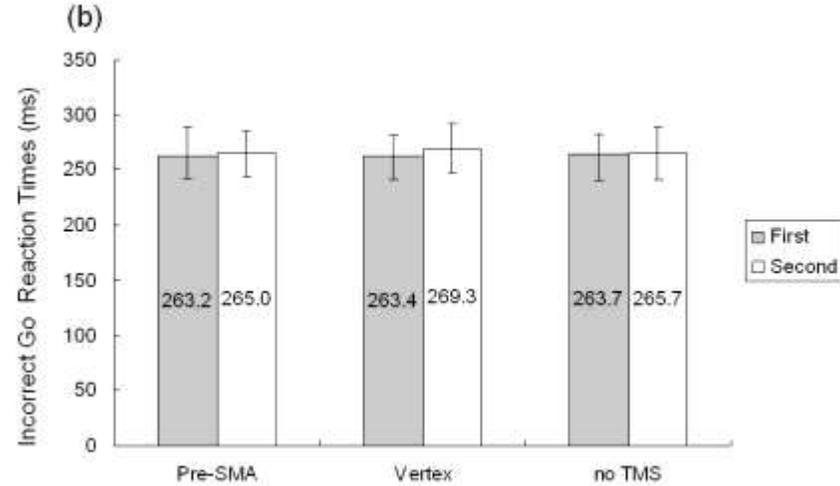
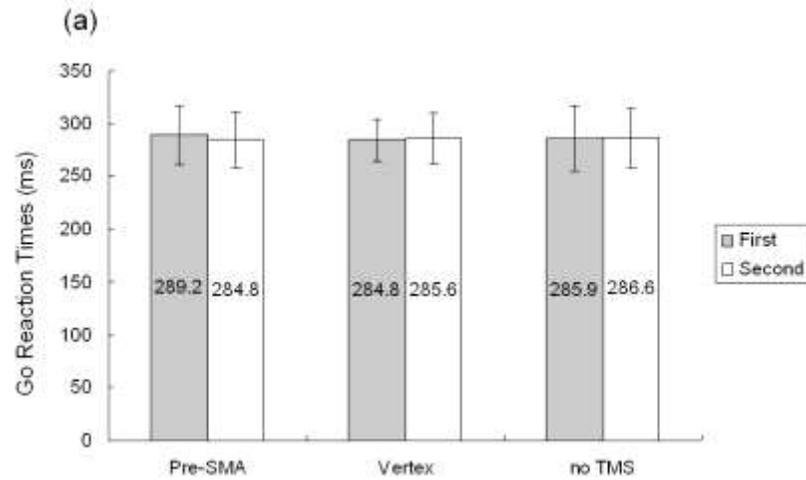
Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex

Chiao-Yun Chen ^{a,b,c}, Neil G. Muggleton ^d, Ovid J.L. Tzeng ^{a,b,e,f}, Daisy L. Hung ^{a,b,e}, Chi-Hung Juan ^{a,b,*}



Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex

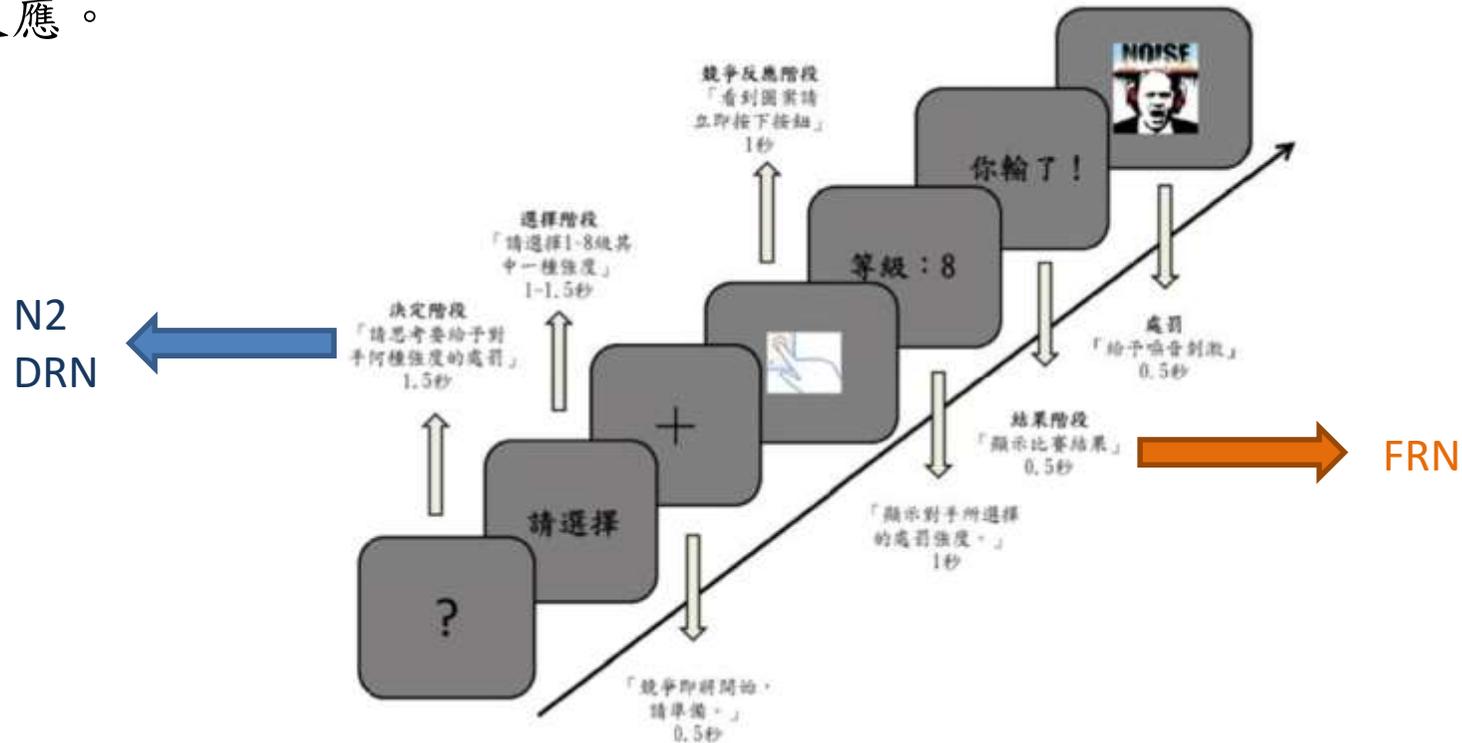
Chiao-Yun Chen^{a,b,c}, Neil G. Muggleton^d, Ovid J.L. Tzeng^{a,b,e,f}, Daisy L. Hung^{a,b,e}, Chi-Hung Juan^{a,b,*}



Juveniles with a history of violent behavior show cognitive performance and electrophysiology consistent with inhibitory control and emotional feedback processing problems

泰勒攻擊行為作業

- 首先是讓受試者真的認為跟一個真人在做反應競爭的比賽，實際上是利用電腦「虛擬對手的行為」，為了讓受試者是處於高度被激怒或是挑釁的狀態，設計受試者
- 大概會有有三分之二的機率會輸。我們會觀察決定階段的行為反應及決定與結果階段的事件相關電位；「決定階段」是受試者選擇給予對手何種程度懲罰的，「結果階段」是受試者在競爭結束後得知輸贏，這使我們能夠瞭解個體在不同的決策和評估過程中，與攻擊行為的相關的電生理反應。



實驗室誘發攻擊行為相關腦波研究

- Kramer、Jansma、Tempelmann及Munte (2007) 使用泰勒攻擊行為作業 (Taylor Aggression Paradigm, TAP) 來引發一般人的攻擊行為，在這個研究典範中，受試者被告知有兩名對手，將可選擇其一競爭，且贏家將以噪音的音量來決定給予輸家何種強度的懲罰。
- 決定給予輸家何種懲罰的決定階段
 - N2
 - 決定相關負波 (Decision Related Negativity, 簡稱 DRN)
- 輸者會受到噪音的懲罰的結果階段
 - 回饋相關負波 (feedback-related negativity, 簡稱FRN)

參與者

- 年齡
 - 實驗組11名，平均年齡為 17.45 ± 0.82 歲
 - 對照組11名，平均年齡為 16.64 ± 1.50 歲
 - 兩組年齡無顯著差異($t_{(20)}=1.59, p=.13$)
- 瑞文氏智力量表(Raven's progressive matrices)
 - 實驗組的分數為 16.18 ± 4.31
 - 對照組分數為 18.91 ± 3.70
 - 兩組分數未達到顯著差異($t_{(20)}=1.59, p=.13$)

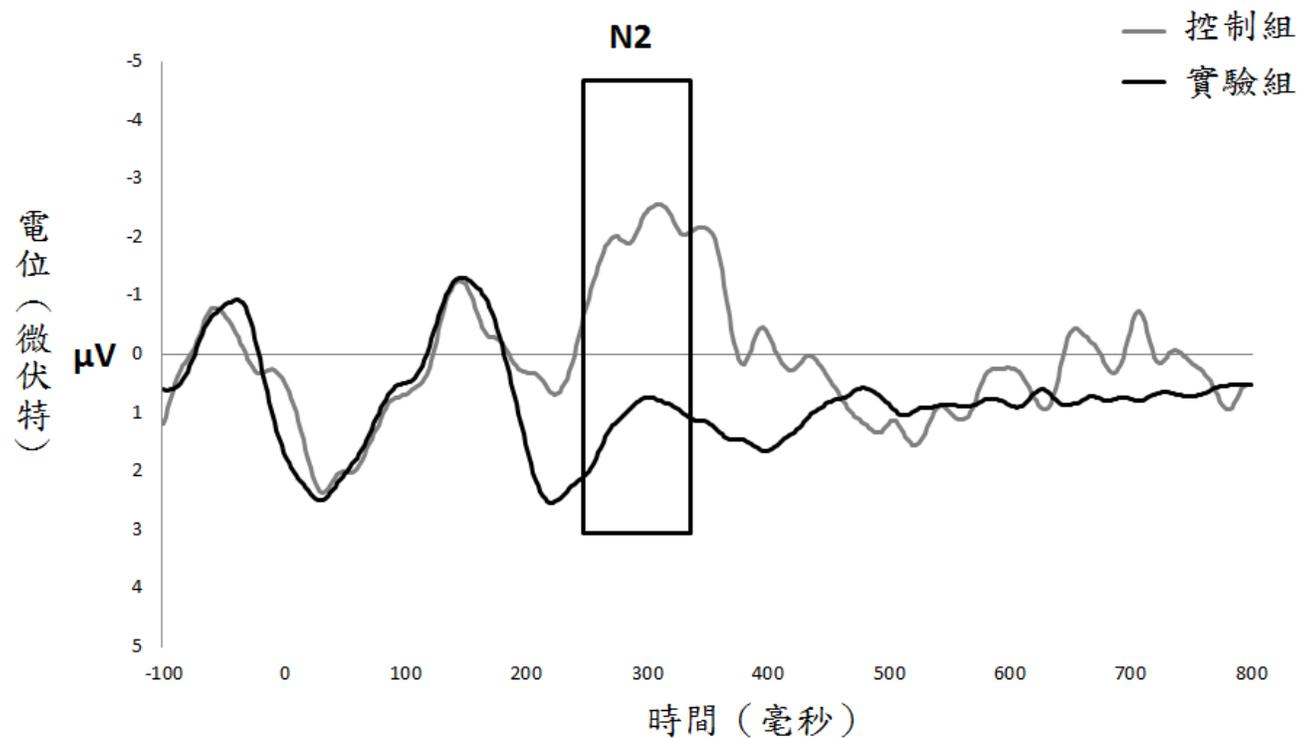
泰勒攻擊作業之問卷資料

TABLE 1 Questionnaire scores for the two groups and statistical outcomes of comparisons

Questionnaire measure	Experimental group (Mean \pm SD)	Control group (Mean \pm SD)	F	p
Reactive aggression	11.11 \pm 3.28	4.89 \pm 2.77	39.78	<0.001
Proactive aggression	8.84 \pm 3.37	1.32 \pm 1.3	82.57	<0.001
Total aggression	19.95 \pm 5.95	6.21 \pm 3.73	72.67	<0.001
Negative Mood Regulation	93.47 \pm 17.42	112.53 \pm 22.02	8.75	0.005
Barratt impulsiveness scale 11:				
Attentional impulsiveness	19.32 \pm 3.79	18.37 \pm 2.93	0.74	0.394
Motor impulsiveness	26.74 \pm 3.56	21.21 \pm 3.16	25.67	<0.001
Nonplanning impulsiveness	29.16 \pm 4.15	25.37 \pm 4.39	7.48	0.01
State-Trait Anxiety	54.79 \pm 5.25	45.47 \pm 8.96	2.72	0.11

泰勒攻擊作業

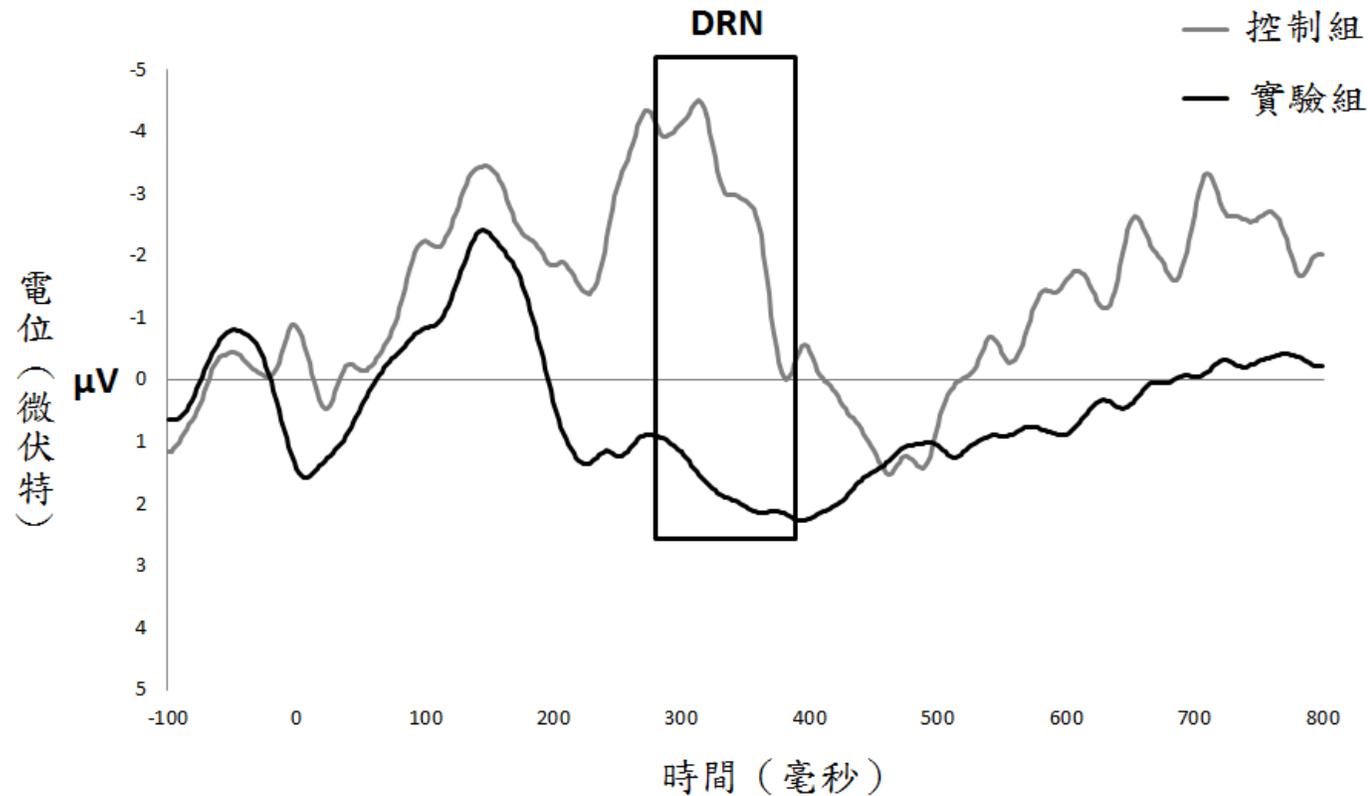
(1)鎖定「決定階段」的N2平均振幅分析：實驗組的 N2 振幅顯著低於對照組的 N2 振幅($t_{(20)}=3.55, p=0.002$) (圖一)。



圖一：鎖定「決定階段」的N2(280~350毫秒)平均振幅。

泰勒攻擊作業

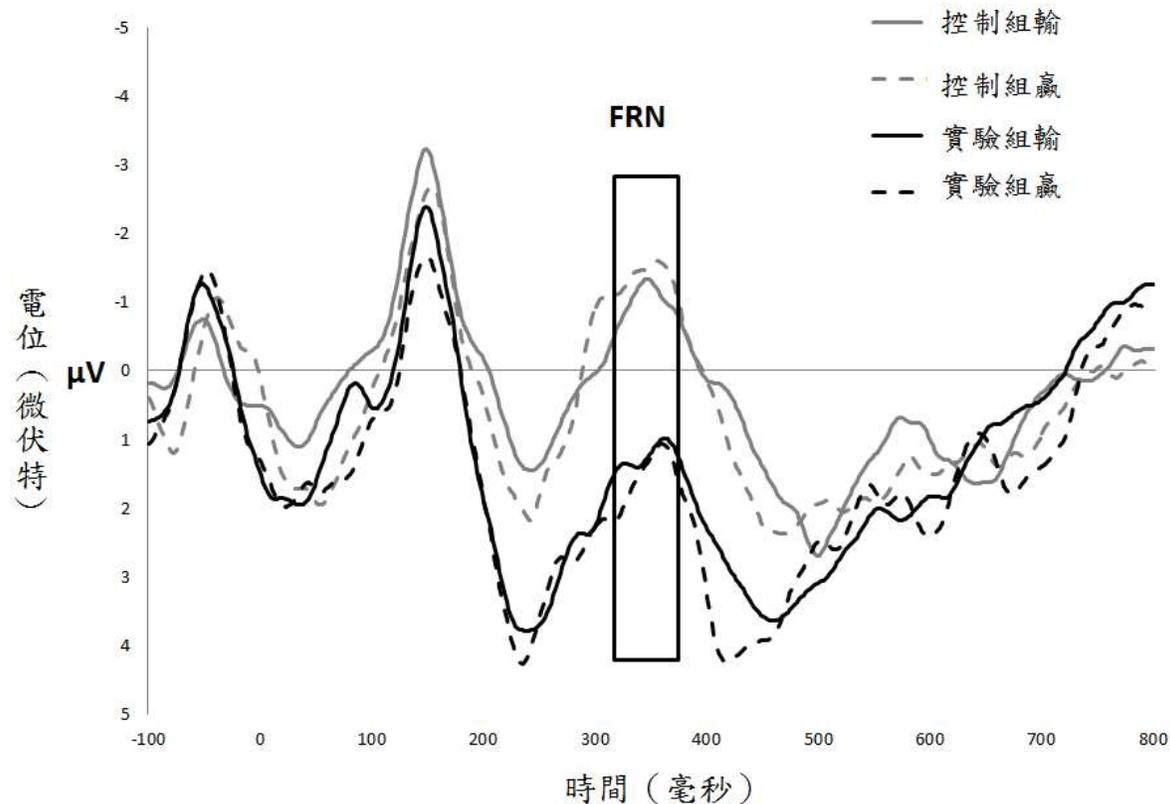
(2)鎖定「決定階段」的DRN 平均振幅分析：實驗組的DRN振幅顯著低於對照組的DRN 振幅($t_{(20)}=2.92, p=0.008$) (圖二)。



圖二：鎖定「決定階段」的DRN(300~400毫秒)平均振幅。

泰勒攻擊作業

(3)鎖定「結果階段」的FRN平均振幅鎖定決定階段的FRN(刺激呈現後的330毫秒到380毫秒)之平均振幅，進行組別*「輸」和「贏」情境之二因子變異數分析，取前額區(Fz)電極位置。變異數分析顯示交互作用未達顯著差異，組間主要效果達顯著差異($F(1,20)=5.68$ ， $p=0.027$)，控制組之FRN平均振幅大於實驗組(圖三)。



圖三：鎖定「結果階段」的FRN(330~380毫秒)平均振幅。

結論

- 實驗組N2平均振幅顯著低於對照組
 - 就泰勒攻擊典範而言，若個體選擇懲罰分數的決定過程受到先前情境激怒的程度越高，越需要去監控與抑制當下的攻擊反應行為，因此抑制能力的下降將導致高攻擊性，依此推測曾使用藥物/藥物成癮青少年抑制功能的發展上可能較一般青少年差，當受到激怒或是挑釁時會有較為衝動的行為表現。

結論

- 實驗組的DRN顯著低於控制組
 - 在TAP進行過程中高攻擊行為特質的受試者，受到實驗刺激導致情緒被激怒而引發攻擊行為傾向，但在行動上不能有實際攻擊行為時，即個體偵測到情緒與動機有所衝突時，越需要認知控制的過程加入，這時候的DRN振幅越是明顯增加，顯示DRN在決定階段扮演偵測衝突能力的指標，可能與控制攻擊行為的相關神經機制有關。

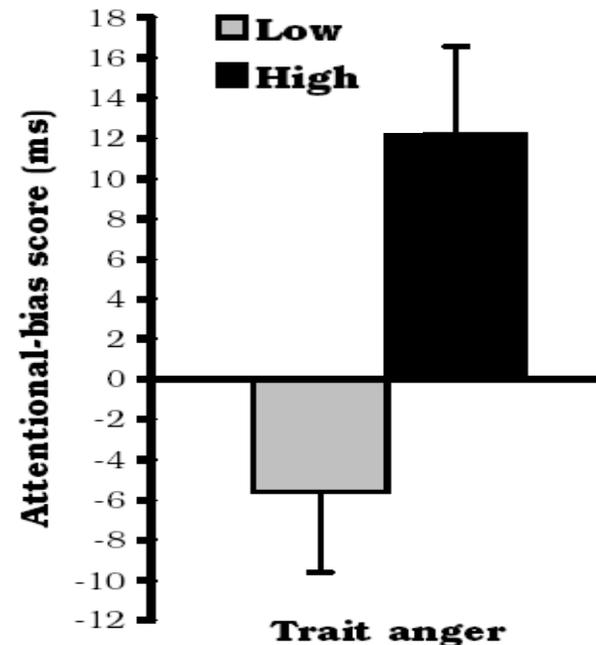
結論

- 回饋相關負波 (FRN) 的平均振幅實驗組顯著低於控制組間，可能表示使用毒品青少年對他人的同理及依據外部訊息的回饋學習、調節行為的能力。
- 曾使用藥物/藥物成癮青少年可能在從作業的回饋訊息中 (例如懲罰或獎賞) 增強學習之歷程發生問題，FRN則是源於外部的回饋訊息 (例如，個體接受到線索指示其作出了錯誤的反應)，表示個體對回饋或外來訊息的因應，可能與其具高攻擊行為有關。

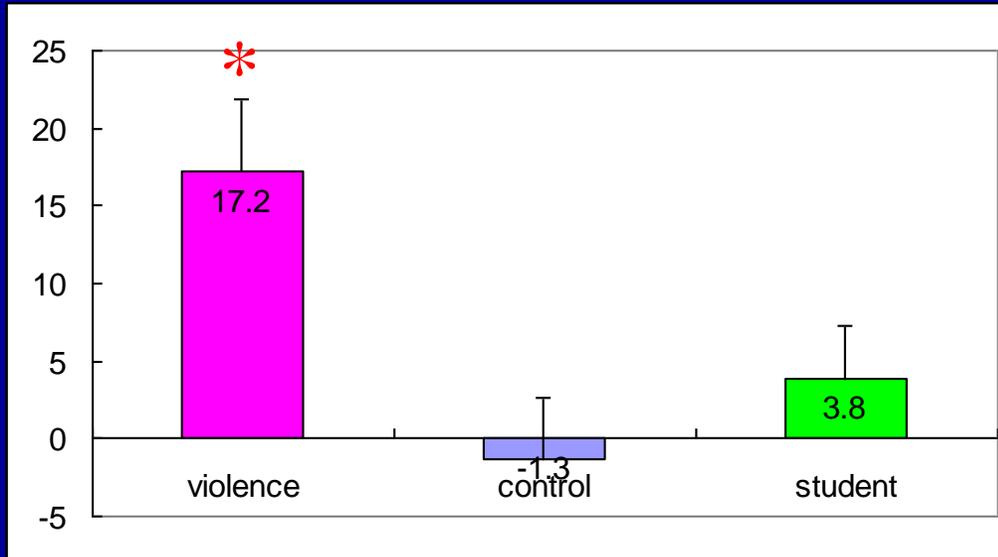
暴力行為與注意力控制

Attentional biases for angry faces : Relationships to trait anger (Van Honk et al., 2001)

- The emotional stroop task
- Attentional-bias score (ms):
 - Mean RT for angry faces - Mean RT for neutral faces
 - Positive scores (interference)



Results of the emotional Stroop task



impulsive-violent group (N=8)
 matched controls (N=8)
 college students (N=10)

	Facial expressions		Attentional-bias scores (Mean RT for angry faces minus Mean RT for neutral faces)
	Angry	Neutral	
Impulsive violent group	641.5 (93.6)	624.3 (88.7)	17.2 (4.7)
Control group	605.4 (43.3)	606.7 (36.4)	-1.3 (4)
College students	580.2 (59.6)	576.4 (61.5)	3.8 (10.9)

Stimuli:

- Angry faces



Happy faces



Neutral faces



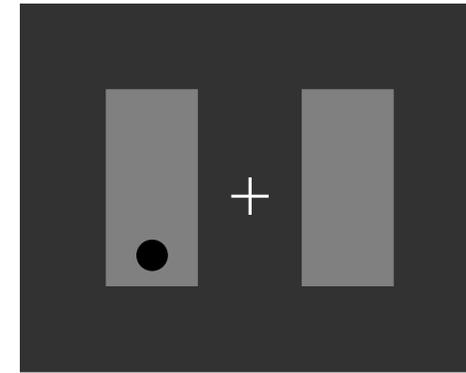
- Valid condition: 75 %

Invalid condition: 25 %

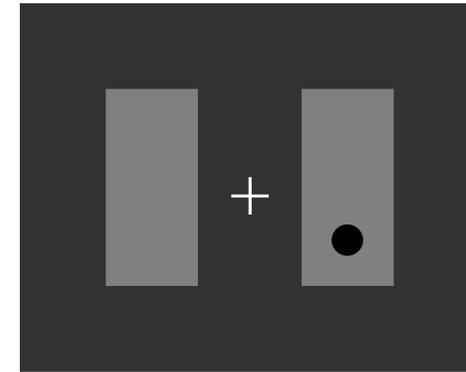
- 4 blocks

- each block includes 96 trials

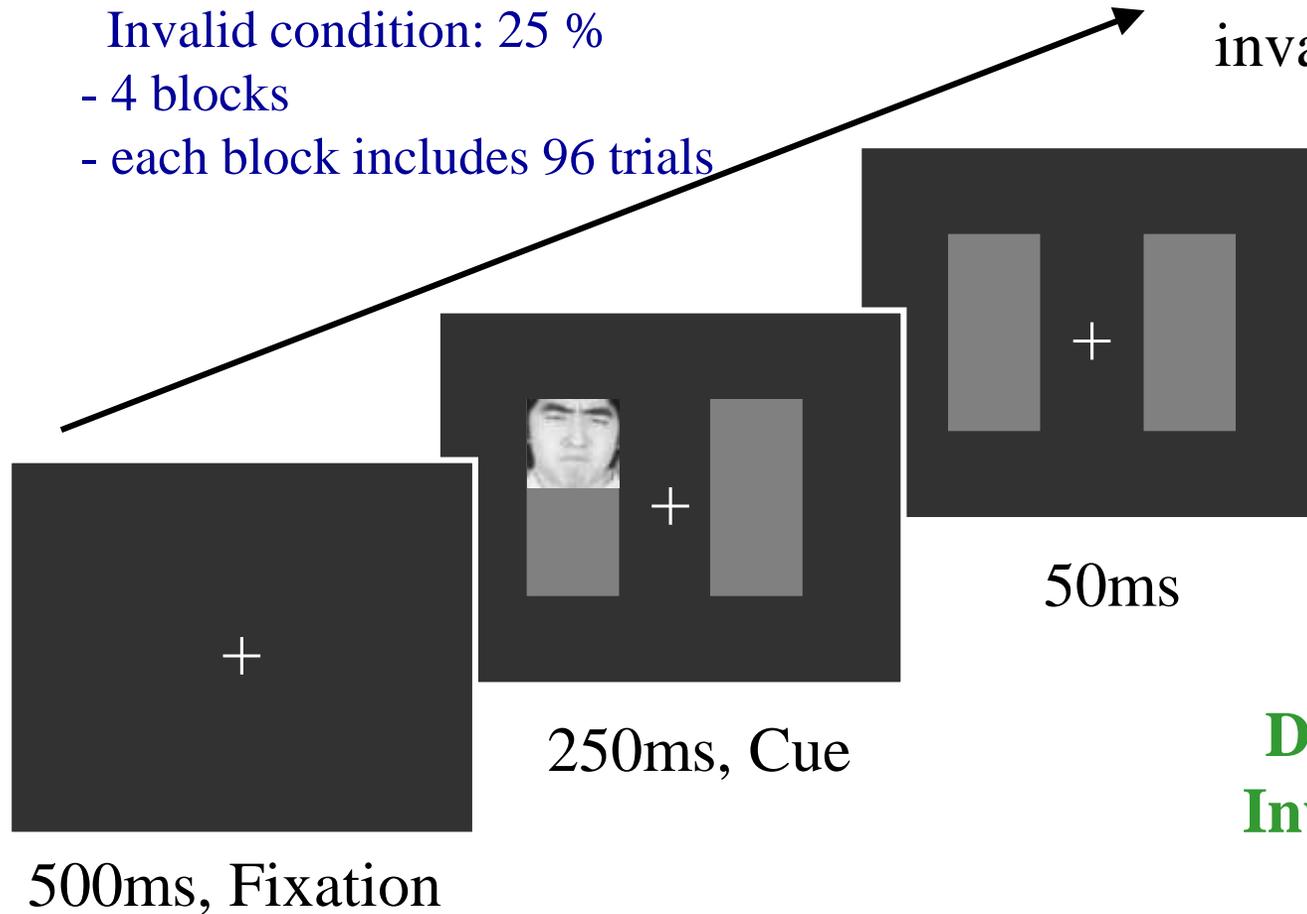
valid



invalid



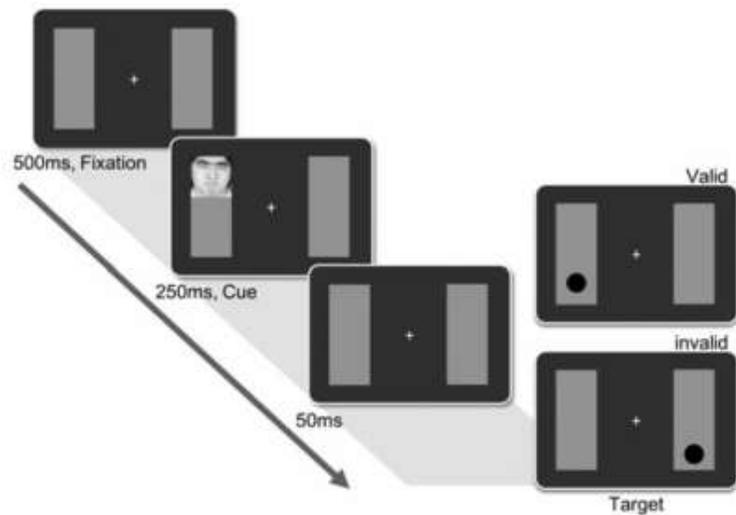
Target



Disengagement cost:
Invalid RT – Valid RT

Attentional biases to emotion in impulsive and instrumental violent offenders: an event-related potential study

Chiao-Yun Chen^{a*}, Neil G. Muggleton^{b,c,d} and Chi-Hung Juan^b

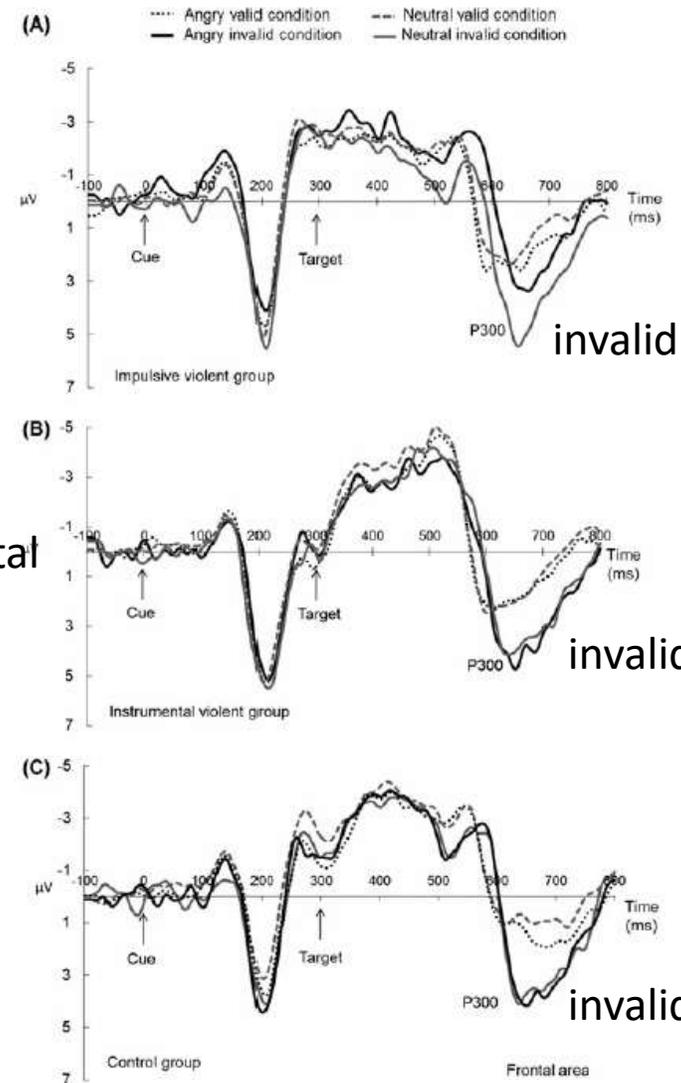


Angry

impulsive

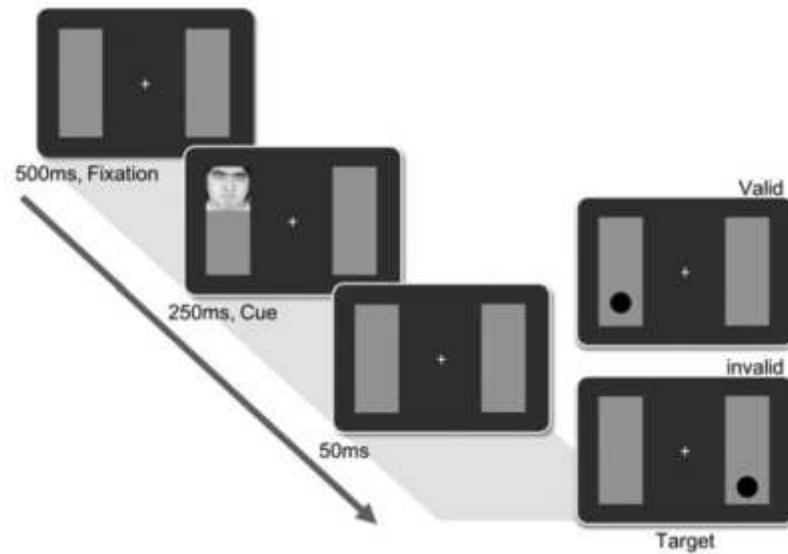
instrumental

control



Attentional biases to emotion in impulsive and instrumental violent offenders: an event-related potential study

Chiao-Yun Chen^{a*}, Neil G. Muggleton^{b,c,d} and Chi-Hung Juan^b

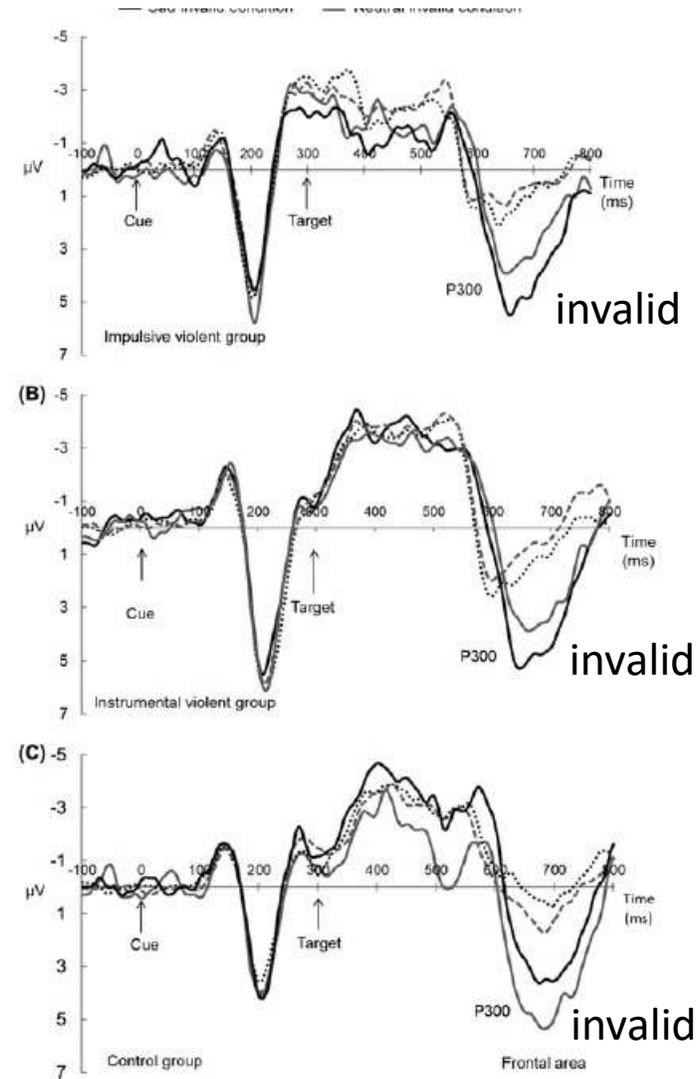


Sad

impulsive

instrumental

control



腦刺激如何影響藥物濫用者之抑制控制？

How does brain stimulation affect inhibitory control in people with drug abuse?

transcranial
Direct
Current
Stimulation



Transcranial
Magnetic
Stimulation



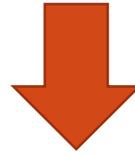
是大腦有問題才吸毒？還是吸毒後大腦有問題？

怎麼戒毒？**戒毒靠意志力？**

執行功能如何復健？

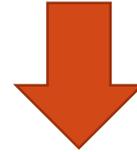


長期使用成癮物質



多巴胺接受器與分泌均減少

感覺鈍化，沒那麼high了



前額葉調節功能異常

無法抑制找藥行為

想要，而非喜歡

「我知道這樣不好」：理性思考與自動衝動

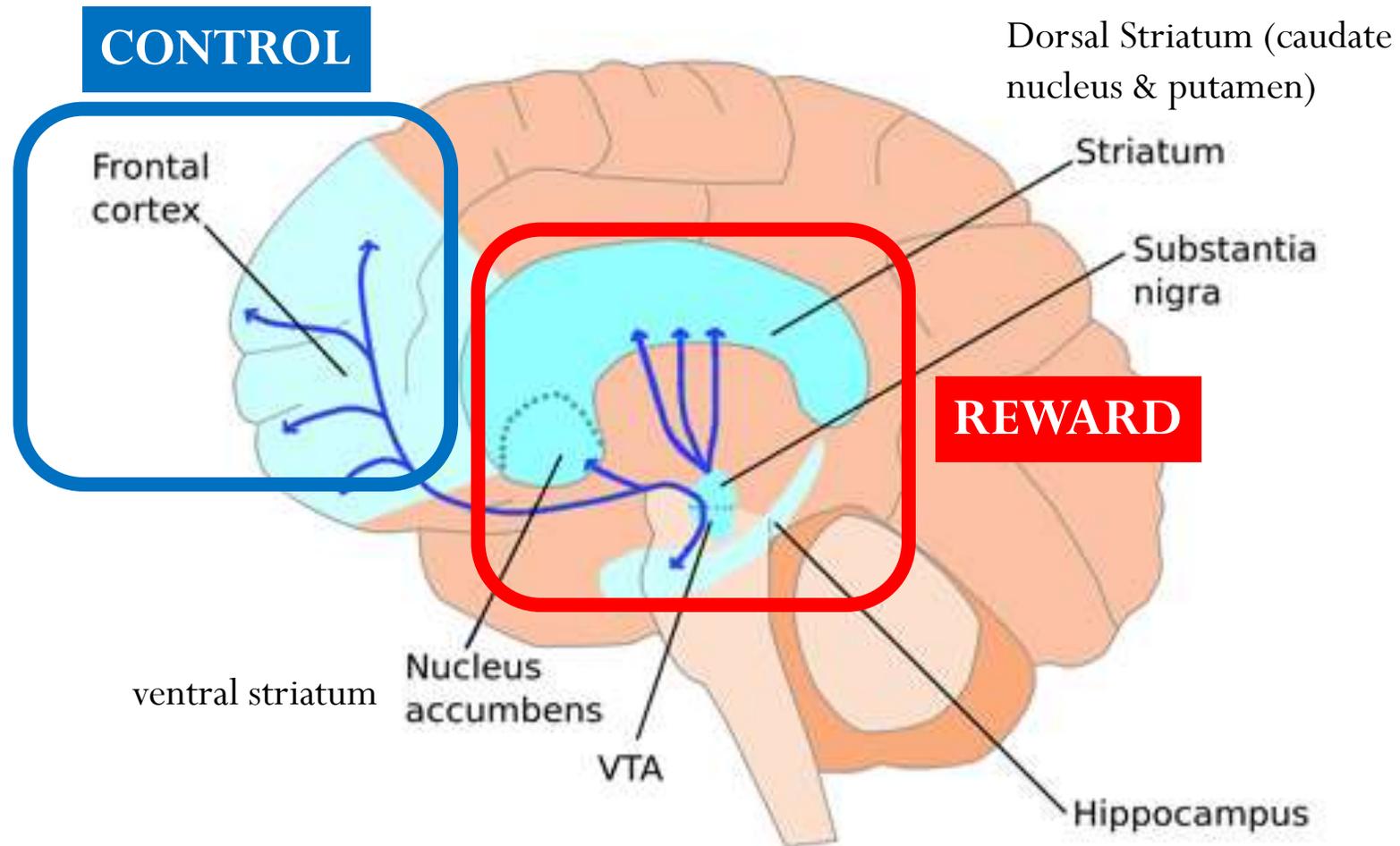


藥物相關的情緒記憶

跟藥物有關的所有記憶會引發用藥感受與找藥行為

Mesolimbic Pathway

中腦邊緣系統路徑



DEVELOPMENT of ADDICTION

Impulsivity + compulsivity

Compulsivity – loss of control

impulsivity

Salience attribution

Amygdala-striatal (dopamine-dependent) system (腹側被蓋區 (VTA), 內側前腦束 (MFB), ventral striatum (NAc) and globus pallidus...)

Habitual drug seeking, Conditioning

dorsal striatum (caudate nucleus & putamen)

Negative reinforcement

Extended amygdala

Prefrontal systems

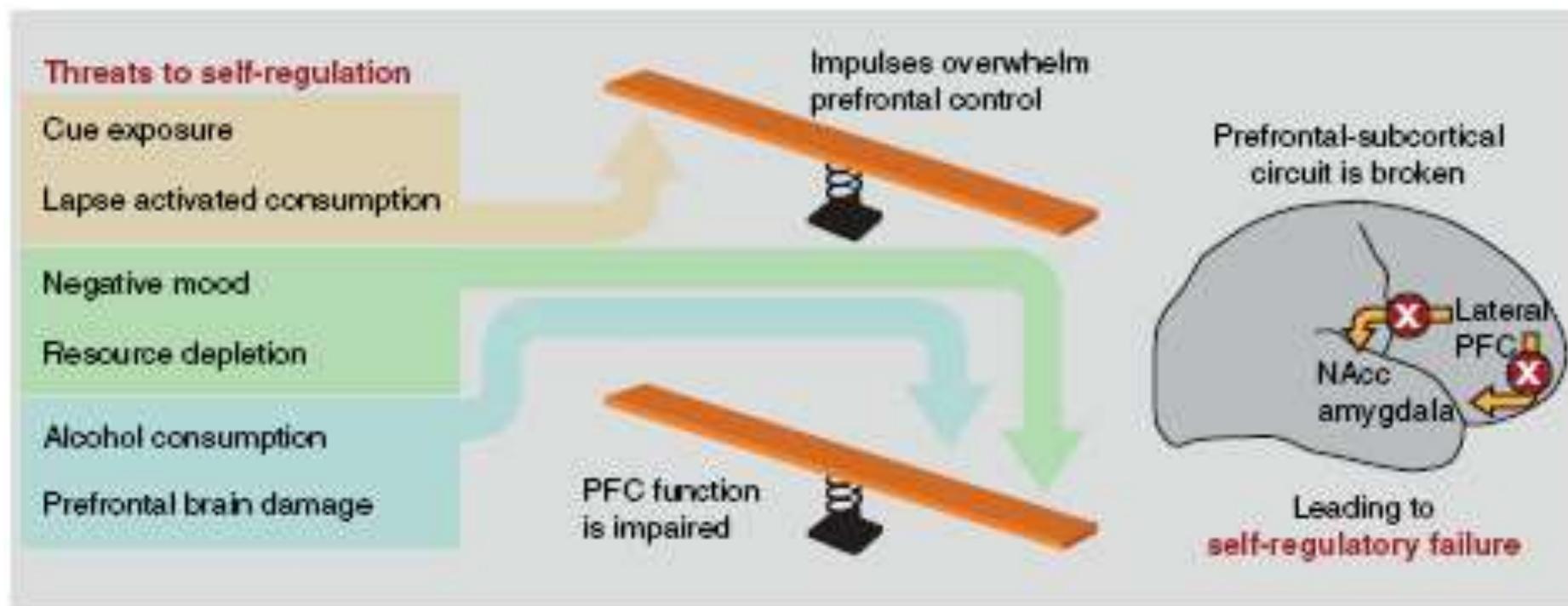
Cognitive control, delayed gratification, memory (implicit & explicit)

Prefrontal system (OFC, DLPFC, ACC...)

Neuroplasticity with increasing use

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.

失去平衡： 過高的渴求，過低的滿足與控制

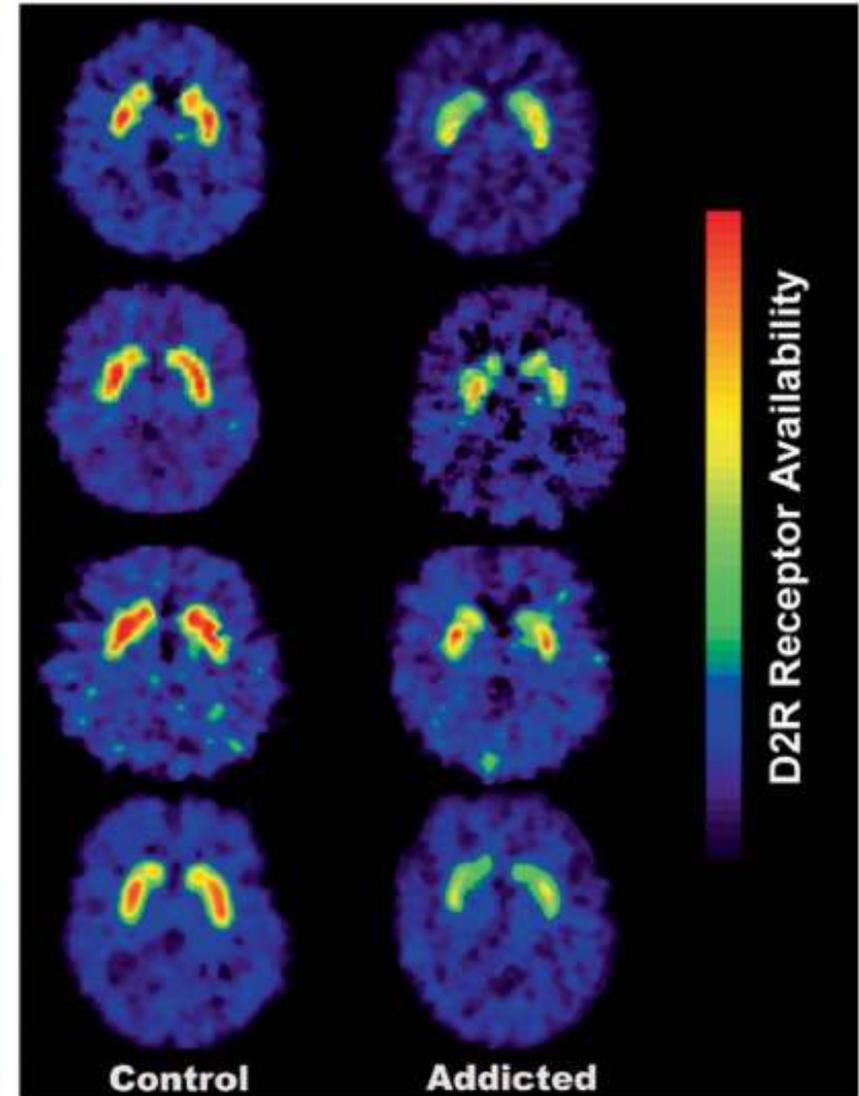


TRENDS In Cognitive Sciences

Heatherton, T. F. & Wagner, D. D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 132 - 139.

多巴胺接受器與分泌均減少

感覺鈍化，沒那麼high了

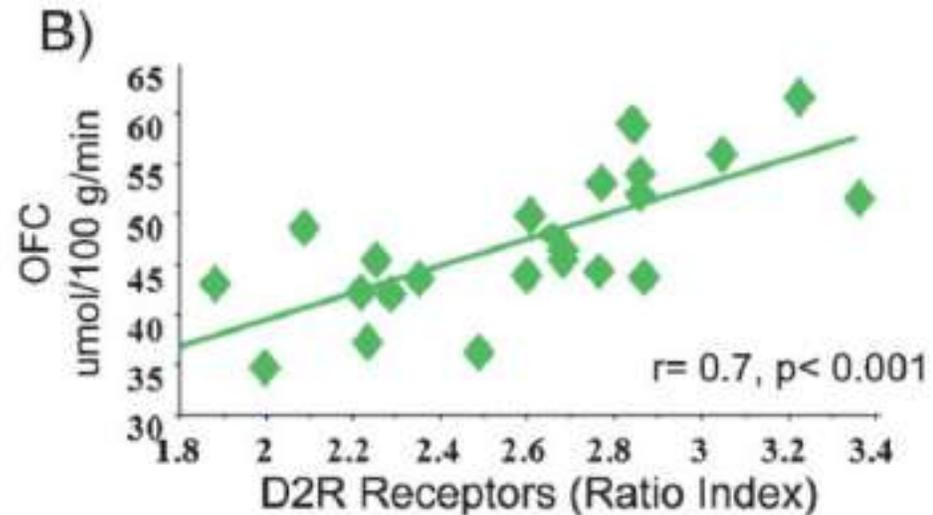
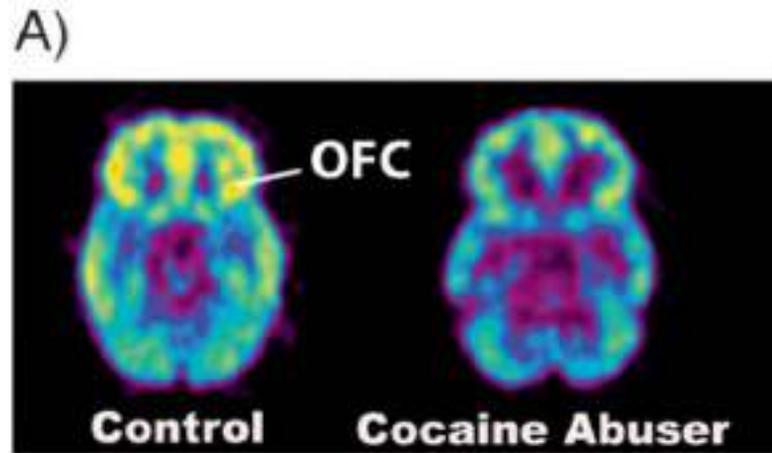


Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Baler, R. (2010). Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*, 32 (9), 748-755.

前額葉調節功能異常(OFC, DLPFC, ACC, insula)

無法抑制找藥行為

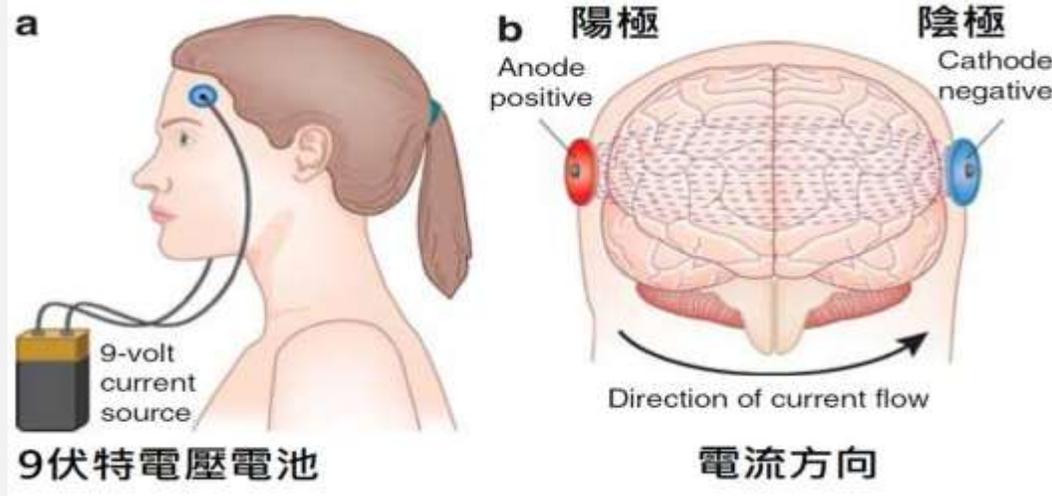
想要，而非喜歡



A: Images obtained with fluorodeoxyglucose (FDG) to measure brain metabolism in a control and in a cocaine abuser. Note the reduced metabolism in the orbitofrontal cortex (OFC) in the cocaine abuser when compared with the control. **B:** Correlations between DA D2 Receptors (D2R) in striatum and glucose metabolism in orbito-frontal cortex (OFC) in cocaine abusers. Modified with permission from Volkow *et al.* [29].

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Baler, R. (2010). Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*, 32 (9), 748-755.

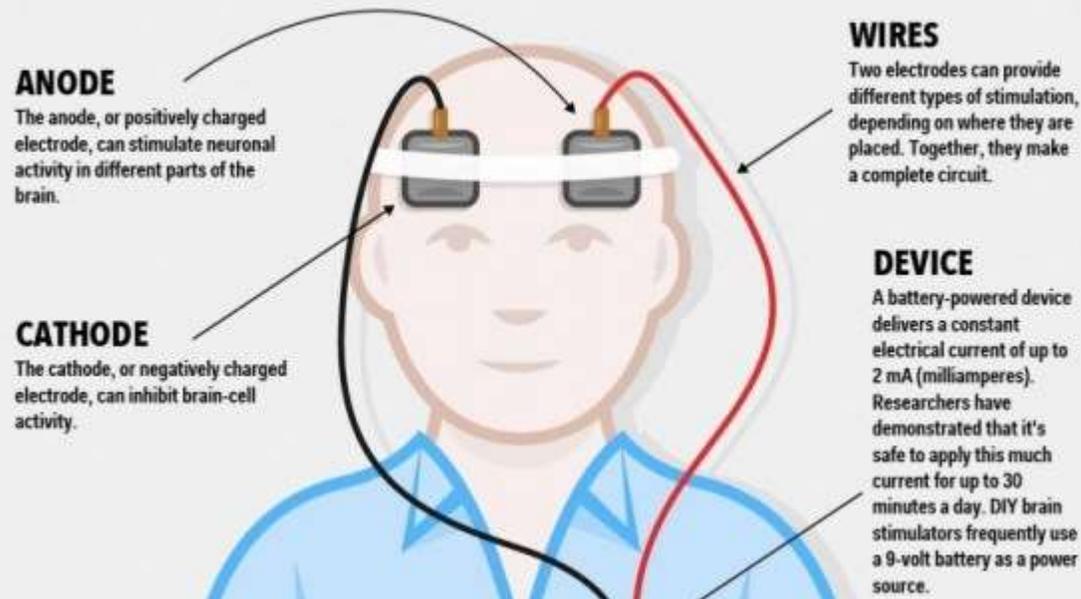
跨顱直流電刺激 Transcranial direct current stimulation (tDCS)



近年來發現tDCS等非侵入性腦刺激應用在DLPFC可減少主觀上對物質的渴求

本研究透過**五天固定週期的tDCS**的介入以產生長期的效果，來瞭解使用安非他命使用者的**抑制**相關的神經機制是否能獲改善

以**陽極**來增加抑制能力，以**陰極**來抑制渴求



藥物成癮

- 強迫使用 (compulsive use)
 - 神經系統改變 (neuroplasticity)
 - 多巴胺 (dopamine) 神經傳導路徑：獎勵
 - 決策、行動計劃、強化與酬賞、以及正向情感
 - 自我控制力下降
- 成癮過程改變神經傳導
 - 改變神經傳導是否可以改善成癮?

跨顱直流電刺激

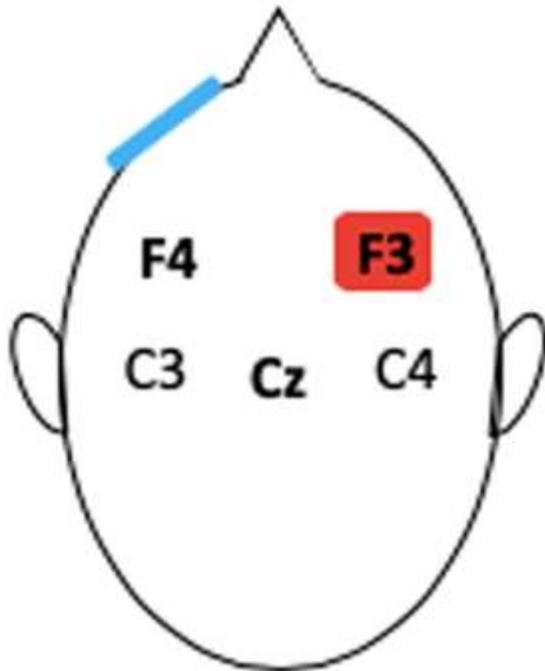
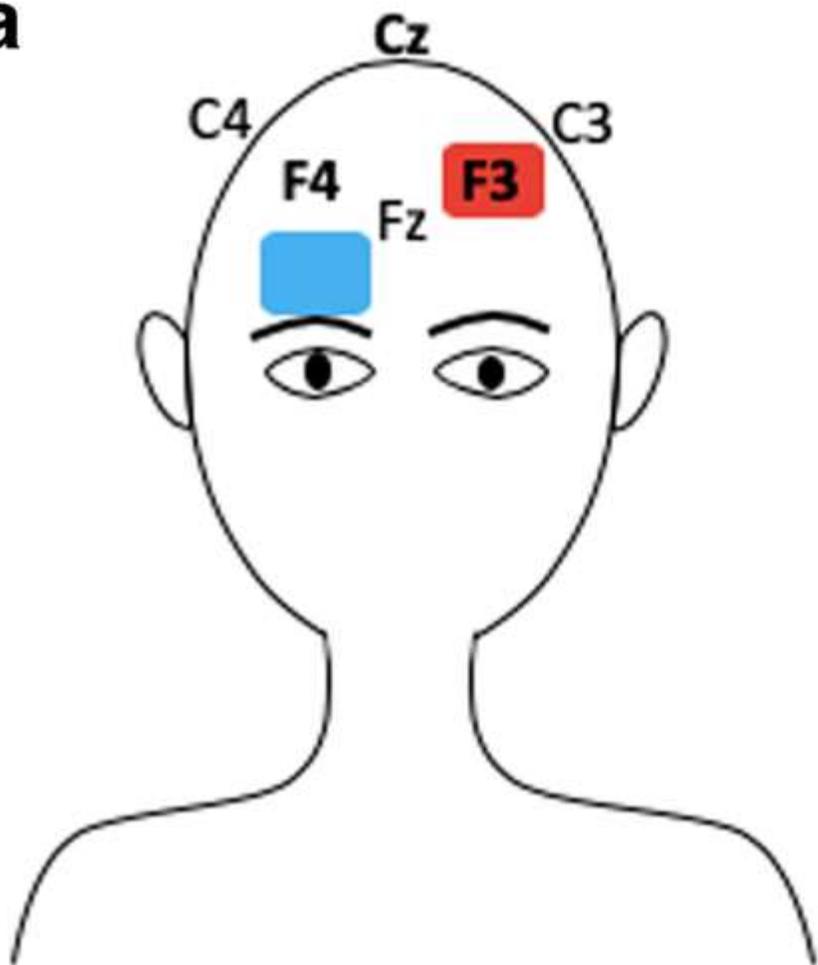
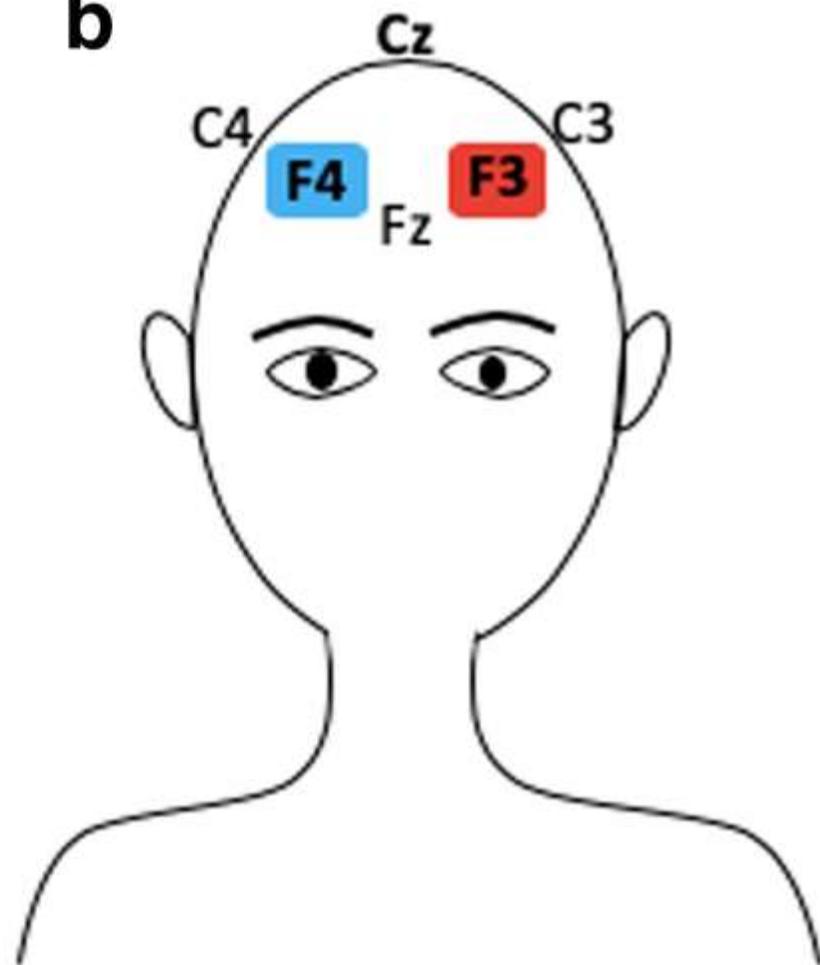
- 非侵入性神經調節技術
 - 電極貼在頭皮
 - 改變神經細胞膜電位
 - 變得容易 / 不容易產生神經傳導
- 機制
 - 更容易 / 不容易形成神經連結
 - 改變突觸（神經可塑性）

電刺激

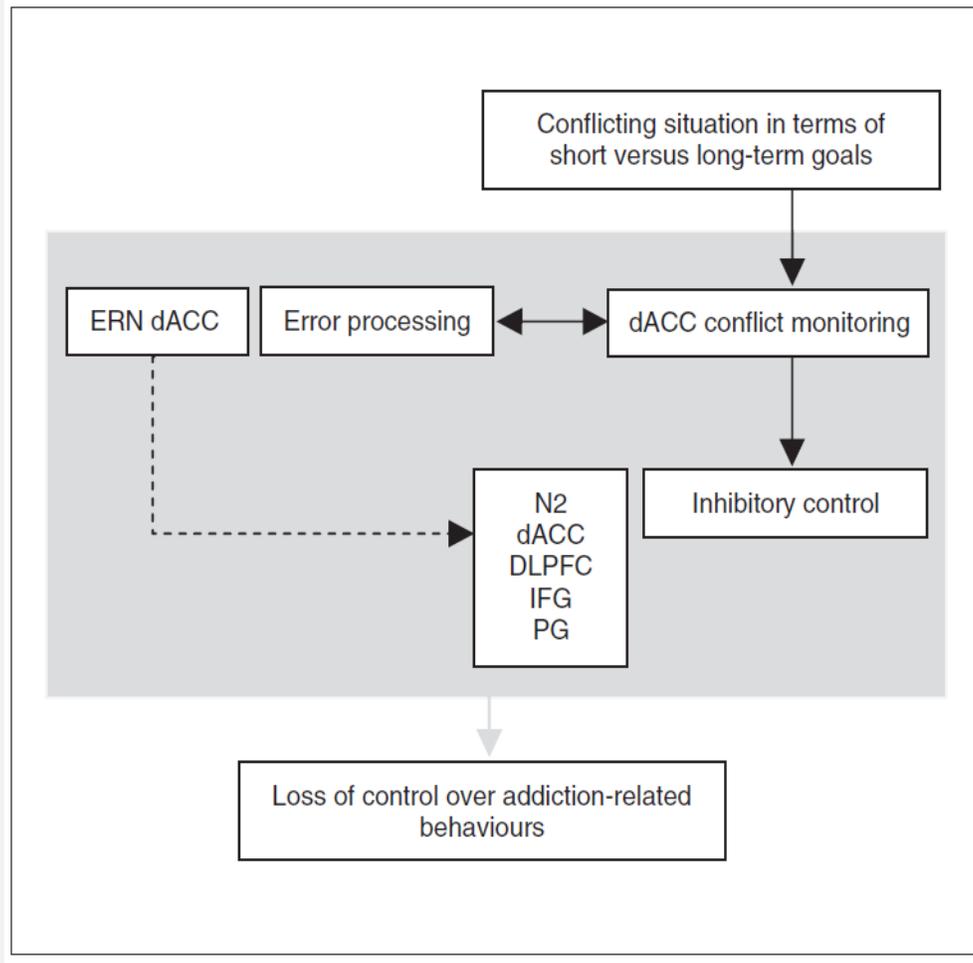
- 優點
 - 非侵入性、費用低廉、無痛、安全度高
 - Depression, anxiety, chronic pain
- 缺點
 - 大腦皮層外側區域
 - 仍非美國FDA核准的治療方式

可能的研究議題

- tDCS
 - 刺激強度、時間、次數、天數
 - 長期影響效果
 - 對情緒、記憶、獎賞機制的影響
- 誘發刺激
 - 毒品、情境、情緒
- 雞尾酒療法
 - 與其他治療方式的可能綜合效果

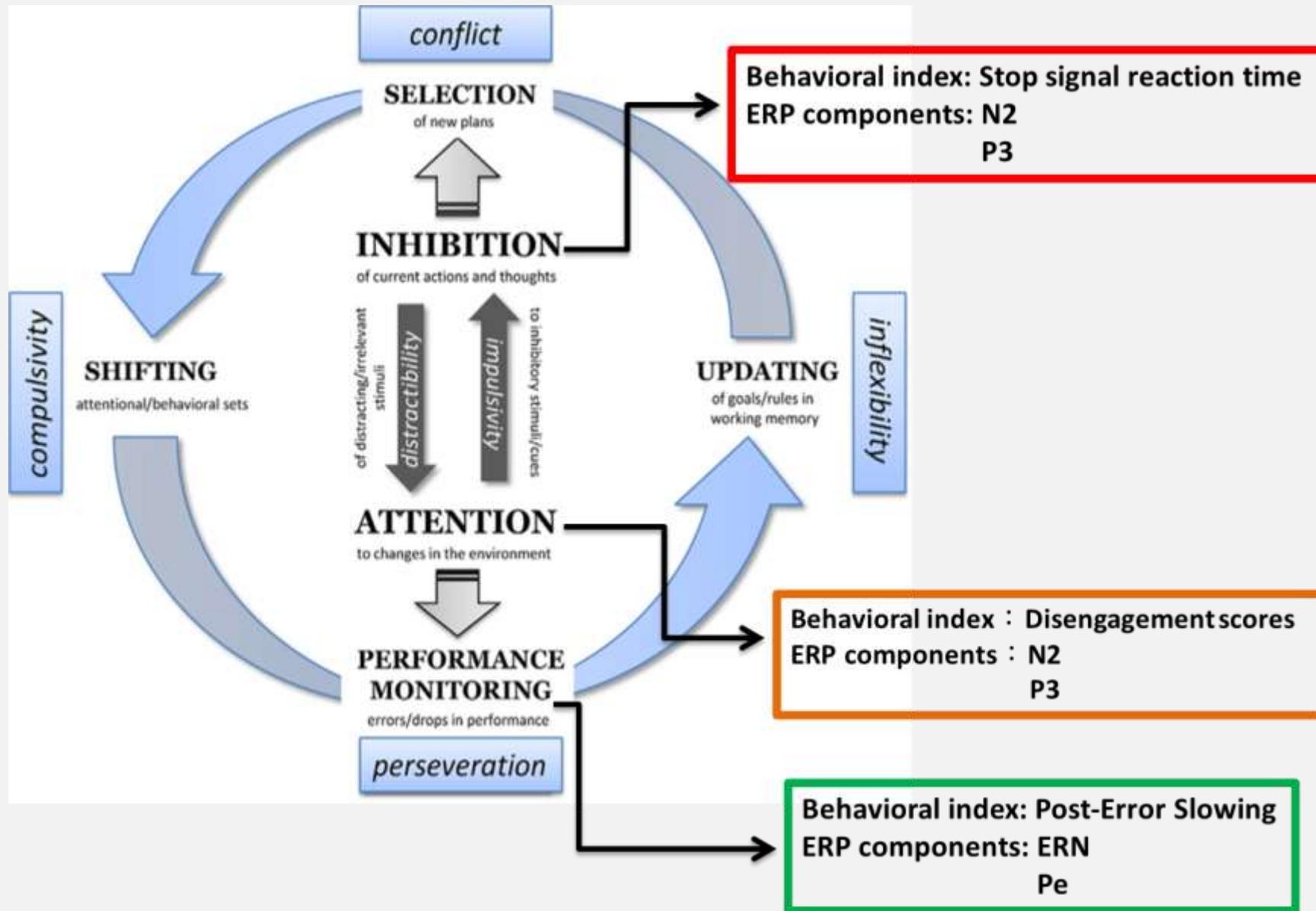
a**b**

藥物成癮與抑制控制及錯誤監控歷程相關之研究



成癮行為者在錯誤處理及抑制控制缺陷之整合模型(integrative model of neural deficits in error processing and inhibitory control in individuals with addictive behaviors)。

DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex
ERN = error related negativity
IFG = inferior frontal gyrus
PG = parietal gyrus



研究方法

本實驗收案16位興奮劑使用障礙症者（安非他命）（完成前後測之參與者）和8位健康對照組

實驗組：**tDCS**組 (n=8，1名女性，7名男性)

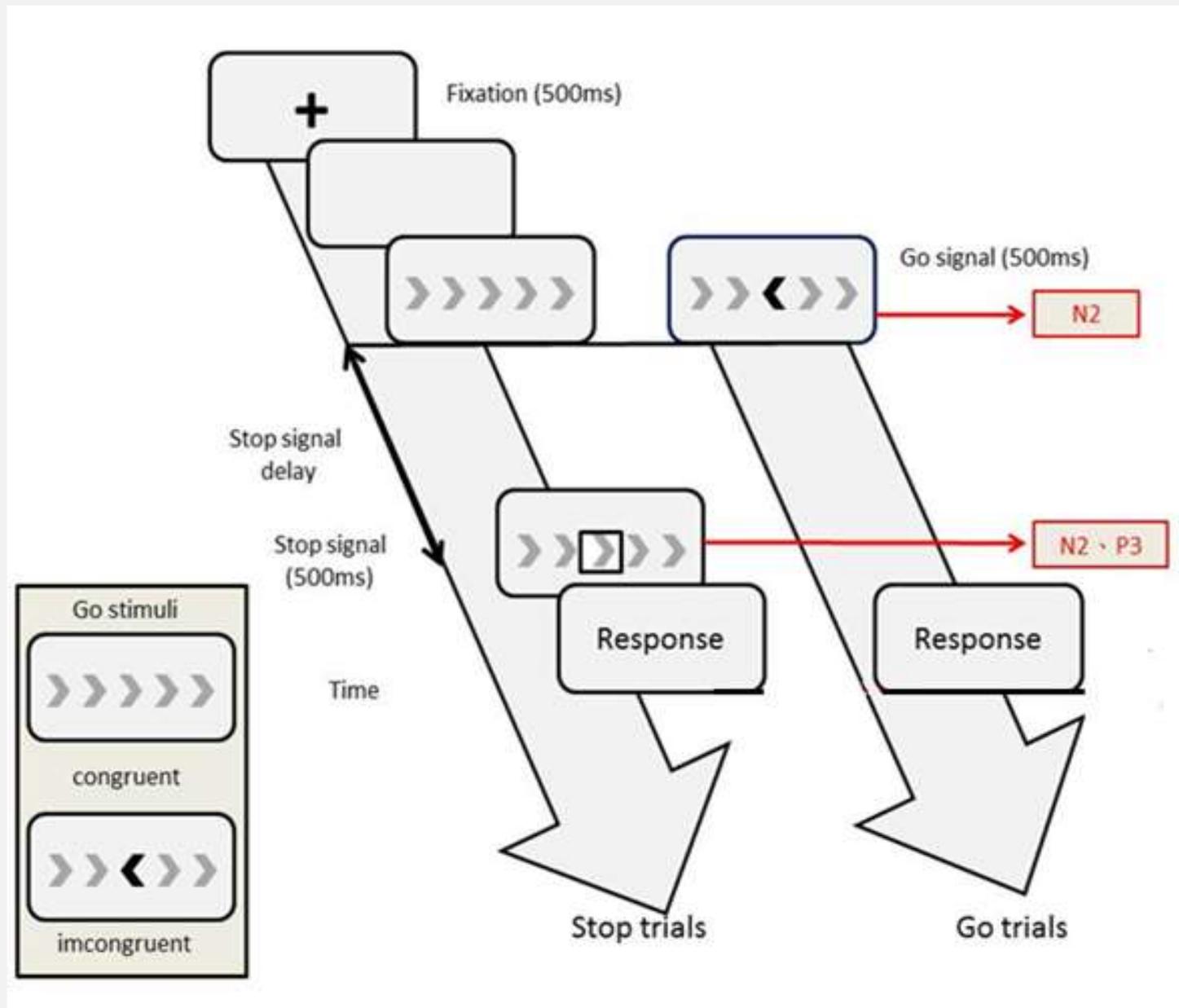
在DLPFC上進行重複的雙側（左陰極/右陽極）tDCS刺激介入

實驗組：**Sham**組 (n=8，8名男性)

告知受試者有介入但實際上並無tDCs介入

健康控制組 (n=8，8名男性)

情緒性訊號停止作業



實驗流程

問卷測量：

1. 簡要版渴求量表
2. 行為激發/抑制量表
3. 負向情緒調節量表
4. 情境特質焦慮量表

tDCS介入前

腦波測量：

情緒性訊號停止作業



tDCS介入

tDCS組：電刺激方式是每天接受一回合tDCS，tDCS刺激方式是進行13(tDCS)-20(休息)-13(tDCS)分鐘方式，電刺激連續五天。

Sham組：電刺激的方式是刺激20秒後關閉。



tDCS介入後

腦波測量：

情緒性訊號停止作業

問卷測量：

1. 簡要版渴求量表
2. 行為激發/抑制量表
3. 負向情緒調節量表
4. 情境特質焦慮量表

研究結果：量表

tDCS介入前 (前測)

量表		tDCS組 (N=8)	sham組 (N=8)	控制組 (N=8)
行為抑制系統 分量表	平均數	69.37	71.50	70.37
	標準差	9.95	9.84	7.85
行為激發系統 分量表	平均數	23.0	23.12	22.62
	標準差	7.81	7.43	5.65
負面情緒調節 量表	平均數	105.62	96.62	100.12
	標準差	13.25	10.69	5.30
情境特質焦慮 量表	平均數	6.37	7.25	3.12
	標準差	7.83	9.22	4.05

tDCS介入後 (後測)

量表		tDCS組 (N=8)	sham組 (N=8)
行為抑制系 統分量表	平均數	69.12	72.37
	標準差	14.31	7.87
行為激發系 統分量表	平均數	23.25	26.0
	標準差	4.74	3.16
負面情緒調 節量表	平均數	101.0	92.0
	標準差	7.27	10.81
情境特質焦 慮量表	平均數	6.12	2.63
	標準差	7.25	2.92

研究結果：行為資料

tDCS介入前 (前測)

情境	組別	圖片情緒	平均數	標準差
SSRT	tDCS組 (N=8)	負面情緒	302.21	58.63
		中性情緒	318.45	63.20
	sham組 (N=8)	負面情緒	282.75	45.60
		中性情緒	277.58	47.37

tDCS介入後 (後測)

*

情境	組別	圖片情緒	平均數	標準差
SSRT	tDCS組 (N=8)	負面情緒	282.20	62.05
		中性情緒	263.81	35.84
	sham組 (N=8)	負面情緒	280.22	57.60
		中性情緒	276.84	54.09

SSRT : stop signal reaction time 停止訊號反應時間

研究結果：腦波資料

圖 1. tDCS 組和 sham 組在不同情緒情境下前後測之 N2 和 P3 平均振幅。

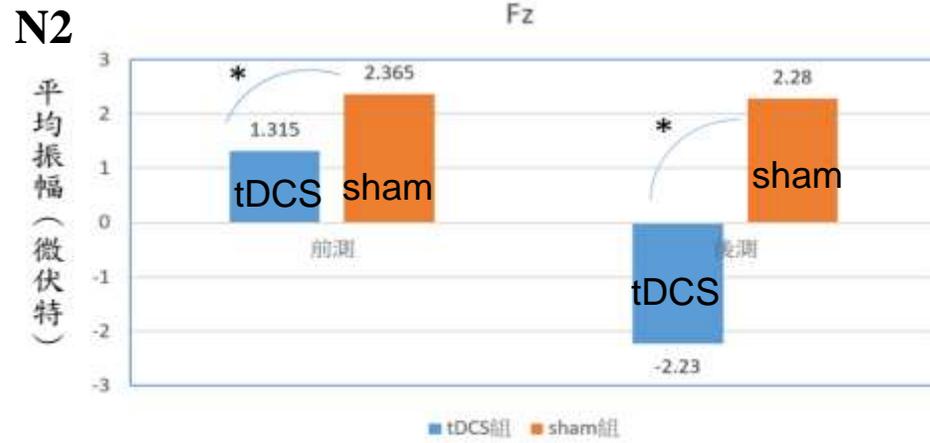
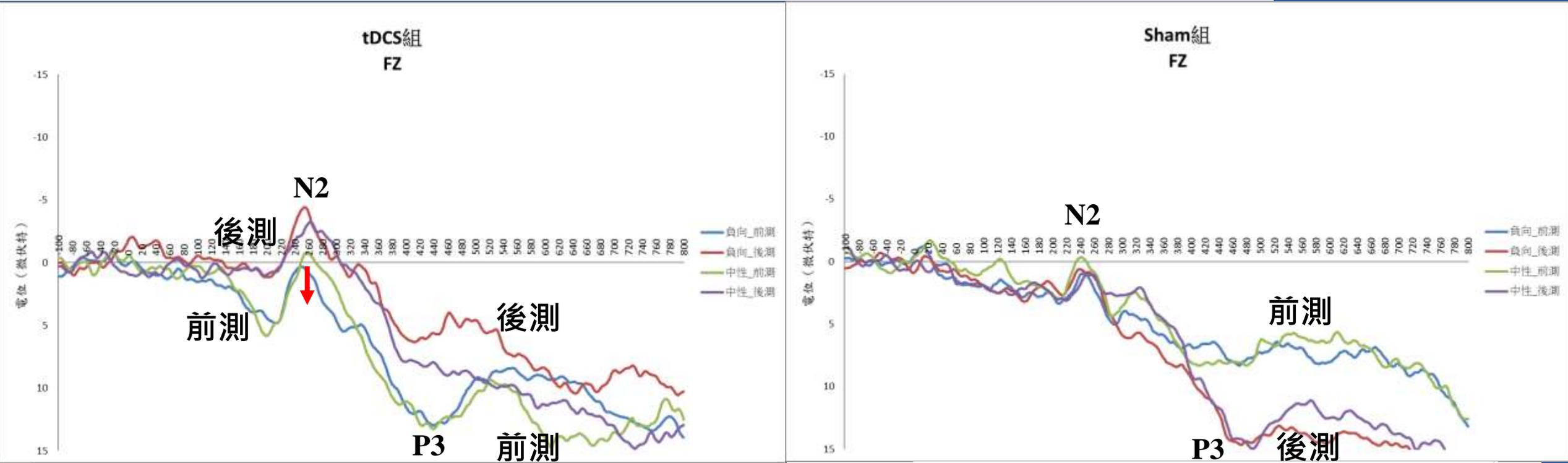


圖 2. tDCS 組和 sham 組前後測之 N2 平均振幅。

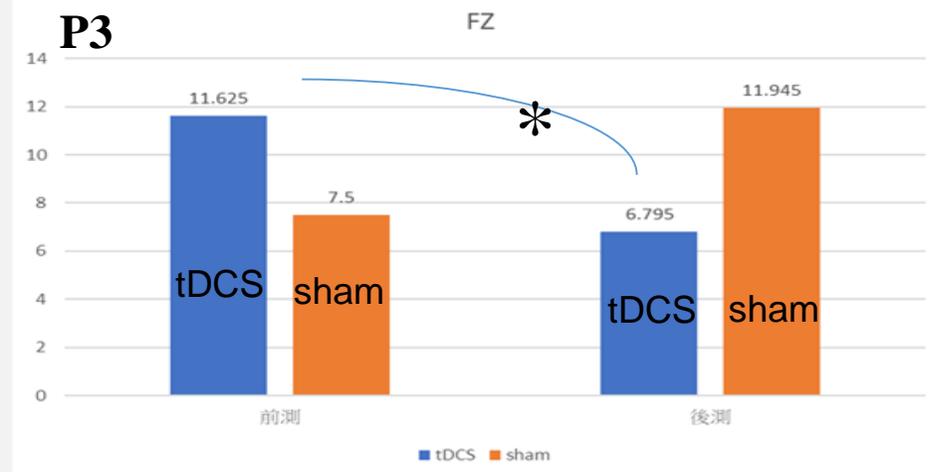


圖 3. tDCS 組和 sham 組前後測之 P3 平均振幅。

Summary

1. 量表問卷未達顯著可能是因自評問卷中對渴求沒有一個一致的定義，並且對理解成癮行為及復發的原因仍有待探討，因此用問卷評估有其侷限性。
2. 組別 *情緒*前後測三因子交互作用未達顯著，可能因為本研究與毒品相關的圖片多為注射方式，但本研究案之參與者多為吸食方式，因此無法產生效果。
3. SSRT減短，N2振幅增加，可能代表在接受tDCS介入後，抑制歷程改變。雙側tDCS刺激，可能有助於安非他命濫用者在面對在藥物相關提示時，ACC活性會下降，該非侵入性腦刺激的調節作用可能具有其臨床重要性。
4. tDCS組的後測的P3振幅低於前測的P3振幅，但sham組的前後測的P3振幅未達顯著。由於DLPFC在執行功能中扮演重要作用，通常在吸毒者中會受到損害，過去研究發現P3和LPP與呈現刺激的動機增強有關(Hajcak et al., 2010)。這可能顯示，陰極tDCS具有抑制渴求的作用，P3振幅在介入後下降。

藥物濫用與注意力控制

Neural mechanisms underlying ecstasy-related attentional bias (Roberts & Garavan, 2013, Neuroimage)

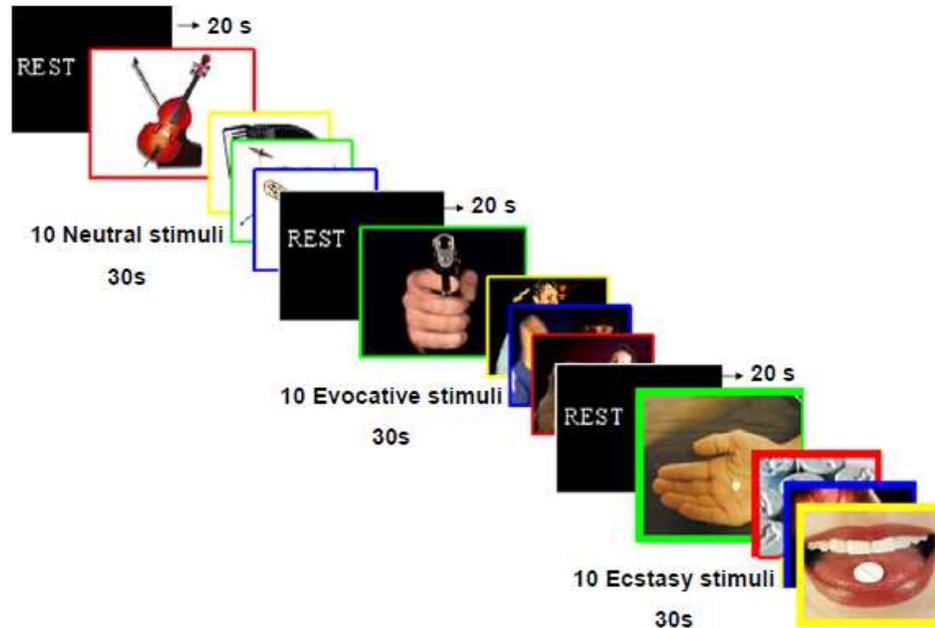


Fig. 2. Experiment 2: attentional distraction paradigm. Participants were instructed to make a response to the colour of a border surrounding neutral (musical instruments), evocative and drug-related (ecstasy) pictures. Participants were required to respond to the colour (blue, yellow, green and red) of the border surrounding each stimulus with a button press using one of four different coloured buttons (i.e. blue, yellow, green and red). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

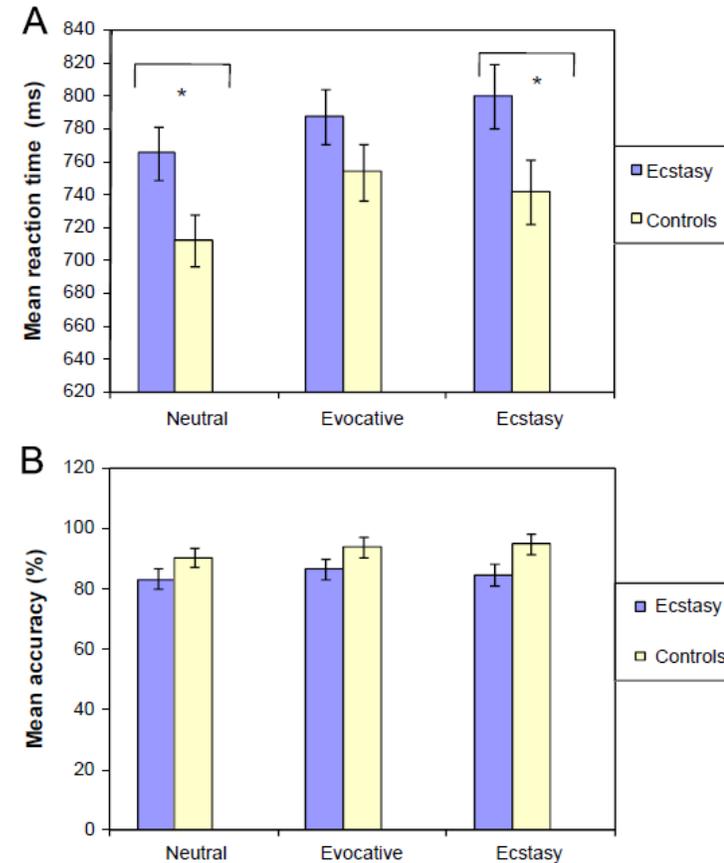


Fig. 3. Experiment 2: attentional distraction response times (A) and percentage accuracy (B) difference scores. $*=p < 0.05$ for uncorrected t -tests.

Neural mechanisms underlying ecstasy-related attentional bias (Roberts & Garavan, 2013, Neuroimage)

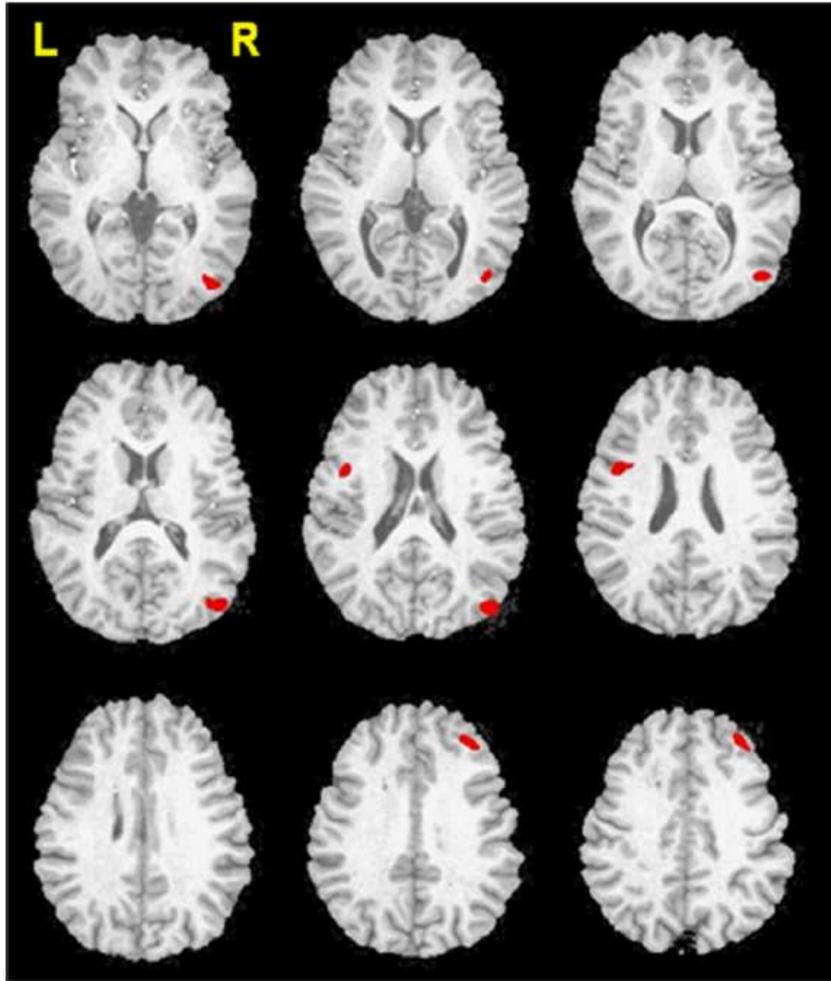


Fig. 6. Experiment 2: Group effect clusters of the attentional distraction task. For all clusters ecstasy users revealed more brain activation compared to controls.

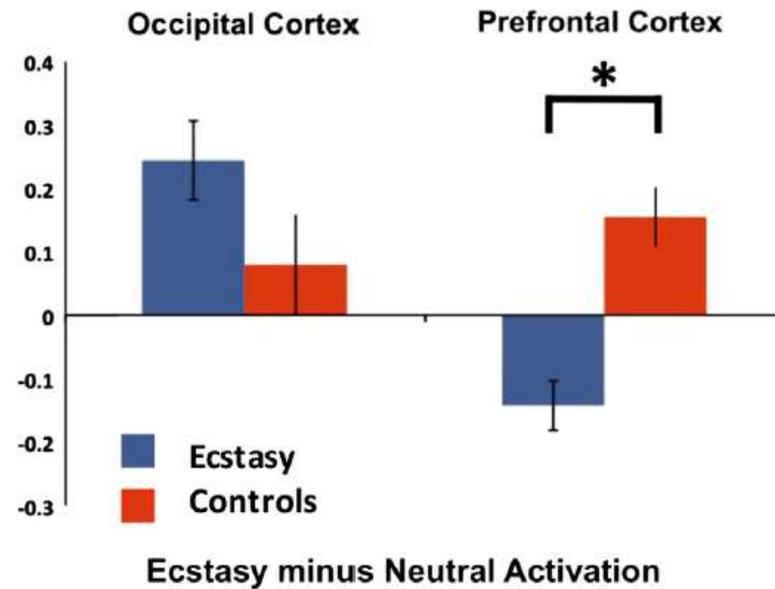
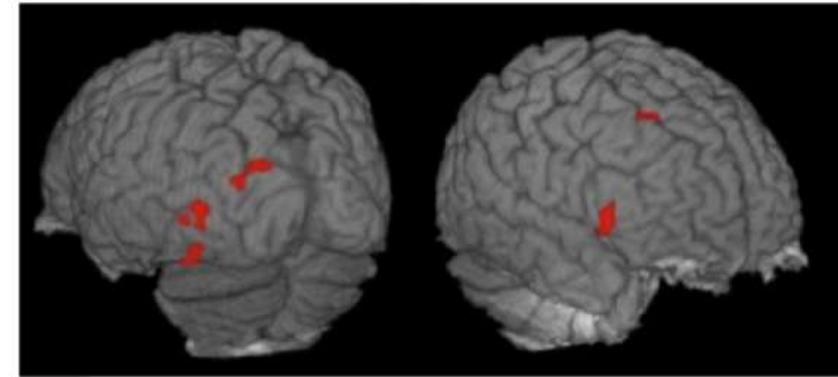


Fig. 7. Experiment 2: Brain region \times Group interaction for the attentional distraction task.

P300 event-related potential in abstinent methamphetamine-dependent patients



Jiang Haifeng^a, Zhuang Wenxu^a, Cheng Hong^a, Li Chuanwei^a, Du Jiang^a, Sun Haiming^a, Chen Zhikang^a, Xu Din^b, Wang Jijun^{a,*}, Zhao Min^{a,**}

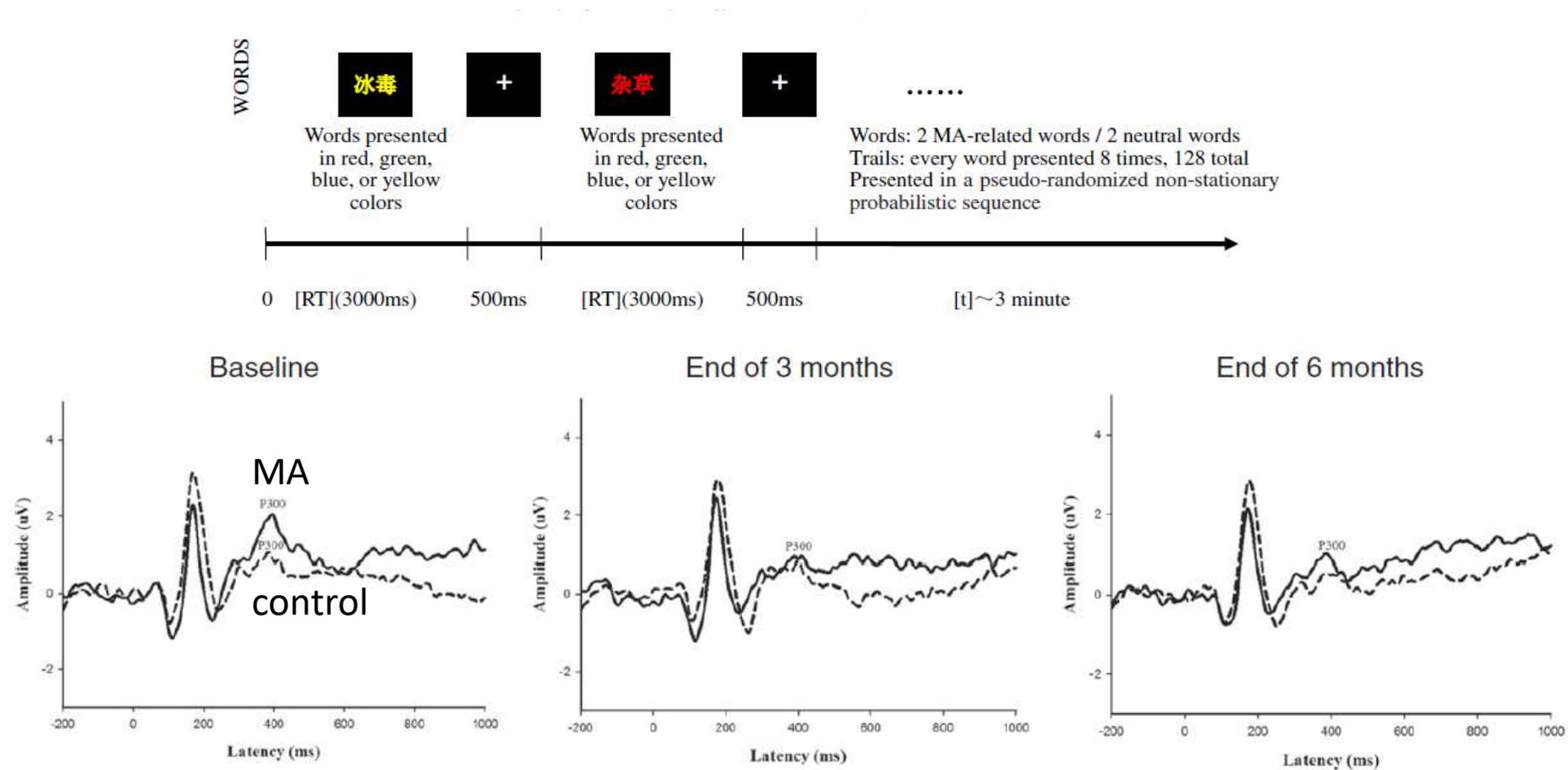
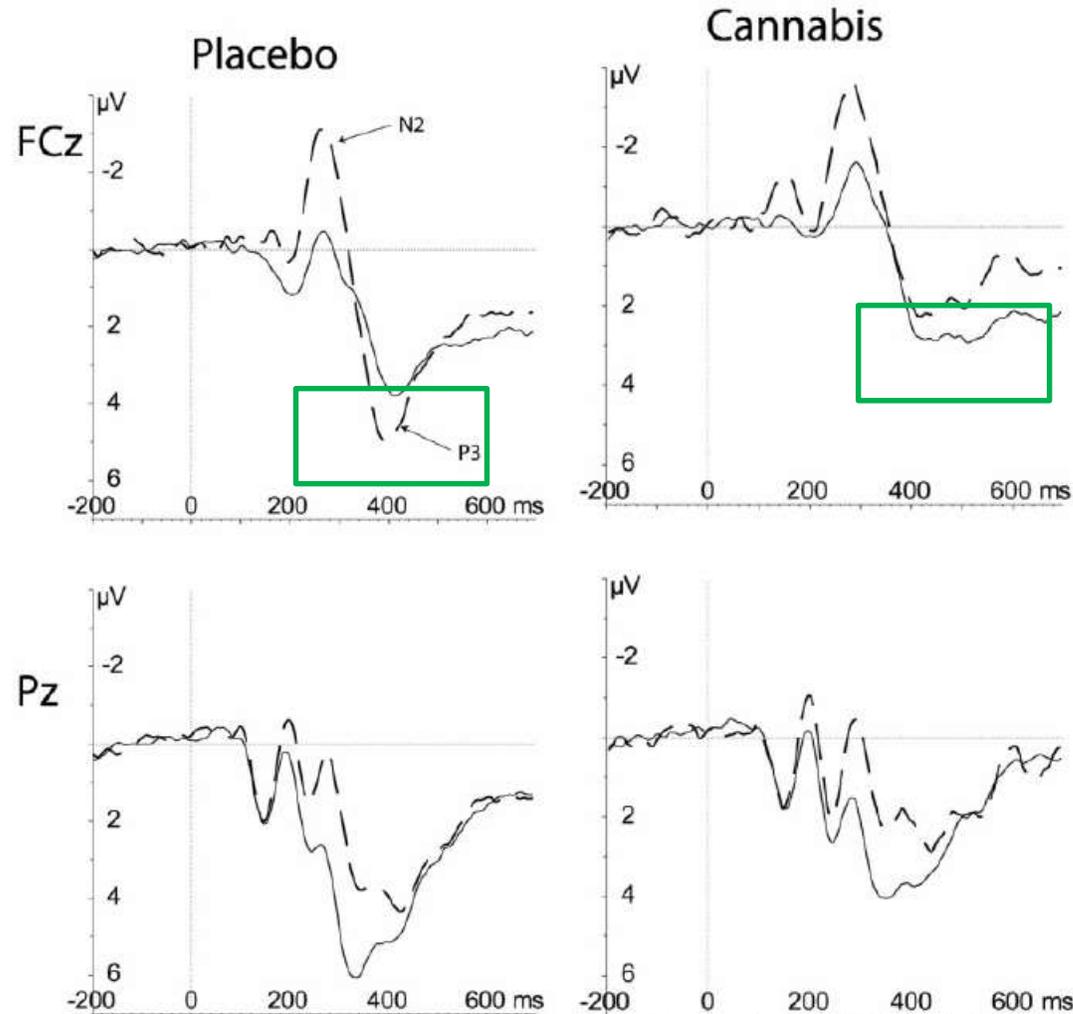


Fig. 3. Grand mean averages (μV) of event-related potentials at the left-anterior sites (including F7, F5, F3, FT7, FC5, FC3) elicited by MA-related words in the MA Addiction Stroop Task of MA dependent patients ($n = 26$) and health controls ($n = 29$); —, MA dependent patients; - -, healthy controls.

Acute effects of cocaine and cannabis on response inhibition in humans: an ERP investigation

Desirée B. Spronk^{1,2}, Ellen R. A. De Bruijn³, Janelle H. P. van Wel⁴, Johannes G. Ramaekers⁴ & Robert J. Verkes^{1,2,5}



Cannabis decreased the amplitude of the prefrontal NoGo P3 and caused an overall reduction of the parietally recorded P3 ERP.

Deficits in Inhibitory Control in Smokers During a Go/NoGo Task: An Investigation Using Event-Related Brain Potentials

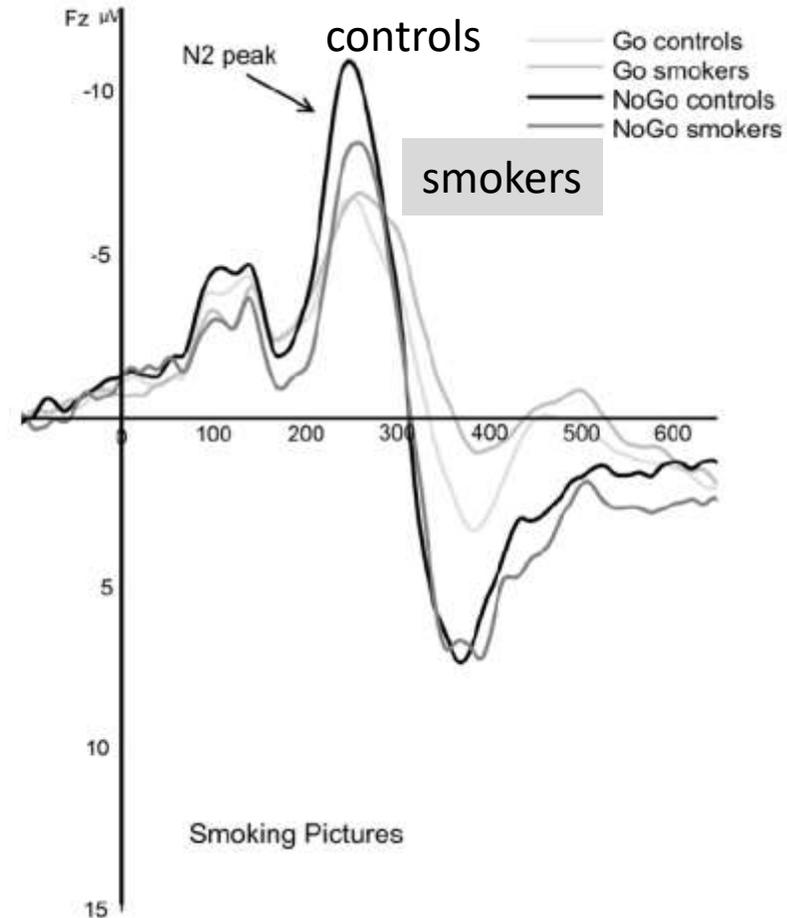
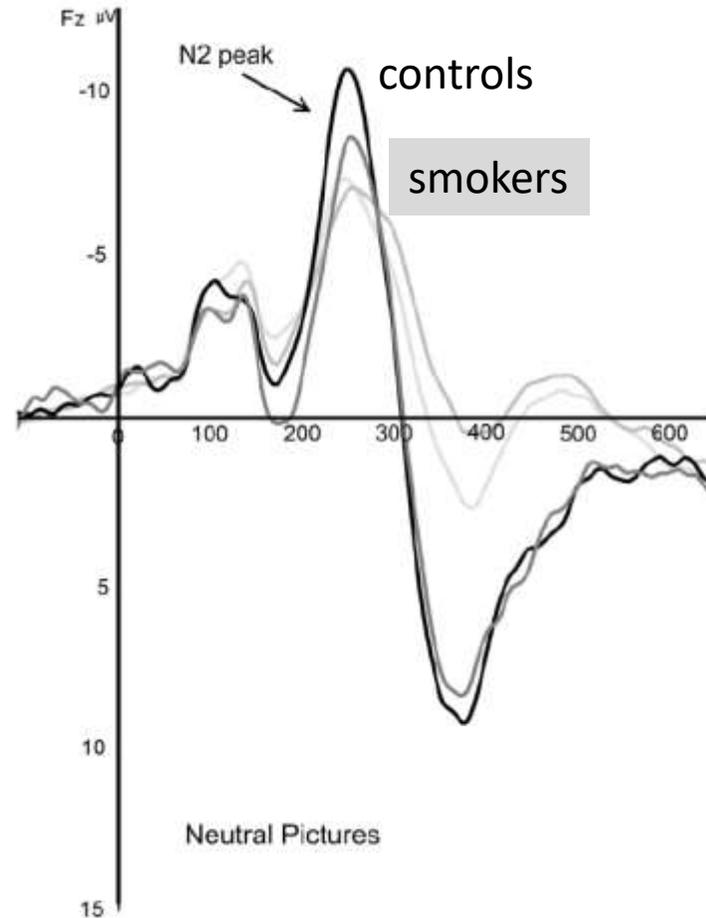
Maartje Luijten*, Marianne Littel, Ingmar H. A. Franken



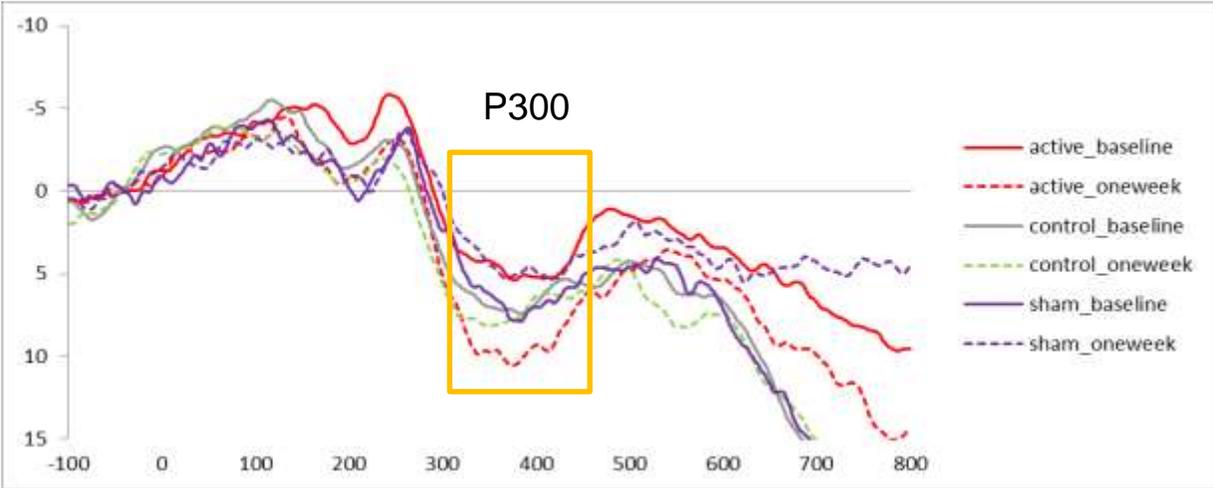
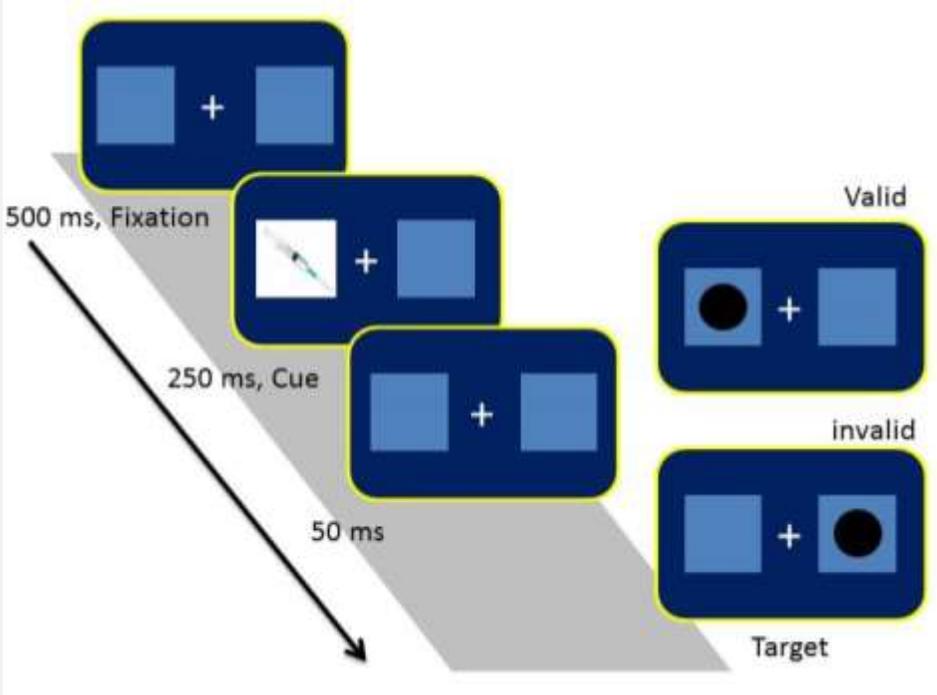
200 ms

1020 - 1220 ms

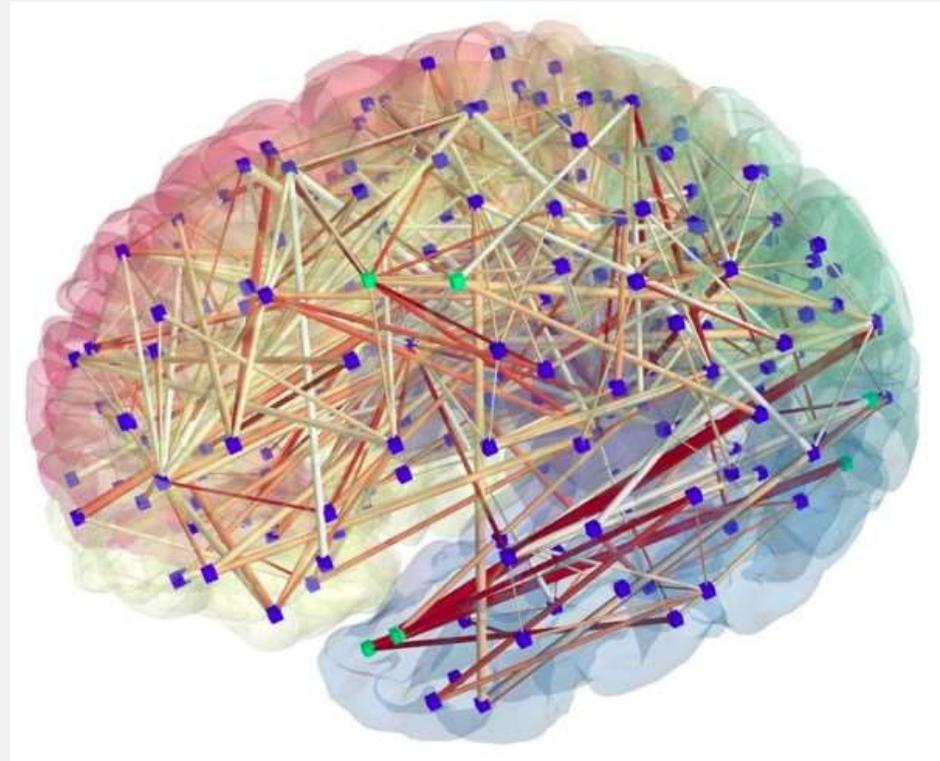
200 ms



tDCS介入後對藥物成癮成年之注意力控制神經機制影響



以靜息態功能性磁共振造影檢視安非他命成癮者 之大腦功能性連結



研究方法

本研究共招募45名研究參與者：

實驗組22名及控制組23名(均為男性)

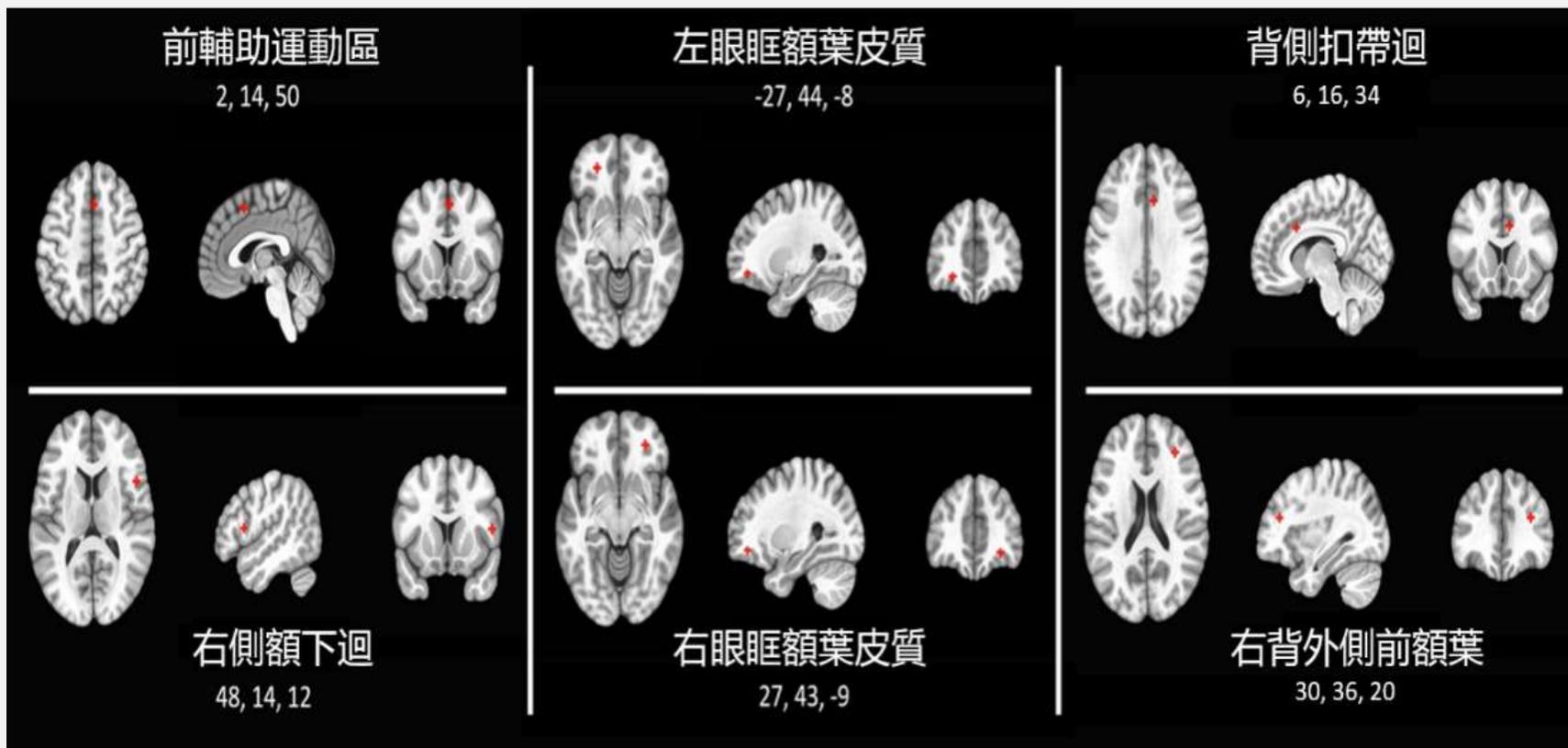
本實驗中安非他命成癮者為國立成功大學醫學院附設醫院精神部之接受毒品成癮治療之門診病患，經由精神科醫師診斷，符合安非他命成癮診斷標準的之患者。

控制組則無使用安非他命的歷史，未達藥物濫用診斷之成年人。

在巴氏衝動性量表上實驗組平均分數為 78.06 ± 8.64 ，控制組為 67.36 ± 7.82 ，兩組達顯著差異($p=0.000$)

功能性連結分析

為了分析靜息態功能性影像，本研究使用AFNI軟體，採用種子相關(seed based)分析方法，針對先前文獻所提及與抑制控制相關之腦區，包括前輔助運動區、雙側眼眶額葉皮質、右側額下迴、背側扣帶迴皮質以及右背外側前額葉皮質。



(1) 左側眼眶額葉皮質

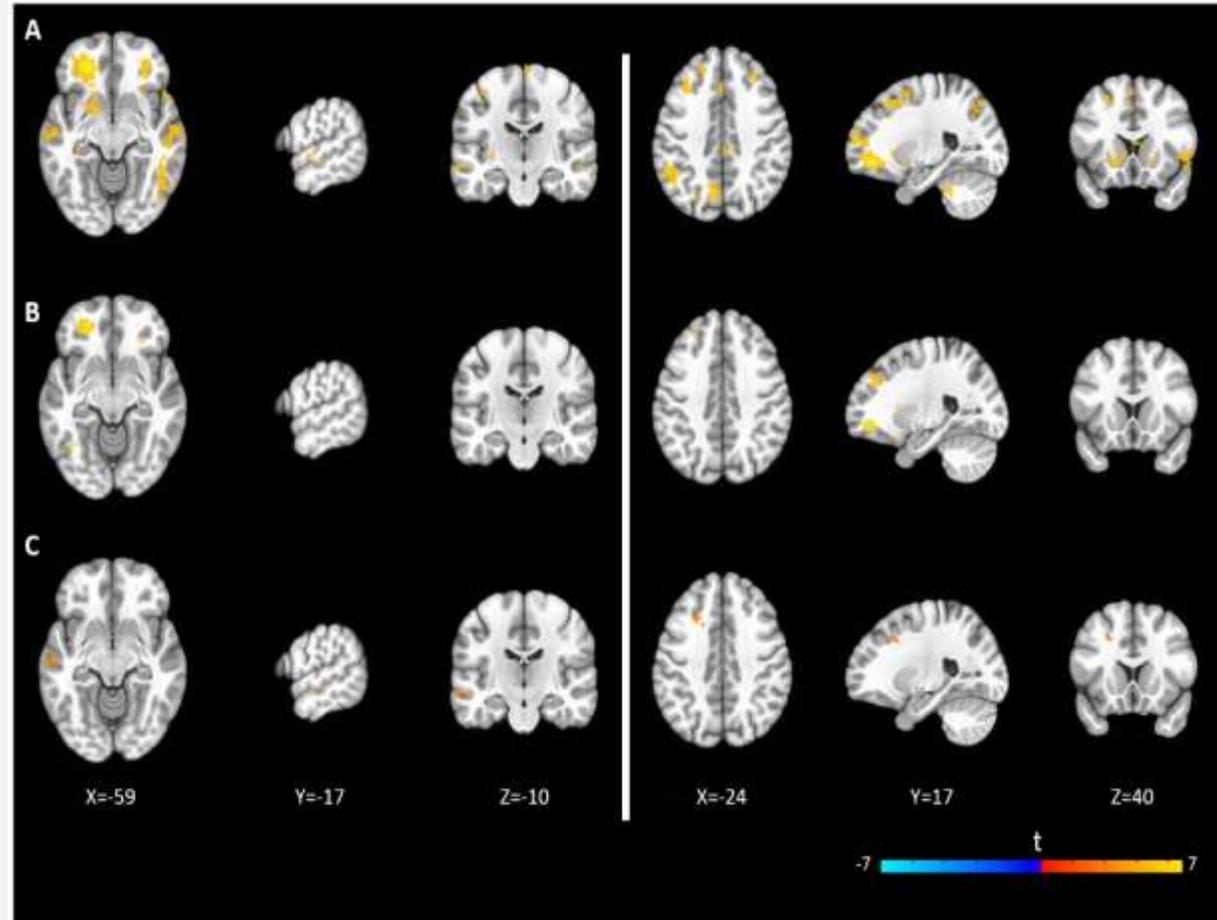
相較於安非他命成癮組，健康控制組在左側眼眶額葉皮質與左側中顳迴(BA21)及右背外側前額葉皮質(BA8)之間的功能性連結有顯著活化的情形。

(A)健康控制組

(B)安非他命成癮組

(C)兩組於t檢定後達顯著差異之腦區

(健康控制組>安非他命成癮組)



安非他命成癮組在左側眼眶額葉皮質與左側中顳迴(BA21)及右背外側前額葉皮質(BA8)之間的功能性連結較弱，導致抑制控制能力較差。

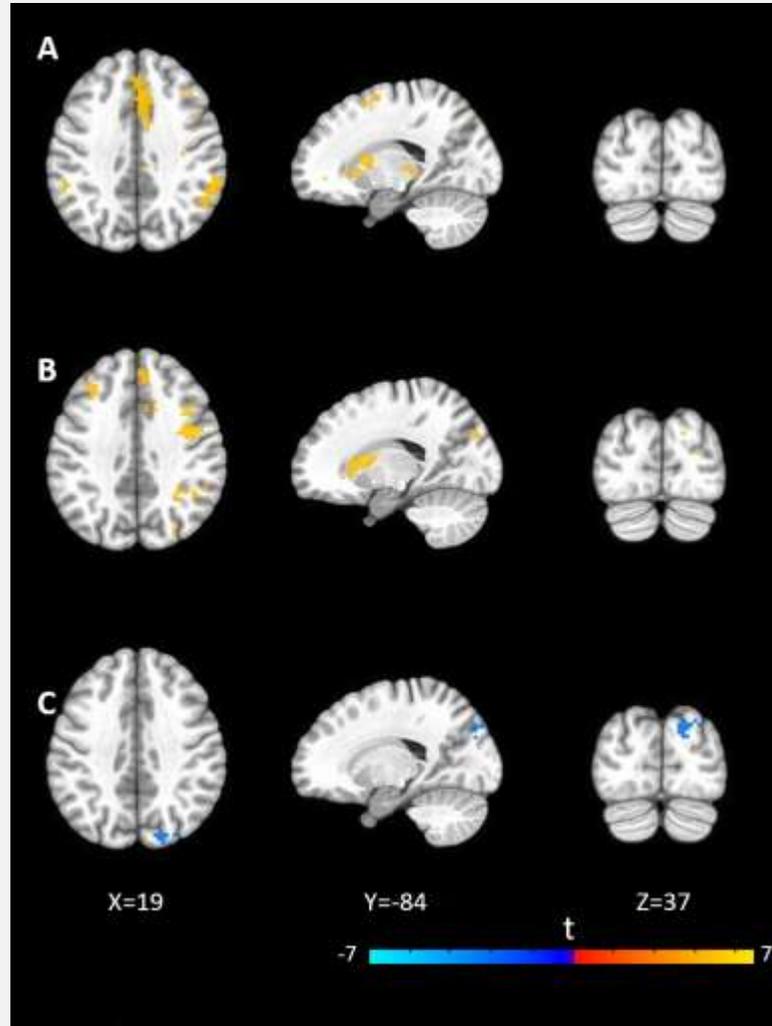
(2) 右側額下迴

相較於健康控制組，安非他命成癮組在右側額下迴與右側視覺皮質(BA 19)之間的功能性連結有顯著活化情形。

(A) 健康控制組

(B) 安非他命成癮組

(C) 兩組於t檢定後達顯著差異之腦區
(健康控制組 < 安非他命成癮組)



右側視覺皮質(BA 19)主要與視覺功能相關，如V4與色彩處理有關，而V5涉及動作處理(Goebel, Muckli, & Kim, 2004)，在Wang等(2013)針對海洛因成癮者中也有觀察到視覺區域的活化，發現右側額下迴與舌迴的功能型連結較強，並提出由於此區域的活化會使得藥物成癮者在接收視覺訊息時，偏好與藥物相關的線索。

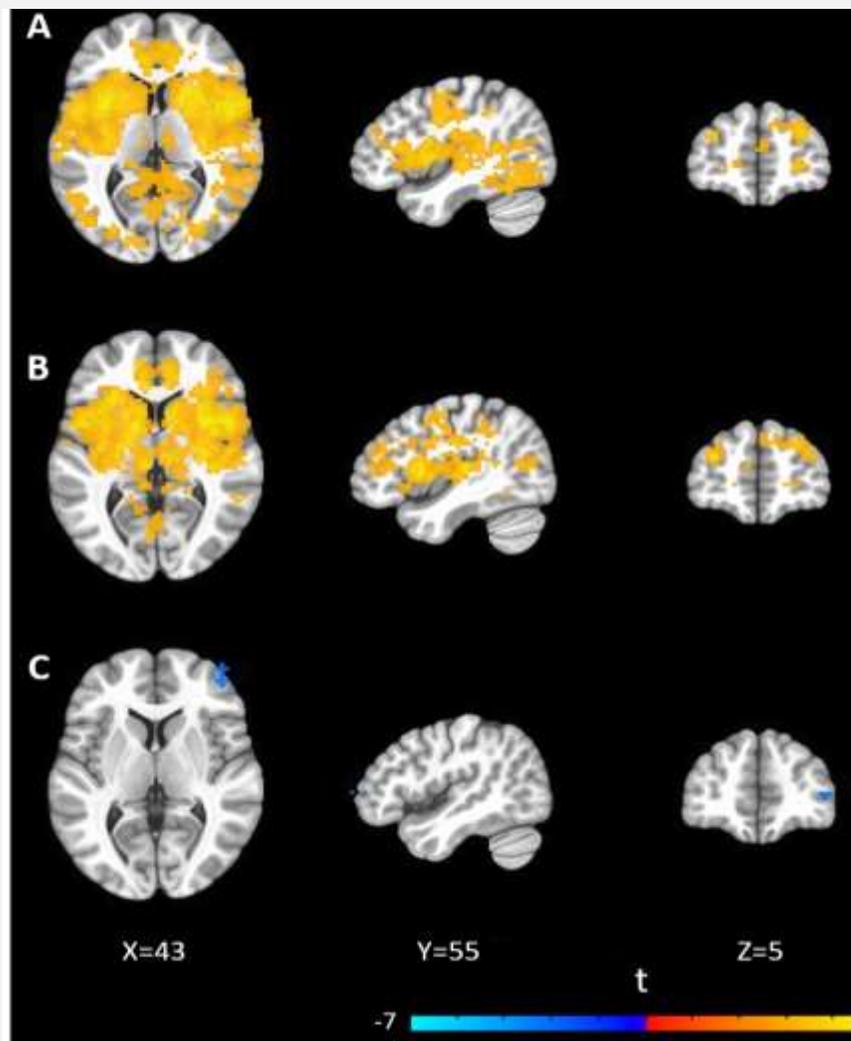
(3) 背側扣帶迴皮質

相較於健康控制組，安非他命成癮組在背側扣帶迴皮質與右內側前額葉(BA 10)之間的功能性連結有顯著活化情形。

(A) 健康控制組

(B) 安非他命成癮組

(C) 兩組於t檢定後達顯著差異之腦區
(健康控制組 < 安非他命成癮組)



前扣帶迴-背外側前額葉的靜息態功能性連結增強經常與需要提升認知控制的情況有關。背側扣帶迴皮質及前額葉皮質皆涉及由上而下的注意力控制，而當個體前額葉皮質功能不佳時，背側扣帶迴皮質必須要提高活化以補償其功能(Silton et al., 2010)。安非他命成癮組在背側扣帶迴皮質與前額葉皮質之間的功能性連結較強的現象，可能是由於安非他命成癮者抑制控制能力不足，所引發的補償現象。

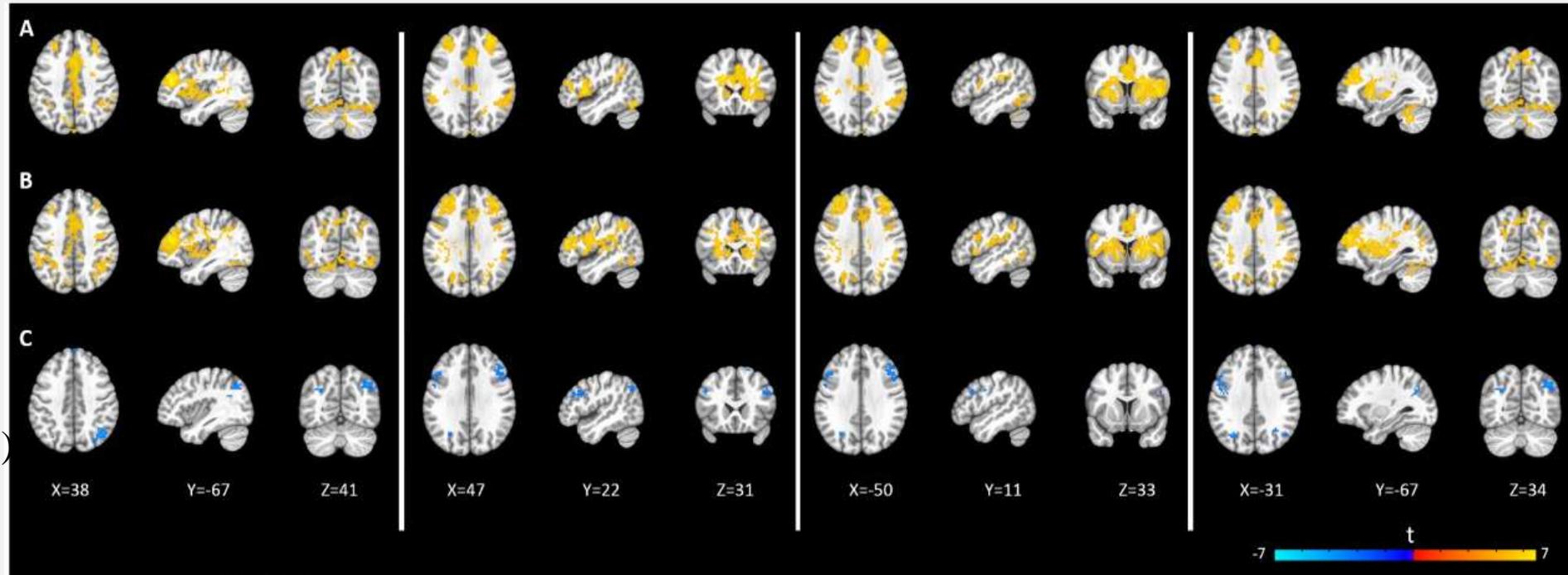
(4)右背外側前額葉皮質

相較於健康控制組，安非他命成癮組在右背外側前額葉皮質與雙側角迴(BA 39)、右背外側前額葉皮質(BA 9)之間的功能性連結有顯著活化情形。

(A)健康控制組

(B)安非他命成癮組

(C)兩組於t檢定後達顯著差異之腦區
(健康控制組 < 安非他命成癮組)



安非他命成癮組在背外側前額葉皮質與雙側角迴之間功能性連結較強的現象，可能是由於安非他命成癮者在抑制控制以及注意力不足，所引發的補償現象。

結論

1. 而從腦造影的結果則顯示，健康受試組在左側眼眶額葉皮質與左側中顳迴以及前額葉區域的功能性連結顯著高於安非他命成癮組，安非他命成癮組則是在右側額下迴與視覺皮質及背外側前額葉皮質、背側扣帶迴與內側前額葉皮質、右背外側前額葉與雙側角迴以及前輔助運動區的功能性連結顯著高於健康控制組。
2. 本研究認為，安非他命成癮組在抑制控制相關腦區活化的現象，可能是由於其抑制控制能力較差，需要用到更多其他腦區的資源來達到補償作用。

藥物對生物壓力(Stress)反應路徑的影響以及
對壓力反應、獎勵、渴求與復發風險的影響



壓力反應路徑

周圍神經：ANS

交感神經系統
(戰鬥或逃跑反應)

- ✓ 心跳加快
- ✓ 增強心臟收縮力
- ✓ 促腎上腺分泌



副交感神經系統
(休息\消化\進食\繁殖)

心率變異分析(HRV) Heart Rate Variability

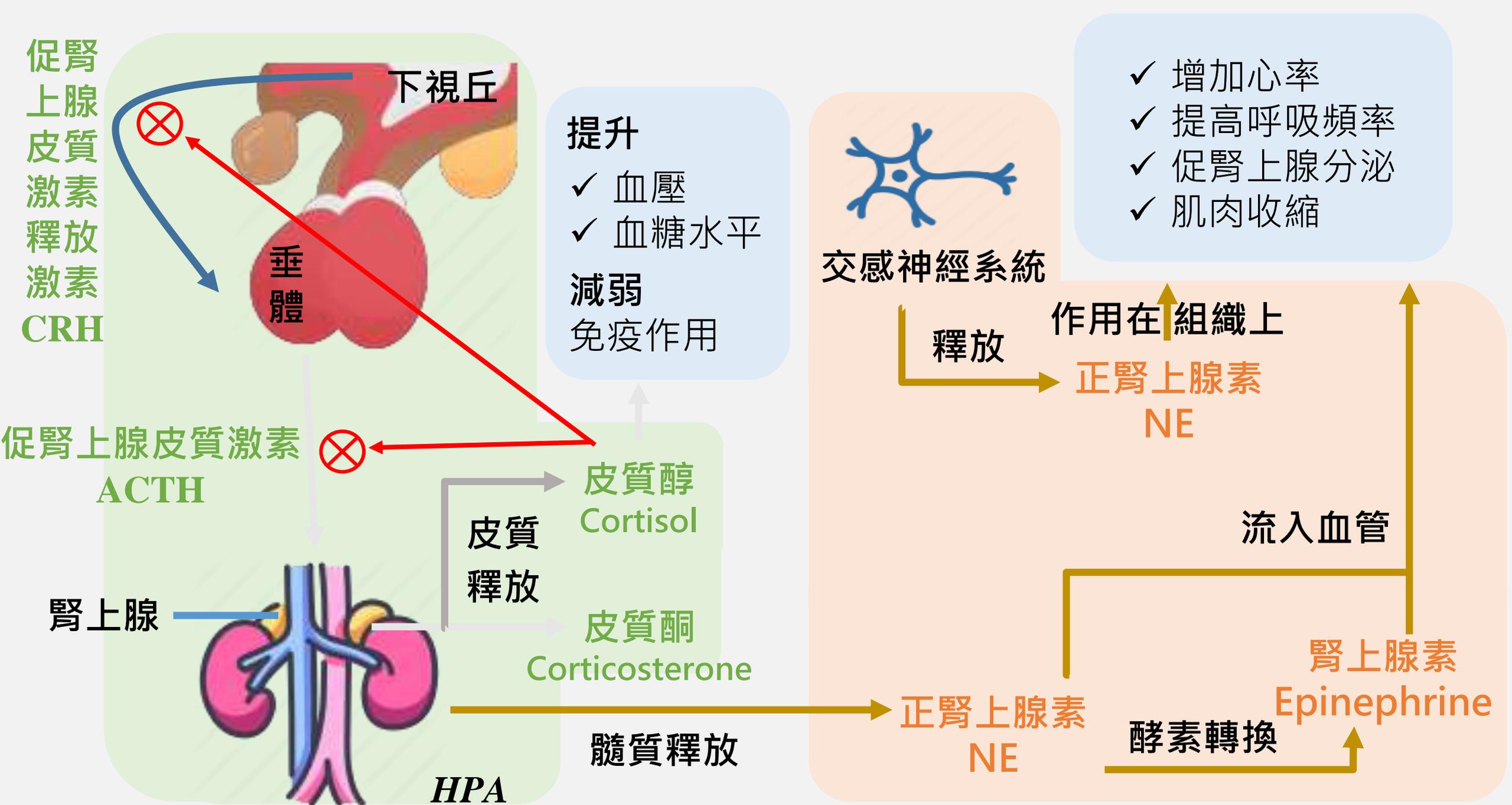
高頻區(HFP)：副交感神經
低頻區(LFP)：交感神經

中樞神經

下視丘-垂體-腎上腺軸(HPA)
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis

其他

Ach：乙酰膽鹼
NE/NA：去甲基腎上腺素/正腎上腺素



促腎上腺皮質激素釋放激素
CRH

下視丘

垂體

提升
✓ 血壓
✓ 血糖水平
減弱
免疫作用



交感神經系統

- ✓ 增加心率
- ✓ 提高呼吸頻率
- ✓ 促腎上腺分泌
- ✓ 肌肉收縮

促腎上腺皮質激素
ACTH

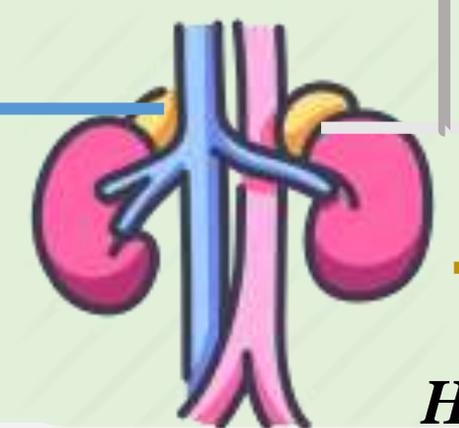


皮質醇
Cortisol

皮質
釋放

皮質酮
Corticosterone

腎上腺



HPA

髓質釋放

釋放

作用在組織上

正腎上腺素
NE

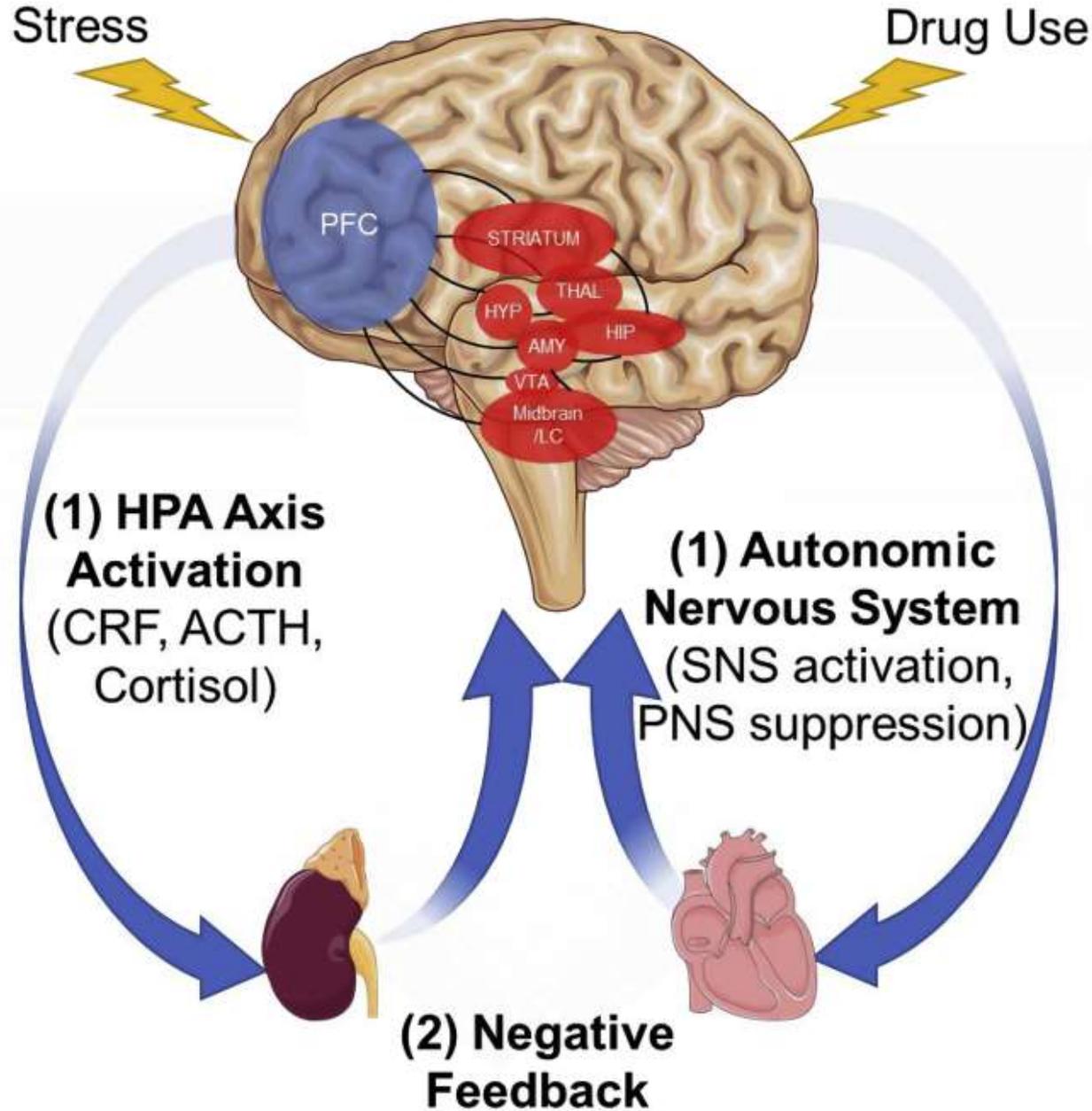
流入血管

腎上腺素
Epinephrine

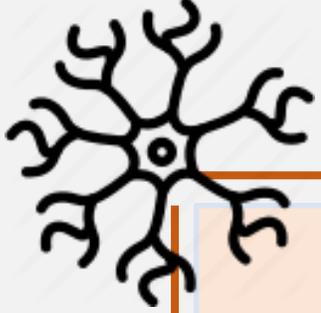
酵素轉換

正腎上腺素
NE

(3) Central Regulation



- Amygdala(AMY)：杏仁核
- Hippocampus(HP)：海馬迴
- locus coeruleus (LC)：藍斑核
- Hypothalamus(HYP)：下視丘
- Thalamus(THAL)：視丘
- Prefrontal Cortex (PFC)：前額葉
- Ventral Tegmental Area(VTA)：腹側背蓋區



藥物對周圍神經系統之壓力反應的影響



尼古丁



項目/依賴程度	non- /light smokers	Chronic smokers	heavy smokers
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、 皮質酮)	使用後，皮質酮、皮質醇、ACTH、CRH皆會上升	<ul style="list-style-type: none">■ 使用後，皮質醇、ACTH會上升，但長期使用後，皮質醇、ACTH的反應減弱■ 早期戒斷時，HPA維持高水平，惡化戒斷反應	
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺素(NE))	使用後，腎上腺素會上升		使用後，腎上腺素、正腎上腺素會上升
心血管反應 (HR、血壓)	使用後，血管輸出增加		使用後，HR、血壓會上升
HRV (LF：交感神經 HF：副交感神經 LF/HF：ANS的活性平衡)	使用後，交感神經增加；副交感神經下降		使用後，LF上升；HF下降；LF/HF上升

尼古丁



尼古丁會活化ANS系統並提升整體水平，
但在長時間戒斷後，ANS會回復正常水平



大麻



項目/依賴程度	light users	heavy users
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、皮質酮)	使用後，皮質酮、皮質醇、ACTH]皆會上升	<ul style="list-style-type: none">■ 使用後，皮質醇上升，但長期使用後，皮質醇的反應減弱■ 長期使用，造成HPA長久性的神經適應
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺素(NE))	使用後，腎上腺素會上升	<ul style="list-style-type: none">■ 作用不明確： 有研究表明對腎上腺素、正腎上腺素沒有作用
心血管反應 (HR、血壓)	使用後，HR增加	使用後，心血管反應增加

大麻



大麻會增加HPA活性及心血管反應的喚起，
但對腎上腺的影響仍未明確



興奮劑



— 古柯鹼

項目/依賴程度	naive/light users	dependent users
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、 皮質酮)	<ul style="list-style-type: none">■ 在動物模型中：使用後，皮質酮、皮質醇、ACTH上升■ 在動物模型中，出現性別差異：使用後，母老鼠皮質酮上升反應大於公老鼠	<ul style="list-style-type: none">■ 使用後，皮質醇、ACTH會上升，■ 長期使用後，皮質醇基礎水平也會上升，在戒斷後也不會回復正常水平
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺 素(NE))	在動物模型中，使用後，E、 NE會上升	使用後，E、NE會上升
心血管反應 (HR、血壓)	使用後，HR上升	<ul style="list-style-type: none">■ 使用後，HR、血壓上升■ 長期使用後，心血管反應基礎水平會增高
HRV	使用後，HF下降	

興奮劑



— 安非他命

項目/依賴程度	naive/light users	dependent users
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、 皮質酮)	使用後，皮質醇上升	對HPA的基礎水平影響不明確： 有研究表明長期使用者的皮質醇基礎水 平與健康者無異
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺素 (NE))	使用後，NE會上升	
心血管反應 (HR、血壓)	使用後，HR、血壓上升	
HRV		使用後，LF上升；HF下降；LF/HF上升

酒精



項目/依賴程度	naive/light users	Binge/dependent users
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、 皮質酮)	使用後，皮質醇上升	<ul style="list-style-type: none">■ 長期使用後，皮質醇基礎水平上升，但使用藥物後，皮質醇反應減弱■ 長期戒斷後，皮質醇基礎水平會下降，但是依舊維持在高水平
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺 素(NE))	使用後，E、NE會上升	
HRV	使用後，HF下降；LF/HF上升	HRV基礎水平低，代表ANS功能減弱

酒精



在壓力源附近，酒精活化HPA、ANS，減少應激反應
嚴重/長期酒癮者的基礎水平升高，但缺乏給藥後的應激反應



鴉片類



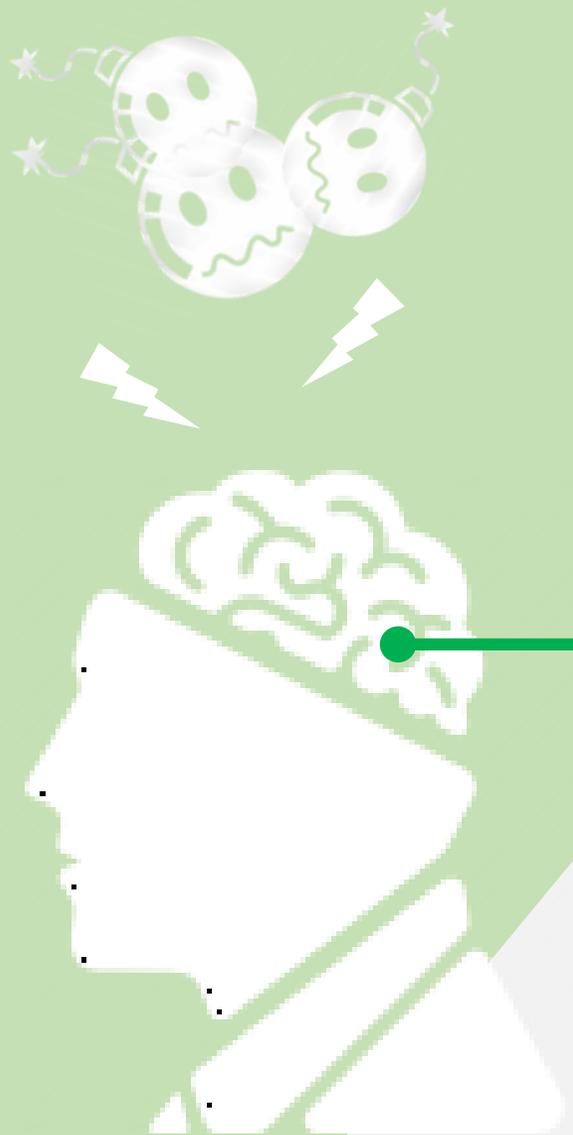
項目/依賴程度	Non-/light users	Binge/dependent users
HPA (CRH、ACTH、皮質醇、 皮質酮)	使用後，HPA會被抑制	<ul style="list-style-type: none">■ 使用後，皮質醇會下降■ 長期使用後，皮質醇基礎水平也會下降■ 在戒斷後，ACTH、皮質醇基礎水平會顯著上升
腎上腺 (腎上腺素(E)、正腎上腺 素(NE))	對E、NE的影響有限	戒斷後，E、NE會上升
心血管反應 (HR、血壓)	使用後，HR、血壓下降	戒斷後，血壓上升
HRV	使用後，HF下降	使用後，LF增加



與壓力生物學、酬賞、渴求和復發風險有關的
藥物相關神經適應

急性壓力

負面影響



低皮質醇者反應模式與高皮質醇者不同

個人差異

慢速反應

HPA

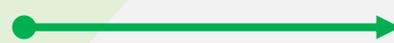
✓ 皮質醇分泌

ANS

快速反應

✓ 心跳加快

✓ 血壓上升



藥物確實會影響Stress Biology

- ✓ 急性使用
→ 內分泌急性反應
- ✓ 經常性、長期使用
→ 內分泌基礎水平改變

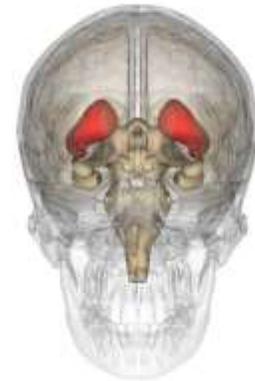
階段性改變

- ✓ 與戒斷相關的基礎水平改變
→ 惡化成癮循環

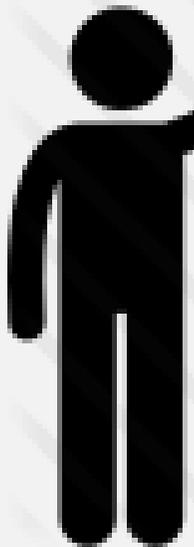
藥物導致的神經適應結果？

Or

促進強迫性用藥的神經適應性手段？



紋狀體





藥物刺激皮質醇增加

與紋狀體中多巴胺的釋放高度相關

與健康志願者的subjective intoxication相關



心理壓力激增會增加紋狀體和PFC中的多巴胺傳遞



強力壓力會導致強烈的紋狀體活化，特別是腹側紋狀體



腹側前額葉皮層和前額扣帶迴皮層激發可預測較彈性及低飲酒水平



風險人群

較弱的激發反應可預測較弱的邊緣-紋狀和前額葉區域的活化

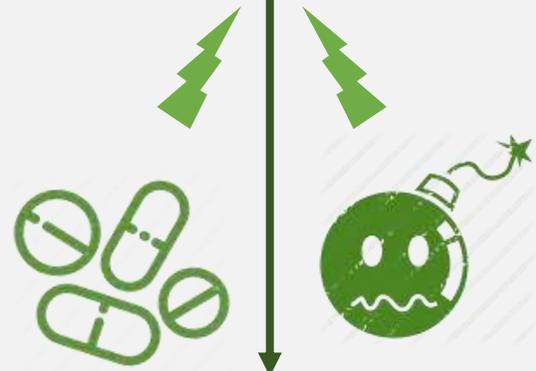


濫用藥物者體內多巴胺的傳遞喪失和釋放減弱
與成癮的嚴重程度以及強迫性用藥動機和治療失敗的發生機率有關。

Stress Biology

幫助我們適應生活中的掙扎

更高的治療後復發風險



反應阻礙和鈍化
皮質醇&ANS的鈍化反應

Feed-Forward Cascade



更容易受到負面影響



需要更高水平的藥物
使用來Get High

在壓力和藥物提示激發期間
伴隨著更大的藥物渴求

強迫性用藥
復發風險

+++++

+++++

藥物對壓力源反應的影響

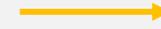
先

遇到壓力源



再

使用藥物



再

改變對壓力源的反應



延長負面影響並增加渴求



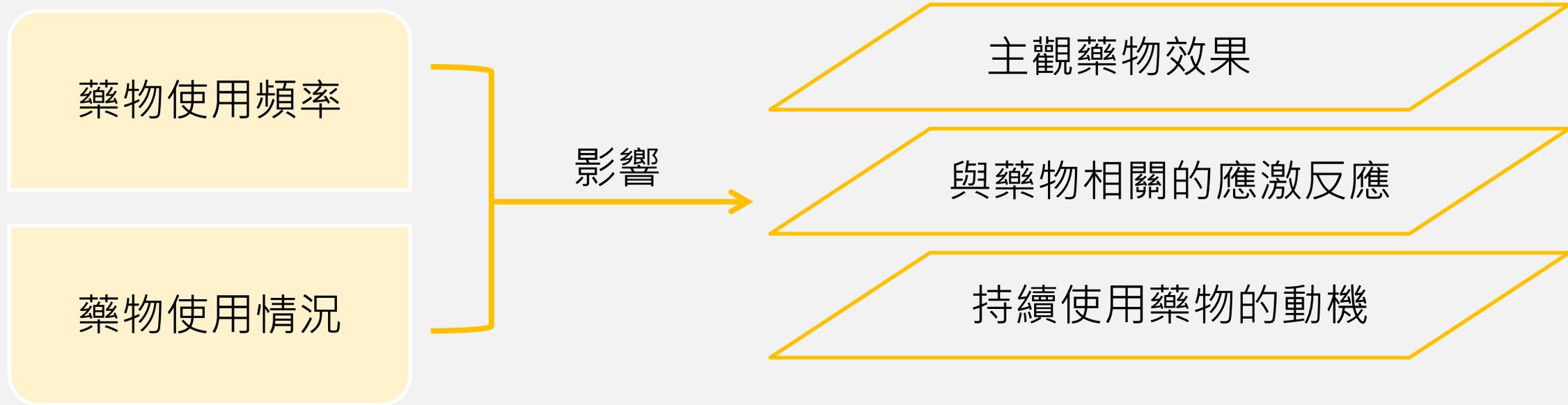
低劑量THC 主觀困擾鈍化
高劑量THC 面影響增加，血壓下降



鴉片類藥物對
HPA有抑制作用

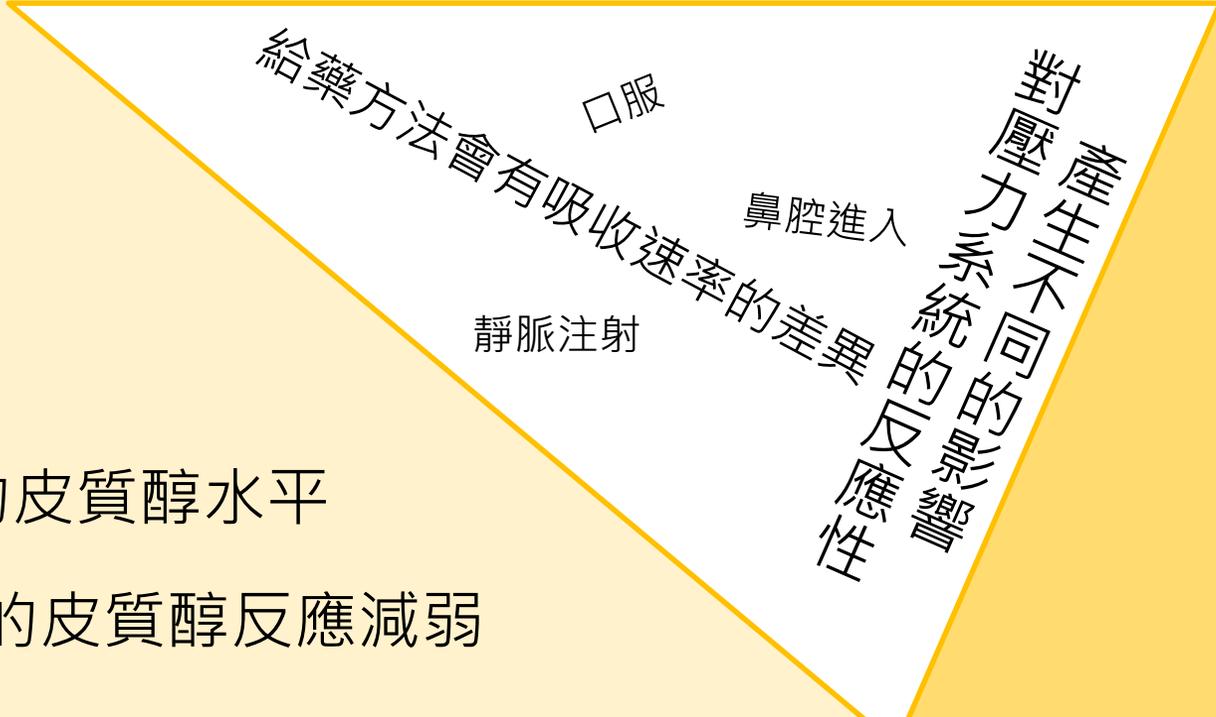
低劑量海洛因
減少皮質醇的分泌

影響壓力反應的藥物相關因素



高劑量飲酒：
增加輕度飲酒者的皮質醇水平

重度暴飲酒者的皮質醇反應減弱



戒斷的時間長短，可能會對藥物使用有不同的反應



反應系統對藥物反應根據其戒斷階段而變化

影響壓力反應的因素



家庭歷史



其他使用的藥物



性別



成長過程及早期創傷



家庭歷史



性別

相對於沒有家族史的個體

具有飲酒家族史的非依賴性受試者
會有酒精引起的皮質醇和ACTH降低

遺傳易感性

成長過程及早期創傷

多數藥物濫用者同時濫用多種藥物

古柯鹼+大麻 = 心血管反應增加，認知能力下降

MDMA+大麻 = 增強應激系統反應

尼古丁+酒精 = VTA中的多巴胺釋放

多物質的影響

性別



其他使用的藥物



成長過程及早期創傷



家庭歷史



性別

女性傾向於對藥物作用更為敏感

藥物對女性的作用在整個月經週期中也可能有所不同

酒精代謝在黃體中期會出現更快的代謝速度

在黃體週期的婦女，對古柯鹼、尼古丁的反應會降低

類固醇

暴露於逆境對HPA有已知的影響

早期逆境與使用安非他命者的

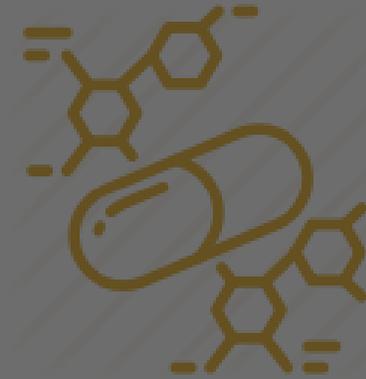
腹側紋狀體多巴胺反應

邊緣區域較少的灰質體積

較短的復發時間

有關

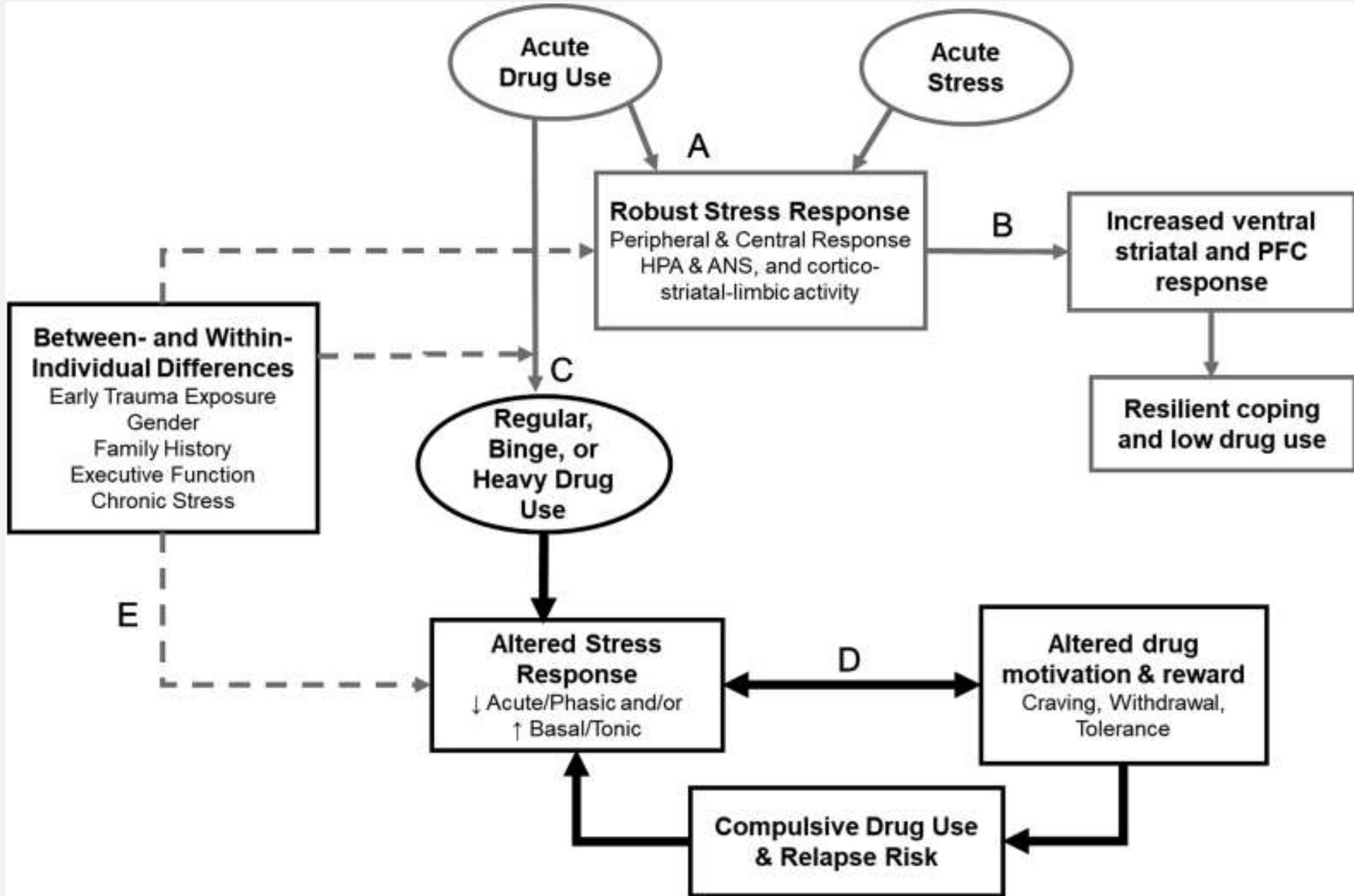
早期逆境的影響



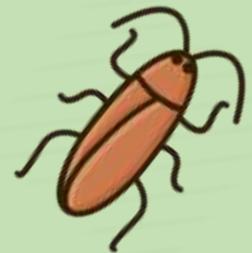
其他使用的藥物



成長過程及早期逆境

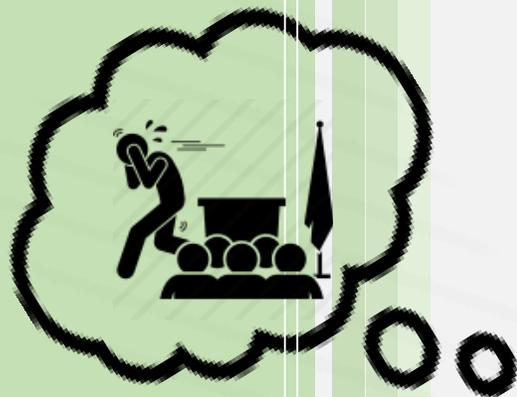


急性心理壓力對威脅刺激注意力偏誤 的影響



對威脅刺激的注意力偏誤

壓力



當社交焦慮的人被要求進行公開演講時

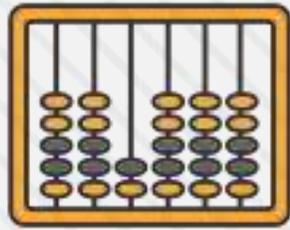
對威脅刺激的注意力偏誤會消失

操控壓力

→ 特里爾社會壓力測試 Trier Social Stress Test (TSST)



演講



心算

✓ 包含不可控及社會評價威脅因素

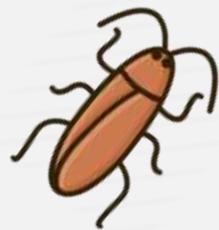
✓ 能有效激發壓力反應



注意力偏誤測量

→ 點偵測作業 Dot Probe Task

負向刺激 中性刺激



+



+

OR

+



(1) 情緒刺激處理

(2) 隨後的目標處理

✓ 對負向刺激的反應速度更快

✓ 對負向刺激的反應正確率更高

特里爾社會壓力測試（Trier Social Stress Test，TSST）—— 觸發腦部壓力神經迴路和分泌多種壓力荷爾蒙

1. 想像一下，你向兩個面談委員形容你對某个工作多能勝任，這兩人盯著你，板張臉，看不出絲毫同理心，連點個頭表示鼓勵都沒有。
2. 再想像，令人士氣低落的工作面談之後，又要做一些壓力很大的心算：你必須從一千兩百三十二這樣的數字開始，很快地連續減掉十三，這是測試的第二部分，前述面無表情的面談人把你推去做算術，還要愈來愈快，只要你犯錯，他們就叫你從一千兩百三十二重新開始。這個非常費勁的測試給人極大的社交壓力，也就是我們面對別人評估、拒絕或排除，十分難受的感覺。

P1

反映簡易刺激特徵的處理和自主注意力資源的調動

N170

與臉部感知有關
最大峰值幅度出現在側後電極位置

ERP

(1)情緒刺激處理

Dot Probe Task

(2) 隨後的目標處理

P1

對威脅刺激的注意力偏誤主要表現在 P1 : 振幅的增加

P3

與注意力資源分配有關



P1

反映簡易刺激特徵的處理和自主注意力資源的調動

N170

與臉部感知有關
最大峰值幅度出現在側後電極位置



(1)情緒刺激處理

Dot Probe Task

(2) 隨後的目標處理

P1

對威脅刺激的注意力偏誤主要表現在 P1 : 振幅的增加

P3

與注意力資源分配有關



方法



62健康男性受試者

壓力組
控制組

低皮質醇者
高皮質醇者

量表：

- ✓ 焦慮量表(STAI)
- ✓ 正面和負面影響(PANAS)

操控：

- ✓ TSST壓力情境
- ✓ 控制情境

採集：

- ✓ 唾液
- ✓ 心率

EEG測驗：

- ✓ 點偵測作業

Baseline

- ✓ STAI
- ✓ PANAS
- ✓ 唾液、心率採集
- ✓ 點偵測作業

Stress / Control Condition

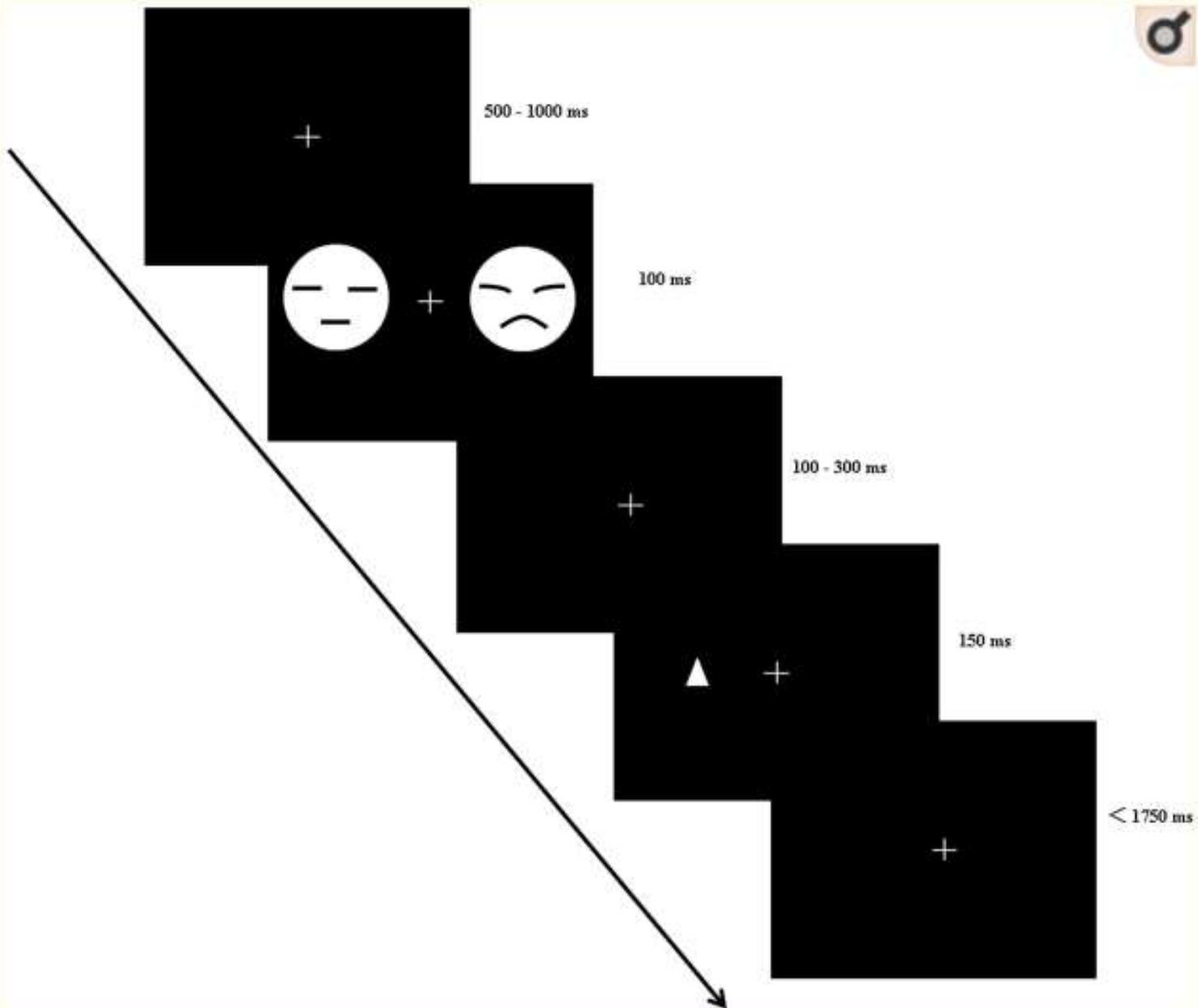
TSST/Control

0 min

15 min

30 min

- ✓ PANAS、唾液、心率採集(at 0、15、30 min)
- ✓ 點偵測作業
- ✓ STAI(完成EEG 30min後)



▲ Go trial (25%)

▼ No-Go trial (75%)

▲ 取代負面刺激位置
▼
→ Valid trial

▲ 取代中性刺激位置
▼
→ Invalid trial



準備 (5 min)



演講 (5 min)



Stress Condition



心算 (5 min)



Control Condition

總結文章 (5 min)



演講 (5 min)



紙筆計算
(5 min)



焦慮量表(STAI)

Baseline

Experiment End

受試者在實驗結束時的焦慮得分更高

正面和負面影響(PANAS)

Stress

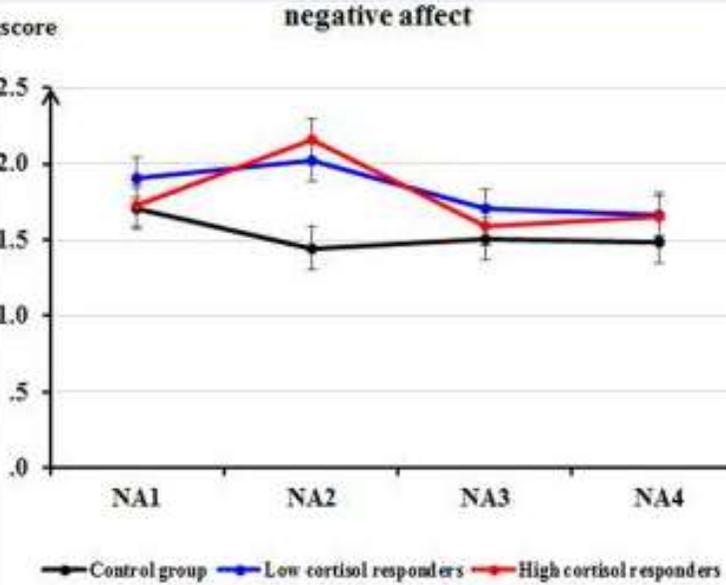
Baseline

TSST/Control

0 min

15 min

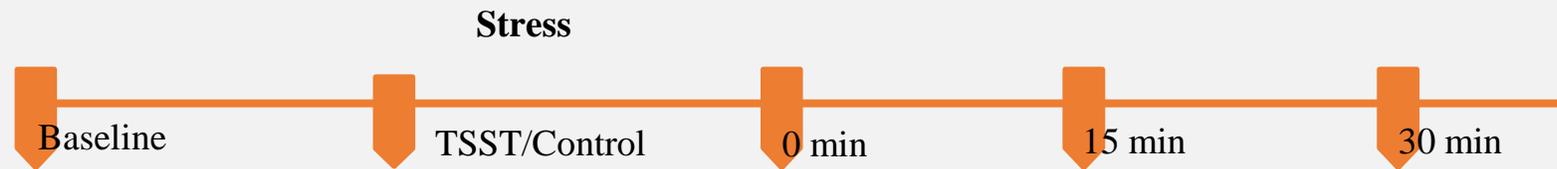
30 min



受試者在baseline的正面影響分數高於壓力操弄後的分數
受試者在0 min的正面影響分數高於30 min的分數

壓力組在0 min的負面影響分數高於控制組





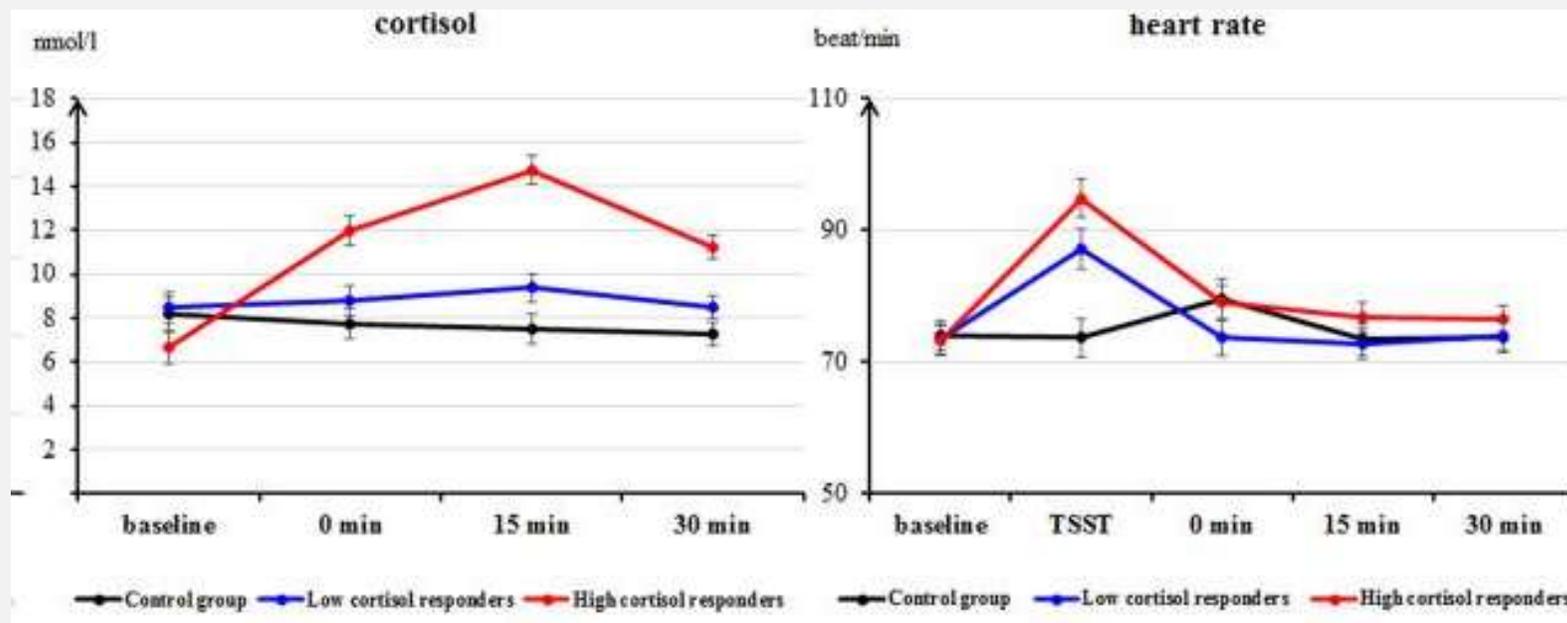
皮質醇

在baseline沒有組別差異

高皮質醇者在壓力操弄後的皮質醇含量高於低皮質醇者及控制組

心率

高皮質醇者在壓力操弄時的心率高於控制組





壓力組

- ✓ 更大的負面影響
- ✓ 更快的心率表現
- ✓ 更高的皮質醇含量



成功引發
急性壓力反應



控制組

有效試驗的正確率高於無效試驗



壓力組

對隨後的目標，具較小的P3振幅

控制組

對有效試驗的隨後目標，具較早的P1波峰

壓力組 對隨後的目標，具較小的P3振幅



與臨床人群（即 PTSD 和焦慮症）的研究一致
在刺激評估和記憶更新過程中分配的注意力資源數量不足

注意力調節

PFC
緩慢遇到的「自上而下」控制



杏仁核和相關皮層
反射性和快速情緒反應



壓力



造成前額葉皮層處理效率較低

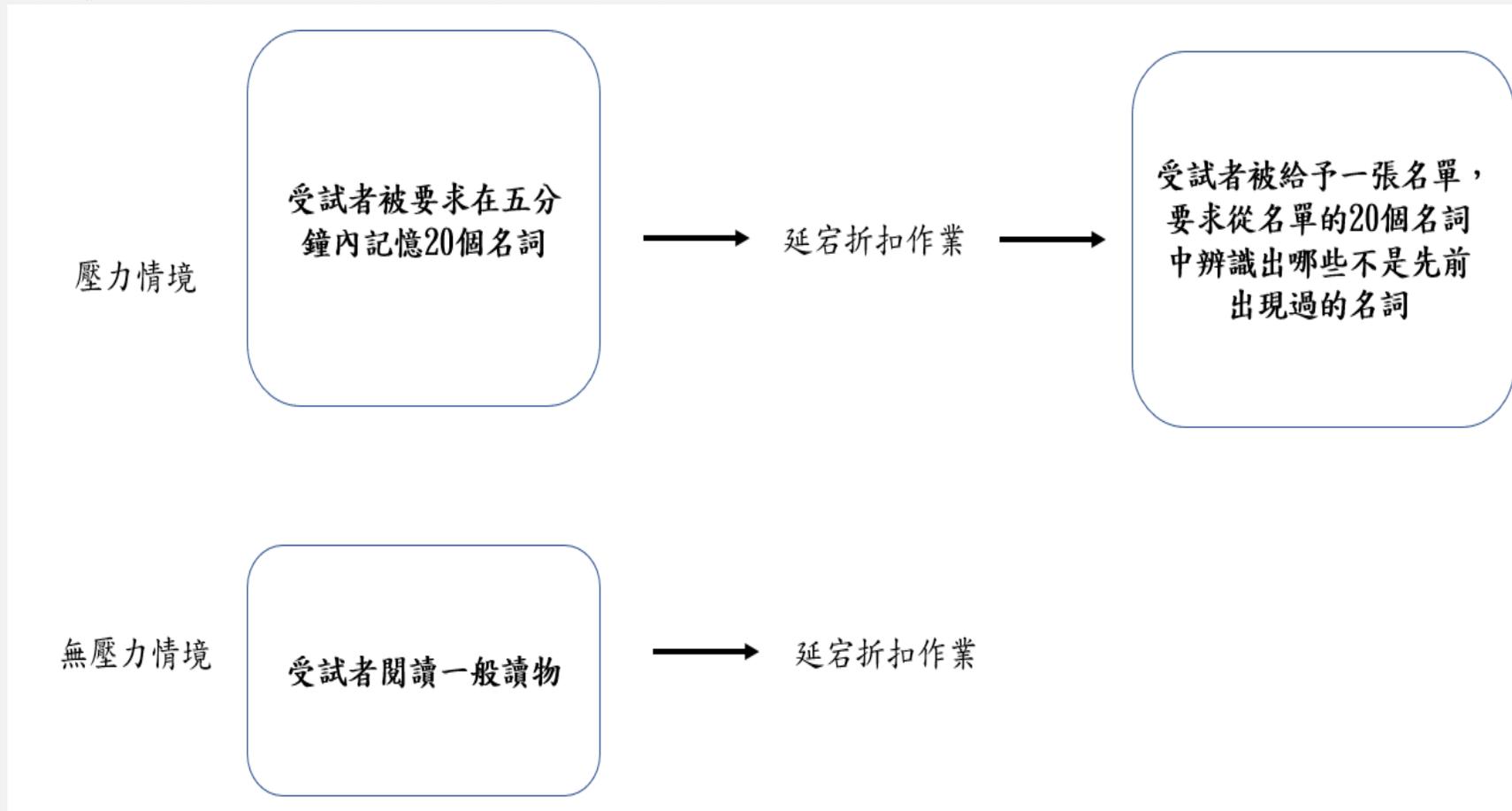
壓力對安非他命濫用者情緒調節和認知衝動之影響

The influence of stress on emotional regulation and cognitive impulsivity in
amphetamine users

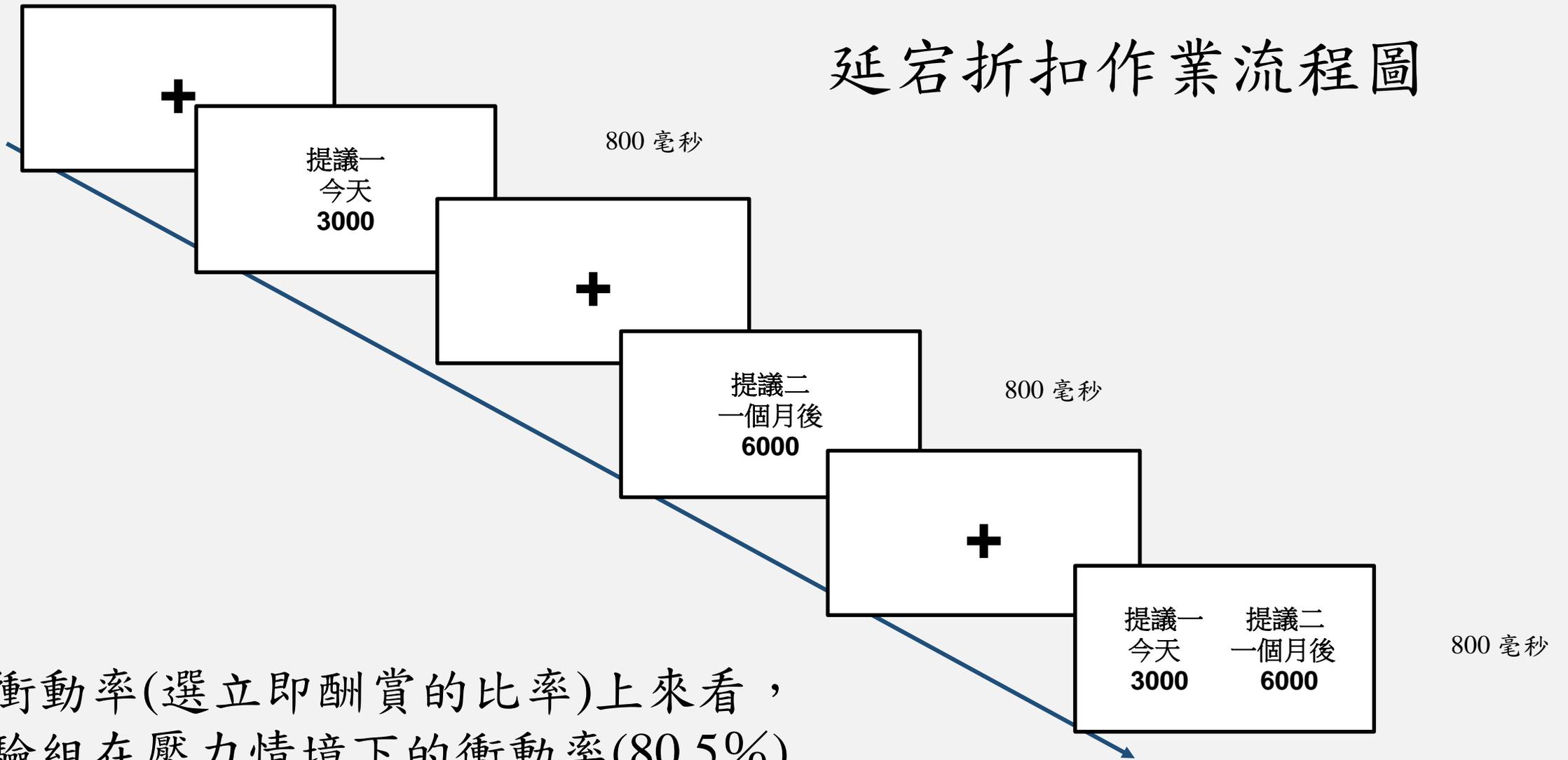
壓力情境流程圖

壓力組會在測驗前花5分鐘時間，記憶一張具有20個名詞的名單，再進行測驗。測驗結束後會要求受試者在另一張具有20個名詞的名單中辨識哪些不是測驗前看過的名詞。

非壓力組則會閱讀一般讀物後進行測驗。

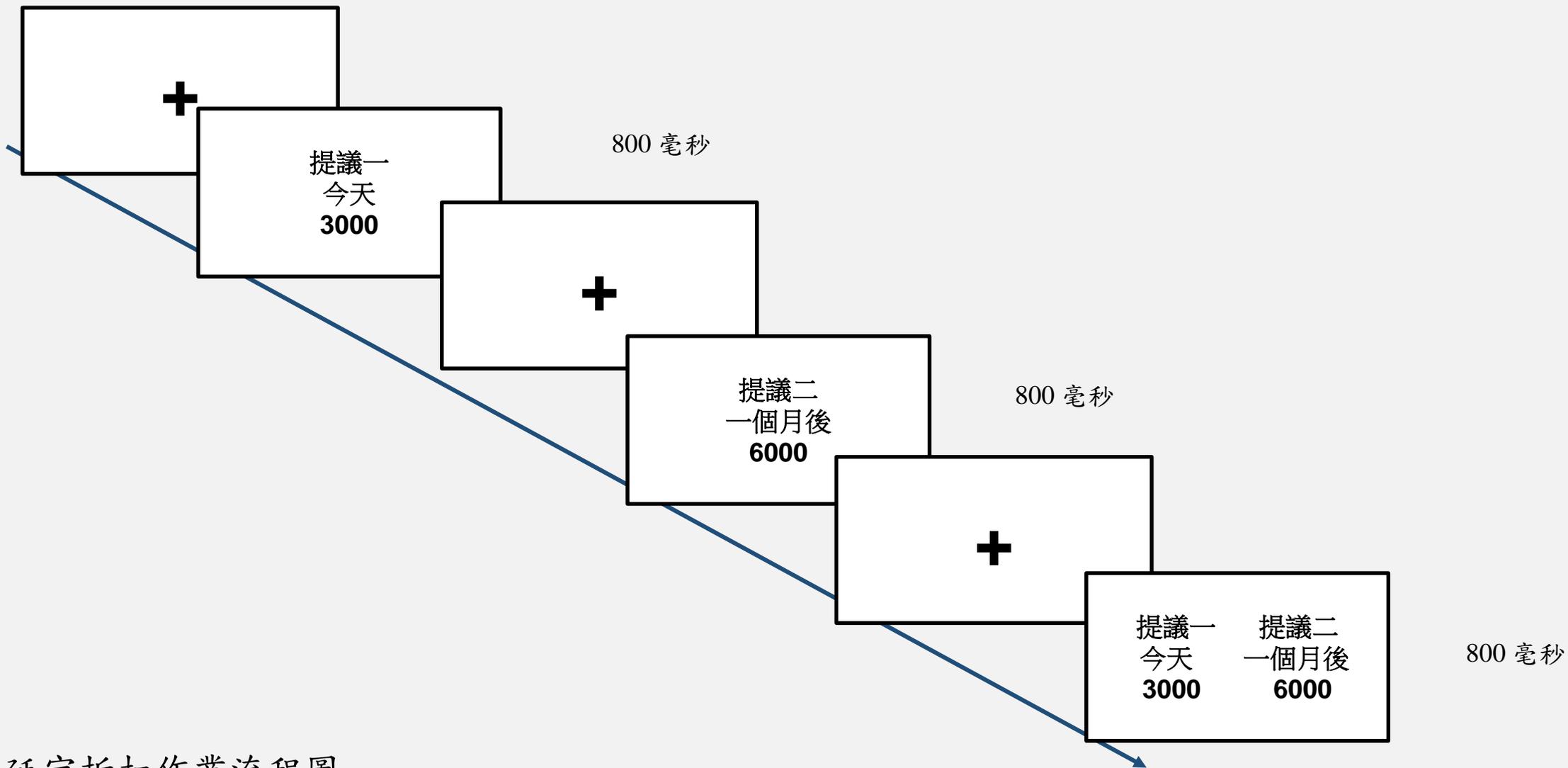


延宕折扣作業流程圖



從衝動率(選立即酬賞的比率)上來看，
實驗組在壓力情境下的衝動率(80.5%)
高於無壓力的情境(64.2%)。

不同性別之安非他命濫用者在認知衝動性及風險決策表現上之差異
Differences in cognitive impulsivity and risk decision-making performance of
amphetamine abusers of different genders



延宕折扣作業流程圖

凝視點會出現在螢幕中央幫助受試者專注注意力，接著提議一會出現在螢幕中央800毫秒，再出現提議二800毫秒，最後兩個提議會同時出現，受試者可根據自己的決策做選擇。



0 毫秒

正面回饋



負面回饋



正面回饋
(測驗結束)

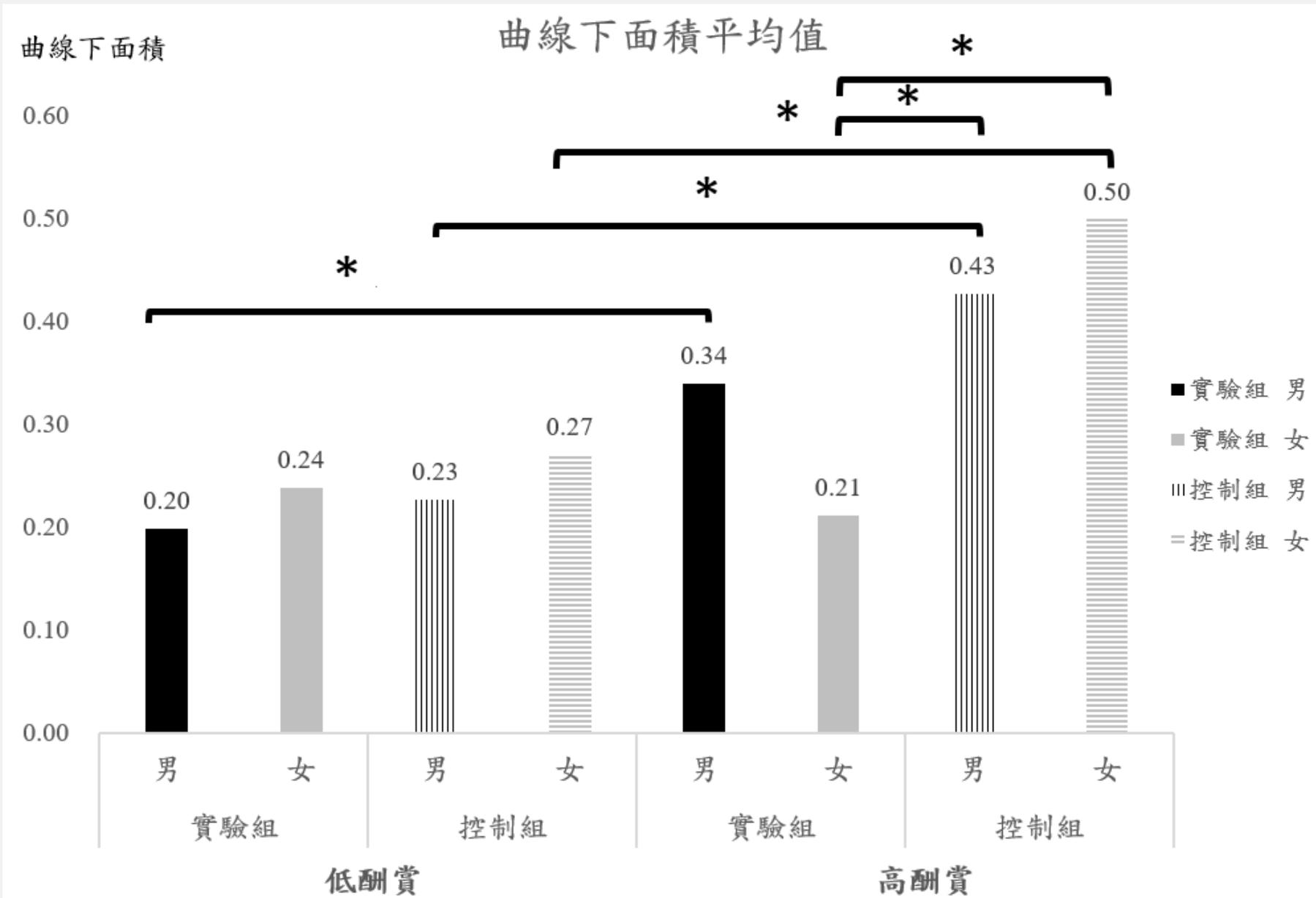


1000~1200 毫秒

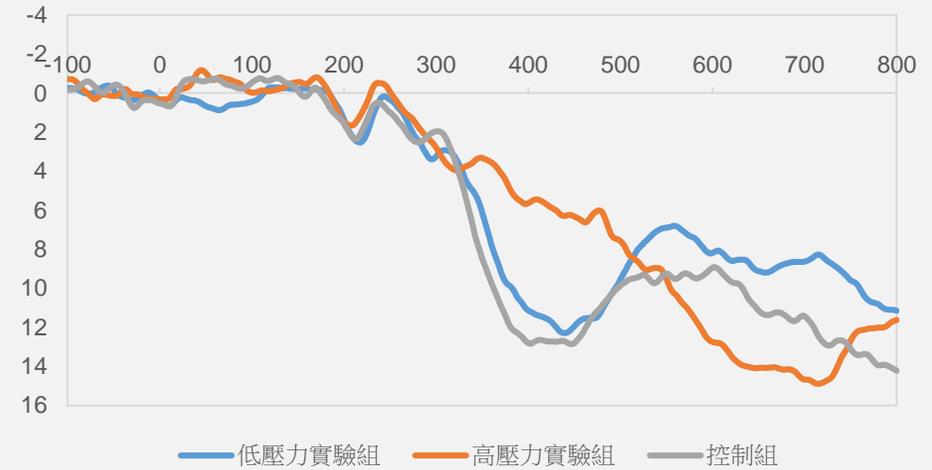
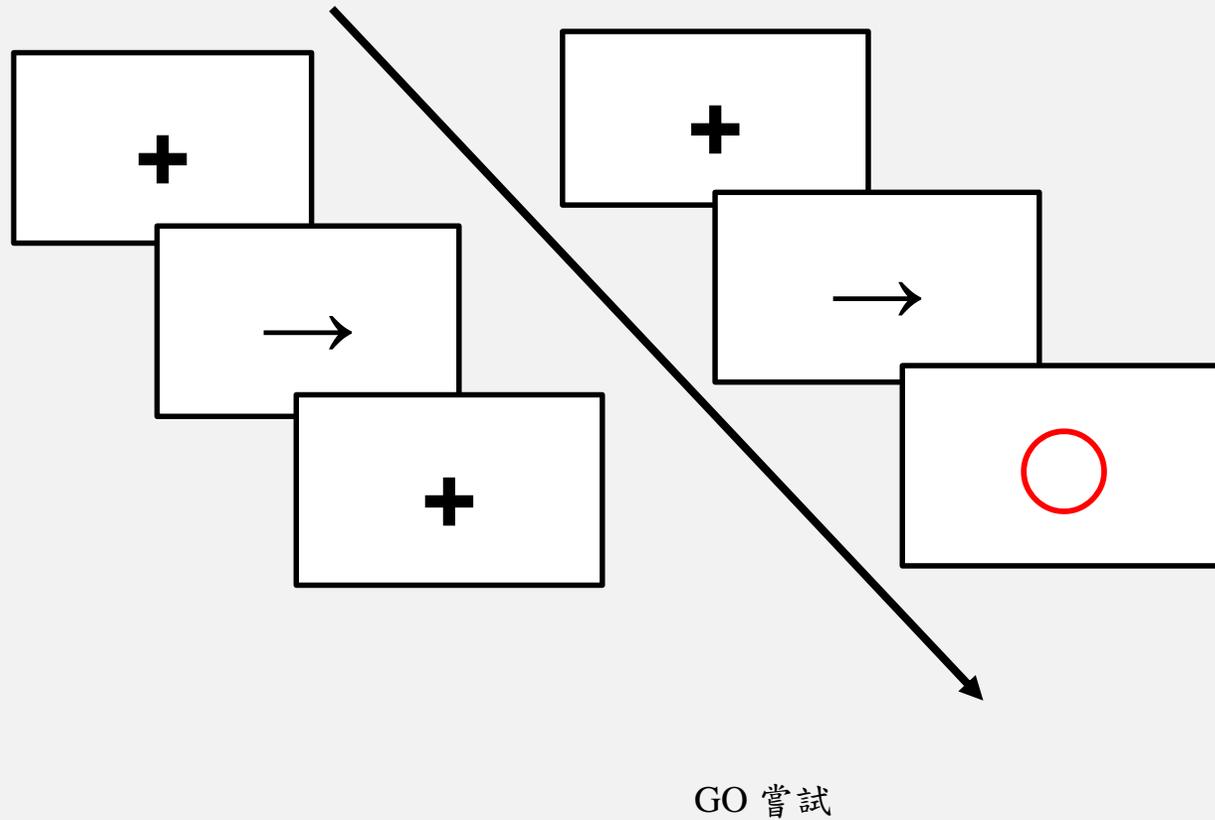
風險決策作業之流程圖

受試者可自行選擇要幫氣球充氣還是直接收集氣球。若選擇充氣，氣球可能充氣成功，氣球累積的分數增加，繼續下一輪的選擇。但是充氣氣球也可能爆炸，受試者損失該氣球累積的分數。若受試者選擇收集，則受試者獲得該氣球累積的分數，並換下顆氣球繼續進行選擇。

實驗一:延宕折扣作業是以曲線下面積(Area Under Curve, 以下簡稱AUC)為折扣率，面積越小，代表認知衝動性越高。



以腦波檢視壓力對員警抑制控制歷程之影響



週邊抑制/訊號停止作業流程圖

凝視點會出現在螢幕中央幫助受試者專注注意力，若是go嘗試，受試者根據go刺激(箭頭目標)做出反應後，即開始下一輪嘗試。若是stop嘗試，停止訊號(紅色圓圈)會出現在螢幕正中央，受試者必須要抑制自己按按鍵的反應。



MANY THANKS FOR YOUR ATTENTION