

舞臺

醫學的基礎研究

知無節

前言

談到精神醫學，總讓人難以忘懷

中古世紀的老百姓對待精神病患的種種殘酷方法，和以鐵鍊鍊住被關在緊閉的病房裏，過著牛馬不如生活的那幕景像。使精神疾病的患者蒙受到這種不公平待遇的主要原因，是在於人們相信精神疾病與神鬼邪說。精神醫學的確經歷過一段無知的黑暗時期。考古學家發現石器時代有些頭蓋骨曾被鑽洞，或許說明了古代治療精神疾病的一種方法——遠在希臘名醫希波克拉底（Hippocrates）所提出的「放血療法」，到十八世紀才逐漸被廢止。

病的一種方法

遠在希臘名醫 Hippocrates 時代，他就認為人體裏有血、黑膽質、黃膽質、及痰等四種液體，這些體液之平衡與否說明許多生理現象和行為表現，如果彼此不協調即呈現精神疾患。在那時代並對於多種精神疾病病名和症狀，有所確立。早期的精神醫學可以說是有相當的發展。但是隨後進入的中古時期，受到宗教的影響，而相信精神錯亂乃是魔鬼附身的現象，使得精神疾病病患備受壓迫，中古時期對於精神疾病病因的探索，也因此陷入停滯的狀態。直到十九世紀末二十世紀初期，科學家發現一般性麻痺為梅毒所引起，並且從病人的身上分離出病原菌之後，產生了「器質性病因論」的說法。這個理論的提出刺激了許多精神醫學者，開始以臨床或實驗的方法，去尋找各種精神疾病的病因，精神醫學的蓬勃發展由此開始！

精神醫學的生物學研究，因 1935 年物理治療方法，如電氣痙攣療法的引入而辯明其意義；因 1950 精神藥物（psychotropic drugs）的使用有效而發展起來。這些藥物雖然是無意中被發現，但是在解釋病因方面，却有意外的進展。舉例來說：如果一種藥物能夠改善或導致精神分裂（schizophrenia）病人的症狀，那麼研究這種藥的作用機轉，就可對精神分裂病病理的了解，增加一線希望。由於這個合理的推想，過去二十五年來，精神醫學的生物研究學已經轉移到精神藥理學（psychopharmacology）上。伴隨著這個方向的發展，精神藥物的引進刺激了神經解剖學，神經生理學，腦生化學和藥理學的基礎研究。在這些研究上，技術和儀器的改良，同時反映了基礎科學發展的程度，比如說氣體色層分析法（chromatography）及質譜儀（mass spectrometry）為分析體液的組成，提供了極有力的幫助，又由於放射性免疫測量法（radio immuno assay）的發明，使人們能研究腦部的複雜功能。然而，期望精神醫學的進一步發展，仍有待於技術和儀器日益的敏感化和專一化。

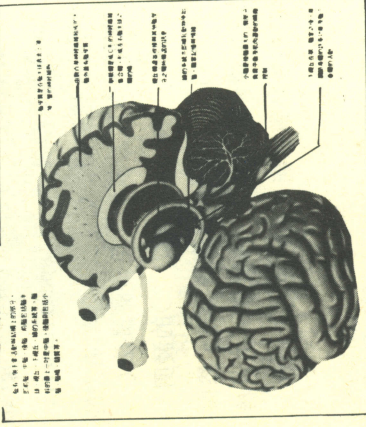
鑑於二十五年來，精神醫學的生物學研究，遂漸成爲一項重要、龐大而且複雜的整體，精神醫學的研究者必須了解這個領域的發展，臨床的醫師也要和這些知識齊頭並進！而對於還在就讀的醫學生，則提供了一個未來的方向，因爲這個領域還有許多未知的園地有待後進學者的努力和開拓爲精神疾病的病因找答案。以下是幾個重要的研究：

一、從人類行爲的神經生理談起：

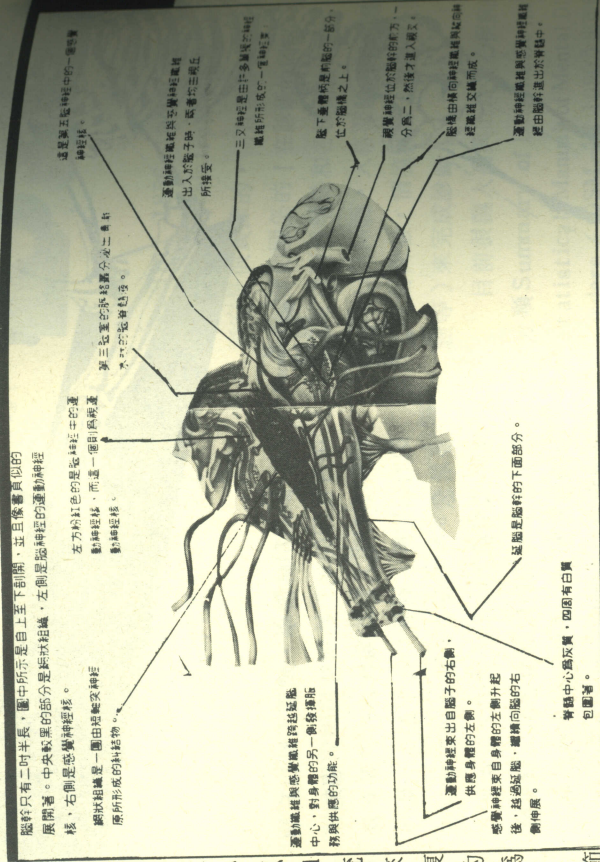
人類的腦存在於頭顱骨中，組成人體的主要中樞神經系統，包括了大腦、小腦、中腦、橋腦和延髓。在心理分析法盛行的時候，精神疾病都以行爲的社會心理模式（psychosocial model）來探討，而忽略了神經系統構造上有損壞的說法！直到近幾年來，才又對後者重新產生興趣。日漸複雜和精密的研究，使得研究員深入的探討腦的功能，並且與觀察到的行爲表現相互聯結。

1937年，Papez發現一套調節情感表現的神經迴路（circuit）包括前視核（Anterior thalamic nuclei），扣帶回（cingulate gyrus），海馬回（hippocampus）之間的聯繫。Maclean和Heath證實這個說法，並把它定爲邊緣系統（limbic system）。Moruzzi和Magoun (1949)發現網狀興奮系統（Reticular activating system）與睡眠的調節有關，而下視丘與網狀興奮系統和邊緣系統的執行功能都有互相緊密的關連，這些都被深入的加以研究了。

認識大腦



腦幹解剖圖



網狀興奮系統

是由於刺激此部分的腦組織時，腦波的變化與動物從睡夢中醒覺時的變化一致，而假設這部份的構造與睡覺和未接受刺激時的改變意識有關並把這組組織稱爲網狀興奮系統。事實上，網狀結構是由很多錯綜複雜的神經網所構成包含腦幹被蓋的絕大部份。廣泛的網狀系統（Reticular formation）存在於整個中樞神經系統內部。由許多網狀核（Reticular Nuclei）與許多分散的上行網狀傳導路及下行網狀傳導路所編組成。整個網狀系統的腦幹部分是由(1)與人體警覺的相對情況（睡一種情況）有關的上行網狀傳導路，及(2)與體表及內臟的運動興奮性：如深部觸覺、痛覺、溫覺、肌肉與筋帶的感覺等有關的下行網狀傳導路等編織而成。此外還包括少數從大腦皮質來的感覺路徑。實驗結果顯示刺激網狀興奮系統會產生興奮和抑制兩種效用，這些

結果會影響肌肉緊張度、呼吸速率以及循環系統。但是最引起人感到好奇的發現是有關行爲的試驗，除了調節睡眠與醒的機轉外，網狀興奮系統和專注（attention）記憶（memory）及習慣（habituation）有關。我們可以想想爲什麼一個在熟睡中的母親，能夠因爲她小孩的哭聲而驚醒，但是不會因爲其他更吵鬧的聲音而醒來？爲什麼每個人能夠在吵雜的群眾中聽到自己的名字被叫？這些都是由於網狀興奮系統失去功能。有假說以爲網狀興奮系統失去功能是病態行爲的原因，例如兒童過動症（Hyper Kinetic syndrome）。Frederiks (1969)注意到注射了安非他命後產生的過動症狀態，是與網狀系統的功能失常的表現有關。Narco lepsy也被認爲可以因爲此原因而導致。精神分裂一般則被以爲是網狀興奮系統之中失去協調作用所致。

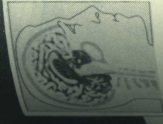
夏 下視丘 夏

有很多能導致行為改變的下視丘
激素本身，是藉著一些單胺類一、

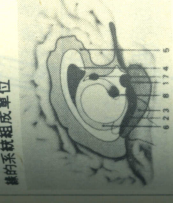
激素本身，是藉著一些單胺類——dopamine, Serotonin及Norepinephrine來當作中間傳遞物質，直接或間接的影響害怕生氣、飢餓、口渴、愉悅和性慾的改變。下視丘和其他腦部構造的複雜聯結顯示了在情感的表達上，下視丘占了重要的地位，部分傳入路徑聯結下視立和邊緣系統，亦有來自頂葉的傳入神經纖維，此外還有來自乳頭狀體的乳頭下視丘傳導路（Mammillothalamic tract）聯結前視核，而形成下視丘一扣帶回路（hypothalamic cingulate gyrus），還有其他重要路徑來自於旁室核（periventricular Nu.），這些路徑聯結了背內側核與中腦網狀結構。下視丘經視神經上部垂體能將傳導路上視核及旁視核（paraventricular nucleus）分泌的機利尿激素和催產素達到垂體後葉貯藏，亦能經過垂體門脈血管（hypophyseal portal blood vessel）或下視丘下部垂體門脈血管（hypophyseal portal blood）而影響垂體前葉的分泌。此外，對於下視立的功

能，有以下幾個發現，移去大腦皮質或是腹內側核有受傷時，貓會表現出

limbic system)



的系統成對地位於腦的底部，與記憶及情緒有關。重中有斜線區域，是表示緣的系統連至腦的其餘部分。

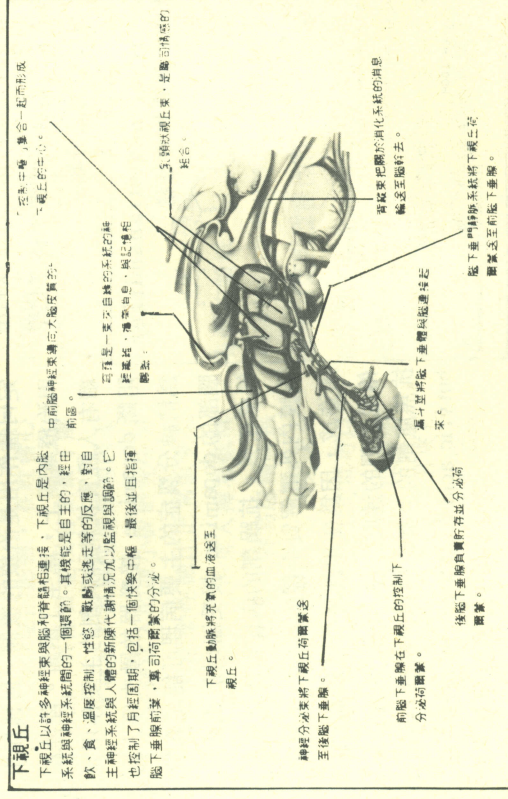


機件系統組成單位

的系統是一個綜合的結構，位於細胞膜中的胞丘區，與記憶及情緒有關。扁桃體（1）與攻擊有關。海馬體（2）位於迴圈（3）的上面，與記憶有關。透明變態（4）構造與攻擊的反應相對。布氏腺區（5）、嗅覺（6）、前庭（7）觸覺與聽覺出入於腦的系統中的（8）、前庭（8）也是一樣，與記憶息息相關。以上結構構成了整個的系統。

夏夏 邊緣系統

與動物行為構造皆存於邊緣系統內。這一系統對調節有機體自我維護 (preservation of the organism) 的各種活動、如攝影、戰鬥、與逃亡和調節有機體保育的動作、如求偶、生殖及照顧後代等活動有關。邊緣系統訊息的傳出主要是經由視丘下體與脊髓。另一途徑是經由腦下垂體構造上包括杏仁核 (Amygdaloid) 海馬體 (Hippocampal formation) 如帶回 (Cingulate gyrus) 及中隔區。 (Septal region) 臨床上發現反社會性人格異常 (Anti-social personality) 和暴躁型人格異常 (explosive personality) 病人在頭葉的邊緣系統部分出現不正常的腦波。此外還有人提出精神分裂是由於中隔神經核 (Septal Nuclei) 破壞性抗體病者所致。



二、精神藥理學的研究

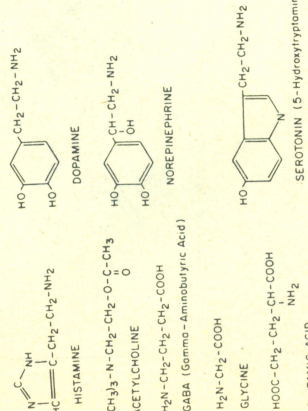
神經傳導物 25 年來由於精神藥物、神經生理生化、神經解剖、神經生理學以及臨床精神醫學的共同努力研究發現，精神藥物是作用在中樞神經傳導物之上。神經傳導物質和精神藥物平均發展，到最近幾年，才有仔細的闡述。神經纖維的末端必須藉著神經傳導物把訊息傳到連接的神經細胞或動作器上。目前已確定的神經

傳導物有八種，還有一些，最勝類也被認為具有此項功能。其中最被深入研究的勝類傳導物是鴉片似的勝類叫做 *enkephalins*。利用具有放射線活性的同位素與腦膜的吸附發現了鴉片在腦部的特殊作用部位，因此有“*opiate receptor*”的說法出現。由於鴉片接受器的特殊性質說明它並不祇是一個進化後的遺痕，而是一個可能用來與體內自然產生的物質相作用的受體。經過 Hughes et al(1975) 和 Simantov and Snyder(1976) 的證實，的實驗在腦組織的萃取物中找到 *enkephalin* 這是兩種勝類的混合物在體內能產生和鴉片一樣的藥理作用。

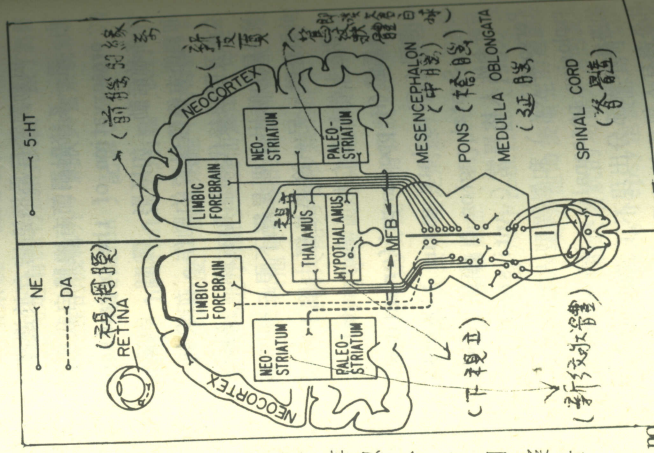
胺的路徑 amine tract

神經傳遞物之中胺類的一個主要的進展
步是在於利用組織化學的技術能測知
三種神經原的通路
進一步可以找出導致
化學通路之後，
精神病變的神經原何在，並可以利用
這個知識，把精神症狀根據神經化學
或神經解剖學加以分類。

8 kinds of neurotransmitter
八種神經傳導物的結構



butyric acid (GABA) 接受器的功



▲ Amine tract

▲ Synaptic type and Neurotransmitter

精神藥物的研究 Amphetamine
成癮病人經常表現出急性妄想精神病
的症狀，這在臨床上很難傳與急性妄
想性精神分裂 (Acute paranoid
psychosis) 區分，所以研究 Amphe
tamine 如何導致這種病症的機轉，
可以了解到精神分裂的病理作用。抗
鬱劑在臨床的作用上是由於有助於

norepinephrine 及 serotonin 在突觸部位的釋放，推測憂鬱症的主要病理可能是 norepinephrine 或 serotonin 在腦細胞連接處的缺乏。抗精神病劑（neuroleptics）在人體能對許多的代謝系統產生廣泛的作用，所以在決定何種作用是治療的機制，何種作用與治療無關上，產生了困難。陸陸續續有人證實抗精神病劑的主要作用是阻斷 dopamine 接受器故歐文等人認為精神分裂症的主要病理可能是在於腦部的 dopamine 接受器增加或過份敏感所致。抗躁劑的病理可能是腦細胞膜內外電解質平衡的功能發生障礙所造成，因為使用鉍鹽平衡腦細胞膜傳遞鈉鉀的速度之後，症狀就減輕。

抗焦慮劑的主要作用在於增強 γ -aminobutyric acid (GABA) 接受器的功

二、遺傳學的研究

很多的統計資料顯示，精神疾病遺傳因素占相重要的地位，部分的學者著手於遺傳學的研究，研究的基本主題是認為每一種遺傳體，就他本身而言，與其他個體不相同的，並且這些不同之處是生物學的法則從一代傳到下一代，這世紀初的精神醫學遺傳方面研究的焦點，是在於找尋精神疾病的遺傳模式，是遵行隱性或顯性的定律，韋氏舞蹈症（Huntingtons Chorea）已經被證實為單顯性的遺傳，當親中有一個得這病的時候，兄弟姊妹中有百分之五十的機會得到此病，現在承認有很多基因影響人類行爲，模式是遵循著多基因遺傳，多種基因所控制，因此精神醫學在遺傳學上的焦點就應該從傳遞的模式上，轉移到了解基因如何表現出遺傳特徵的機制上。我們所必須要知道的是，正常的基因型（genotype）如何受環境因素的支配而有不正常的表現（phenotype）。

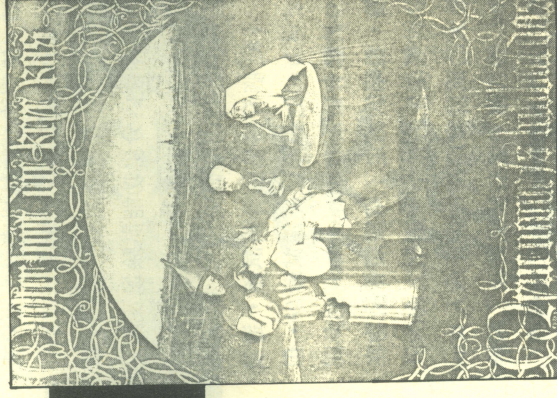
現在已經知道基因訊息的 transcription 和 translation，祇是基因的一小部分，更大的部分是 transcription 和 translation 的調節，發育的過程中，每個階段會有不同的基因被活化 and 表現出生命的機能以應有機體當時的需要，比如在胎兒時期，有負責合成胎兒血紅素的基因和製造臍帶、胎盤的基因，而在青年和老年時都有特別的基因，以負起這些改變，所以一個細胞、在某一特定時期，祇有少部分的 genome 被活化，這些被活化的基因型可為適合有機體當時代謝的需要而改變。目前知道高等生物的基因調節的機制仍然還得很少，近代由於分子遺傳學的研究，人們知道某一基因特質的表現的環境因子，或生理介質，就可減少遺傳疾病的發生。

四、生化學的研究

① 周邊體液分析的重要趨勢
有一個待開發並且能提供重要知識的領域就是酶的研究，運輸系統，血球細胞表面接受器以及皮膚纖維芽細胞的培養。當然，細胞內的生化反應比起血漿和尿中代謝物的濃度，是應比起血漿和尿中代謝物的濃度，是遺傳狀態（genetic atatus）的更好指標。同時體內生化反應的變異不可以判定是穩定的遺傳特性或容易受環境壓力而影響的特性。在這個領域中特別引人注意的事是合成和代謝胺類傳遞物的某些酶類和運送機轉，在中樞神經細胞與血球細胞是相同的。目前最主要的興趣！是在血小板上 MAO 的活動上。MAO（monoamine oxidase）在神經系統扮演分解 monoamine transmitter 的角色中樞神經 MAO 活動的缺少會影響到神經傳導物的平衡，並且可能是造成毒性胺如 phenylethy lamine 或 tryptamine 及它甲基類衍生物在中樞的堆積。深入調查正常人和精神病人的血小板 MAO 活動性後，顯示 MAO 活動性受到遺傳因素的影響，並且也受到內在營養狀況和內分泌的影響，在社會心理因素方面，其性質並沒有全被了解，但是可能有些許家族性遺傳的因素存在，在精神病人的血小板研究中發現平均 MAO 活動性總比正常值要低。現在並有證據顯示正常人擁有低 MAO 活動性者比其他入容易患精神疾病（psychiatric illness）如果未來的研究能證實以酶的活動性高低可以代表高度罹病率，那麼在病人沒有明顯的精神症狀出現前就能確定出來，這個方向的探討將能促進很大的進展

另外一個引起爭議的研究是在血和尿中找出含不正常濃度的物質，此種物質能造成精神疾病。由於一方面缺少極度敏銳和專一的技術，另一方面未能適當控制營養和環境的因素，這個方面的研究過去一直是冗長而令人失望的領域。但是目前科學家們發現一種物質叫 DMT，可以在人體內的組織，特別是肺和肝中形成，正常入尿中的 DMT 排出量很少，但是在精神病人的尿液中則增加的相當多，目前仍然不知這個發現對於精神分裂病的病因有何相關，但是已經知道 OMT 在人體能產生幻覺症狀，並且可以在體內合成。

最後一項體液的分析是和免疫學有關的領域。最近的觀察（Tyrrell et al 1979）支持某些型式精神分裂的病因是由濾過性毒引起，就像是重症肌無力的病因是由於血液中所含的抗體破壞了（acetyl choline receptor）乙酰膽鹼接受器一樣，自我免疫的機轉破壞了中樞神經系統中的神經傳遞。



Cutting for stone in head.

②腦生化學的探索

由於在探索精神疾病的器質性病變時，研究周圍體液的生化變化受到限制，使得許多的科學家尋求更直接研究腦功能的途徑，這些包括了腦脊髓液的分析 and 死後腦組織的解剖，單胺類的神經內分泌功能試驗以及精 positron-emission Tomography 做為人類腦部代謝的研究。

(a) 腦脊髓液的分析試驗，近幾年來這方面的研究已經逐漸減少，但是由於腦脊髓液和 probenecid 的共同試驗，粗略的測定了單胺類傳遞物在中樞神經產生的速率。這個方向的研究最大的成就數精神分裂症病人 dopamine 的代謝。這些發現排除了精神分裂是由於 dopamine 的加速轉換 (turnover) 的說法，並且由 CNS 中單胺類的代謝研究知道抗精神病劑在阻斷接受器和臨床作用之間的生化反應。

生化學家近來逐漸的將注意力轉到長期性心理疾病病人死後的腦組織上，但是對於死後腦部化學的穩定性，却不得不去重視。除了特殊情形之外，在死亡時間和死後解剖之間相隔 12 小時段時間之內，腦組成已經不可避免的生自我溶解變化，由於每個屍體不同的變異、死後屍體變化的速率必須在全身性的檢查試驗之後，才能做結論。在解剖分離出腦組織之後，通常是把它貯存在 -30°C ，密封的容器“brain bank”中，這樣可防止進一步的溶解變化。近來有很多臨床的研究，都集中在證實精神分裂病人 dopamine 假說上有兩個研究顯示精神分裂病人死後腦組織，在邊緣區和紋狀體 (Striatum) 的 dopamine 濃度經常有比控制組增高的趨勢，還有一些觀察說明紋狀體中的 dopamine 接受器其敏感性在精神分裂的病人有增高的趨勢。



(b) 神經內分泌學由於射性免疫測定的發明而蓬勃起來。腦下垂體前葉分泌激素是由於位於下視丘和下視丘分泌體中的 mono-aminergic synapse 來調節。激素釋放因子入垂體門脈血管中這些激素釋放因子再刺激垂體分泌，這些調節的單胺類包括 Norepinephrin dopamine 和 serotonin。

打入這些藥品，使和這些傳遞物的接受器結合，激素分泌的速率會產生改變。所以神經的內分泌試驗不但可以用來研究精神藥物的作用機制，亦可採用一種藥物。試試它在下視丘或垂體中的接受器，checkley 1979 用 methylamphetamine 測定憂鬱症病人 α -noradrenergic receptor 的狀況後，支持內因性憂鬱症 (endogenous depressin) 病人的 α -noradrenergic receptor 有功能上的缺損，另外一個利用 Apomorphine 刺激精神分裂病人的試驗 Apomorphine 能刺激生長激素的分泌和抑制泌乳激素的釋放。在對正常人與精神分裂病人的試驗中，發現其些急性精神病病人的下視丘中 dopamine receptor 有過度敏感的現象而大部分慢性精神分裂症病人却顯示這部分腦部組織的 dopamine 接受器有較不敏感的現象。

利用不同的受質和藥物的分泌，在 Positron emission tomography 可以看到不同部位活體的腦組織，這個步驟的主要原理是當陽電子 (positron) 被物質吸收時，利用電腦斷層掃描出腦的影像理論上，化合物利用和分布都可以被測定，祇要這化合物被標下上能釋放陽電子並能穿過腦血管障礙的同位素，這些方法還有很多的地方必須改進，以便能提供腦部代謝過程的詳細影像。

五、結語

精神醫學的生物觀祇是一種探索，而不是一整體的知識，一種對精神疾病的特別看法而不是整套治療的計劃，它承認了生物學在研究和治療心理有疾病病人的重要性，而不在于顯示這是唯一而且最主要的探索公式。亦有些學者從心理學或社會文化的觀點來探討精神醫學。要強調的是「任何疾病都有一相應的病因」，精神疾病應該被視為腦功能病變所造成，與其他身體器官的毛病一樣，以科學實驗之法來研究它，建立精神醫學也是醫學的一支的觀念，長久以來；對於精神疾病錯誤的看法應該洗去，使精神疾病病人能被社會所接納，並透過社區心理衛生機構，大家共同努力，使得精神病患獲得更好的待遇與照顧。