

出國報告（出國類別：進修）

美國國立酒精濫用及酒癮研究所
(National Institute on Alcohol Abuse and
Alcoholism)之神經影像實驗室(Laboratory
of Neuroimaging)進修心得報告

服務機關：衛生福利部桃園療養院

姓名職稱：詹佳祥 醫師

派赴國家：美國

出國期間：106年7月5日至106年9月16日

報告日期：106年12月11日

摘要

本次進修的機構為隸屬於美國國立衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH)之國立酒精濫用和酒癮研究所 (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)之下的神經影像實驗室(Laboratory of Neuroimaging)。該實驗室主要透過腦部影像工具來探討關於成癮相關疾患和肥胖等疾患在腦部回饋系統上的運作機轉。進修期間，透過觀摩學習實驗室正在進行的研究計畫，瞭解腦部影像研究在成癮相關疾患上的研究設計、試驗對象招募及試驗執行方法；並參與實驗室中各種會議及學術活動，以充實該領域的新知與擴大研究視野。並在研究團隊的指導下，完成關於睡眠生理資料的初步分析，於實驗室會議中作成果報告。

目次

摘要.....	2
目的.....	4
過程.....	5
(一)進修機構簡介.....	5
(二)進修過程.....	10
(三)成果.....	16
心得及建議.....	28

目的

物質濫用，是當今全球在公共衛生上的重要議題。物質濫用會在生理、心理及社會層面造成許多嚴重的後果，並增加社會的負擔。據估計，全球大約有兩億人口有非法物質濫用的問題。而單是以美國為例，據估算每年耗費在物質濫用相關問題的社會成本就高達 1.5 兆美金。物質濫用所造成的後果是極為廣泛與深遠，以公共衛生的觀點來看，物質濫用者合併發生的生理疾患、精神疾患和高死亡率，是醫療保健領域工作者所面臨的巨大挑戰，值得我們去加以重視，並且去深入評估其影響，期能透過政策的執行與修改，真正達到防治的目標。台灣於 2006 年開始引進美沙冬替代療法並快速推展到全國。行政院衛生福利部桃園療養院於民國 95 年 1 月起開始美沙冬替代療法之試辦計畫，為台灣執行替代療法的先驅醫療院所之一，目前治療人數佔了全國治療人數約十分之一。我本身為成癮治療團隊的一員，在從事臨床工作一段時間後，漸感自身於學識上之不足。有鑑於當今成癮研究快速發展，特別是腦部影像工具在研究上的運用蔚為主流，這次透過赴美短期進修之機會，期能於學術機構觀摩學習成癮相關研究之進行，瞭解最新的研究及治療趨勢，以擴大視野並提升專業能力。

過程

(一)進修機構簡介

本次出國進修前往的研究機構為隸屬於美國國立衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 之國立酒精濫用和酒癮研究所 (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) 之下的神經影像實驗室(Laboratory of Neuroimaging)。該實驗室主要透過腦部影像工具來探討關於成癮相關疾患和肥胖等疾患在腦部回饋系統上的運作機轉，研究成果斐然。以下茲就進修機構作概要介紹：

美國國立衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH)

國立衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH)，隸屬於美國衛生及人類服務部，是美國聯邦政府中首要的生物醫學研究機構。NIH 主要可分兩大部分，一部分負責支援研究院之外的生物醫學研究，另一部分則負責直接由研究院指導的內部研究，大多是在位於馬里蘭州貝塞斯達的部門進行。美國國立衛生研究院由 27 個不同的生物醫學學科和研究中心組成，近 6,000 餘位之科學家，每年研發預算達 300 多億美元，補助 2,500 所大學及研究機構近 300,000 之研究人員進行研究計畫，迄今計有超過 148 位諾貝爾獎得主曾接受 NIH 補助其研究計畫，每年約有近 3 千餘位博士後研究人員在 NIH 進行研究，其 40% 為美國公民或具美國永久居留權，另外 60% 來自世界各國。

該機構其主要職責有四：(一)在院內進行精深研究；(二)評審並財務支援美國聯邦政府外的生物醫學研究機構；(三)培訓有發展潛力的研究新血及(四)促進生物醫學資訊之便捷交換。多年來達成許多科學成就，包括發現防止蛀牙的氟化物，使用鋰來治療雙

相情感障礙，以及創建針對肝炎，流感嗜血桿菌（HIB）和人乳頭瘤病毒（HPV）的疫苗。



圖一 位於馬里蘭州貝塞斯達之美國國立衛生研究院 (NIH)

國立酒精濫用和酒癮研究所(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)

此研究所為隸屬於美國國家衛生研究院之下的二十七個研究所之一。該研究所的主要目的在於進行關於酒癮和酒精關聯疾患的成因、後果、治療及預防的相關研究。除了本身為一個研究機構外，也支援及贊助許多外界的研究機構。在美國，有大約百分之九十的相關領域的研究都有 NIAAA 研究經費的參與。NIAAA 本身又包含多個研究實驗室，主要包括：

- Laboratory of Behavioral and Genomic Neuroscience (行為及基因神經科學實驗室)

- Laboratory of Cardiovascular Physiology and Tissue Injury (心血管生理及組織損傷實驗室)
- Laboratory of Integrative Neuroscience (整合神經科學實驗室)
- Laboratory of Liver Diseases (肝臟疾患實驗室)
- Laboratory of Metabolic Control (代謝控制實驗室)
- Laboratory of Molecular Physiology (分子生理實驗室)
- Laboratory of Molecular Signaling (分子訊號實驗室)
- Laboratory of Membrane Biochemistry and Biophysics (生化及生物物理實驗室)
- Laboratory of Neurogenetics (神經基因實驗室)
- Laboratory of Neuroimaging (神經影像實驗室)
- Laboratory of Physiological Studies (生理研究實驗室) 等等。

身為全球規模最大的酒癮研究經費支持機構，NIAAA 其研究宗旨為: 1) 進行及支持關於酒癮所有廣泛領域的相關研究。2) 對於各研究機構及聯邦相關計畫進行協調及合作。3) 與國際之研究機構及相關組織進行跨國合作。4) 將研究成果轉譯及宣導於大眾。



神經影像實驗室 (Laboratory of Neuroimaging)

神經影像實驗室為 NIAAA 裡眾多實驗室之一。該實驗室主要進行的研究是透過功能性核磁共振造影(functional MRI)及正子掃描(PET Scan)等腦部影像工具，來探索關

於成癮相關疾患，強迫性疾患(如病態性賭博)和肥胖等疾患，在回饋系統的神經迴路上的生理機轉。在研究方法上，特別著重於物質成癮者(如酒精及毒品等)及非物質成癮者(如病態性賭博等)在回饋系統之神經迴路運作上之異同比較。優秀的研究團隊包括精神科醫師、核子醫學醫師、物理學家、有機化學家和心理學家等各領域及不同專業背景的專家，學術成就耀眼，是該相關領域的頂尖研究機構之一。

Dr. Nora D. Volkow 自 2003 年即開始擔任 NIDA (National Institute on Drug Abuse) 所長迄今，也同時是 NIAAA 神經影像實驗室的主任 (Chief of Laboratory)。在成癮研究領域，Dr. Nora D. Volkow 可說是家喻戶曉的重量級人物，除了其富傳奇色彩的身世背景之外，Dr. Nora D. Volkow 在成癮科學研究上極具先驅性與指標性，透過腦部影像工具對於物質的成癮性和毒性的探討，其研究成果在證實成癮為一種腦部疾病的理論上具有很關鍵的角色。Dr. Nora D. Volkow 本身為精神科醫師，同時也是傑出的科學家，目前已經發表期刊論文超過五百篇，有著極為豐富的學術著述。



圖二 Dr. Nora D. Volkow，NIDA 所長暨神經影像實驗室主任

於參訪之時，神經影像實驗室有多項研究計畫正如火如荼的進行中，包括：

- Reliability Of The Human Brain Connectome (計畫編號:14-AA-0144)
- Dopamine Rhythms in Health and Addiction (計畫編號:14-AA-0187)
- Brain Inflammation and Function in Alcoholism (計畫編號:14-AA-0192)
- Human Brain Mapping of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) During Sleep and Wakefulness (計畫編號:15-AA-0031)
- Development of Neuroimaging Methods to Assess the Neurobiology of Addiction (計畫編號:15-AA-0186)
- Characterization of Brain Amyloid-beta (A-beta) Retention During Wakefulness And Following Emergence From Sleep In Healthy Subjects (計畫編號:16-AA-0059)

(二)進修過程

這次的進修，承蒙桃園療養院院方的協助，以及許多師長的幫忙及熱忱指導，才能順利完成。在出國前的一段時間，我向加州大學洛杉磯分校醫學院的精神醫學及生物行為科學系余義瑛教授請教進修事宜。余教授十分熱心的幫我聯繫位於 NIAAA 神經影像實驗室擔任臨床主任的王俊傑教授(Gene-Jack Wang, MD)，而他隨即愷然應允擔任我此次參訪的指導教授。王教授於 1990 年自高雄醫學大學醫學系畢業，之後即赴美深造。他完成住院醫師訓練後，取得核子醫學專科醫師資格，並在紐約執業。王教授在物質成癮和肥胖的腦部影像研究上有十分優異的學術成就，過去曾擔任紐約州立大學石溪分校放射學科教授，及布魯克海文國家實驗室主任。他風趣博學，照顧提攜後進不遺餘力，學者風範令人印象深刻。



圖三 王俊傑教授(Gene-Jack Wang, MD, Senior Clinician & Clinical Director)

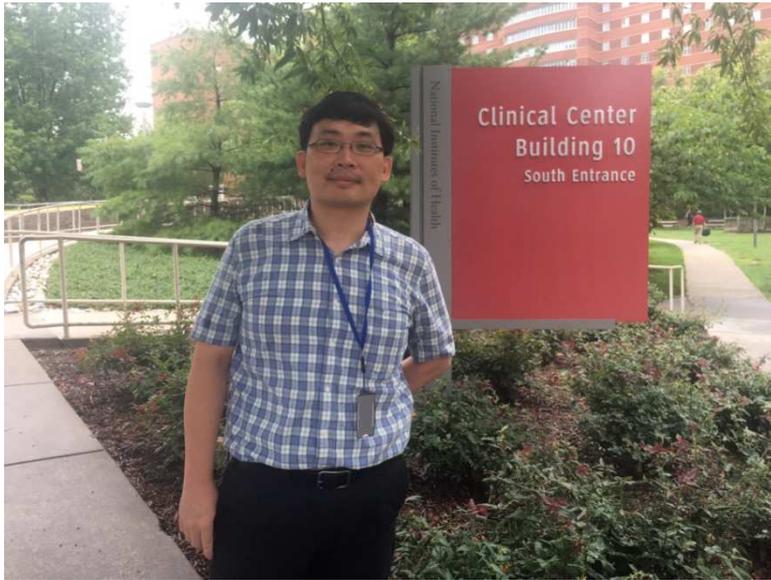
2017 年夏天，美國東岸的馬里蘭州仍是非常炎熱。我在與王教授約定的時間，懷著忐忑不安的心情，搭乘地鐵前往位於貝薩斯達的 NIAAA 神經影像實驗室報到。NIH

院區位在地鐵的 Medical Center 站旁，出了地鐵，還需通過戒備嚴密的大門入口，將隨身物品通過 X 光機掃瞄後，才能進入院區。

實驗室本身位於臨床中心(Clinical Center)的地下室。臨床中心是國立衛生研究院院區的建築群當中最大的一棟建築，也是全美規模最大的研究醫院，約有兩百床。創立於 1953 年，負責眾多參與臨床試驗對象(包含病患和正常志願者)的研究進行與臨床照護。該研究醫院多年來達成許多輝煌的指標性成果，包括首先用化學治療腫瘤、首例使用硝化甘油治療心血管疾病、第一例的心臟瓣膜置換手術等先驅性的醫學突破，都是在此研究醫院中完成的。



圖四 NIH 臨床中心 (Clinical Center)外觀

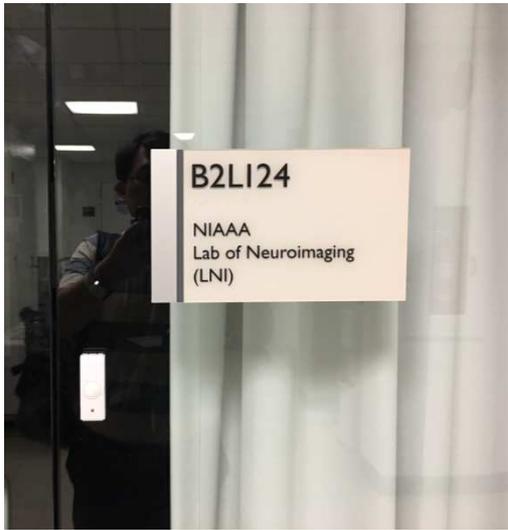


圖五 於 NIH 臨床中心 (Clinical Center)南入口前留影



圖六 進修期間，所核發的識別證

在王教授的安排下，我開始觀摩學習實驗室中部分研究計畫的進行，並一起參加大大小的會議。每周舉行的 **Lab Meeting**，由 Dr. Nora D. Volkow 坐鎮主持，團隊成員上台報告研究進度及成果，會議中大家熱烈討論，互相提問，展現極為豐沛的學術能量，讓我印象十分深刻。這裡的研究環境，除了設備精良以外，成員的訓練和計劃的進行也十分嚴謹。每年都有各地前來的學士後研究員和博士後研究員前來此處參與研究，實驗室裡到處都是研究人員忙碌穿梭及相互討論的身影，工作氣氛非常融洽且充滿活力。



圖七 神經影像實驗室之辦公室



圖八 Lab Meeting 時，團隊成員熱烈交流討論

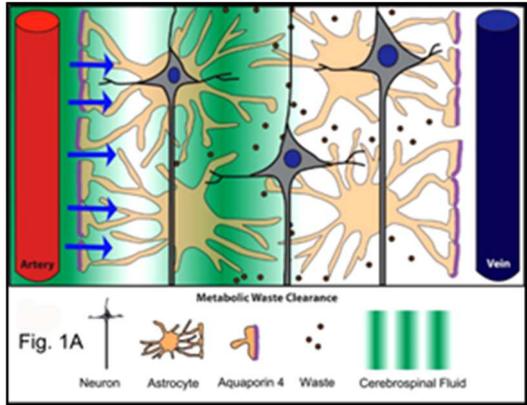
於進修時，神經影響實驗是有數個研究計畫同時進行中。以下以其中之一作說明介紹。在研究計畫「Human Brain Mapping of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) during Sleep and Wakefulness」中，研究對象是健康的志願受試者，透過 MRI 來測量受試者於睡眠狀態相較於清醒狀態，其表觀擴散係數 **apparent diffusion coefficient (ADC)** 是否有顯著的增加。近年研究顯示人體有一膠淋巴系統 (**glymphatic system**)，於睡眠時特別活躍，協助大腦排除廢物。動物實驗則證實，睡眠時個體腦部的細胞間間隙會擴大，有利於膠淋巴系統清運排除廢物。而此研究則試圖在人體上驗證此一假設。相關原理概述如下：

- 擴散權重影像(**diffusion-weighted images**)和表觀擴散係數 **apparent diffusion coefficient (ADC)**: 核磁共振檢查 (**Magnetic resonance imaging**) 現今已廣泛運用於各種疾病的檢查及治療，隨著科技的進步，除了可了解組織解剖結構的傳統影像(如 **T1-weighted images**)，藉由最新的擴散權重影像(**diffusion-weighted**

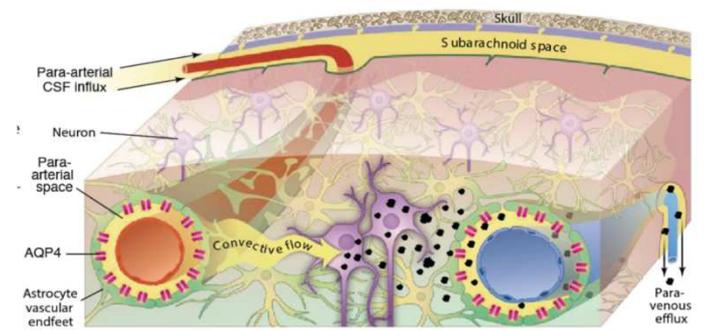
images)，更可進一步得知組織的細微構造以及其功能組成。而透過擴散係數的測量，可以建立擴散加權成像。擴散係數是組織的內部特徵，常用 D 表示。與自由擴散係數相比，組織擴散係數減小，因為組織水與自由水雖然以相同的速率進行擴散，但組織水遇到障礙（細胞內或細胞間）後的持續碰撞使分子的位移速度變慢，擴散係數變小；另外組織水的表面分布著水化物和（或）排列著大分子，形成體積較大的團塊，這種團塊本身就不自由，使擴散運動的速度減慢，擴散係數變小。病理情況下組織的擴散係數將發生變化，這是擴散加權成像的病理生理基礎。水分子在細胞外間隙的移動，受諸多因素的影響，如：液壓、濃度、滲透壓、溫度及細胞外間隙的幾何形狀等。在活體中，還受呼吸、脈搏搏動、腦脊液搏動等生理活動影響。故常用一個能反映整體組織結構特徵的「擴散常數」，即表觀擴散係數（**apparent diffusion coefficient**，**ADC**）來表示活體測到的擴散。在生物體內擴散係數 D 受多種因素影響，很難精確測量，在用擴散加權成像測量分子運動時，常用表觀擴散係數 **ADC** 代替擴散係數 D 。

- 膠淋巴系統（**glymphatic system**）：大腦每天都會清除約七公克的有毒蛋白質並以新生成的蛋白質取代。這個廢物處理過程每月大約更新 210 公克的蛋白質，而每年更新的蛋白質超過 1400 公克，也就是一顆大腦的重量。如果大腦沒有一套精緻的運輸網絡把這些廢物運出神經系統，那這些廢物何去何從？最新的研究發現，大腦擁有一套獨特的廢物清除系統，它能清除有毒蛋白質等生化廢物，並且在我們睡眠時最為活躍。清除腦中有毒物質的需求，或許可以解釋人們一生為何需要花約 1/3 的時間睡覺！研究發現，腦中的廢物處理機制在我們睡眠時最為活躍。腦中這套獨特的液體運輸系統稱為「膠淋巴系統」（**glymphatic system**），在治療例如阿茲海默症、帕金森氏症等因腦中有毒蛋

白質無法清除而堆積所導致的神經退化疾病時，這套大腦排毒系統可能會是關鍵。



圖九 膠淋巴系統 (glymphatic system) 的示意圖

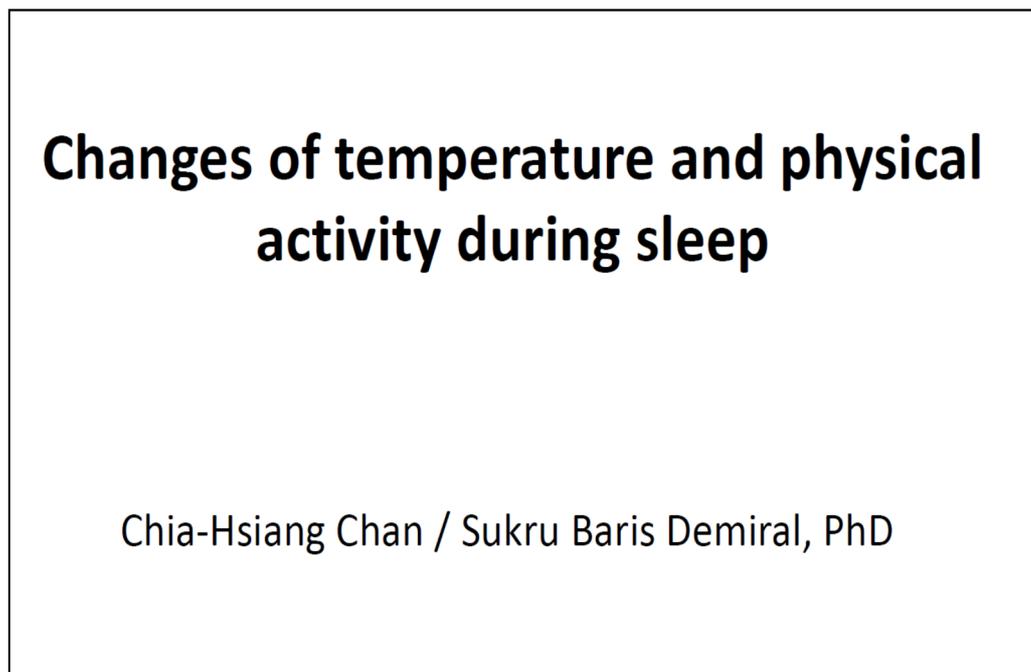


圖十 膠淋巴系統 (glymphatic system) 於腦部中運作的示意圖

(三)成果

在進修結束前，照慣例必需在 Lab Meeting 作成果報告。在王教授的安排下，由 Sukru Baris Demiral 博士指導我成果報告的進行。考量進修時間短促及當時研究計畫的進度，Demiral 博士建議我將參與研究個案於睡眠中之 sleep profiler 及 accelerometer 的資料作初步分析，探討睡眠階段與生理活動及體溫的關係，並於 Lab Meeting 中報告，接受研究團隊的討論與指導。以下就這次報告投影片內容列舉於下，並作補充說明：

- Slide 1



我所報告的主題：睡眠中之體溫及身體活動之變化。

- Slide 2

Changes of temperature and physical activity during sleep

- Circadian rhythm
 - Sleep-wake cycle
 - Behavior (activity)
 - Temperature
 - Hormone
 - Metabolism
 - Gene expression
- Study purpose: to realize the association between wrist/ankle temperature, physical activity and sleep stage

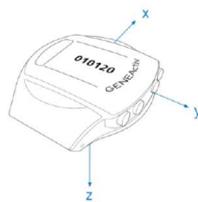
人體的生理晝夜節律，表現於許多生理現象中，例如睡眠周期、體溫、內分泌、新陳代謝及基因表現等等。

本研究的目的是在於瞭解手腕／腳踝之體溫、身體活動與睡眠階段之間的相互關係。

- Slide 3

Method

- Instruments: Sleep profiler, PPG and accelerometer
- We used triaxial Geneactiv for recording physical activities and skin temperature on wrists and ankle.
- Data were collected for two nights (100 Hz).
- Raw data were converted to 30-second compressed epochs for analysis.



研究方法:使用的工具主要包括睡眠分析儀、光體積變化描記圖(photoplethysmography)及加速計。所採用的加速計可以記錄三個軸向的身體活動量，並測量手腕及腳踝上的體溫變化。採樣頻率為 100 赫茲。每位受試者會接受兩個晚上的測量。

- Slide 4

Data extracted from accelerometer

COLUMN	RAW DATA	EPOCH COMPRESSED
A	time stamp	time stamp of epoch end
B	x axis (g)	mean x axis
C	y axis (g)	mean y axis
D	z axis (g)	mean z axis
E	light level (lux)	mean lux
F	button (1/0)	sum button
G	temperature (°C)	mean temperature
H	-	sum of vector magnitudes
I	-	x axis standard deviation
J	-	y axis standard deviation
K	-	z axis standard deviation
L	-	peak lux

In the epoch compressed .csv, the gravity-subtracted sum of vector magnitudes is calculated as follows:

$$SVM^g_s = \sum [(x^2 + y^2 + z^2)^{1/2} - 1g]$$

從加速計讀出的原始資料包括上述 10 個欄位。身體活動量以三個軸向的向量總和減去重力來計算。

- Slide 5

Results	Descriptions, n=29		Mean ± S.D.
		Gender, n(%)	male female
Table. 1 Characteristics and sleep profiles (night 1)	Age		40.9 ± 12.05
	BMI		26.03 ± 5.03
	Questionnaire		
	Sleep Hours		7.33 ± 0.98
	PSQI total		3.13 ± 1.96
	Sleep deepness		7.17 ± 1.76
	PSG		
	Sleep Time (hr)		6.8 ± 2.9
	Sleep Efficiency (%)		68.72 ± 21.07
	Wake (hr)		3.20 ± 2.39
	Wake (%)		31.28 ± 21.07
	REM Total (hr)		1.11 ± 0.74
	REM Total (%)		15.05 ± 8.04
	Stage1 total (hr)		0.98 ± 0.45
	Stage1 total (%)		18.30 ± 14.31
	Stage2 total (hr)		3.72 ± 1.58
	Stage2 total (%)		51.51 ± 14.50
	Stage3 total (hr)		1.07 ± 0.87
	Stage3 total (%)		15.14 ± 10.42
	Sleep Latency (min)		33.47 ± 52.56
	REM Latency (min)		116.37 ± 80.45
	Stage 3 Latency (min)		40.20 ± 43.56
	Wake after Sleep Onset (min)		158.50 ± 111.42
Cortical Arousals (hr)		22.47 ± 15.64	
Autonomic Activations/hr Overall		104.51 ± 433.93	
Autonomic Activations/hr NREM		19.85 ± 11.59	
Autonomic Activations/hr REM		5.44 ± 5.38	
Movement Arousals/hr		6.10 ± 12.00	
Awakenings/hr over 90sec		2.27 ± 1.45	
Spindle Duration (min)		3.87 ± 5.00	

共有受試者 29 名。其人口學資料及睡眠相關變項如表格所示

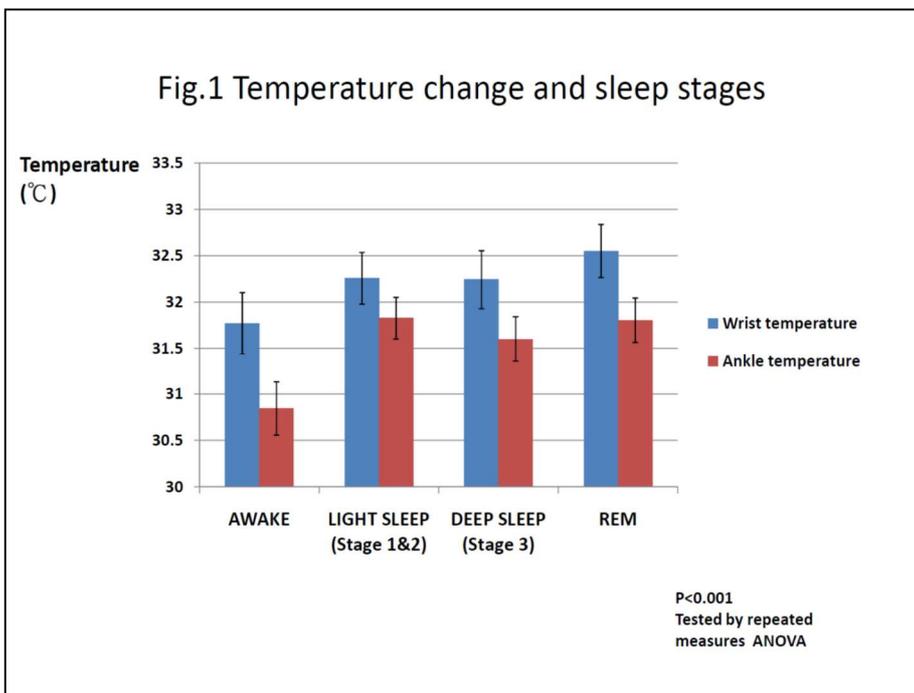
- Slide 6

Table 2. Temperature and physical activity during sleep

Descriptions	<i>Mean</i>	<i>S.D.</i>
Wrist		
temperature (°C)	32.29	2.21
sum of vector	44.49	57.55
x axis (g)	-0.21	0.58
y axis (g)	0.11	0.43
z axis (g)	-0.19	0.59
Ankle		
temperature (°C)	31.82	1.90
sum of vector	34.34	34.08
x axis (g)	-0.10	0.58
y axis (g)	-0.06	0.25
z axis (g)	-0.01	0.76

睡眠期間之身體活動與體溫的概略描述

- Slide 7



手腕、腳踝溫度在不同睡眠階段的變化。整體而言，在各睡眠階段間，其差異有顯著意義。

- Slide 8

Table 3. Associations between wrist temperature and sleep stage

Linear Mixed Model, Fixed effects

Sleep	Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Adjustment	Adj P
Awake	vs REM	-0.71	0.023	-30.55	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake	vs Light Sleep	-0.57	0.017	-33.87	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake	vs Deep Sleep	-0.37	0.025	-14.89	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM	vs Light Sleep	0.13	0.020	6.74	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM	vs Deep Sleep	0.34	0.027	12.55	<.0001	Bonferroni	<.0001
Light Sleep	vs Deep Sleep	0.20	0.022	9.29	<.0001	Bonferroni	<.0001

經過統計分析，顯示手腕溫度在每個睡眠階段的變化量，皆呈現有顯著意義的差異。意即在每個睡眠階段變化時，手腕溫度會有顯著的上升或下降。

- Slide 9

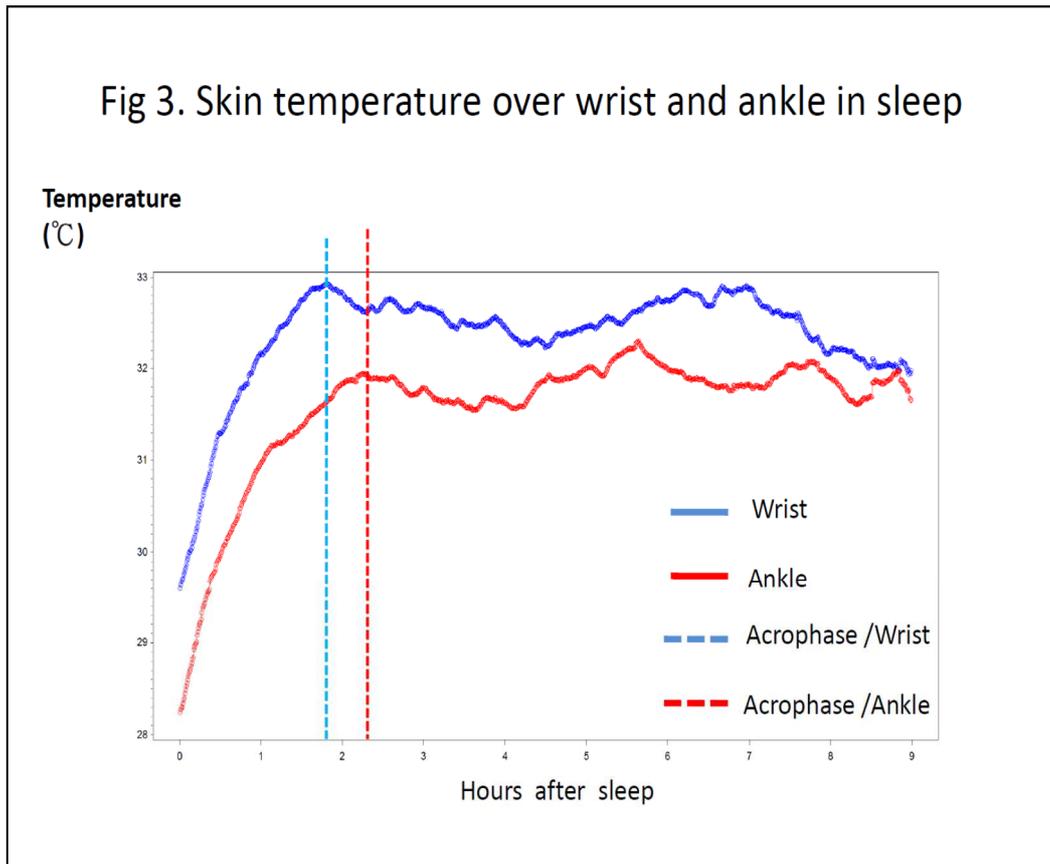
Table 4. Associations between ankle temperature and sleep stage

Linear Mixed Model, Fixed effects

Sleep	Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Adjustment	Adj P
Awake	vs REM	-0.86	0.028	-30.14	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake	vs Light Sleep	-0.98	0.021	-47.7	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake	vs Deep Sleep	-1.03	0.031	-33.83	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM	vs Light Sleep	-0.12	0.025	-4.94	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM	vs Deep Sleep	-0.18	0.034	-5.16	<.0001	Bonferroni	<.0001
Light Sleep	vs Deep Sleep	-0.05	0.027	-1.95	<.0001	Bonferroni	0.3080

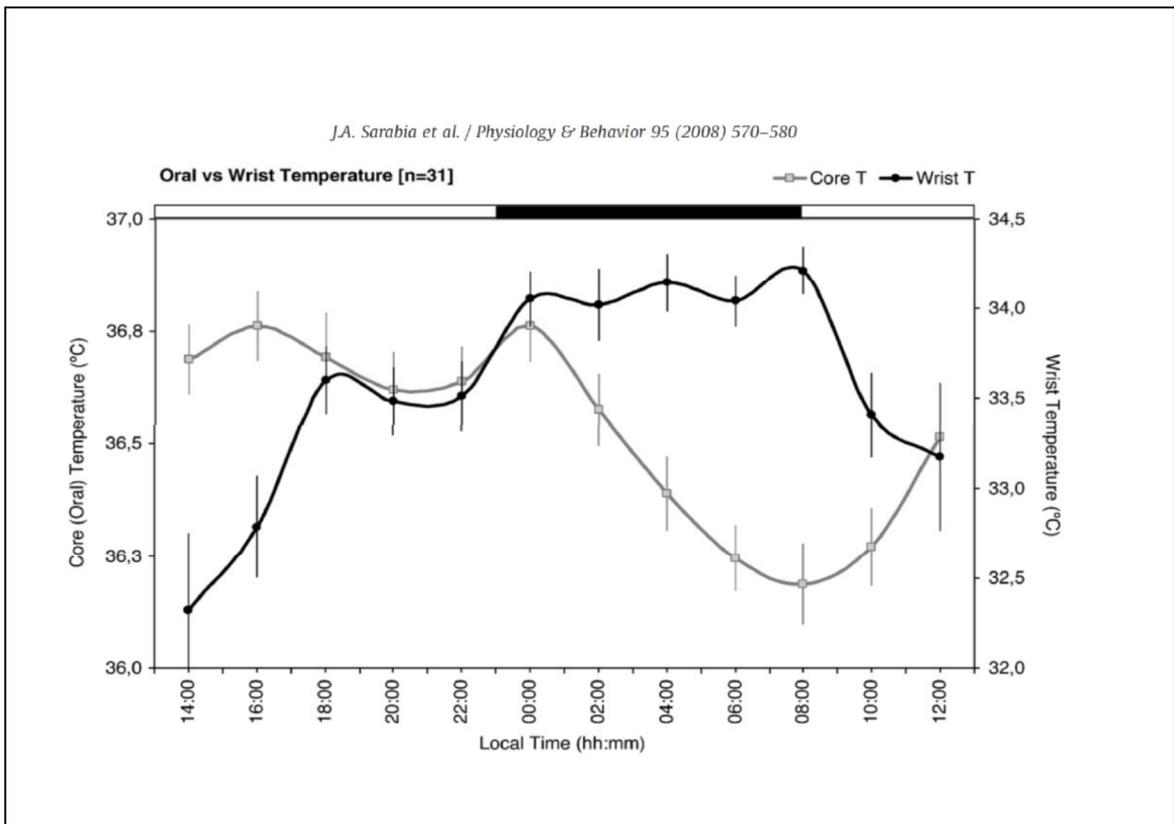
經過統計分析，顯示腳踝溫度在每個睡眠階段的變化量，呈現有顯著意義的差異。意即睡眠階段變化時，腳踝溫度會有顯著的上升或下降。

- Slide 10



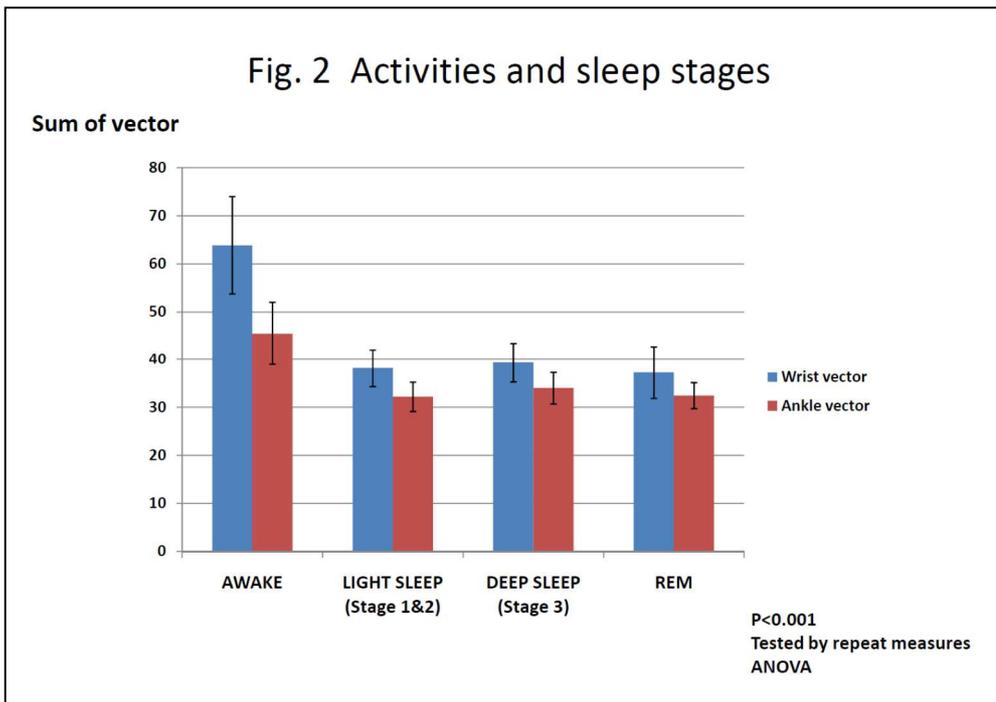
此圖表顯示，進入睡眠後，手腕與腳踝溫度隨時間變化的情形。兩者達到峰值的時間不同。

- Slide 11



過去的文獻顯示，人體在睡眠時，核心體溫和周邊體溫有不同的變化趨勢。如入睡後的幾個小時，核心體溫會下降，然而周邊體溫反而上升。

- Slide 12



手腕及腳踝活動量在不同睡眠階段的變化。整體而言，各睡眠階段間，其差異有顯著意義。

- Slide 13

Table 5. Associations between activity of wrist and sleep stage

Linear Mixed Model, Fixed Effects

Sleep Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Adjustment	Adj P
Awake vs REM	24.3881	0.8162	29.88	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake vs Light Sleep	23.9836	0.5955	40.27	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake vs Deep Sleep	24.2546	0.8726	27.79	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM vs Light Sleep	-0.4045	0.7055	0.57	0.5664	Bonferroni	1.0000
REM vs Deep Sleep	-0.1335	0.9509	0.14	0.8884	Bonferroni	1.0000
Light Sleep vs Deep Sleep	0.271	0.7726	-0.35	0.7257	Bonferroni	1.0000

Least Squares Means

Sleep Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Awake	63.5403	3.6052	17.62	<.0001
REM	39.1522	3.6262	10.8	<.0001
Light Sleep	39.5567	3.5834	11.04	<.0001
Deep Sleep	39.2857	3.6377	10.8	<.0001

經過統計分析，顯示手腕活動量的變化，僅在清醒與睡眠間呈現有顯著意義的差異性。意即僅在清醒與睡眠時，手腕活動量會有顯著的上升或下降。

- Slide 14

Table 6. Associations between activity of ankle and sleep stage

Linear Mixed Model, Fixed Effects

Sleep Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t	Adjustment	Adj P
Awake vs REM	12.37	0.656	18.88	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake vs Light Sleep	13.31	0.478	27.83	<.0001	Bonferroni	<.0001
Awake vs Deep Sleep	14.23	0.701	20.31	<.0001	Bonferroni	<.0001
REM vs Light Sleep	0.94	0.567	-1.65	0.0981	Bonferroni	0.5884
REM vs Deep Sleep	1.86	0.764	-2.43	0.0149	Bonferroni	0.0896
Light Sleep vs Deep Sleep	0.92	0.620	-1.49	0.1375	Bonferroni	0.8251

Least Squares Means

Sleep Stage	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Awake	46.24	2.795	16.54	<.0001
REM	33.87	2.8125	12.04	<.0001
Light Sleep	32.93	2.7769	11.86	<.0001
Deep Sleep	32.01	2.8221	11.34	<.0001

經過統計分析，顯示腳踝活動量的變化，僅在清醒與睡眠間呈現有顯著意義的差異性。意即僅在清醒與睡眠時，腳踝活動量會有顯著的上升或下降。

- Slide 15

Summary

1. **Wrist and ankle** temperatures changed significantly across sleep stages.
2. **Wrist** temperature was more sensitive to sleep stage change, compared with ankle temperature.
3. **Physical activity** showed a significant change in sleep-wake cycle, but not in different sleep stages.
4. During sleep, **wrist** had a higher activity level than ankle.
5. **Acrophase** (peak) in wrist temperature was different from ankle.

總結：

1. 手腕及腳踝之體溫，於各個睡眠階段之間會有顯著意義的變化。
2. 其中，手腕溫度的變化又較腳踝之溫度變化更敏感。

- 3.身體活動量僅呈現清醒與睡眠間的變化，而非不同睡眠階段間的變化。
- 4.睡眠中，手的活動量比腳為高。

- Slide 16

Discussion

- Data quality- detect of non-wear events. (Zhou,SM, et al ;2015)
- Relatively lower mean temperature compared with previous studies.
- Circadian rhythm in wrist/ankle temperature diverged from core temperature.
 - Affecting factors should be considered.
- Further study direction: a larger sample size; to correlate with image data and biomarkers.

列舉後續值得討論的議題。

心得及建議

本次的進修，讓我獲益良多，茲將心得列舉於下：

1. 影像工具在成癮研究上的重要性：腦部研究有其先天的困難，在影像工具尚未普及之前，人的大腦猶如黑盒子，深奧難解。而如今透過功能性磁共振造影及正子掃描等諸多影像工具，得以一窺腦部運作之究竟。隨著越來越多的科學證據累積，人們逐漸認同「成癮是一種大腦疾病」的觀念。但後續的挑戰還是很多，特別是再進修期間，美國正經歷所謂的「鴉片類物質危機」(Opioid Crisis)的威脅，海洛因及其他鴉片類止痛劑濫用致死的比例大幅攀升，造成公共衛生上的一大挑戰。如何把科學研究上的發現，轉換成臨床工作者治療病患的臨床知識，仍是一個需要努力的大課題。因為本院為一專科醫院，影像工具的設備與訓練較為不足，建議可與鄰近的綜合醫院(如桃園醫院)有更緊密的研究與醫療合作，將臨床研究拓展到腦部影像研究的領域。
2. 團隊合作的價值：本次進修中，實驗室所進行的研究主題甚為廣泛，所需要的背景知識也相當繁複，包括利用腦部影像工具包括功能性磁共振造影與正子掃描探討腦部發炎反應與酒癮之關聯、睡眠時的人體腦部表觀擴散係數的變化及 β 澱粉樣蛋白留滯特徵等研究計畫。隨著知識的累積進展，專業分工的精細，團隊合作的重要性越來越增加。而有賴於研究團隊有來自各個領域的專家學者，才能擴大研究領域的深度與廣度。團隊會議時，在開放坦誠的氣氛中，團隊成員都能竭盡所知參與討論，往往能激盪出許多富有洞見的火花。建議於在臨床工作上或研究工作上，建立起跨領域之交流平台，多與其他院所不同專業領域的人士擴大交流接觸，例如與其他專科的臨床醫師或大專院校的教師定期聚會並研討臨床及研究上之合作事宜，應能創造更大之價值。
3. 嚴謹的研究態度：雖然我本身於臨床工作外，也曾參與一些臨床研究，但是於研究機構進修期間，對於其研究態度之嚴謹感到印象深刻。不論是在研究計畫的撰寫、研究設計的思考、試驗人員的訓練、試驗對象的評估與檢查等等，任何一個研究環節，無不是戰戰兢兢，追求盡善。也是因為秉持這樣的態度，才能有傑出的學術成績。故建議院方可以與其他研究機構合作，擴大舉辦關於研究方法設計、研究計畫撰寫及評

估等教育訓練之系統化課程，提升同仁研究之基礎能力。

4. 不斷自我更新，與世界接軌：臨床工作上的忙碌，很容易成為我們怠惰而於疏於更新專業知識的藉口。在進修期間，感受到過去所學習的知識，很快就被更新改寫。而國外知識的傳遞十分迅速，資訊流通快速而高效率，容易形成專業知識上的不對等或落差。所以我也期許自己能對追求知識常懷熱忱，不斷自我更新，才能保持與世界接軌。

最後，本次的進修得以順利完成，要感謝許多師長的協助。感謝桃園療養院李新民院長提供難得的進修機會，及詹宏裕主任在工作的安排上予以大力協助。進修前，加州大學洛杉磯分校醫學院的精神醫學及生物行為科學系余義瑛教授余給我寶貴的意見及大的幫忙。而神經實驗室臨床主任王俊傑教授，在我進修期間，不論是在生活上與專業領域上，毫不保留的提供指導和協助，其學者風範令人感佩。對於師長們的關懷協助，我都將銘感於心。