

多巴明 (Dopamine) 神經系的簡介

蔡長添

國立臺灣教育學院生物系

多巴明 (Dopamine, DA) 系是單胺系 (monoamine system) 之一部分，過去都被認為是錐體外系之一，與基底核共同扮演運動協調之角色。最近筆者發現黑質緻密部 (Substantia nigra pars compacta, SNC) DA 細胞尚與感覺有關；如以鑷子夾繫尾部或以熱水燙尾，抑或電刺激周邊感覺神經等，都會抑制黑質 DA 細胞的放電頻率 (Firing rates)。此外似乎還與情緒之好壞有關，因靜脈注射嗎啡則黑質 DA 細胞活動受到興奮。如利用自我刺激 (Self-stimulation) 的原理使動物按鍵 (Lever press) 以自我注射嗎啡到黑質部位，動物會不停地按鍵以自我注射藥物。因之有人認為服用嗎啡所產生的快感，就是興奮了黑質 DA 細胞之故。可見 DA 細胞與動物及人類的行為、情緒及運動有很重要關係。因之 DA 神經系有其研究之必要性。

一、解剖學的研究

Dahlström 和 Fuxe 利用螢光反應，分別找出各種不同的單胺性細胞群分佈所在而加以命名。如 5-HT 的細胞群由腦之後部往吻部分別為 B₁ 至 B₉ (圖 1-a)。Catecholamine 的細胞群分別為 A₁ 至 A₁₄；其中 A₁ 至 A₇ 是 Noradrenaline 細胞群 (圖 1-b)，A₈ 至 A₁₄ 才是 DA 細胞群 (圖 1-c)。這些 DA 細胞群按其神經纖維的分佈情形可分為五個部分。

(一) 黑質紋狀徑 (Nigrostriatal tract)，由 A₈ 及 A₉ 細胞群組成，其纖維由黑質緻密部 (SNC) 投射到紋狀體 (Corpus striatum)，也分佈到杏仁核 (Amygdala)。

(二) 中腦邊緣徑 (Mesolimbic tract)，由 A₁₀ 的細胞群從腹被蓋

圖 1 利用組織化學及組織切片等追蹤而得單胺性細胞分佈情形及其纖維投射徑路。

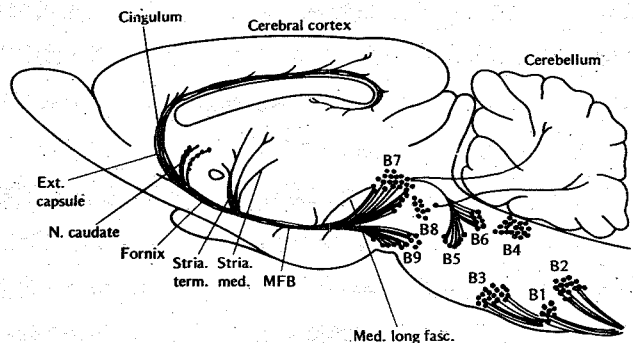


圖 1-a, 是 5-HT 系。

區 (Ventral tegmentum) 把纖維投射到 Nucleus accumbens, Septum, Olfactory tubercle, 此系或許與精神病有關。

(三) 中腦皮質徑 (Mesocortical tract), 由腹被蓋區 A₁₀ 及一部的 A₉ 的細胞組成, 其纖維投射到大腦額前區皮層 (Frontal cortex), 也可能與精神病有關。

(四) 嗅結漏斗徑 (Tuberoinfundibular tract), 位於弓狀核 (Arcuate nucleus) 內的 A₁₂ 的細胞群組成, 其纖維投射到內側隆凸 (Median eminence) 即腦下腺的漏斗柄, 與腦下腺的分泌有關。

(五) 曖昧下視丘徑 (Incerto-hypothalamic tract), 是 A₁₁、A₁₃ 及 A₁₄ 等細胞群, 散佈於下視丘前部及背後部, 其纖維僅分佈在下視丘內的神經核如視前核 (Preoptic nucleus), 視交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus) 及背內側核 (Dorso-medial nucleus)。

NORADRENALINE

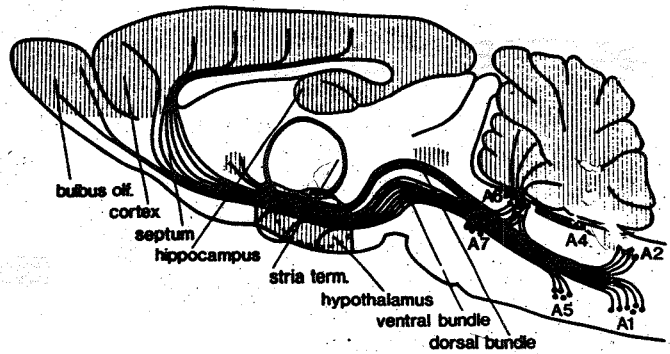


圖 1-b, 是 Noradrenaline 系。

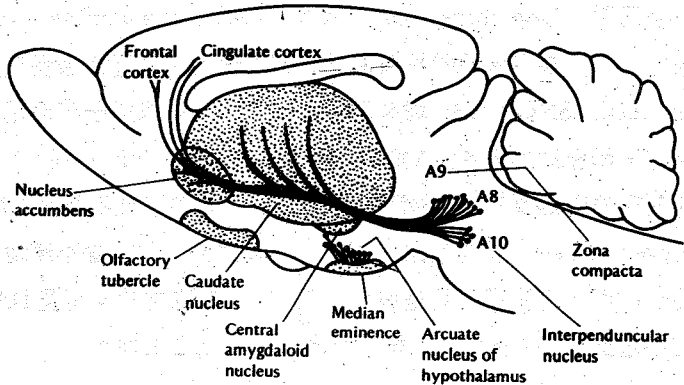


圖 1-c, 是 Dopamine 系。

二、電生理的研究

(一) DA 細胞的電生理特性: 如利用玻璃微電極在黑質部位作胞外記錄, 可記錄到 DA 細胞的自發放電。其自發放電有幾點特性: (1), 大部分是三相式動作電位波形, 先有一個正性小電位, 再一個大而急速的負電位, 第三是小而緩和的正電位。(2), 動作電位持續時間 (Duration) 很長, 約 3~5 msec. (圖 2-a)。(3), 常以急速成簇性放電 (Burst discharge), 此時電位幅度會逐漸減小而後消失, 然後又成簇出現 (圖 2-b)。

(二) 藥物對 DA 細胞活動之影響: (1), 直接或間接地給與 DA 或其同類物如 d-amphetamine, apomorphine, levodopa 或 methylphenidate 等都會抑制 DA 細胞之活動 (Amphetamine 及 methylphenidate 會刺激 DA 神經放出 DA; apomorphine 會刺激 DA receptor; levodopa 是 DA 的先質即 precursor, 會在體內轉變為 DA)。(2), 治療精神分裂症的藥物都是 DA 的受體阻斷劑 (Receptor blocker), 都會阻斷 DA 或同類物的抑制 DA 細胞活動 (圖 3)。(3), 在 DA 細胞的胞體或樹突或軸突末梢都有 DA 的自我接受體 (Autoreceptors), 可以接受 DA 的或同類物的作用而抑制

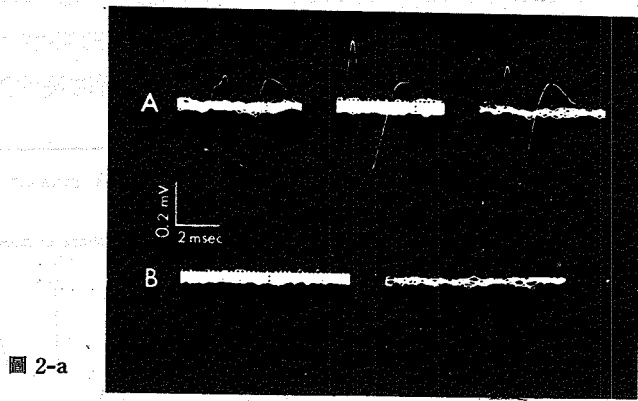


圖 2-a

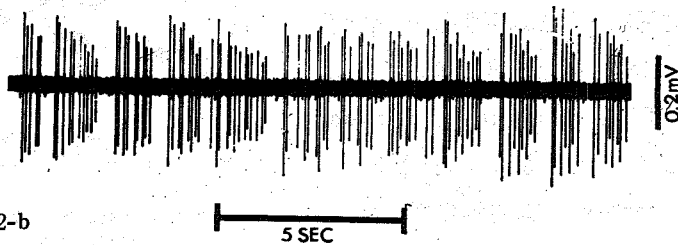


圖 2-b

圖 2 Dopamine 細胞的自發放電的特性。a, 是表示單一放電時常是三相式而且有一長的持續時間約 3 ~ 5 msec。b, 是成簇性放電, 放電幅度由長而短略成圓錐形。

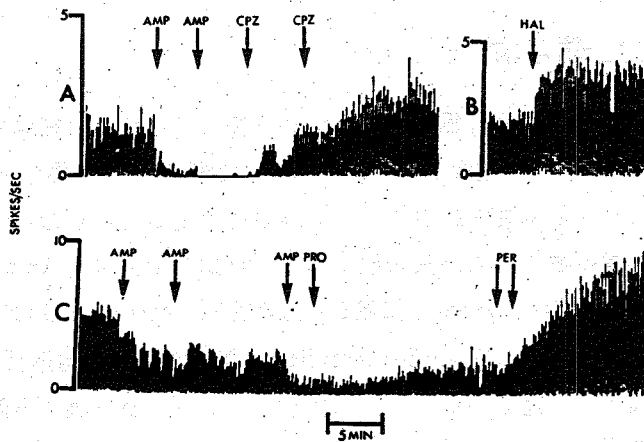


圖 3 DA 的同類物 Amphetamine (AMP) 靜脈注射會抑制 DA 細胞之活動, 如給與對抗劑 (Haloperidol, HAL) 則抑制消失; 但如給與沒有治療精神病的藥物 Promazine (PRO) 則沒有對抗效果。

DA 細胞本身的活動。

三、DA 細胞對所支配部位的神經細胞之影響

DA 細胞的神經纖維投射到尾狀核, N. accumbens, 或大腦皮層等。當這些 DA 細胞興奮的話就

會放出DA，此DA作用在其所支配的突觸後神經細胞上，以抑制此突觸後細胞之活動，其證據如下：(一)，注射DA於尾狀核，則約80%以上的尾狀核細胞的活動受到DA的抑制，其抑制約持續一分鐘。(二)，如在尾狀核或N. accumben，或者大腦皮層記錄用電或用藥物所誘發的誘發電位，然後給與DA則DA會抑制此誘發電位之發生。(三)，DA或同類物會抑制尾狀核細胞的活動；如同時給與DA的對抗劑則DA的抑制會消失。(四)，如先以6-OHDA (6-hydroxy dopamine 是一種神經毒素，會破壞DA細胞)以損傷DA細胞枯竭DA，則Amphetamine的抑制作用消失。(五)，如用電泳法將cAMP (是cyclic adenosine monophosphate) 注入尾狀核，則會抑制尾狀核細胞的活動，DA却可促使cAMP生成，故DA的抑制細胞活動，很可能是藉助於cAMP而促成(圖4)。(六)，DA對N. accumben或Frontal cortex的細胞有抑制作用，這種DA抑制N. accumben或Frontal cortex的細胞的作用却因Trifluoperazine, haloperidol, 及clozapine (DA receptor阻斷劑)的使用而消失。

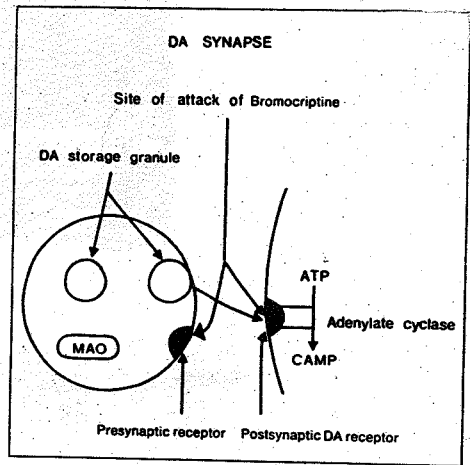


圖4 DA由突觸前纖維放出後會抑制突觸後神經元，可能是先作用在突觸後接受體而後影響Adenylate cyclase的活性，cAMP的形成增加才導致細胞的抑制作用。

四、DA細胞的生理功能

有許多跡象表明，動物或人類的行為或生理功能在許多方面都與DA細胞有密切關係。(一)，印板舉動 (Stereotyped behaviors)，這是一種精神病者或中毒性精神病動物 (Amphetamine中毒所引起) 常看得到的刻板的舉動，如動物會順著一定方向繞著籠子走是為繞籠行為；如動物實際並不想飲水却老是舐水；又如動物常咖啦！咖啦地咬著籠子等。動物如注射大量的Amphetamine則會引發上述的印板舉動。如給與藥物像disulfiram (抑制DA轉變為Noradrenaline)以增加內生性DA，則增強這些印板舉動。(二)，運動活動 (Locomotor activity) 如把動物放入圓形活動測驗籠 (Activity cage)，動物會繞著測驗籠走是為運動活動。正常動物此行為很少，稍為繞一下即停止；如不正常的動物即繞個不停，正像情緒激昂或心情緊張的人會在客廳裏不停地走來走去一樣。如在動物腹腔內注射少量的Amphetamine就會增加運動活動。如注射大量的Amphetamine反而引起印板舉動而抑制運動活動。如把DA或同類物注射到N. accumben裏去，會刺激動物增加運動活動。如事先腹腔注射6-OHDA以破壞動物的DA細胞或者先給以DA對抗劑，即使把DA或同類物注射到N. accumben也不會引起運動活動之增加。(三)，規避作用 (Avoidance) 就是制約學習，如用6-OHDA以破壞DA細胞的話，制約學習能力減弱；如用disulfiram等以枯竭Noradrenaline的話，制約學習能力增強。(四)，掠奪行為 (Aggression)，如給與動物DA或Apomorphine等同類物，掠奪行為會增強。(五)，自我刺激，大白鼠押鍵通電刺激本身腦內DA細胞群如SNC的細胞，會廢寢忘食地終日押鍵自我刺

激而不休息。這種自我刺激的行為，跟自我押鍵注射 DA 或 Amphetamine 或 Apomorphine 一樣，正像注射嗎啡上癮非再注射嗎啡不可似地，押鍵押個不停。不過如在押鍵期間給與 DA 的對抗劑 Pimozide 的話，押鍵自我刺激或自我注射藥物的行為就行停止。故有學者認為注射嗎啡造成快感與自我刺激造成之快感一樣，都是刺激黑質 DA 細胞使其興奮而產生快感的。(v)，進食，在下視丘注射 6-OHDA 則大白鼠不食不飲，Amphetamine 在臨床上是用來減肥的藥物，與 Apomorphine 一樣都有抑制食慾的效果等都表示 DA 細胞很可能與攝食行為有關。(vi)，DA 會抑制泌乳素 (Prolactin) 而刺激卵巢刺激素 (FSH) 及黃體生成素 (LH) 的分泌。因此長期服用抗精神分裂症藥物的話，因阻斷了 DA 的作用，抑制 FSH, LH 之分泌，却刺激 Prolactin 之分泌，因此造成無月經症、不孕症或溢乳症等副作用。(vii)，DA 有促進正常動物生長素的分泌，不過却會抑制巨大症動物生長素之分泌。

五、因多巴明系功能不正常而發生的腦性疾病

(一) 巴金森病 (Parkinsonism)：這是尾狀核內 DA 太少造成的腦性疾病。蓋黑質緻密部 (SNC) 內的 DA 細胞的纖維投射到尾狀核，抑制尾狀核內的膽鹼性神經細胞 (Cholinergic neurons)，此膽鹼性細胞再以 Acetylcholine 來管制尾狀核內 GABA 細胞的活動；而這些 GABA 神經細胞的纖維投射到黑質間接地或直接地管理 DA 細胞的活動 (圖 5)。當黑質 DA 細胞功能不足時，尾狀核內 DA 纖維所釋放出來的 DA 就不足，膽鹼性細胞功能也就亢進，GABA 也因之活動過度，因而造成運動協調之不平衡，此即巴金森病的來由了。

(二) 舞蹈病 (Huntington's Chorea)：病人常有類似舞蹈狀的運動故得其名。這種病是尾狀核內 GABA 細胞功能不好，黑質內 GABA 的量減少，或者是尾狀核內 DA 的功能亢進，抑制了膽鹼性細胞或 GABA 細胞之活動而發生此病。這也是用 levodopa 治療巴金森病時，易出現的副作用之一是因服 levodopa 提高體內 DA 之故。

(三) 精神分裂症 (Schizophrenia)：許多研究跡象顯示此病可能是前腦 DA 的量過剩之故，也就是說中腦邊緣系及中腦大腦皮系的活動太強。其最通屬之證據有二：(1)，Amphetamine 是一種能促使 DA 細胞放出 DA 的藥物，如服用過量，人類或動物所表現的不正常行為宛如精神分裂症的症狀，故稱為中毒性精神病 (Toxic Psychoses)。(2)，現在用來治療精神分裂症的藥物如 chlorpromazine 或 haloperidol 都是 DA receptor 阻

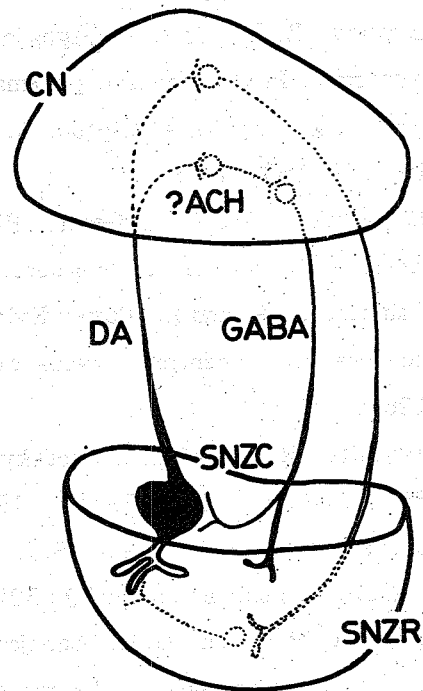


圖 5 黑質 DA 細胞及尾狀核 GABA 細胞之間有迴饋管制之功能，二者之間則介有膽鹼性細胞；渠彼此間如功能不平衡就造成病態。

斷劑，故可以對抗 DA 或同類物的抑制細胞活動的作用。而且它們的對抗 DA 的抑制作用的程度，與這些藥物治療精神分裂症的療效的程度成正比。這些證據都有利於精神分裂症是因前腦 Dopamine 過剩的結果的說法，故有學者提出多巴明學說 (Dopamine hypothesis) 以解釋精神分裂症的病因。

由以上的資料知道 DA 系對動物及人類生理功能之正常或身心之健全扮演著重要角色。但因知識之不足與方法論之有限等，DA 與精神病之關係還沒有突破性進展，尚需同好者繼續努力以揭露其秘。

參考資料

1. Aghajanian, G. K. and B. S. Bunney : Dopamine " autoreceptors " : pharmacological characterization by microiontophoretic single cell recording studies. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 297 : 1-7, 1977.
2. Antelman, S. M. and A. R. Caggiula : Norepinephrine-dopamine interactions and behavior. *Science* 195 : 646-653, 1977.
3. Bunney, B. S., J. R. Walter, R. H. Roth and G. K. Aghajanian : Dopaminergic neurons: effects of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185 : 560-571, 1973.
4. Bunney, B. S. and G. K. Aghajanian : Mesolimbic and mesocortical dopaminergic systems : Physiology and pharmacology. *Psychopharmacology : A generation of progress*, Ed. by M. A. Lipton, A. DiMascio, and E. F. Killam, Raven Press, New York, PP 159-169, 1978.
5. Ciara, G. D. and G. L. Gessa : Pharmacology and neurochemistry of apomorphine. *Advance Pharmacol. Chemother.*, 15 : 87-160, 1978.
6. Dahlström, A. and K. Fuxe : Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.*, suppl., 232 : 1-55, 1964.
7. Esposito, R. U. and C. Kornetsky : Opioids and rewarding brain stimulation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2 : 115-122, 1978.
8. Groves, P. M., C. J. Wilson, S. J. Young, and G. V. Rebec : Self-inhibition by dopaminergic neurons *Science* 190 : 522-529, 1975.
9. Guyenet, P. G. and G. K. Aghajanian : Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rat substantia nigra. *Brain Res.*, 150 : 69-84, 1978.
10. Lieberman, J. M. and L. L. Butcher : Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rat free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus and mesencephalic central gray. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 284 : 167-194, 1974.

11. Moore, K.E. and P.H. Kelly: Biochemical pharmacology of mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurons. *Psychopharmacology: A-generation of progress*. Ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. Raven Press, New York, pp 221-234, 1978.
12. Siggms, G.R.,: Electrophysiological role of dopamine in striatum: Excitatory or inhibitory? *Psychopharmacology: A-generation of progress*. Ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam Raven Press, New York, pp 143:157, 1978.
13. Tsai, C.T., S. Nakamura and K. Iwama: Inhibition of substantia nigra neurons by noxious stimuli in rats. *Chinese J. Physiol.*, 23:25-30, 1979.
14. Tsai, C.T., S. Nakamura and K. Iwama: Inhibition of neuronal activity of the substantia nigra by noxious stimuli and its modification by the caudate nucleus. *Brain Res.*, 195:299-311, 1980.
15. Tsai, C.T.: Effects of morphine on the inhibition of dopamine neurons in substantia nigra pars compacta evoked by noxious stimuli. *Proc. Natl. Sci. Council.* in press, 1982.
16. Ungerstedt, U.,: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367:1-48, 1971.
17. Weibel, S.L. and H.H. Wolf: Opiate modification of intracranial self-stimulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 10:71-78, 1979.