

出國報告(開會)

## 2016 年度多巴胺國際會議 心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃三原、三總精神醫學部主治醫師

派赴國家：奧地利維也納

出國時間：105 年 9 月 3 日至 9 月 9 日

報告日期：105 年 9 月 21 日

## 摘要

105 年 9 月 4 日至 8 日本人參加在維也納舉辦的 2016 多巴胺會議。本人本次參加此國際會議，報告內容主題為「不同類型物質成癮患者腦部之多巴胺轉換器與認知功能相關性之分析」。

多巴胺轉運體在物質成癮及憂鬱症患者中扮演一個重要角色，且在物質使用成癮過程中，在台灣男性產生物質依賴相關行為疾患約為女性的 10 倍。因此，本研究主要探討對腦部多巴胺轉運體可利用性、認知功能及憂鬱症狀在不同類別物質成癮患者之關聯性。亦分享本院精神生物醫學在此領域的初步成果與世界各位學者做分享、交換彼此實驗研究心得。

目次

摘要

本文

目的 -----1

過程 -----1

心得與建議 -----4

附錄

附件一 -----5

附件二 -----6

附件三 -----7

附件四 -----8

## 本文

### 目的:

多巴胺(Dopamine)國際會議是近 30 年來結合基礎科學與臨床醫學發展的科學性會議，本次會議主要目的為學習多巴胺神經傳遞物質對各種精神/神經疾病(如思覺失調症、躁鬱症、憂鬱症、強迫症及巴金森氏症等)及對成癮性疾患的作用。另外，亦分享國防精神生物醫學在此領域的初步成果與世界各位學者做分享。

### 過程：

本人本次參加此國際會議，報告主題內容為「不同類型物質成癮患者腦部之多巴胺轉換器與認知功能相關性之分析」。多巴胺轉運體與多巴胺神經傳遞物質之間的不平衡，一直被認為與物質使用疾患及嚴重型憂鬱症之病因有相當大的關聯性。但在物質使用成癮過程中，在台灣男性產生物質依賴相關行為疾患約為女性的10倍。故本次會議中分享之主題以男性物質成癮患者及女性物質成癮患者合併憂鬱症狀為主軸，以避免男女性別差異對本研究的影響。另外，我們在臨床上常看見物質成癮個案與憂鬱症個案其認知功能的缺損，但世界上很少有研究團隊針對物質成癮合併嚴重型憂鬱症與單純性物質成癮做研究的區隔。因此，本年度所作之研究探討男性物質成癮個案腦部之多巴胺轉運體含量、認知功能及其憂鬱症狀作關聯性分析；並運用<sup>99m</sup>Tc-TRODAT單光子腦部電腦斷層影像檢查技術進行腦部影像分析。

我們報告研究個案納入 49 位物質成癮個案(包含 28 位純物質成癮患者、21 位物質成癮合併憂鬱症之患者)，及 24 位年齡、性別與物質成癮組相配對的健康受試者。本研究方法包含使用威斯康辛測驗(WCST)、漢氏 17 項憂鬱症量表(HAMD)及標誌追蹤(TMT)認知功能分析工具。在這個研究當中我們發現物質成癮個案(包含純物質成癮與物質成癮合併憂鬱症狀個案)在腦部的三個腦區：伏隔核(striatum)、尾殼(Caudate)、殼核(Putamen)皆較正常組低。但若細分多巴胺轉運體

可用性在各種不同物質成癮亞型做比較，發現純物質成癮個案的含量最低，其次是物質成癮合併憂鬱症，最後為健康受試者組。另外，在認知功能分析方面，物質成癮個案在執行威斯康辛測驗(WCST)認知功能分析的表現皆較差，包括整體錯誤率、存留錯誤率、完成循環次數方面的表現皆明顯較差。雖然我們認為此認知功能表現較差應該與多巴胺轉運體可利用性有所關聯；但在本研究中，無論是純物質成癮組或是物質成癮合併憂鬱症組皆沒有發現其認知功能表現的好壞與多巴胺轉運體含量的多寡有正向或負向的關聯性。

我們和世界與會的學者交流，在這初步的研究發現中，多巴胺轉運體在腦中的可運用性雖然可能在物質成癮、物質成癮合併憂鬱症及憂鬱症中扮演一個重要的致病因子，但在不同組別之間有不一致的下降程度。另外在研究中也發現，腦中多巴胺轉運體的可利用性與物質成癮合併憂鬱症之憂鬱嚴重程度有著關聯性存在。

多巴胺在成癮行為及認知功能所扮演的角色雖然已經非常清楚，但不同角色之間如何由動物的成癮行為模式轉移到臨床醫學上面，仍是一個非常困難的工作。因此本人在第一天(9月5日)聆聽了英國劍橋大學羅賓斯教授(Trevor Robbins)的演講；羅賓斯教授的演講內容主要探討多巴胺對認知及行為的多重角色模式，希望藉由動物的行為模式轉移到臨床醫學做觀點的分析。在成癮的形成過程中，主要分為三個循環階段：鉅量及中毒階段、戒斷及負向情緒戒斷、預期心理。首先一個人開始使用一個藥物/物質，雖然在低劑量下使用物質(如酒精、海洛英、安非他命等)可立即產生短暫性的愉悅、舒服、解除焦慮等效果；但若是此人在大量地使用物質狀況下，則會造成過度濫用、依賴進而導致中毒。雖然這些物質可以促使多巴胺在腦部的增加，進而達到上述的效果例如愉悅、舒服、解除焦慮等相關酬賞作用的產生；但在使用物質一段時間之後，人們會自動產生耐受性，若不再使用該物質則產生相關的戒斷症狀如焦慮、失眠、坐立不安等，促使人們會再度強迫的使用這個物質，這個戒斷現象就是所謂的戒斷/負向情緒階段。隨者再度使用這些物質，進而達到愉悅及酬賞的效果，就會使人們在潛意識中或心

理會有預期而使用該物質，而進入預期心理階段。

至於動物或人們為什麼會對物質產生上癮的現象，最主要是不管任何的動物或人們天生都有其自然的獎賞效應(reward effect)，而此效應就是所謂的多巴胺神經迴路。此迴路最主要從腦部的腹側背蓋區(VTA)到伏隔核(striatum)再投射到前額葉皮質區，進而影響一個人的認知判斷與成癮行為。而海洛因、酒精、香菸或其他藥物物質之所以會讓人上癮，就是透過其不同的神經藥理作用，進而造成這些區域的多巴胺大量上升產生獎賞效應，讓人們或動物感到愉悅與快感，使得人們愈來愈想用、進而產生精神上對其物質的依賴；而海洛英更導致物質依賴患者精神與身體上的雙重依賴，導致一個人欲罷不能而上癮。

另外，我們亦在美國NIH及NIDA主席Nora Volkow的演講中，進一步探討多巴胺在成癮行為扮演的角色：是失控還是在控制之中。多巴胺在腦部裡面有四條主要的傳遞路徑：中腦皮層路徑(mesocortical system)、中腦邊緣路徑(mesolimbic system)、黑質紋狀體路徑(nigrostriatal system)及結節漏斗路徑(tuberoinfundibular system)。在非成癮的大腦中其前額葉對腹側背蓋區(VTA)和阿控伯核(nucleus accumbens)有較強的控制力，相對的杏仁核(amygdala)和海馬迴(Hippocampus)對腹側背蓋區(VTA)和阿控伯核(nucleus accumbens)則不會很強，使得非成癮的個案有較強對物質成癮的控制能力。而在成癮個案的大腦中，其前額區的認知控制能力較為薄弱，對腹側背蓋區(VTA)和阿控伯核(nucleus accumbens)的控制能力較小，使得多巴胺產生較多，進而增加渴求、食慾、自主反應而造成物質成癮。

## 心得及建議：

多巴胺在成癮行為過程中扮演一個重要的角色，但在臨床醫學上仍面臨許多困難需要去解決。雖然此次只是一個多巴胺會議，但維也納政府全力支持，會議大廳就在維也納市中心。任一個學術的發展，都需要政府的大量支持。本人另外亦結識了許多來自世界各地的學者交換彼此實驗研究心得。所以本人建議參加一些中小型與自己研究相似或興趣相似之會議，必能促進自己在學術上的成長，並能與世界同好一起交換心得，達到學術交流之目的。

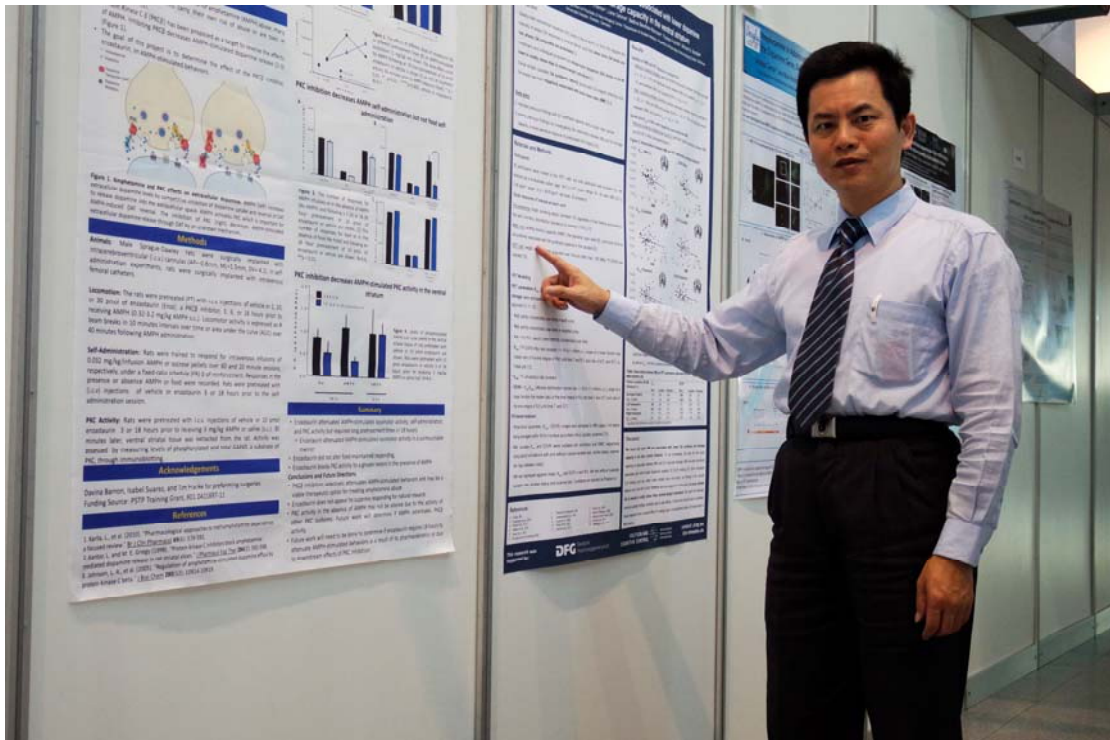
## 附錄

附件一：與華人研究學者美國南卡大學(University of South Carolina)朱教授及紐約州立大學(State University of New York)李教授一同合影





附件二：本人研究報告之壁報





## Dopamine transporter availability and cognitive function in different subgroups of alcohol dependence

San-Yuan Huang<sup>1,3\*</sup>; Chih-Yun Huang<sup>1</sup>; Che-Hung Yen<sup>1,2</sup>; Mei-Chen Shih<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan  
<sup>2</sup>Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan  
<sup>3</sup>Graduate Institute of Medical Sciences, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan



### Background

- ◆ The dopamine transporter (DAT) plays a crucial role in the pathogenesis of alcohol dependence (AD) and major depression (MD). However, imaging studies on brain DAT availability in males with AD comorbid with MD (AD/MD) are limited.
- ◆ The study aimed to examine the relationship between brain DAT availability, cognitive function, and depressive symptoms in different subgroups of males with AD.

### Materials and Methods

#### Participants

- ◆ 49 patients with AD (28 pure AD and 21 AD/MD) and 24 age-gender matched healthy controls were recruited from a medical center.
- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Inclusion criteria:</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 20-65 years old male</li> <li>2. AD and MD met DSM-IV-TR criteria</li> <li>3. Normal controls had no prior and current psychiatric history and no psychiatric family history</li> </ol> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Exclusion criteria:</li> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comorbid axis I or II mental disorders</li> <li>2. Pregnant or prepare pregnancy</li> <li>3. Unstable medical condition that could affect cerebral function</li> <li>4. Any other neurological diseases</li> </ol> </ul> |
|---|--|

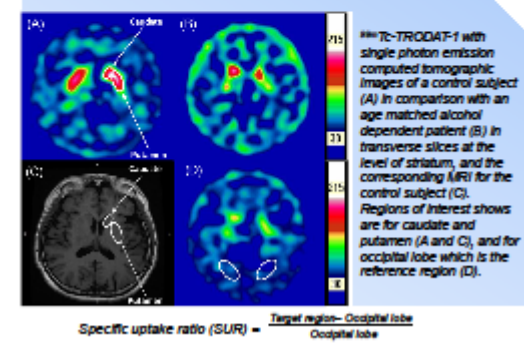
#### Measurement

- Psychiatric screening and diagnosis of AD and MD
- ◆ Chinese version of the Schedule of Affective Disorder and Schizophrenia-Lifetime
  - ◆ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Text revision Severity of depression:
  - ◆ 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>)

#### Protocol

- The patient group consisted of 49 AD subjects recruited during intoxication or withdrawal who had consumed alcohol during the previous 72 hours. Subjects with alcohol dependence were classified into two subgroups including pure AD, which was diagnosed in 28 individuals, and AD/MD, which was diagnosed in 21 individuals.
- The control group consisted of 24 psychiatrically healthy male volunteers.
- This study enrolled only male participants in order to avoid the potential confounding effects of sex on striatal DAT availability, because males present with more alcohol-associated problems than females.
- All subjects consumed a low-protein diet for 24 h before the <sup>123</sup>I-TRODAT-1 injection and SPECT measurement.
- A computer-aided WCST was administered by an experienced psychologist on the same day as the SPECT scan.
- The following parameters were analyzed: (1) total corrects; (2) total errors; (3) perseverative errors; (4) non-perseverative errors; (5) categories completed; and (6) failure to maintain set.

#### Image reconstruction



### Results

|   | Pure AD (N=28)  | AD/MD (N=21)   | Controls (N=24) | P      |
|---|-----------------|----------------|-----------------|--------|
|   | Mean ± SD       | Mean ± SD      | Mean ± SD       |        |
| Age (years) <sup>a</sup>                  | 43.29 ± 10.32   | 38.87 ± 8.97   | 38.21 ± 8.97    | 0.322  |
| Education (years) <sup>a</sup>            | 13.86 ± 2.24    | 13.42 ± 2.24   | 14.80 ± 2.02    | <0.001 |
| Smoker: non-smoker <sup>a</sup>           | 26/2            | 20/1           | 2/22            | <0.001 |
| Smoking/quit (year) <sup>a</sup>          | 23.79 ± 18.29   | 18.81 ± 13.78  | 0.82 ± 2.85     | <0.001 |
| Duration of AD (years) <sup>b</sup>       | 11.42 ± 7.96    | 15.71 ± 4.77   |                 | 0.042  |
| Age onset of AD <sup>b</sup>              | 31.87 ± 8.78    | 23.86 ± 4.88   |                 | 0.003  |
| Average daily alcohol intake <sup>b</sup> | 146.87 ± 123.03 | 128.87 ± 82.81 |                 | 0.484  |
| HDRS <sup>c</sup>                         | 6.84 ± 2.42     | 18.28 ± 5.18   |                 | <0.001 |
| <b>Wisconsin Card Sorting Test</b>        |                 |                |                 |        |
| Total corrects                            | 46.87 ± 17.71   | 70.29 ± 19.22  | 48.29 ± 8.38    | 0.079  |
| Total errors                              | 46.29 ± 27.89   | 42.81 ± 22.27  | 23.89 ± 18.28   | 0.001  |
| Perseverative errors                      | 23.42 ± 18.29   | 23.59 ± 20.87  | 12.21 ± 10.39   | 0.029  |
| Non-perseverative errors                  | 26.87 ± 21.86   | 22.71 ± 18.22  | 11.28 ± 9.85    | 0.002  |
| Categories complete                       | 3.24 ± 2.28     | 4.88 ± 2.83    | 6.28 ± 1.41     | 0.002  |
| Failure to maintain set                   | 1.21 ± 1.21     | 2.44 ± 4.88    | 0.79 ± 1.29     | 0.729  |

AD: Alcohol Dependence; MD: Major Depression; SUR: Striatal Specific Uptake Ratio; HDRS: 17-Item Hamilton Depression Rating Scale. \*Two-tailed Wilcoxon test; <sup>a</sup>Mann-Whitney U-test; <sup>b</sup>Two-tailed t-test; <sup>c</sup>Two-tailed t-test. <sup>a</sup>Pure AD vs. healthy controls; <sup>b</sup>Pure AD vs. AD/MD vs. healthy controls; <sup>c</sup>Pure AD vs. AD/MD vs. healthy controls.

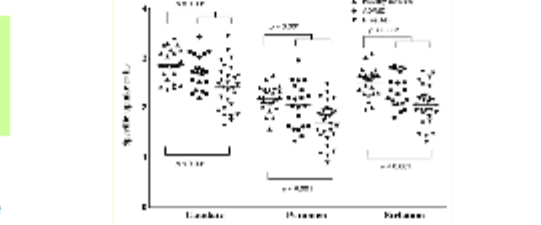


Fig. 1. The scatter plot of specific uptake ratio (SUR) of DAT in caudate, putamen and striatum calculated from <sup>123</sup>I-TRODAT-1 SPECT in healthy control individuals (n=24), alcohol dependence comorbid major depression (n=21) and pure alcohol dependent subjects (n=28). (Conservative p value would be 0.0572-0.0042). Horizontal bars indicate mean value of SUR.

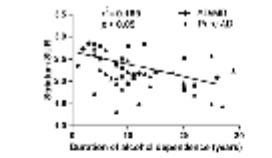


Fig. 2. Graph showing correlation of striatal specific uptake ratio of <sup>123</sup>I-TRODAT-1 with duration of alcohol dependence (years). Significant association between duration and striatum SUR existed in alcohol-dependent individuals.

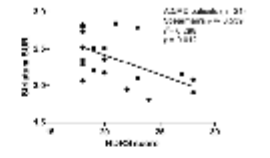


Fig. 3. Graph showing correlation of striatal specific uptake ratio of <sup>123</sup>I-TRODAT-1 with Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) in AD/MD group. Significant association between HDRS scores and striatum SUR existed in AD/MD individuals.

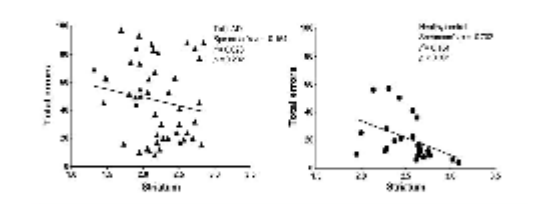


Fig. 4. Graph showing correlation of striatal specific uptake ratio of <sup>123</sup>I-TRODAT-1 with total errors. Significant correlation between these parameters existed in healthy controls, but not in AD group.

### Conclusion

The results of this study suggest that DAT availability is associated with neurocognitive function, and incongruent reduction of DAT may play a pathophysiological role in different subgroups of AD. In addition, decreased DAT availability may be associated with the severity of depressive symptoms in patients with AD/MD.

附件四：與維也納市中心合影

