

行政院國家科學委員會
獎勵人文與社會科學領域博士候選人撰寫博士論文
成果報告

前額葉皮質處在壓力引發學習現象中的角色—以多巴胺及
相關二級訊息因子為研究對象

核定編號：NSC 95-2420-H-004-060-DR
獎勵期間：95年08月01日至96年07月31日
執行單位：國立政治大學心理學研究所
指導教授：廖瑞銘

博士生：沈映伶

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 99年01月27日



國立政治大學博士學位證書

政博字第 九一七五二五〇二 號

學生 沈映伶 生於中華民國 陸拾參(西元1974)年拾貳月拾捌日

在本校 理學院 心理學系

修業期滿成績及格准予畢業依學位授予法之規定

授予 理學博士 學位

院長 陳良弼
校長 吳思華



中華民國 九十九年 一月

國立政治大學心理學研究所博士論文

指導教授：廖瑞銘博士

多巴胺的神經行為功能

-探討內側前額葉皮質處多巴胺在壓力下的角色

The neurobehavioral functions of dopamine

-focusing on the role of medial prefrontal cortex under stress

研究生：沈映伶

中華民國九十九年一月

論文考試委員簽名單
國立政治大學心理系博士班

沈映伶君所撰之博士學位論文

多巴胺的神經行為功能-探討內側前額葉皮質處多巴胺在

壓力下的角色

業經本委員會審議通過

論文考試委員會委員

陳景宗

梁庚辰

賴文崧

賴桂珍

柯美全

廖瑞銘

指導教授

廖瑞銘

系主任

顏其欣

口試日期：中華民國 99 年 1 月 6 日

國立政治大學

博碩士論文全文上網授權書

National ChengChi University

Letter of Authorization for Theses and Dissertations Full Text Upload

(提供授權人裝訂於紙本論文書名頁之次頁用)

(Bind with paper copy thesis/dissertation following the title page)

本授權書所授權之論文為授權人在國立政治大學心理學研究所系所
_____組 98學年度第__學期取得 博士學位之論文。

This form attests that the _____ Division of the Department of Graduate Institute of Psychology at National ChengChi University has received a PHD degree thesis/dissertation by the undersigned in the _____ semester of 98 academic year.

論文題目 (Title)：多巴胺的神經行為功能-探討內側前額葉皮質處多巴胺在壓力下的角色 (The neurobehavioral functions of dopamine - focusing on the role of medial prefrontal cortex under stress)

指導教授 (Supervisor)：廖瑞銘

立書人同意非專屬、無償授權國立政治大學，將上列論文全文資料以數位化等各種方式重製後收錄於資料庫，透過單機、網際網路、無線網路或其他公開傳輸方式提供用戶進行線上檢索、瀏覽、下載、傳輸及列印。國立政治大學並得以再授權第三人進行上述之行爲。

The undersigned grants non-exclusive and gratis authorization to National ChengChi University, to re-produce the above thesis/dissertation full text material via digitalization or any other way, and to store it in the database for users to access online search, browse, download, transmit and print via single-machine, the Internet, wireless Internet or other public methods. National ChengChi University is entitled to reauthorize a third party to perform the above actions.

論文全文上載網路公開之時間 (Time of Thesis/Dissertation Full Text Uploading for Internet Access)：網際網路 (The Internet) ■ 中華民國 101 年 1 月 21 日公開

● 立書人擔保本著作爲立書人所創作之著作，有權依本授權書內容進行各項授權，且未侵害任何第三人之智慧財產權。

The undersigned guarantees that this work is the original work of the undersigned, and is therefore eligible to grant various authorizations according to this letter of authorization, and does not infringe any intellectual property right of any third party.

立書人：沈映伶

簽名 (Signature)：

沈映伶

中華民國 99 年 1 月 21 日

Date of signature： 21 / 1 / 2010 (dd/mm/yyyy)

致謝詞

一份論文的完成，代表的是這段生命中所有的人們對我的幫助。回首博班生涯，今天看來都覺得是一種幸福。

首先要感謝我的父母、公婆、先生以及家人。一直以來，家人對我只有滿滿的支持跟包容，沒有抱怨，使我能專心於實驗跟論文。對於他們的付出，我只有滿心的感激！

我還清楚記得是大二下生理心理學期末考結束後，站在講台前的廖瑞銘老師大方接受我進入實驗室要求的畫面。從那時開始，生心實驗室成了我的另一個家。這一路走來，非常感謝指導教授廖瑞銘老師多年來的所有幫助。梁庚辰老師對於學術的知識及認真，一直是我學習的目標。每次與梁老師交談，總會有大開眼界的感受。自從碩班認識陳景宗老師以來，陳老師對於我的所有溫暖跟提攜，是我難以回報的恩惠。口試委員柯美全老師、賴文崧老師及賴桂珍老師在論文期間，給予的幫助跟建議，也是我衷心感謝的。

李良哲老師及蔣治邦老師，是我博士班生涯中的生活導師。每當我遇到挫折或困難時。良哲老師的達觀圓滿及蔣老師的蔣氏幽默，總會讓我再次充滿力量，邁向前去！藍亭老師在生活及哲學思考上的幫助，是支撐我度過最後階段的力

量。在生心實驗室中，我從一個小毛頭變成大學姐。如果我能對後來者有所幫助，那都得歸功於過去教導過我的學長姐。非常感謝帶我開始作實驗的雅惠學姐、曾經陪我討論的思涵、丞宏、建佑，還有一同陪伴我走過實驗室生涯的瑞光、懷留、姿卿、緯倫、芳齊、峰達、益敏、俊宇、昶名、耀主等。

博士班生涯中，好同學孫頌賢，陪我一起度過了博班生的酸甜苦辣。台大的同學張世達，2004年我們一起拎著行李飛往美國，開啓了每年的美國學術朝聖之旅。

最後，對於論文能夠順利完成，感謝所有大白鼠的犧牲奉獻。

中文摘要

本研究為能瞭解多巴胺在壓力源引發個體古典制約行為學習中的參與角色，採用一個與多巴胺相關的場地制約偏好行為作為研究工具，並利用一較溫和的禁錮壓力源作為非制約刺激與場地環境制約刺激進行配對制約。本研究假設內側前額葉皮質處的多巴胺參與在此壓力源引發場地制約行為學習中。實驗一針對單次禁錮壓力源的非制約刺激效果進行檢驗，分別檢測壓力源對個體的生理、情緒或是行為活動量的影響。實驗二利用「同時制約」或是「倒序制約」等兩種制約方式來進行單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為作業，並分別於制約程序的不同時間點施予多巴胺專屬受器拮抗劑，檢驗多巴胺在制約行為學習作業中的參與。實驗三在「同時制約」或是「倒序制約」兩種制約程序中的不同時間點，施予局部麻醉藥物二丁卡因暫時抑制內側前額葉皮質活動，以檢驗該區塊在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為下的參與角色。實驗四為了解內側前額葉皮質處多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色，在「同時制約」程序的不同時間點施打多巴胺專屬受器拮抗劑至內側前額葉皮質區。

實驗結果發現：本研究所使用的單次 30 分鐘禁錮壓力源，確實可以引發實驗動物體內的壓力賀爾蒙糖皮質素大量增加、提高焦慮情緒或是降低自發性行為活動量。單次禁錮壓力源在「同時制約」或是「倒序制約」等兩種制約程序下，都能建立場地制約偏好行為。在禁錮壓力源操弄「之前」或「之後」，周邊施打多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，在「同時制約」或是「倒序制約」兩種制約程序中都會減抑禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的效果。在「倒序制約」方式中，在「實驗動物接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」才給予多巴胺拮抗劑，也會破壞後續的配對制約形成。在中樞內側前額葉皮質部分，在「同

時制約」或是「倒序制約」兩種制約程序中，二丁卡因在壓力源與環境刺激配對「之前」給予才會抑制禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲的效果。在壓力源與環境刺激配對「之後」才抑制該處神經活動則不影響壓力源建立制約行爲的效果。中樞內側前額葉皮質施予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，也得到前述相同實驗結果。

本研究的實驗結果證明單次禁錮壓力源確實可以建立場地制約，為另類的古典制約行爲。壓力源的操弄可引發多巴胺釋放量增加，及內側前額葉皮質處的多巴胺確實參與了此禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲。總結本研究結果顯示內側前額葉皮質處多巴胺在壓力下會對制約行爲學習造成影響，並冀望此結果可以擴展對於內側前額葉皮質功能失能與心智疾患間關係的瞭解。在演化上，壓力對於人類或是其他族群的生存有其必要性。動物對於其環境中的危險或是威脅事件必須進行行爲學習或因應，才能避免生命的損失。

Abstract

To investigate the role of dopamine in stressor involved in classical conditioning, the present study used a dopamine-related task, conditioned place preference (CPP), as behavioral measurement. The mild restraint stressor was used and presumed to serve as the unconditioned stimulus to be paired with the contextual conditioned stimulus. The medial prefrontal cortex (mPFC) was hypothesized to be involved in this type of stressor induced place conditioning. Experiment 1 examined the effects of restraint stressor on physiological, emotional or locomotor tests. Experiment 2 investigated the involvement of dopamine in the stressor induced CPP, which conditioning procedures were manipulated by either simultaneous or backward form. The selective dopamine receptor antagonists were systemically administered in different time points during the conditioning procedures. Experiment 3 took lidocaine, a local anesthetic, to induce temporal deactivation of the mPFC. Lidocaine was infused in the mPFC at various time points, in either simultaneous or backward conditioning, to evaluate the involvement of the mPFC in stressor induced place conditioning. To further investigate the effects of dopamine receptors in the mPFC in the present type of CPP, the selective dopamine receptor antagonists were locally infused into the mPFC in simultaneous conditioning procedure in Experiment 4.

The results showed that the manipulation of acute 30 min. restraint stressor increased the corticosterone, anxiety, but reduced the locomotor activities in rats. Consistent with previous work, this acute restraint stressor treatment given in either simultaneous or backward conditioning form significantly induced CPP. Systemic injection of dopamine D1 or D2 receptor antagonist given “before” or “after” the manipulation of restraint stressor, in either simultaneous or backward conditioning,

attenuated the formation of stressor induced CPP. When these drugs were infused “right after the stressor manipulation and before the commencement of place conditioning” in the backward conditioning, the induction of CPP was also impaired. The attenuation of stressor formed place conditioning was showed when lidocaine was infused in the mPFC “before”, but not “after” the manipulation of restraint stressor. Such an attenuation effect was also seen when the selective D1 or D2 dopamine antagonist was infused in the mPFC.

The present study showed restraint stressor induced place conditioning as a novel type of classical conditioning. Consistent with the evidence showing that the manipulation of this stressor increases the release of dopamine, this study further verified that the dopamine in the mPFC is involved in this restraint stressor induced CPP. Together, the present data revealed the effectiveness of dopamine in the mPFC under stress can affect the associative learning, and this finding may facilitate the understanding of some mental disorders with the mPFC dysfunction. Stress is critical for the human and other species to survive in evolution. Animals have to learn or adapt to deal with the dangerous or threatening events that occur in their natural environment in order to survive

目錄

| | |
|---|-----------|
| 中文摘要..... | i |
| 英文摘要..... | iii |
| 表目錄..... | ix |
| 圖目錄..... | x |
| 第一章、緒論..... | 1 |
| 第一節、多巴胺與酬賞典範..... | 1 |
| 一、多巴胺神經傳導物質介紹..... | 1 |
| 二、多巴胺與酬賞典範之建立：ahhedonia hypothesis..... | 3 |
| 三、檢視多巴胺與酬賞典範..... | 4 |
| (一)、重新檢視多巴胺與操作式制約行為的關係 | |
| (二)、多巴胺神經活動與酬賞物的時間鄰近性關係 | |
| (三)、多巴胺基因剔除小鼠與酬賞物關係之行為資料 | |
| (四)、酬賞物是否為一單一歷程？ | |
| (五)、重新檢視酬賞物概念 | |
| (六)、壓力源引發多巴胺釋放量增加現象 | |
| 第二節、壓力源的影響..... | 11 |
| 一、壓力源對個體影響之理論..... | 11 |
| 二、壓力源對個體行為學習的影響..... | 13 |
| (一)、壓力源特性對個體行為學習的影響 | |
| (二)、壓力源自身對個體行為學習的影響 | |
| 第三節、壓力之相關神經機制..... | 16 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 一、壓力賀爾蒙相關神經機制..... | 16 |
| (一)、下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質的壓力賀爾蒙系統 | |
| (二)、壓力賀爾蒙與個體行為學習之關係 | |
| 二、壓力與內側前額葉皮質..... | 19 |
| (一)、內側前額葉皮質神經解剖介紹 | |
| (二)、內側前額葉皮質與下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質系統 | |
| (三)、內側前額葉皮質處多巴胺之相關功能探討 | |
| 1、內側前額葉皮質與工作記憶 | |
| 2、內側前額葉皮質與行為彈性 | |
| 3、內側前額葉皮質與壓力因應 | |
| 第四節、場地制約偏好行為..... | 25 |
| 一、場地制約偏好行為..... | 25 |
| (一)、自然酬賞物或藥物引發之場地制約偏好行為 | |
| (二)、非自然酬賞物或藥物引發之場地制約偏好行為 | |
| 二、場地制約偏好行為作業的內容探討..... | 27 |
| 第五節、研究問題與實驗假設..... | 29 |
| 第二章、研究方法..... | 31 |
| 第一節、受試者..... | 31 |
| 第二節、工具..... | 31 |
| 第三節、場地制約偏好行為的訓練步驟..... | 33 |
| 第四節、腦部埋管手術..... | 34 |
| 第五節、藥物..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 第六節、藥物顱內注射..... | 34 |
| 第七節、壓力賀爾蒙皮質醇酵素免疫分析之測定步驟..... | 35 |
| 第八節、組織切片..... | 36 |
| 第九節、統計分析..... | 36 |
| 第三章、實驗一：單次禁錮壓力源的非制約刺激效果檢驗..... | 38 |
| 第一節、實驗步驟..... | 38 |
| 第二節、實驗結果..... | 39 |
| 第三節、討論..... | 41 |
| 第四章、實驗二：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為作業中的參與 角色..... | 43 |
| 第一節、實驗步驟..... | 43 |
| 第二節、實驗結果..... | 45 |
| 第三節、討論..... | 49 |
| 第五章、實驗三：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為下的 參與角色..... | 54 |
| 第一節、實驗步驟..... | 54 |
| 第二節、實驗結果..... | 55 |
| 第三節、討論..... | 60 |
| 第六章、實驗四：在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為下，內側前額葉皮質 處多巴胺的參與角色..... | 63 |
| 第一節、實驗步驟..... | 63 |
| 第二節、實驗結果..... | 63 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 第三節、討論..... | 65 |
| 第七章、綜合討論與結論..... | 67 |
| 第一節、壓力源建立場地制約偏好行爲..... | 68 |
| 一、壓力源引發制約趨近行爲..... | 68 |
| 二、壓力源的非制約刺激效果..... | 69 |
| 三、制約趨近行爲的統計檢驗..... | 74 |
| 第二節、壓力源的神經行爲機制..... | 75 |
| 一、多巴胺系統..... | 75 |
| 1、多巴胺專屬受器拮抗劑對禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲的影響 | |
| 2、多巴胺的角色功能再思考 | |
| 二、壓力反應系統：內側前額葉皮質與壓力反應系統..... | 79 |
| 第三節、結論..... | 82 |
| 參考文獻..... | 84 |
| 附表..... | 105 |
| 附圖..... | 111 |

表目錄

表一：實驗二中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間

表二：實驗三中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間

表三：實驗四中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間



圖目錄

圖一：禁錮壓力源對壓力賀爾蒙皮質醇量的影響。

圖二：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行爲的影響，各組在抑制性躲避行爲上的表現。

圖三：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行爲的影響，控制組與壓力組在逃脫行爲上的表現。

圖四：禁錮壓力源對於行爲活動量的影響。

圖五：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的角色。

圖六：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的角色。

圖七：多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行爲活動量的影響。

圖八：正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲的影響。

圖九：正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對於自發性行爲活動量的影響。

圖十：內側前額葉皮質埋管位置之組織學檢驗圖。

圖十一：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。

圖十二：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。

圖十三：內側前額葉皮質處神經活動對於行爲活動量的影響。

圖十四：內側前額葉皮質處多巴胺受器在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。

圖十五：內側前額葉皮質注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行爲活動量的影響。

圖十六：壓力源引發制約行爲模式說明。



第一章、緒論

第一節、多巴胺與酬賞典範

一、多巴胺神經傳導物質介紹

在個體大腦中，兒茶酚胺類(catecholamine)投射神經數目約為 500,000，並集中於少數的神經核區(nuclei)，但是其投射位置及功能對於個體卻相當重要。兒茶酚胺類神經傳導物質包括了多巴胺(dopamine)、正腎上腺素(noepinephrine)及腎上腺素(epinephrine)等。由於多巴胺被生成後可經由多巴胺- β -羥化酶(dopamine β -hydroxylase; DBH)轉化成正腎上腺素。因此早期多巴胺僅被視為正腎上腺素的前驅物質(precursor)功能，直到 1950 年代末期才確認其於中樞神經系統中具有神經傳導物質功能(Carlsson, Lindqvist, Magnusson, 1957; Carlsson, Lindqvist, Magnusson, & Waldeck, 1958)。

在多巴胺的生成過程中，多巴胺前驅物質酪胺酸(tyrosine)受到酪胺酸水合酶(tyrosine hydroxylase)的催化轉變成度巴(dopa)。度巴可再經由芳香族 L-胺基酸類脫羧酶(L-Aromatic amino acid decarboxylase; AADC)的轉化變成多巴胺。生成後的多巴胺會被先包覆在囊泡(vesicle)中以等待被釋放到突觸(synapse)間以作用在突觸後膜(postsynaptic membrane)的受器(receptor)上。當多巴胺一旦被釋放至突觸間，其除可經由突觸前膜(presynaptic membrane)上的回收器(transporter)回收外，也可被分解酶如單胺氧化酶(monoamine oxidase; MAO)或是兒茶酚胺氧甲基移位酶(catechol-O-methyl-transferase; COMT)所代謝。

多巴胺的受器均隸屬於促代謝型(metabotropic)受器類型，意即當多巴胺與專屬受器結合後，會導致附著在細胞膜內側的 G 蛋白質(G-protein)產生型態上的改變(conformational change)，使 G 蛋白質 α 與 $\beta\gamma$ 分離。當 α 脫離 $\beta\gamma$ 後可以活化其

後續的二級信差(second messenger)傳導路徑(signal transduction)。Kebabian 與 Calne(1979)提出多巴胺有不同的受器類型存在，其中 D1 受器藉由活化 Gs 蛋白質而促進細胞內的二級信差 cAMP 訊息傳導路徑；D2 受器被活化後則是經由活化 Gi 蛋白質抑制了 cAMP 訊息傳導路徑。到了 1990 年代，發現 D3 受器後 (Sokoloff, Giros, Martres, Bouthenet, & Schwartz, 1990)，陸續再發現其他多巴胺受器。在受器的分類上，將 D1 及 D5 受器稱為 D1 家族(D1-family)，D2、D3 及 D4 受器稱為 D2 家族(D2-family)(Vallone, Picetti, & Borrelli, 2000)。這兩大類受器家族目前已各有其專屬的促進劑(agonist)及拮抗劑(antagonist)。雖然在大多數的多巴胺神經投射區都有這兩類受器家族的分佈，但分佈數目或區域仍有些差異。如在前額葉皮質區 D2 受器數目相對於 D1 受器來的少(Arnsten, 1998)。

在多巴胺神經投射路徑部分，多巴胺的投射來自中腦(midbrain)處的腹側頂蓋區(ventral tegmental area)或是黑質體(substantia nigra)。其中黑質體多投射至紋狀體(striatum)，故此路徑被命名為黑質紋狀體多巴胺系統(nigrostriatal dopamine system)，與運動功能(motor)較相關。腹側頂蓋區則投射往邊緣系統(limbic system)，如前額葉皮質(prefrontal cortex)、杏仁核(amygdala)、海馬(hippocampus)或是依核(nucleus accumbens)等處。因此被命名為皮質多巴胺系統(mesocortical dopamine system)或是邊緣多巴胺系統(mesolimbic dopamine system)。皮質及邊緣多巴胺系統的功能被認為與情緒(emotion)、酬賞(reward)或動機(motivation)功能相關(Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990)，所以近來兩系統也被合稱為皮質邊緣多巴胺系統(mesocortico-limbic dopamine system)(Fibiger & Phillips, 1988; Phillips, Ahn, & Howland, 2003; Roth, Tam, Ida, Yang, & Deutch, 1988)。

二、多巴胺與酬賞典範之建立：anhedonia hypothesis.

有關多巴胺神經傳導物質的功能探討部分，Wise、Spindler、Witt 及 Gerber (1978)發現在實驗動物學習壓桿(lever-press)得食物(food)或蔗糖液(sucrose)的操作式制約(operant conditioning)行為作業中，多巴胺受器拮抗劑 pimozide 會對已習得該作業的實驗動物的壓桿行為形成削弱效果(extinction)。Fouriezos 與 Wise (1980)發現多巴胺受器拮抗劑 pimozide 會造成已習得壓桿得自我電刺激(intracranial self-stimulation; ICSS)的實驗動物的壓桿次數下降。Wise (1982)整理了多巴胺受器拮抗劑藥物對實驗動物在操作式制約行為上的影響，並排除多巴胺受器拮抗劑藥物造成實驗動物在行為動作能力上缺損的疑慮後，提出了 anhedonia hypothesis。該假說主張實驗動物大腦中的多巴胺應與刺激物(stimulus)所具有的酬賞價值(rewarding value)有關，其所指稱的刺激物範圍包括了自然(natural)酬賞物及非自然(non-natural)酬賞物。前者如食物、蔗糖液、糖精(saccharin)、性(sex)等，後者則包括了心理興奮性藥物(psychostimulants)等。另外，多巴胺受器拮抗劑藉由抑制實驗動物大腦中的多巴胺（酬賞系統），來達到頓化(blunt)酬賞物的對個體的快樂價值效果(the hedonic impact of reward)。

大腦中的多巴胺投射終點區塊也被證明與酬賞效果有關，當實驗動物壓桿以獲得自然酬賞物如牛奶或果汁時，其大腦中的依核或是前額葉皮質的細胞外液(extracellular)所含的多巴胺釋放量會增加(Richardson & Gratton, 1996; Schultz, Apicella, Scarnati, & Ljungberg, 1992)。具濫用特性的藥物，如安非他命(amphetamine)、酒精(alcohol)、及鴉片類藥物(opiates)等會導致依核處的多巴胺釋放量增加(Di Chiara & Imperato, 1986)。上述證據增加了 anhedonia hypothesis 的外在效度(external validity)，使大腦多巴胺系統為大腦的酬賞系統及多巴胺為

大腦中的酬賞貨幣(reward currency)的想法於近年有普及之勢(Pierce & Kumaresan, 2006; Wise, 2004)。

三、檢視多巴胺與酬賞典範

(一)、重新檢視多巴胺與操作式制約行為的關係

依據 anhedonia hypothesis，實驗動物在操作式制約行為作業中獲得酬賞物時，其腦內細胞外液的多巴胺量增加。若給予多巴胺受器拮抗劑減抑多巴胺的作用效果，應可以抑制實驗動物獲得酬賞物的行為。但是，一些相關研究的結果，並不盡然支持這假說的推論。

Blackburn、Phillips 及 Fibiger (1987)將實驗動物獲得酬賞物的操作式行為區分成朝向、趨近酬賞物所在區域的「預備行為」(preparatory)以及吃食酬賞物的「完成行為」(consummatory)等。結果發現僅有「預備行為」會受到多巴胺受器拮抗劑的影響，例如減緩實驗動物趨近酬賞物的速度，但不影響「完成行為」。

Salamone、Steipreis、McCullough、Smith、Grebel 及 Mahan (1991)提供實驗動物可以進行一次壓桿(Fixed ratio 1; FR1)獲得一顆較偏好的食物(Bioserve pellet)，或可自由取食散布於實驗箱地板上的普通食物粒(lab chow)等兩類行為選擇時，發現實驗動物傾向產生較多壓桿行為以得到偏好食物，而較少取用地板上的普通食物粒。但若將實驗動物壓桿得到酬賞的行為要求(requirement)提高時(如將 FR1 提高為 FR5、FR10 或 FR20)，則實驗動物開始增加取食地板上普通食物粒的行為反應量而減少壓桿取得偏好食物的行為反應。

在 FR5 作業中，實驗動物在接受過多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或 D2 專屬受器拮抗劑 haloperidol 或非專屬性受器拮抗劑 flupentixol 後，會傾向多

取食實驗箱地板上的普通食物粒而非壓桿獲得偏好食物行為(Cousins & Salamone, 1994; Cousins, Wei, & Salamone, 1994)。另同樣在 FR5 作業中，若先以多巴胺神經毒素 6-OHDA 破壞依核後，實驗動物也會出現如上述施打多巴胺受器拮抗劑的行為改變(Cousin, Sokolowski, & Salamone, 1993)。

若依照 Wise 的 anhedonia hypothesis 推論，在 Salamone 的操作式制約作業環境中，不論是壓桿獲得較偏好食物或是取用散佈地上的食物兩種行為反應都應受到多巴胺受器拮抗劑的影響而大量減少行為反應。但是結果顯示多巴胺受器拮抗劑的影響效果與提高作業行為需求的操弄相類似。因此 Salamone, Correa, Mingote 及 Weber (2005)認為 Wise 所主張的多巴胺受器拮抗劑頓化刺激物的酬賞價值或削弱動機的主張並不正確。他們認為多巴胺並不同酬賞，而是與實驗動物動作在操作式作業中的成本與利益(cost and benefit)的考量有關。

(二)、多巴胺神經活動與酬賞物的時間鄰近性關係

依據 anhedonia hypothesis 推論多巴胺與酬賞的關係，則大腦中多巴胺量變化時間點應該與酬賞物的出現時間點緊密相扣。

Richardson 與 Gratton (1996, 1998)以神經化學伏安法(voltammetry)技術分析實驗動物進行壓桿行為以獲得酬賞物時，其依核或前額葉皮質處的多巴胺釋放量變化。結果發現依核及前額葉皮質處多巴胺釋放量大量增加現象，只在作業初期實驗動物獲得酬賞物時；但隨者作業次數增加，此多巴胺釋放量增加現象時間點由酬賞物轉移到可預測(predicted)酬賞物出現的燈光(light)制約刺激(conditioned stimulus; CS)。

Schultz 等人(1992)讓靈長類實驗動物進行以燈光刺激做為制約刺激學習壓

桿獲得酬賞物果汁，同時並以電生理(electrophysiology)儀器紀錄其大腦中多巴胺神經活動量變化。結果發現實驗動物大腦中腹側紋狀體處(ventral striatum，相當於依核)的多巴胺神經活動，在實驗初期時在獲得酬賞物果汁時有大量活動的情形。但當實驗動物逐漸學會該項作業後，腹側紋狀體處的多巴胺神經興奮活動現象，則是在可預測酬賞物出現的燈光制約刺激出現時。但當酬賞物在制約刺激出現後應該出現的時間點未出現時(omission)，該時間點的多巴胺神經活動量會出現比原本基準線(baseline)更低的現象(Schultz, Dayan, & Montague, 1997)。

Fiorillo、Tobler 及 Schultz (2003)發現這多巴胺電生理神經活動除了由制約刺激引發之「短暫性神經活動」(phasic activity)；另外在制約刺激出現後到非制約刺激(unconditioned stimulus; US)出現前這段時間中的「持續性神經活動」(sustained activity)，應與制約刺激的不確定性(uncertainty)有關。因為在這段時間的神經活動在酬賞物獲得機率為 50%時最大。根據上述實驗結果，Schultz (2007)認為多巴胺對制約刺激的「短暫性神經活動」，反應了個體將外界所發生的事件(event)與其預期(expectancy)進行一比較，為「酬賞-預期誤差」(reward-predicting errors)功能。另一多巴胺的「持續性神經活動」則代表了對制約刺激的不確定性考慮。

由上述研究結果可知，多巴胺投射終點處的依核、前額葉皮質區的多巴胺神經活動會隨著制約作業的進行有不同的變化，並且多巴胺的神經活動並非僅有單一的活動或功能。這些結果反駁了 Wise 在 anhedonia hypothesis 所主張的多巴胺神經活動僅與酬賞刺激有關的看法。

(三)、多巴胺基因剔除小鼠與酬賞物關係之行爲資料

依據 anhedonia hypothesis 所主張多巴胺與酬賞物的關係，可推論若是先利

用基因技術剔除(knock out)多巴胺，則這類缺乏多巴胺的實驗動物應在酬賞物相關行為上產生缺損現象。

多巴胺基因剔除的小鼠(mice)，因為先天缺乏酪胺酸水合酶不能轉化多巴胺前驅物酪胺酸，使得這類小鼠體內不能自行製造多巴胺。在對酬賞物偏好測試中，Cannon 與 Bseikri (2004)發現這些多巴胺基因剔除小鼠與控制組(wild-type)小鼠在雙管舔液(licking)行為測試情境中，都能展現出對蔗糖液的偏好高於控制液的行為。另外在酬賞行為習得部分，多巴胺基因剔除小鼠與控制組小鼠都可習得嗎啡(morphine)或是古柯鹼(cocaine)引發之場地制約偏好(conditioned place preference; CPP)作業(Hnasko, Sotak, & Palmiter, 2005; Hnasko, Sotak, & Palmiter, 2007)。

上述研究資料顯示，多巴胺剔除小鼠在先天即缺乏多巴胺情況下，仍可以展現出對酬賞物的偏好行為以及建立由藥物酬賞刺激引發之場地制約偏好行為。因此可知多巴胺的功能，並非如 Wise 所主張與酬賞緊密相扣的簡易關係。

(四)、酬賞物是否為一單一歷程？

根據 anhedonia hypothesis 對於多巴胺與酬賞物的關係推論，則多巴胺應該與個體獲得酬賞物的正向情緒有關，因為多巴胺受器拮抗劑會頓化個體對於酬賞物的快樂價值。

Berridge (1996)提出實驗動物對於自然酬賞物的行為成分，可區分為「喜歡」(liking)及「渴求」(wanting)兩大類。Berridge 認為所謂的「喜歡」是一種情緒反應(affective reactions)，亦即當個體經驗到具誘因(incentives)的刺激時所表現出來的情緒反應，如食物的愉悅感受(palatability)。因此飽食後的實驗動物仍會持續

產生可以獲得該酬賞物的行爲；相反的，「渴求」是一種動機狀態的展現，爲了滿足個體基本生理需求上的慾望(appetite)爲出發點。因此當個體的基本生理需求獲得滿足後，實驗動物就不會再繼續產生獲得該酬賞物的行爲。

Berridge 與 Robinson (1998)認爲過去有關多巴胺與酬賞的研究，多以實驗動物趨近酬賞物的「速度」(speed)或是獲得的「數量」(quantity)來作爲行爲指標，但這指標並無法有效區分多巴胺與酬賞的關係是建立在「喜歡」或是「渴求」上。例如，因爲注射多巴胺受器拮抗劑而造成實驗動物朝向酬賞物的速度減慢，這結果究竟是實驗動物不喜歡或是不渴求酬賞物所造成？爲了能進一步清楚區分，Berridge 與 Robinson 先利用多巴胺神經毒素 6-OHDA 破壞投射到依核或紋狀體處的多巴胺神經，造成實驗動物大腦內上述區塊的多巴胺含量大量減少，並同時造成實驗動物產生吞嚥困難(aphagia)的行爲現象。結果發現當這類無法自行進行、吞嚥困難的實驗動物以被動方式獲得酬賞物蔗糖液時，動物仍能展現出「喜歡」的行爲表現，如週期性伸舌頭(rhythmic tongue protrusion)、舔爪子(paw licks)等。同時這類實驗動物也能習得以鋰鹽(LiCl)與蔗糖液進行配對的制約味覺嫌惡 (conditioned taste aversion) 作業。根據上述結果，Berridge 與 Robinson 認爲多巴胺與酬賞物的「喜歡」或是酬賞相關行爲學習無關。另外，有關酬賞物的「喜歡」則與依核處的鴉片類神經傳導物質有關(Pecina, Smith & Berridge, 2006)。

在 Berridge 對於多巴胺的行爲功能區分中，多巴胺僅與酬賞物的「渴求」行爲有關，但在 Wise 所主張的 anhedonia hypothesis 中則應較相近「喜歡」。因此，若酬賞的成分可以如此的進一步區分，那它與多巴胺的關係，就可能不會是如 Wise 當初所主張的單一對應關係。

(五)、重新檢視酬賞物概念

在 anhedonia hypothesis 中，Wise 認為多巴胺與「酬賞」有關，因此多巴胺受器拮抗劑可以影響操作式制約行為。但是 Wise 所指稱的「酬賞」概念與一般在操作式制約中指稱的「增強物」概念是否相同？

White (1989)曾就「酬賞」與「增強」(reinforcement)等兩個概念進行討論，其認為「酬賞」指的是具有誘因動機(incentive motivation)的刺激物，其可以吸引動物產生趨近(approach)的行為。在操作式制約行為中，所謂的「增強物」(reinforcer)是指個體產生行為後所獲得的結果，「增強」則指的是因增強物可強化或是減抑行為反應再次發生的過程。「酬賞」是正向刺激，但「增強物」可以是正向刺激或是負向刺激，如獎勵酬賞或是懲罰(punishment)。因此，White 認為「酬賞」與「增強物」這兩個名詞的內涵並不相同，必須小心區分不應隨意混用。

Wise 由多巴胺受器拮抗劑與操作式制約行為的關係，建立了 anhedonia hypothesis，其假說中的「酬賞」應是指「正向增強物」(positive reinforcer)。因此，Wise 所主張的多巴胺與「酬賞」的緊密關係，應是多巴胺與「正向增強物」。另外，多巴胺是否僅與「正向增強物」有關，與「負向增強物」(negative reinforcer)無關，仍尚待澄清。

(六)、壓力源引發多巴胺釋放量增加現象

依據 anhedonia hypothesis 對於多巴胺與酬賞物的緊密關係進行推論，多巴胺應該只在個體獲得酬賞物時產生變化，而與負向刺激情境無關。

以微量透析(microdialysis)技術檢驗壓力源(stressor)對多巴胺的變化影響，結果發現實驗動物大腦內重要的多巴胺投射路徑終點，如前額葉皮質、杏仁核、依

核甚至紋狀體等處，在單次(acute)壓力施與的當下會出現多巴胺釋放量或其代謝物質 DOPAC(3,4-dihydroxyphenylacetic acid)及 HVA(homovallinic acid)量增加的現象；此增加現象會隨著壓力源的移除，而開始逐漸減少到恢復基準值(Inoue, Tsuchiya, & Koyama, 1994; Nakahara & Nakamura, 1999; Saigusa, Tuinstra, Koshikawa, & Cools, 1999)。

上述實驗動物大腦中各區塊的多巴胺釋放量增加現象，也會因壓力源的種類(type)、程度(intensity)及持續時間(duration)不同而異。Sullivan 與 Gratton (1998)比較夾尾(tail-pinch)壓力源比貓的味道(cat odor)兩種壓力源，前者能引發實驗動物前額葉皮質處更大程度的多巴胺釋放量增加。Roth 等人(1988)操弄 10 分鐘到 120 分鐘時間長度不等的禁錮(restraint)壓力，結果發現 20 分鐘的壓力源可使前額葉皮質處有最多的多巴胺釋放量增加，但依核則為 30 分鐘的壓力源操弄。Inglis 與 Moghaddam (1999)發現在 20 分鐘的實驗者抓取(handle)壓力下，杏仁核的外側基底核(basolateral nuclei)、前額葉皮質、依核等處均出現多巴胺量釋放增加現象。其中杏仁核外側基底核區的多巴胺釋放增加程度遠大於前額葉皮質或依核。Abercrombie、Keefe、DiFrischia, 及 Zigmomnd (1989)發現 20 分鐘的單次尾部電擊(tail shock)，使實驗動物的額葉皮質(frontal cortex)處多巴胺釋放量增加程度大於依核。

此外，相同壓力源的操弄次數多寡也會對多巴胺釋放量變化造成不同影響。Imperato、Angelucci、Casolini、Zocchi 及 Puglisi-Allegra (1992)發現因為一小時的禁錮壓力源所造成依核處多巴胺釋放量增加現象，會隨著每天施予相同操弄而逐漸減弱。但是這多巴胺釋放量減弱現象並非因為多巴胺衰竭(exhaustion)所造成。因為當實驗動物休息三天後再接受相同禁錮壓力源操弄，仍可再度引發相似

多巴胺釋放量增加現象。Mizoguchi、Yuzurihara、Ishige、Sasaki、Chui 及 Tabira (2004)發現連續四周的每天兩小時禁錮壓力源操弄，也會造成實驗動物前額葉皮質處出現減弱新刺激造成的多巴胺釋放量增加現象。

綜合上述研究可知，單次壓力源的種類、程度、持續時間或重複給予等操弄，都會造成多巴胺投射終點處多巴胺不等程度的釋放量改變，並推論其中前額葉皮質及杏仁核對壓力源的敏感度應高於依核。這類實驗結果證明了多巴胺在負向壓力情境中也會產生變化。由於多巴胺釋放量在負向或正向刺激情境下都會增加，這使得多巴胺與酬賞的對應關係發生變化。因此，有研究認為多巴胺的角色可能是對應外在刺激的顯著性(salience)，而非刺激屬性(nature)(Feenstra, 2000; Horvitz, 2002)。由於過去絕大多數的相關研究係針對正向刺激進行探討，較少研究專注於多巴胺在負向刺激情境下釋放量增加的功能。本研究為能增加多巴胺神經行為功能瞭解，將針對多巴胺在壓力情境下的行為功能進行探討。因此，為能先對壓力有所瞭解，以下文獻回顧將先針對壓力進行整理分析。

第二節、壓力源的影響

一、壓力源對個體影響之理論

Selye (1946)提出「通適症候群」(general adaptation syndrome)模式來解釋有關壓力源對個體的生理影響。Selye 認為當個體面對到壓力源時，其體內的壓力賀爾蒙(stress hormone)量會立即增加以幫助個體因應(cope)該壓力情境。此時壓力賀爾蒙的增加，是為了調適生理上恆定狀態(homeostasis)的失衡。Selye 稱此時期為「警覺反應階段」(alarm reaction stage)。倘若壓力源持續較長時間則個體就會進入「抵抗階段」(resistance stage)，此階段中的個體體內壓力賀爾蒙量仍繼續

增加以因應壓力。但若壓力源無法被消除，則進入「衰竭階段」(exhaustion stage)，此時持續過量增加的壓力賀爾蒙量，反而成爲個體產生壓力相關疾病的來源，如心血管疾病(cardiovascular disorders)、胃潰瘍(gastric ulcerations)等，甚至可能導致個體死亡。

Selye 認爲壓力源的持續時間長度，乃是造成個體生理疾病或是死亡的原因。但是 Selye 的通適症候群模式並無法解釋不同壓力源的種類或是不同個體受到壓力後的歧異結果。對於此歧異，近來研究提出壓力源本身的特性(character)可能是關鍵所在(Kim & Diamond, 2002)，並且有些壓力源反而會促進個體的行爲學習而非破壞效果(Sapolsky, 2004)。

爲了更進一步釐清壓力對個體的影響差異，McEwen (1998)認爲當個體處於壓力情境下，有一些生理系統爲了要恢復失衡的恆定系統而同時被啓動，如心跳(heart rate)、血壓(blood pressure)、自主神經系統分泌神經傳導物質量或是免疫系統的改變，這些生理上的改變會達到一穩定狀態。McEwen 稱這爲「超飽和狀態」(allostasis)，意思爲在變動中尋求一穩定性(stability through changes)。不同於恆定狀態將血氧、化學酸鹼(pH)值、體溫維持在一個較窄的範圍內；超飽和狀態對於生理變動是一較廣的動態範圍，並且無法固定在一定值。因此，壓力下的個體可能重複或是持續活化進行超飽和狀態所需的生理因子，產生「適應負荷」(allostatic load)。但這適應負荷對個體可能是一保護效果，也可能是一破壞效果。前者指稱如壓力源的出現是可促進個體行爲學習以用來確保未來的生存安全；後者指稱當個體所面對的壓力源爲長期存在或個體無法因應時，則造成破壞效果，或稱爲「超適應負荷」(allostatic overload)(McEwen, 2004)。

針對壓力源對個體的影響，不論是 Selye 的「通適症候群模式」或是 McEwen

的「超飽和狀態」概念，都還存在不能合理解釋壓力源種類或是不同個體反應歧異的部分(Dallman, 2003; Schulkin, 2003)。因此，本研究下一節文章將回到壓力源本身的特性，試圖由此角度來釐清壓力源的影響來源。

二、壓力源對個體行為學習的影響

(一)、壓力源特性對個體行為學習的影響

Sapolsky (2004)針對壓力源對個體的行為影響，認為壓力源的影響可分為單次急性且較溫和(mild)的壓力源及長期(chronic)重複施予較嚴重(severe)者等兩種類；前者對行為學習有促進效果，而後者則產生干擾破壞的效果。這樣二分的行為結果，目前也得到一些神經解剖、壓力賀爾蒙糖皮質素(glucocorticoids)、電生理長效增益(long term potentiation)的支持證據。

除了上述 Sapolsky 所提出的單次或是長期的壓力源分類外，Kim 與 Diamond (2002)對壓力的定義中提到壓力源必需具備能引發個體警覺(arousal)、個體認為具嫌惡性(aversive)以及不可控制性(uncontrollable)等特性。其中壓力源的可否控制性對實驗動物的行為或是生理影響結果極度不同。例如，Overmier 及 Seligman (1967)發現歷經不可逃避(inescapable)之足部電擊(foot shock)壓力源的實驗動物，在 24 小時之後的可逃避足部電擊作業情境中，並不會出現嘗試逃避的行為。這些受試同時出現活動量(locomotion)下降、食物及飲用水量減少以及體重下降(weight loss)等現象。他們認為不可逃避的壓力源經驗造成個體產生了習得無助感(learned helplessness)，進而影響了其學習動機及生理變化。針對壓力源的心理影響效果，Weiss (1968)進一步將實驗動物分成面對足部電擊壓力源可逃避的實驗組及不可逃避的共軛組(yoked)，結果發現僅有共軛組受試產生習得無助行

為，但可逃避壓力源的實驗動物則無此現象。Shors、Seib、Levine 及 Thompson (1989)在同樣的“可否逃避”之實驗操弄下，發現不可逃避的足部電擊壓力源，會抑制實驗受試大腦中海馬形成電生理長效增益現象。綜合上述可知，壓力源對個體行為學習的破壞效果與壓力源的情境（可否控制性）之因素有關。壓力源的不可控制性才是造成個體心理影響的關鍵來源，因為歷經可逃避壓力源的實驗動物在行為上不會產生習得無助現象，也不會造成與行為學習相關的神經機制受損。

雖然壓力源的不可控制性是影響根源，但此特性對實驗動物的行為學習不盡然是負面的干擾或破壞效果。例如，實驗動物在學習上癮(addictive)藥物的自我注射作業中，不可控制性壓力源對此種行為的習得(acquisition)、表現(retention performance)或是戒斷(withdrawal)後的再現行為反應(reinstatement)皆具有促進行為反應的效果(Goeders & Guerin, 1994; Piazza & Le Moal, 1998)。另外，實驗動物經歷過不可控制性尾部電擊壓力源後可促進其習得嗎啡引發場地制約偏好行為，但可控制性壓力源則無此效果(Will, Watkins, & Maier, 1998)。

除壓力源的不可控制性外，Shors 與 Servatius (1997)認為壓力源的不同強度也可對個體的後續行為學習產生影響效果。在實驗動物學習制約眨眼反應作業(conditioned eye-blink)的前一天，分別施與 5、30 或 90 分鐘的 1.0mA 或是 90 分鐘的 0.5mA 的尾部電擊壓力源，並觀察其 24 小時後的行為學習表現。結果發現 30 或 90 分鐘的 1.0mA 尾部電擊會促進受試學習此種屬古典制約(classical conditioning)類的行為。但是 5 分鐘的 1.0mA 或是 90 分鐘的 0.5mA 壓力源卻無法產生上述的促進效果。因此，壓力源的不等強度對於個體的制約行為學習影響也是一關鍵。這論點符合 Yerkes 與 Dodson 的倒 U 型曲線(invert-U)，即適當的

壓力源程度可以促進個體學習，但是程度過輕或是過當則無法產生促進效果 (Shors, 2004)。

另外，壓力源與不同的配對制約作業之間的制約時間次序性(temporal sequence)，也可能會對該行為的學習造成不同之影響效果(Joels, Pu, Wiegert, Oitel, & Krugers, 2006)。Shors (2001)操弄實驗動物經驗單次尾部電擊壓力源與學習制約眨眼反應作業之間的時間間隔，分別為 24、48 或 72 小時為不等的鄰近性之間隔。結果發現壓力源給予之後 24 小時或 48 小時的經驗對制約學習有促進效果，但在 72 小時後即不存在。Shaham (1993)發現禁錮壓力源的施予時間必須緊接在實驗動物學習自我注射鴉片類藥物「之前」才能產生促進效果，而非「之後」的操弄。Akirav、Sandi 及 Richter-Levis (2001)將 Morris 水迷津的水溫由攝氏 25 度降低至 19 度，會促使受試更快習得平台位置所在的空間行為。沈映伶與廖瑞銘 (2007)操弄單次壓力源與場地環境制約之間的時間次序性，結果發現在制約「之前」或「當時」施予可以有效形成場地制約偏好行為。可知，壓力源操弄的時間點與行為學習作業之間的時間關連，對受試學習該項作業的影響效果不同。

綜合上述可知，若所操弄的單次壓力源具有不可控制性、足夠的強度，並且其施予時間點乃是在制約學習作業之前或是同時，則能對個體後續的行為學習作業具有促進而非破壞的影響效果。

(二)、壓力源自身對個體行為學習的影響

在前一節文章討論中，壓力源本身的特性及其與行為學習作業間的時間次序性會對個體進行行為學習造成不同影響(沈映伶、廖瑞銘, 2007; Akirav et al., 2001; Joels et al, 2006; Lu, Shepard, Hall, & Shaham, 2003; Shaham, 1993; Shors, 2001)。

但在上述研究中所謂的壓力源操弄，同時包括壓力經驗及壓力源本身。為了能更瞭解壓力源本身對個體所產生的行為影響及相關神經機制研究，應針對壓力源本身進行研究探討。例如：在古典制約歷程中，壓力源本身的效果是否可作為非制約刺激與一原為中性(neutral)的制約刺激進行配對，進而在沒有非制約刺激出現情境中導致受試表現出制約行為反應(conditioned response; CR)。

在符合古典制約歷程的場地制約偏好行為作業中，利用單次高台(elevated stand)或是禁錮壓力源作為非制約刺激，可引發實驗動物的制約趨近反應(沈映伶、廖瑞銘，2007)。在環境害怕制約行為作業(contextual fear conditioning)中，0.4 或 1.0 mA 的足部電擊壓力源操弄可作為一非制約刺激引發實驗受試的僵直(freezing)行為制約反應(Cordero & Sandi, 1998)。由此可知，單次壓力源本身可作為古典制約中的非制約刺激而引發個體制約行為學習。但這壓力源的非制約刺激效果來源為何，是本研究所欲討論的第一個議題。

第三節、壓力之相關神經機制

一、壓力賀爾蒙相關神經機制

(一)、下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質的壓力賀爾蒙系統

當個體面對壓力源時會啟動兩個生理系統以因應壓力情境所帶來的影響，其一是自主神經系統(autonomic nervous system)，其活化腎上腺髓質(adrenal medulla)促使其釋放正腎上腺素及腎上腺素；另一生理系統是大腦中的下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質系統(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal cortex system; 以下簡稱 HPA 系統)。當下視丘的視旁核(paraventricular nucleus)受到活化後會釋放「促腎上腺皮質激素釋放激素」(corticotrophin releasing hormone; CRH)，其經由下視丘-腦下垂

體門脈系統(hypothalamo-pituitary portal vessels)輸送到腦下垂體前葉，促使該處釋放「促腎上腺皮質激素」(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)。「促腎上腺皮質激素」經由血管運輸至腎上腺皮質，促使該處增加皮質脂酮(corticosterone)或皮質醇(cortisol)的合成及釋放。由於皮質脂酮、皮質醇糖皮質素為膽固醇類(steroid)賀爾蒙，其脂溶性特性使其可穿過血腦障壁(blood brain barrier)而進入大腦中，此舉會對下視丘或是腦下垂體產生負向回饋(negative feedback)作用；反之，正腎上腺素或腎上腺素為單胺類(amino)賀爾蒙，因具水溶性特性而無法穿過血腦障壁進入大腦中(Gunnar & Quevedo, 2007)。

在個體大腦中有糖皮質素兩類受器存在，分別為是鹽皮質素受器(mineralocorticoid receptor; MR)及糖皮質素受器(glucocorticoid receptor; GR)。糖皮質素與鹽皮質素受器的親和力比其與糖皮質素受器的親和力來的高(De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joels, 1985; Joels, 2006)。在一般情形下釋放的糖皮質素，會先與親和度較高的鹽皮質素受器進行結合。但在壓力情境下大量增加的糖皮質素，則可與糖皮質素受器結合。個體大腦中的海馬處有大量的鹽皮質素受器分佈，而糖皮質素受器則多分佈在前額葉皮質及下視丘(Kim & Diamond, 2002; Shors, 2006)。

皮質脂酮與皮質醇都是活化 HPA 系統後增加合成的賀爾蒙。但由於合成量的差異，在人類受試及齧齒類實驗受試分別以其血液中的皮質醇或是皮質脂酮量變化，來作為壓力源對個體影響的生理指標(Mercier, Canini, Buguet, Cespuglio, Martin, & Bourdon, 2003; Young, Abelson, & Lightman, 2004)。但皮質醇的量變化也作為齧齒類實驗受試的壓力生理指標(Huang, Fang, Meng, Chen, & Zhao, 2009)。壓力源的強度也會對壓力賀爾蒙皮質脂酮有不同影響。就較溫和的壓力

源而言，如禁錮壓力源增加的皮質脂酮量，其效果在壓力源停止後三個小時就會恢復到原先的基準值。反之，較嚴重的足部電擊壓力源所造成皮質脂酮量增加現象，在該壓力源結束後還可以持續 14 天之久(Garcia, Marti, Valles, Zotto, & Armario, 2000)。

(二)、壓力賀爾蒙與個體行為學習之關係

在壓力賀爾蒙與行為學習關係部分，Shors (2001)發現噪音(noise)、強迫游泳(forced swimming)或尾部電擊等壓力源都可造成實驗動物血液中的壓力賀爾蒙量增加。但是其中只有強迫游泳或尾部電擊等壓力源經驗，可以促進實驗動物後續的制約眨眼反應學習。Beylin 與 Shors (2003)事先移除實驗動物的腎上腺皮質(adrenalectomy)，此操弄會破壞單次壓力源對後續制約眨眼反應學習的促進效果；但若移除腎上腺髓質(adrenal demedullation)，則不影響壓力源促進後續制約學習效果。若直接對實驗動物注射相當於壓力源所會增加的皮質脂酮量，卻只能對施打後 30 分鐘進行的行為學習具有促進效果，但對 24 小時後進行的作業學習則不具影響。這結果證明腎上腺皮質所釋放的壓力賀爾蒙，在壓力源經驗促進後續古典制約行為學習效果中僅具有一短效性的影響關係。因此 Shors (2006)主張壓力賀爾蒙皮質脂酮的變化，對於實驗動物的壓力源經驗促進行為學習效果，乃是一個必要(necessary)條件但非充分(sufficient)條件。

在以壓力源本身做為制約刺激引發環境害怕制約學習的作業中，Codero 與 Sandi (1998)的研究中發現一原本強度較低不足以產生制約連結的 0.2mA 足部電擊壓力源，在其與場地環境制約刺激連結學習之後施打壓力賀爾蒙皮質脂酮，可大量增加實驗受試的僵直行為制約反應。在制約實驗前施打壓力賀爾蒙糖皮質素

GR 受器拮抗劑 RU38486，可以抑制 0.4mA 足部電擊壓力源所引發之僵直行爲制約反應。但是在場地制約偏好作業中，直接以不同劑量的壓力賀爾蒙皮質脂酮作爲非制約刺激，結果發現不論高或低劑量都不足以產生場地制約偏好或是場地制約嫌惡(conditioned place aversion)行爲(Dietz, Wang, & Kabbaj, 2007)。

綜合上述結果，不論是以壓力經驗促進學習，或是以壓力源本身作爲非制約刺激引發之古典制約行爲學習中，壓力賀爾蒙的參與角色可能是一調節(modulator)而非主要影響(mediator)效果。由於壓力源也與其他種類的神經傳導物質具有共變關係，如單次壓力源操弄可造成多巴胺釋放量大量增加。本研究爲了能增加對於多巴胺與壓力關係的瞭解，選擇以一個與多巴胺高度相關的古典制約行爲作業作爲研究工具，並利用單次壓力源作爲非制約刺激，針對該情況下的多巴胺角色功能進行探討。

二、壓力與內側前額葉皮質

(一)、內側前額葉皮質神經解剖介紹

Rose 與 Woolsey 於 1948 年首先提出將額葉皮質中接收來自視丘內背核(medioldorsal nucleus of thalamus)的神經投射區塊命名爲前額葉皮質區的看法。在解剖學上，在鼠類動物的前額葉皮質可再進一步分出外側區(lateral)、沿著兩大腦半球腦壁(hemispheric wall)的內側區(medial)以及腹側區(ventral)等。其中外側前額葉皮質包括了背側(dorsal)及腹側(ventral)的腦島區(insular areas)。內側前額葉皮質可由背側往腹側方向再區分爲內側中央前區(medial precentral area)、前扣帶區(anterior cingulate area)、前邊緣區 prelimbic area)及下邊緣區(infralimbic area)等。腹側前額葉皮質則包含了眶皮質區(orbital cortex) (Groenewegen &

Uylings, 2000)。在內側前額葉皮質部分，近來慣以功能及組織神經連結區分成背內側前額葉皮質(dorsomedial prefrontal cortex)及腹內側前額葉皮質(ventromedial prefrontal cortex)等兩大區。前者包括前扣帶區及背側前邊緣區，後者則包含了腹側前邊緣區及下邊緣區(Heidbreder & Groenewegen, 2003)。

在判斷靈長類動物的前額葉皮質條件中，必須具有來自視丘的中央背側核的神經投射以及皮質層組成具有顆粒皮質(granular cortex)或是無顆粒皮質(agranular cortex)等特性(Groenewegen & Uylings, 2000)。由於鼠類動物的大腦皮質中顆粒皮質特性不清楚，引發了鼠類動物是否具有相似於靈長類動物的前額葉皮質功能的討論。在解剖部分可將鼠類動物的前額葉皮質區分為外側、內側以及腹側等三大區區；功能上則發現，鼠類動物前額葉皮質處的前邊緣區相當類似於人類或是靈長類動物大腦的前邊緣區(Heidbreder & Groenewegen, 2003)；而鼠類的腹側中央(ventromedial)前額葉皮質則相似於靈長類動物的眶葉皮質(orbital cortex)(De Bruin, Feenstra, Broersen, Van Leeuwen, Arens, De Vries & Joosten, 2000)，這些發現肯定了鼠類動物的前額葉皮質相似於人類或靈長類動物的看法。

在多巴胺神經傳導物質分佈部分，前額葉皮質與依核同樣接受來自中腦的多巴胺神經投射，為皮質多巴胺系統及邊緣多巴胺系統(Alexander et al., 1990)。在前額葉皮質部分，內側前額葉皮質區接受來自中腦較密集的多巴胺神經投射。其中較靠背內側前額葉的前扣帶區接受來自黑質體的多巴胺神經投射，而腹內側前額葉皮質區的前邊緣區與下邊緣區則是來自腹側頂蓋區的多巴胺神經投射(Van Eden, Hoorneman, Bujis, Matthijissen, Geffard, & Uylings, 1987)。另以微透析技術分析細胞外液中多巴胺量，發現腹內側前額葉皮質比背內側前額葉皮質處有較多的多巴胺量。進一步檢驗發現這是因為腹內側前額葉皮質處存在較少量的多巴胺

回收器，因而造成多巴胺回收效率(reuptake efficacy)較不佳所致。相反的，背內側前額葉皮質則是因為擁有較多的多巴胺回收器，使得細胞外液中的多巴胺較快被清除(Tzschentke, 2001)。

前額葉皮質處的多巴胺專屬受器的分佈位置或數量並不相同。首先，多巴胺 D1 受器在前額葉皮質處的數量遠多於 D2 或 D4 受器，同時該處少有 D3 或 D5 受器分佈(Arnsten, 1998; Tzschentke, 2001)。D1 或 D2 受器不僅出現在自腹側頂蓋區投射至前額葉皮質的神經上，也出現在前額葉皮質處的 GABA 神經上 (Tzschentke, 2001)。在功能部分，前額葉皮質處的多巴胺 D1 受器被認為與工作記憶、行為彈性或是壓力因應有關(Amat, Baratta, Paul, Bland, Watkins, Maier, 2005; De Bruin et al., 2000; Murphy, Arnsten, Goldman-Rakin & Roth, 1996)。D2 受器則由於具有抗精神分裂症藥物的效果，常被作為精神分裂症的機制探討對象 (Grace, 1991)。由於前額葉皮質處的 D1 或 D2 受器影響功能並不相同，本研究分別以其專屬受器拮抗劑來檢驗在壓力中的參與角色。

(二)、內側前額葉皮質與下視丘-腦下垂體-腎上腺皮質系統

在 HPA 系統源頭的下視丘視旁核的投入神經(afferents)部分，接受了來自邊緣系統的直接或是間接神經投射。這些區塊包括了海馬、前額葉皮質及杏仁核等 (Herman, Ostrander, Mueller, & Figeriredo, 2005)。其中海馬及前額葉皮質利用麩胺酸(glutamate)神經投射到下視丘的背側內核區(dorsomedial nucleus; DMH)，再利用該處與視旁核的 γ -氨基丁酸(GABA)神經投射，對視旁核產生抑制功能。杏仁核則透過 GABA 神經投射到終紋床核(bed nucleus of stria terminalis; BNST)，再經由終紋床核對視旁核的 GABA 神經投射，達到去抑制化(disinhibition)的興奮

效果。前額葉皮質對於視旁核或是 HPA 系統的神經投射功能，被認為帶有認知或情緒成分訊息；海馬的神經投射則為空間訊息，杏仁體則傳遞了情緒成分訊息 (Buijs & Van Eden, 2000)。

內側前額葉皮質可藉由與腦幹(brainstem)或是下視丘之間的神經投射聯會，進而調整、影響自主神經系統的活動。例如，電刺激內側前額葉皮質的下邊緣區可以使實驗動物的心跳、血壓或呼吸(respiration)增加。在內側前額葉皮質施予麩胺酸的 NMDA 受器拮抗劑 AP5 或是 GABA_A 受器促進劑 muscimol 抑制該處活動後，可以更進一步提升原本因為處於陌生環境中而增加的壓力賀爾蒙皮質脂酮量。但這壓力情境下抑制內側前額葉皮質區而促使皮質脂酮量增加現象，並未同時伴隨「促腎上腺皮質激素」量的增加。推論內側前額葉皮質可能並非直接經由 HPA 系統來調整壓力賀爾蒙皮質脂酮量變化(Van Eden & Buijs, 2000)。

(三)、內側前額葉皮質處多巴胺之相關功能探討

1、內側前額葉皮質與工作記憶

Murphy 等人 (1996)發現促進焦慮藥物 FG-7142 除了可增加內側前額葉皮質處的多巴胺量之外，也會造成鼠類或靈長類實驗動物在空間工作記憶(spatial working memory)作業中表現受損。這個因為促焦慮藥物 FG-7142 造成的工作記憶行為受損現象，可以藉由事先施予非專屬性多巴胺受器拮抗劑 haloperidol、clozapine 或是 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 而有所改善。Arnsten(2000)利用壓力源增加內側前額葉皮質處多巴胺釋放量或是以多巴胺 D1 專屬受器促進劑 SKF81297 活化內側前額葉皮質處的多巴胺 D1 受器，都會造成實驗動物在空間延遲作業(spatial delayed response task)中的行為錯誤率增加；若同時施予多巴胺

D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390，則可以改善此工作記憶行為表現缺損現象。針對內側前額葉皮質處多巴胺量變化與工作記憶的關係，Goldman-Rakic、Muly 及 Williams (2000)提出該處細胞外液中多巴胺量與個體的工作記憶表現形成一倒 U 型曲線，亦即內側前額葉皮質處適當(low to moderate)的多巴胺釋放量是對個體正常工作記憶功能所需要的。多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑減抑多巴胺 D1 受器活動或因為壓力源操弄造成過多的多巴胺釋放量，都會使個體在需要良好工作記憶的行為作業中表現受損。多巴胺與工作記憶之間的關連應是透過內側前額葉皮質的多巴胺 D1 受器產生。

2、內側前額葉皮質與行為彈性

De Bruin 等人(2000)讓實驗動物在具有雙桿(two lever)操作式制約箱中，進行序列式反轉(serial reversals)學習行為作業。結果發現預先以暫時性神經抑制劑二丁卡因(lidocaine)抑制內側或是外側前額葉皮質區，都不影響個體習得以壓桿行為獲得食物增強物的配對關係。但是在第一次壓桿行為作業內容反轉前，預先以二丁卡因抑制內側前額葉皮質活動，會造成實驗動物必須花費更多時間才能提高正確率；反之，抑制外側前額葉皮質則不影響實驗動物進行壓桿行為反轉。另外，針對內側前額葉皮質施打多巴胺 D1 受器拮抗劑，同樣並不影響個體的行為習得，而只影響到初期行為作業反轉時的行為表現。另外，以二丁卡因抑制外側前額葉皮質的影響出現在削弱階段後期，實驗動物需要花費更多的嘗試次數才能削弱原先的壓桿行為反應。但以二丁卡因或是多巴胺抑制劑抑制內側前額葉皮質，並不影響實驗動物在削弱階段的行為反應。根據上述實驗資料，De Bruin 等人認為內側前額葉皮質及該處的多巴胺在行為彈性(behavioral flexibility)功能扮演重

要角色；外側前額葉皮質應與行為抑制功能有關，而在行為削弱階段產生影響效果。

3、內側前額葉皮質與壓力因應

個體因應壓力源的認知行為歷程，會產生不同的後續影響效果，這支持大腦中應存在一心理性控制或處理機制的假說(Robbins, 2005)。個體對壓力源的是否具有控制性，已在心理、生理或是行為上被證明其影響性存在(Kim & Diamond, 2002; Overmier & Seligman, 1967; Shors et al., 1989; Weiss, 1968)。在相關神經機制探討部分，Amat 等人 (2005)發現不可控制的足部電擊壓力源相較於可控制的相同壓力源，可以引發背側縫線核(dorsal raphe nucleus)處更多的神經活動。但當預先以 GABA_A 受器促進劑 muscimol 抑制內側前額葉皮質後，不論是可控制或是不可控制的足部電擊壓力源，在背側縫線核處都引發相似的神經活動量或是立即性早期基因(immediate early gene)c-fos 的反應量。因此，Amat 等人提出內側前額葉皮質處應與個體對壓力源判斷是否具備控制性功能有關。

內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量變化也曾被認為與壓力源因應有關。Berridge、Mitton、Clark 及 Roth (1999)發現當實驗動物身處於空曠環境(open field)壓力源時，其大腦前額葉皮質處的多巴胺釋放量增加現象會大於依核或是紋狀體。但若在空曠環境壓力源中同時提供物品(objects)，讓實驗動物進行啃咬(chewing or gnawing)的因應行為時，僅有前額葉皮質處減抑多巴胺釋放量增加現象。由於此項因應行為引發的減抑效果，Berridge 等人推論前額葉皮質處的多巴胺應參與了與壓力有關的情緒認知處理歷程。

在上述結果中，內側前額葉皮質處的多巴胺神經傳導物質，被認為與個體的

工作記憶、行為彈性以及壓力情緒處理或判斷可否控制性有關。其中由於工作記憶或是行為彈性功能，都是在個體已經學會該項行為作業後，利用實驗操弄或是抗焦慮藥物使得內側前額葉皮質處多巴胺釋放量增加，造成上述兩項功能受損。本研究推論當個體處於已習得行為作業的表現階段時，僅需要內側前額葉皮質處適量的多巴胺釋放量，該處過多的多巴胺釋放量對於個體當下使用工作記憶或是行為彈性功能會造成破壞效果。這點可由實驗動物已習得空間行為作業後，在測試前先施與單次足部電擊壓力源會破壞行為表現結果獲得支持(Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998)。

內側前額葉皮質處所增加的多巴胺釋放量也與判斷壓力源的可否控制性特性有關。雖然目前尚不能定論該處多巴胺釋放量增加或減少，即可對應壓力源的控制性與否；但是當一不可控制性的壓力源出現時，確實可使多巴胺釋放量大量增加。因此，本研究利用一個具不可控制性的壓力源作為一非制約刺激進行場地制約偏好行為學習，並檢驗內側前額葉皮質處多巴胺量變化與此古典行為學習建立的關係為何。

第四節、場地制約偏好行為

一、場地制約偏好行為

場地制約偏好行為作業為一符合古典制約形式的行為作業。實驗者操弄非制約刺激與一個作為制約刺激的特定場地環境進行連結配對。使實驗動物在經過幾次配對學習後，可在沒有非制約刺激呈現的情境下，經由場地環境制約刺激引發其制約趨近行為(Bardo & Bevins, 2000; Carr, Fibiger, & Phillips, 1989; Tzschentke, 1998, 2007)。

(一)、自然酬賞物或藥物引發之場地制約偏好行爲

過去的研究中，一些具有易上癮性質的藥物（如安非他命、古柯鹼、嗎啡、海洛英(heroin)等），或是自然酬賞物（如食物、蔗糖液、糖精或是性行爲等），都曾做爲非制約刺激以建立實驗動物的場地制約偏好行爲。由於上述的藥物或自然酬賞物都具有使實驗動物大腦中的多巴胺釋放量增加的特性(Carr & White, 1983; Di Chiara & Imperato, 1986; Swerdlow, Gilbert, & Koob, 1989; Tzschentke, 1998, 2007)，所以將安非他命或古柯鹼直接注射入依核、或是古柯鹼直接注射入前額葉皮質，都可以有效形成場地制約偏好行爲(Liao, Chang, Wang, & Lan, 2000; Zavala, Weber, Rice, Alleweireldt, & Neisewander, 2003)。相反的，預先以多巴胺神經毒素 6-OHDA 破壞依核，會造成實驗動物無法習得古柯鹼引發場地制約偏好行爲(Spyraki, Fibiger, & Phillips, 1982)；預先以神經毒素 quinolinic acid 破壞前額葉皮質也會影響嗎啡或古柯鹼建立場地制約偏好行爲的效果(Tzschentke & Schmidt, 1999)。由上述可知，增加或是抑制多巴胺或是其神經區塊活動，將分別可以促進或是抑制上癮藥物或自然酬賞物引發場地制約偏好行爲。

(二)、非自然酬賞物或藥物引發之場地制約偏好行爲

除上述之藥物或自然酬賞物外，非自然酬賞物也可作爲一非制約刺激建立場地制約偏好行爲。例如在場地制約偏好行爲作業中，以不同的新奇刺激物品(novel objects)與場地環境制約刺激以「同時制約」(simultaneous conditioning)的方式進行連結配對，可促使實驗動物建立制約趨近行爲(Bevin, Besheer, Mattew, Palmatier, Jenson, Pickett, & Eurek, 2002)。由於陌生感受(novelty)可引發個體大腦中多巴胺釋放量增加(Berridge, et al., 1999)，若事先給予多巴胺受器拮抗劑，可抑制此類場地制約偏好行爲的形成(Besheer, Jensen, & Bevins, 1999)。另外，若先讓

實驗動物進行 2 或是 22 小時的轉輪運動(wheel-running)後，再置入某一特定場地環境制約刺激中進行「倒序制約」(backward conditioning)方式的連結配對，亦可建立場地制約偏好行爲(Lett, Grant, Byrne, & Koh, 2000)。在一項類似前述實驗的研究中，若在 2 小時轉輪運動後先給予鴉片類拮抗劑 naloxone，再進行後續的配對制約實驗歷程，則可抑制該類的場地制約偏好行爲形成(Lett, Grant, & Koh, 2001)。另外，不論以「同時制約」或是「倒序制約」方式進行場地偏好行爲制約，單次 30 分鐘的禁錮壓力源或是高台壓力源都可做為一非制約刺激，有效建立場地制約偏好行爲(沈映伶、廖瑞銘，2007)。綜合上述結果可知，陌生感受、轉輪運動或是單次壓力源，都可作為非制約刺激進行古典制約行爲學習。同時，這些非制約刺激所牽涉的神經機制可能與多巴胺神經系統有關。

二、場地制約偏好行爲作業的內容探討

在制約刺激與非制約刺激配對次數對場地制約偏好行爲產生部分，Brabant、Quertemont 及 Tirelli (2005)發現小鼠學習古柯鹼引發場地制約偏好作業時，藥物與場地環境制約刺激配對次數必須在兩次以上，才能有效建立該古典制約作業。同時，實驗動物在經過兩次配對後所引發的制約趨近行爲可以維持到 14 天，四次配對後的制約反應則可以維持到 28 天之久。在實驗大鼠部分，Poleszak 與 Malec (2003)發現安非他命與場地環境進行一次配對連結學習後，可以引發大鼠的場地制約偏好行爲。故可知，建立有效場地制約偏好行爲時，制約次數多寡應與所使用藥物或是實驗動物品系有關。

在場地制約偏好行爲中的非制約刺激來源討論部分，Ettenberg、Raven、Danluck 及 Necessary (1999)利用在古柯鹼施予之後 5 或是 15 分鐘才將實驗動物

放置入作為制約刺激的場地環境中進行連結配對，結果發現 5 分鐘後進行配對制約組表現出場地制約偏好行爲，但 15 分鐘組則產生場地制約嫌惡行爲。Bardo 與 Neiswender (1986)在嗎啡引發場地制約偏好行爲作業中，發現僅有當嗎啡施打後立即將實驗動物置入場地環境中進行 30 分鐘的配對制約組，才可以形成場地制約偏好行爲；但若先將實驗動物置入場地環境中 15 或 25 分鐘後才施打嗎啡等兩組實驗動物並無法產生制約趨近反應。由上述結果可知，藥物在不同時間點的效果會影響其是否可有效建立場地制約偏好（嫌惡）行爲。因此，在場地制約偏好行爲中所指稱的非制約刺激，並非所使用的自然酬賞物或是心理興奮性藥物本身，而可能是由自然酬賞物或藥物所造成個體的情緒(affection)或狀態(conditions)改變(Bardo & Bevins, 2000)。

對於在場地制約偏好行爲作業中，以壓力源作為非制約刺激但引發制約趨近行爲部份。動物對於壓力源或危險刺激並非僅有逃避行爲，也可能產生趨近行爲。Blanchard、Blanchard 及 Rodgers (1991)認為動物對於威脅(threat)的可能行爲反應取決於其「距離的遠近」。他們認為當動物個體突然面臨一極近距離的威脅時，可依當時的行爲可能性來選擇僵直或是逃離行爲作為因應；當威脅距離動物較遠時，動物則可能會產生趨近行爲來面對或確定威脅。由於壓力源的不同程度，可能影響其作為一非制約刺激的效果。所以推論較溫和的禁錮或高台壓力源，在制約配對後可以引發實驗動物產生制約趨近行爲，而較嚴重性的壓力源則可能產生制約逃避行爲。如 Cain、Chou 及 Ralph (2004)利用足部電擊壓力源作為非制約刺激，確實可引發實驗動物的場地制約嫌惡行爲。

由上述討論可知，自然酬賞物、藥物或是非自然酬賞物、單次壓力源都可作為一個非制約刺激與場地環境制約刺激進行連結配對，之後使實驗動物在沒有非

制約刺激出現情境下產生制約趨近行爲。這些非制約刺激的神經機制多與多巴胺有關。本研究希望能瞭解多巴胺在負向情境下的功能，因此以單次壓力源引發場地制約偏好行爲作為研究工具，進行多巴胺在壓力中的角色功能探討。

第五節、研究問題與實驗假設

由上述文獻整理可知：壓力源對於個體的行爲學習並非單只有破壞效果，也可能會有促進效果。由於壓力賀爾蒙與個體行爲學習之間的關係並非一對一的單純關係，加上多巴胺在單次壓力源操弄下也會在多個神經投射終點出現釋放量大量增加的現象。因此，本研究為能進一步瞭解多巴胺與壓力關係，採用一個與多巴胺高度相關的場地制約偏好行爲作為研究工具，並利用一較溫和的禁錮壓力源作為非制約刺激與制約刺激場地環境進行配對制約。另由神經解剖及行爲資料顯示大腦內側前額葉皮質具有調控或影響壓力賀爾蒙系統及壓力源控制性、行爲因應等功能，因此，本研究選擇以內側前額葉皮質作為壓力源的神經機制探討對象。本研究假設多巴胺在該處的細胞外液中的釋放量增加，個體會針對壓力源這個外界顯著性刺激進行因應。換言之，多巴胺在內側前額葉皮質處的增加，可活化該區塊的神經組織功能，促使對壓力源進行因應處理。

本研究為能瞭解單次壓力源對於個體的古典制約行爲學習之影響，實驗一針對單次 30 分鐘的禁錮壓力源的非制約刺激效果進行檢驗，分別檢測壓力源對個體的生理、情緒或是行爲活動量的影響。實驗二則進一步檢驗多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲作業中的參與角色。分別以「同時制約」或是「倒序制約」方式進行場地制約偏好行爲制約，並於不同時間點施予多巴胺專屬受器拮抗劑來檢驗多巴胺的參與。另外，在實驗二中增加施打正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮

抗劑 yohimbine 對於禁錮壓力源建立場地制約偏好的影響，以作為多巴胺專屬受器拮抗劑的對照實驗參考。

實驗三及四則針對內側前額葉皮質處多巴胺與壓力的關係進行檢驗。實驗三在單次壓力源引發場地制約偏好行為的不同時間點，利用一種可暫時抑制內側前額葉皮質活動的暫時性神經抑制劑二丁卡因，來檢驗該區塊在單次禁錮壓力源引發場地制約行為下的參與角色。實驗四為進一步了解內側前額葉皮質處多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色，選擇在壓力源施予之前或之後施打多巴胺專屬受器拮抗劑至內側前額葉皮質區來檢驗之。

第二章、研究方法

由於本研究的四個實驗中所使用的受試、行為工具、神經系統操弄及統計方法等項，均有共同內容。本章先就此部分進行說明，各個實驗的細節步驟則呈現於後續的各個實驗章節中。

第一節、受試者

本實驗採用 Wistar 品系之雄性大白鼠，其年齡約 10 至 12 週。受試自國立台灣大學醫學院實驗動物中心購回後，便飼養於生理心理實驗室動物房內之不鏽鋼鐵個別鼠籠內，並於實驗全期供應充分的食物及飲水。飼養房內設定 12/12 小時的晝夜週期（早上 7:30 到晚上 7:30 為光照期），室溫維持在 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。實驗進行均維持在晝間，約從早上十點到下午五點。本研究的相關動物實驗步驟及流程，係經過國立政治大學動物實驗管理小組審核通過後執行之，受試的使用與照料均遵循行政院農委會頒佈有關動物實驗規定的相關條例，並參考美國 National Institute of Health (NIH) 的相關規定。

第二節、工具

本研究所使用的禁錮壓力源為一透明的壓克力（厚 0.5 cm）製圓柱型透明罐，其直徑為 8 公分，長為 18 公分，其兩端之面版各有一個小洞（直徑 1.5 cm）供透氣之用。

本研究所採用的場地制約偏好行為測試儀器，係由三個壓克力製箱子構成，包含兩個側箱（各為 45 cm × 45 cm × 45 cm）以及一個中間穿梭箱（20 cm × 10 cm × 12 cm）。兩個側箱中的一個，其牆壁為寬五公分黑白相間的條紋，另一側箱牆壁則是上半部為白色及下半部為灰色牆，中間穿梭箱為全白色的牆壁。黑白條紋

側箱的地板為條狀鐵條（0.2 cm）平行排列，相距間隔 0.5 公分；而灰白側箱內的地板則為網狀鐵架，其每一個正方形網格的邊長為 0.5 公分。除上述牆壁及地板在兩側箱的不同建構外，另在黑白條紋側箱中放置白醋做為嗅覺線索，而灰白條紋箱則未置任何嗅覺刺激。

本研究使用了兩種類型的自發性行為活動量測試儀器。實驗一及二中，所使用的測試儀器包含一黑色壓克力箱(35 cm × 35 cm × 35 cm)及感知光耦合元件（Charge Coupled Device, 簡稱 CCD）等。CCD 架設在距離黑色壓克力箱底部 52 公分高的支架上，其功能可以追蹤實驗受試在壓克力箱內的位置。此儀器可記錄的依變項指標為「行進距離」，係指實驗動物於實驗期間在壓克力箱內的行走移動總距離，其記錄單位為公釐(mm)。本研究實驗三所使用的另一類型自發性活動量測量，乃是在一個與飼養籠物理特徵不同的白色塑膠材質測試箱(43cm × 23cm × 20cm)中裝設有一紅外線動作量偵測器(Infrared Motion Activity System, Coulbourn Instrument Co.; U.S.A.製)。此設備共可測得四種活動量的指標：一、小動作次數(number of small movements)：定義實驗受試的動作持續時間小於 1 秒者為小動作，並記錄測量時間 30 分鐘內小動作發生的總次數；二、小動作持續時間(duration of small movements)，指測量時間內所有小動作發生時間的總和；三、大動作次數(number of large movements)，定義動作持續時間大於 1 秒者視為大動作，紀錄在測量時間內大動作發生的總次數；四、大動作持續時間(duration of large movements)，指測量時間內所有大動作發生時間的總和。

本研究所使用的抬高式 T 型迷津，其係由三個相同面積尺寸(50cm × 10cm)及厚度為 1.5 公分的木板所構成，其中一木板與另外兩片直線連接木板垂直構成 T 字形狀。T 形迷津直向的木板三面周圍由 40 公分高的木板封住，稱為封閉區；

另外兩個橫向連結接臂型木板，除連接區域靠封閉區域對側之十公分中央區域有 40 公分高牆外，其餘週緣則無任何封牆，稱為開放區。整個迷津以角架抬高離地面 50 公分。

第三節、場地制約偏好行為的訓練步驟

場地制約行為訓練程序共進行三天，分別是制約前測、習得及制約後測等三個階段。在第一天的制約前測中，分別進行上午及下午的兩次嘗試。每次嘗試開始時將受試輕置於制約箱的中間穿梭箱中，任其自由探索整組儀器 10 分鐘。實驗者操作電腦鍵盤記錄受試進出左右側制約箱的次數及停留時間，進入特定的側箱之觀察標準依受試的四肢全部進入該箱內為準，由電腦自動執行程式累計停留時間。此階段的目的是在於讓受試探索整組測試儀器的環境，並將兩次的探索時間平均供實驗者決定每一受試的制約箱選擇參考依據。本實驗採取非偏誤設計 (unbiased design; Carr et al., 1989)，並依據前測結果進行對抗平衡設計 (counterbalance) 即一半受試接受壓力源與原先較偏好的制約箱做配對制約，另一半受試則為壓力源與原先較不偏好的制約箱作配對制約。在第二天的習得階段，受試在下午接受壓力源與特定側箱配對制約，而早上則進行無壓力源與另一側箱的配對制約。每個受試只接受前述「有」與「無」的壓力源操弄之制約訓練各一次，每次的時間為 30 分鐘。相對於實驗組的受試，控制組受試進行相同的程序，但不接受任何壓力源操弄，即此階段的上下午兩次置入不同側箱均無壓力源操弄。第三天為制約效果的後測階段，實驗者將受試輕置於儀器的中間穿梭箱內，任其自由活動於整組制約箱中 10 分鐘。實驗者記錄其進入兩側制約箱中的停留累計時間，受試在此階段並不接受任何壓力源的操弄。

第四節、腦部埋管手術

實驗受試首先接受腹腔注射複合型麻醉劑舒泰 50(Zoletil 50; Virbac Laboratories, France)。待實驗受試麻醉後先剃除其鬚毛，再固定於腦部立體定位儀(stereotaxic apparatus, DKI-900)上。頭部消毒後，切開頭皮並去除結締組織，使頭蓋骨露出，以囟門(bregma)作為定位座標的原點。依據 Paxinos 和 Watson(2005)之圖譜，定出內側前額葉皮質座標為 AP: +2.7 mm, ML :± 0.7 mm, DV: -5.5 mm，並計算目標神經核位置上方 1.5 mm 的立體座標，再以牙科電鑽鑽開雙側目標神經核上方的頭骨，將雙側鋼管(規格為 23G:外徑 0.63 mm,內徑 0.33 mm)緩緩地植入到正確位置，最後將埋入的兩隻鋼管以牙科膏(dental cement)固定於拴在頭骨上的三根小螺絲釘上。手術完成後於實驗動物大腿肌肉注射 0.2 毫升的抗生素(penicillin, 20,000IU)，以減少傷口可能引發的發炎感染。實驗受試在手術後經過一週的復原期才進行場地制約偏好行為測試程序。

第五節、藥物

本研究使用的藥物為 SCH23390、raclopride、yohimbine 及二丁卡因(lidocaine hydrochloride)(Sigma chemical Co., St. Louis, Mo., USA)等。上述四種藥物均在實驗使用前，以生理食鹽水(0.9% NaCl)作為溶媒依實驗所需的劑量進行泡製。

第六節、藥物顱內注射

實驗受試接受中樞微量注射藥物時，以注射針(規格 31 號)用聚乙烯管(PE20)連接於微量注射筒(Hamilton microsyringe, 2µl)之上。在注射之前先將聚乙烯管和注射筒吸滿生理食鹽水，再將欲注射的藥物由注射針吸入聚乙烯管內，並以一小氣泡隔開藥物與生理食鹽水，以避免藥物被生理食鹽水稀釋。當微量注射開始

時，先將實驗受試適度握住，並取出原留置於鋼管中預防阻塞的細鋼針後，將注射針插入鋼管，並使其針頭突出所埋鋼管底部 1.5 mm，然後以緩慢推動的方式同時將藥物溶液注射入兩側的鋼管注入目標區中。注射速率為每分鐘 0.25 μl ，藥物注射完後，把注射針流置於鋼管原處一分鐘之後，再將注射針緩緩取出，以使藥物充分擴散於目標區中。

第七節、壓力賀爾蒙皮質醇酵素免疫分析之測定步驟

將皮質醇抗體以吸附緩衝液混和均勻後吸附於 96 槽微滴盤中，每槽需加入 200 μl ，於室溫下震盪 30 分鐘後，置於 4°C 環境中隔夜，此為固相載體。經 24 小時抗體吸附完全後，以清洗緩衝液將多餘未被吸附之抗體洗去。加入填塞緩衝液 300 μl 以填充未經抗體吸附之固相，經室溫震盪 30 分鐘後以膠膜密封，置於 4°C 環境中一天後即可進行測試。

進行皮質醇抗原與標誌酵素抗原之競爭反應測試前，取出微滴盤回溫 30 分鐘並以清洗緩衝液清洗二次，加入以分析緩衝液稀釋過後之皮質醇標準液及檢體各 50 μl ，隨即加入 150 μl 之皮質醇結合酵素抗原(cortisol-horseradish peroxidase, F-HRP)。於室溫下震盪 20 分鐘後再以清洗緩衝液清洗。待微滴盤沖洗完畢後，隨即加入 200 μl 的 OPD (o-phenylene diamine)作為呈色受質，並於室溫下震盪 20 分鐘進行避光呈色反應。最後於每槽加入 50 μl 的 8NH₂SO₄ 以停止呈色反應。

以 ELISA reader 在 595nm 波長測其吸光值，判讀求出其標準液之吸光值。當標準液濃度越低時其呈色越深，反之若標準液含量濃度越濃時，其呈色相對地較淺；樣本之呈色即以標準液曲線呈色作為對照，相較之下得知樣本中皮質醇之實際濃度。

第八節、組織切片

待所有行為實驗完成後，即進行灌流程序以進行腦組織切片檢驗。首先把實驗受試的胸腔切開，剪開右心室使血液釋出，再由左心室注入 0.9%的生理食鹽水，直到血液幾乎被生理食鹽水取代後，再以 24%的福馬林緩衝液(formalin buffer)替代生理食鹽水灌入左心室，待受試眼球呈現白透明狀與肌肉僵硬變直。將受試腦部剖出，並浸泡於保存液中，放入冰箱冷藏（至少三天）等待進一步切片。大腦保存液乃是在 165ml 純水中分別加入 100ml 的 24%福馬林、12.2 克蔗糖及一顆生理食鹽水藥片(phosphate buffered saline tablet; Sigma chemical Co., St. Louis, Mo., USA)混合而成。待大腦硬化即進行切片及染色處理。切片時將鼠腦固定於冷凍切片機(Leica, Jung CM1800)中，以 50 μ m 的厚度做冠狀切片(coronal section)，依前後順序將取下的切片置於經蛋白膠處理(coating)的載玻片上。以 Cresyl violet 作為染料進行染色，只有手術埋管位置正確的受試的資料才進行統計考驗。

第九節、統計分析

實驗一中的壓力賀爾蒙皮質醇變化量以及自發性活動量行為變化，分別以單因子或是雙因子混合設計變異數(ANOVA)分析進行統計分析。抬高式 T 字迷津的行為指標有抑制性逃避行為作業花費時間，以及脫逃行為花費時間等兩類行為，實驗結果都以雙因子混合設計或是單因子變異數分析進行考驗。實驗二到四的場地制約偏好行為作業的數據，以各組在兩側制約箱停留累計時間，以及各實驗操弄變項因子分別進行 t 檢定以及適當的變異數分析，並以 LSD 進行所需的事後比較。另外，為了檢驗實驗動物對於場地制約儀器是否具有先天偏好或是在

制約過程有可能產生的混淆變項，針對各組實驗動物在制約之前（第一天探索期）及制約之後（第三天表現期）停留在中間穿梭箱的累計停留時間進行 t 檢定。所有的統計考驗的顯著水準設定為 $p < 0.05$ 。本研究資料的統計分析，均透過統計套裝軟體 SPSS16.0 版(SPSS Inc, Chicago, USA)進行之。

第三章、實驗一

本研究的第一個議題希望能瞭解單次禁錮壓力源的非制約刺激來源。實驗一假設：若壓力源本身具有非制約刺激的屬性，應該如同其他類古典制約的非制約刺激，會對個體體內的生理或自發性反射系統產生一定程度的激活效果。過去相關研究發現壓力源可以引發個體的焦慮(anxiety)、害怕(fear)情緒反應(Davis, 1992)、生理反應(Mercier et al, 2003)及自發性活動量(Cabib, Kempf, Schleef, Mele, & Puglisi-Allegra, 1988)等改變。實驗一針對壓力源可能造成實驗受試的生理變化、焦慮情緒或是行爲變化，將分別利用血液中壓力賀爾蒙皮質醇(實驗一 A)、焦慮症動物模式的抬高式 T 形迷津(實驗一 B)或是自發性行爲活動量(實驗一 C)變化來進行檢驗。

第一節、實驗步驟

在實驗一 A 進行前，實驗受試隨機的被分配成控制組以及兩個壓力組等三組(各 $n = 6$)。接受 30 分鐘禁錮壓力源的兩個壓力組的實驗受試，其中「壓力源同時」組在禁錮壓力源的最後 10 分鐘階段，由實驗者經由尾部取血方式取得血液樣本；「壓力源之後」組則在壓力源操弄結束後立即施打麻醉劑，再經由心臟取血方式取得血液樣本。控制組受試在無壓力源經驗下，先施打麻醉劑後經由心臟取血方式取得血液樣本。以壓力賀爾蒙皮質醇酵素免疫分析法針對三組受試的血液樣本變化量進行分析。

在實驗一 B 的實驗程序中，先將實驗受試隨機分配至控制組($n = 12$)或壓力組等兩組($n = 16$)。壓力組受試先接受 30 分鐘的禁錮壓力源，控制組則先置於另一個非進行抬高式 T 形迷津的空間中 30 分鐘，之後兩組實驗受試立即進行

抬高式 T 形迷津的行為測試。

在焦慮行為檢測實驗測試開始時，實驗受試都先以頭部朝向封閉區的出口處的方式，置放於抬高式 T 形迷津中封閉區的最內側端，作為每一次訓練制約躲避行為嘗試的起始點。當實驗受試離開起始點朝開放區前進，待其前肢超越封閉區開口後，實驗者會將實驗受試捉離迷津儀器。經過 30 秒的嘗試間距後，實驗受試再次被放置回起始點，重新再進行另外三次的同樣嘗試。實驗者記錄四次嘗試中，實驗受試由起始點走至前述開放區的測定線所花費的時間秒數。上述四次嘗試結束 30 秒，隨即進行逃脫行為的測量。實驗者把同一實驗受試置於開放區的任一側末端，並記錄實驗受試由開放區進入封閉區所花費的時間秒數。實驗者在每一次嘗試後，會立即以乾淨拭紙清理實驗受試可能產生的排泄物，並以 70 % 酒精及微濕抹布擦拭 T 形迷津的三個平台走道。24 小時後，將一半控制組 ($n = 6$) 及一半壓力組 ($n = 8$) 的受試再次進行抑制性躲避行為及逃脫行為的測試。48 小時後，再針對控制組及壓力組的另外一半受試進行再次測試。

在實驗一 C 進行前，把實驗受試隨機分配到控制組或實驗組中 (各 $n = 7$)。實驗組受試在進行 30 分鐘的自發性行為活動量測量前，先接受 30 分鐘的禁錮壓力源。控制組受試則在另一實驗房間中停留 30 分鐘後，再進行 30 分鐘的自發性行為活動量測量。

第二節、實驗結果

圖一表示實驗一 A 中禁錮壓力源對實驗動物壓力賀爾蒙皮質醇量變化的影響。以單因子變異數分析考驗三組受試的變化量，結果顯示「組間」主要效果達到顯著差異， $F(2, 15) = 15.96, p < 0.001$ 。以 LSD 進行事後比較，發現「控制組」

分別與「壓力源同時」或「壓力源之後」等兩組達到顯著差異， $p < 0.01$ 。「壓力源同時」與「壓力源之後」兩組之間也達到顯著差異， $p < 0.05$ 。

圖二為實驗一 B 檢驗禁錮壓力源對實驗動物在躲避行為指標上的影響。圖二 A 以雙因子混合設計變異數分析控制組與壓力組受試在躲避行為指標上的變化差異。結果顯示「嘗試」主要效果達到顯著差異， $F(3, 75) = 36.86, p < 0.001$ 。「組間」或是交互作用並未達到顯著差異($p > 0.05$)。以 LSD 進行事後比較，結果發現除了「嘗試二」與「嘗試三」之間差異未達顯著水準外($p > 0.05$)，其餘各嘗試之間的比較均達到顯著差異， $p < 0.01$ 。圖二 B 為控制組及壓力組各一半的受試分別在 24 小時後再次測試的結果。以雙因子混合設計變異數分析兩組受試在躲避行為指標上的變化，結果發現「組間」、「嘗試」或是交互作用均未達到顯著差異($p > 0.05$)。圖二 C 為控制組及壓力組的另一半受試分別在 48 小時後再次測試的結果。雙因子混合設計變異數分析，結果發現「組間」主要效果達到顯著差異， $F(1, 11) = 5.25, p < 0.05$ ，「嘗試」或是交互作用未達到顯著差異($p > 0.05$)。在「組間」的比較部分，發現壓力組受試比控制組受試表現出更多的抑制性躲避行為，即更長時間停留在封閉區中。

圖三為實驗一 B 中禁錮壓力源對實驗動物在逃脫行為指標上的影響。圖三 A 以單因子變異數分析檢驗控制組與壓力組受試的變化差異，結果顯示「組間」的主要效果差異並未達到顯著($p > 0.05$)。相似結果也出現在圖三 B 及圖三 C 的控制組及壓力組各一半的受試分別在 24 小時或 48 小時後再次測試的結果中 ($p > 0.05$)。

圖四為實驗一 C 的活動量測試結果。以單因子變異數分析兩組受試在「行進距離」指標上的差異，結果發現達到顯著差異 $F(1, 12) = 5.43, p < 0.05$ 。組間

比較發現，控制組比壓力組受試展現更長的行走距離。

第三節、結論

雖然過去以齧齒類實驗受試進行的研究中，較少使用皮質醇變化量作為壓力生理指標。但由於皮質醇與皮質脂酮都是 HPA 系統的合成產物，這兩種賀爾蒙量變化量，都可視為壓力源的有效性檢驗指標(Huang, et al., 2009; Shors, 2001)。本研究實驗一 A 結果發現歷經單次 30 分鐘禁錮壓力源的兩個壓力實驗組，相較於控制組，大量增加了血液中的壓力賀爾蒙皮質醇量。同時，「壓力源操弄結束後取血組」比「壓力源當下取血組」，可以引發更多的壓力賀爾蒙皮質醇增加量。這結果表示當禁錮壓力源操弄結束時，血液中的壓力賀爾蒙增加量需要一段時間才能降回基準值。實驗一 A 結果符合過去相關研究的發現(Der-Avakian, Will, Bland, Deak, Nguyen, Schmid, Spencer, Watkins, & Maier, 2005; Shors, 2001; Sullivan & Gratton, 1998)。

本研究利用一種焦慮症動物模式，即抬高式 T 字迷津（張雅惠、廖瑞銘，2005），針對壓力源對實驗動物的情緒進行檢驗。在實驗一 B 的抬高式 T 字迷津中，接受壓力源操弄的實驗組動物在第一天或第二天的焦慮情緒表現並未與控制組出現顯著差異，必須到第三天才有顯著差異出現。相似結果也出現在另一焦慮症動物模式中。Martijena、Calvo、Volosin 及 Molina (1997)發現在 15 分鐘的禁錮壓力源經驗後隔天(24 小時後)，實驗動物會顯著減少進入抬高式十字迷津 (elevated plus maze)開放端的次數及停留時間。Padovan 與 Guimaraes (2000)在 2 小時的禁錮壓力源經歷 24 小時或是 48 小時後，也發現了相類似的結果。針對實驗一 B 的結果，本研究推測可能是因為抬高式 T 字迷津儀器本身的引發焦慮效果(anxiogenic effect)已達到天花板效應(ceiling effect)。這點可由圖二 B 中，控制

組及實驗組實驗動物停留在封閉區的躲避行為時間長度幾乎都接近每次 5 分鐘（300 秒）的嘗試時間。因此必須到第三天(48 小時)後，當控制組實驗動物已經開始對抬高式 T 字迷津工具產生習慣化，而逐漸減少停留在封閉區的時間，但同時壓力組的實驗動物因為壓力源經驗而仍然繼續停留在封閉區中（圖二 C）。由實驗一 B 的結果可證明禁錮壓力源的操弄，可以引發個體持續兩天以上的時間的焦慮情緒。

在自發性行為活動量部分，實驗一 C 中單次 30 分鐘的禁錮壓力源操弄會降低實驗動物在測試箱中行走的活動距離（實驗一 C；圖四）。此結果與 Cabib 等人(1988)發現兩小時的禁錮壓力操弄會造成實驗小鼠的自發性行為活動量下降的結果相符。

綜合上述可知，實驗一結果發現單次禁錮壓力源確實會增加實驗動物的壓力賀爾蒙皮質醇量，也會引發焦慮情緒及降低自發性行為活動量。這些變化都可能是壓力源作為一非制約刺激的來源。

第四章、實驗二

本研究假設一個具有刺激顯著性的壓力源，會引發多個大腦神經解剖區塊細胞外液中的多巴胺釋放量增加。本研究的實驗二針對多巴胺釋放量增加與個體學習壓力源引發場地制約偏好行爲的關係進行檢驗。實驗設計分別以「倒序制約」或是「同時制約」等方式進行場地制約偏好行爲制約，並於不同時間點施予多巴胺專屬受器拮抗劑來檢驗多巴胺的參與。本實驗假設若多巴胺釋放量與壓力源的刺激顯著性或行爲學習有關，則在壓力源操弄「之前」施予該類受器拮抗劑，都會減抑以「同時制約」或是「倒序制約」方式進行的場地制約偏好行爲形成。但若多巴胺只與行爲學習有關，則在「倒序制約」方式中，在「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」施與多巴胺受器拮抗劑，可以破壞該行爲的建立。若多巴胺參與在行爲學習記憶的固化階段，在壓力源操弄「之後」施予該類受器拮抗劑，都會減抑以「同時制約」或是「倒序制約」方式進行的場地制約偏好行爲形成。

為確定本實驗中多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑劑量，是否對實驗動物的行爲動作產生抑制效果，進而可能對場地制約偏好行爲結果產生混淆變項。本實驗另外以自發性行爲活動量儀器進行檢驗。

第一節、實驗步驟

實驗二針對多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲作業中的參與進行探討。本實驗分為兩個子實驗，分別採用「倒序制約」(實驗二 A)或是「同時制約」(實驗二 B)方式進行制約學習。

實驗二 A 採用「倒序制約」方式進行制約學習，在實驗進行前先將實驗受

試分成接受不同藥物操弄的無壓力之控制組或壓力等組。在實驗二 A 中，分別在 30 分鐘禁錮壓力源施予「之前」(各 n = 7 - 8)、「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」(各 n = 6 - 7)或「配對制約結束之後」(各 n = 6 - 7)等三個時間點，經由周邊腹腔注射(i.p.)方式施打 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025, 0.05 mg/kg)或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05, 0.1 mg/kg)。控制組受試歷經相同程序，但未接受壓力源操弄。壓力源實驗組或控制組實驗受試在進行非制約配對箱部分實驗，均接受周邊注射溶媒控制液。由於在實驗二 A 中「倒序制約」「之前」部分的實驗中，多巴胺專屬 D1 或是 D2 受器拮抗劑的兩個劑量都達到抑制建立制約行為的效果。本研究為能避免浪費及保護實驗動物，在實驗二的其他實驗中，選擇只施打較低的拮抗劑劑量。

在實驗二 B 的實驗受試分組如同實驗二 A，但改採用「同時制約」方式進行制約學習。實驗受試在置入禁錮壓力源與場地制約環境配對制約「之前」(各 n = 7)或「之後」(各 n = 6 - 7)，分別接受周邊注射 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025 mg/kg)或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05 mg/kg)。壓力實驗組或控制組實驗受試在進入非制約配對箱前 30 分鐘均接受周邊注射溶媒控制液。

為進一步瞭解本實驗中，多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑抑制建立制約行為的效果，是否可能受到藥物同時具有抑制行為動作效果而形成混淆變項。在實驗二 A 的「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」部分制約行為實驗完畢後，將六組實驗受試混和分配至各組中(各 n = 6)。三個壓力組實驗受試在 30 分鐘禁錮壓力源操弄前分別接受完周邊注射溶媒控制液(生理食鹽水)、SCH23390(0.025 mg/kg)或是 raclopride(0.05 mg/kg)後，置入測試儀器中進行 30 分鐘的自發性行為活動量測量。另外 3 組控制組實驗受試則接受相同實驗

操弄，但沒有壓力源經歷。

最後，爲了能確認多巴胺拮抗劑在壓力源建立場地制約偏好行爲中的角色。本實驗選擇在「同時制約」「之前」經由周邊注射方式給予實驗受試正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine(0.5 mg/kg)，以作爲多巴胺神經傳導物質的對照實驗用。

第二節、實驗結果

圖五 A 表示在「倒序制約」制約方式「之前」經由周邊方式施打 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025, 0.05 mg/kg)或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05, 0.1 mg/kg)，對形成場地制約偏好行爲的影響。針對 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 部分進行三因子變異數分析，結果發現「壓力」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 42) = 5.83, p < 0.05$ ，「藥物劑量」、「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。由「壓力」的比較發現，壓力組受試比控制組受試表現出更多停留在兩側制約箱的時間。針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(7) = -2.75, p < 0.05$ ，顯示有效形成場地制約偏好行爲。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)；以三因子變異數分析針對 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 結果進行考驗，發現不論「壓力」、「藥物劑量」、「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(6) = -5.56, p < 0.01$ ，顯示有效建立場地制約偏好行爲。其餘各組的時

間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖五 B 呈現在「倒序制約」中「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」，經由周邊方式施打 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025 mg/kg) 或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05 mg/kg)，對建立場地制約偏好行爲的影響。使用三因子變異數分析結果，發現不論「藥物」、「壓力」或「配對」的主要效果、交互作用都不達到顯著差異($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(6) = -2.84, p < 0.05$ ，顯示這組受試有形成場地制約偏好行爲。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖五 C 表示在「倒序制約」的「之後」時間點，分別經由周邊方式施打 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025 mg/kg) 或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05 mg/kg)，對建立場地制約偏好行爲的影響。三因子變異數分析結果發現，「藥物」、「壓力」等主要效果及「藥物」與「壓力」的交互作用達到顯著差異， $F(2, 30) = 16.99, p < 0.001$; $F(1, 30) = 5.22, p < 0.05$; $F(2, 30) = 5.29, p < 0.05$ 。但「配對」的主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。以 LSD 針對「藥物」進行事後比較，結果發現溶媒控制液組分別與 SCH23390 組或 raclopride 組之間的差異達到顯著， $p < 0.001$ ；SCH23390 組與 raclopride 組之間並未達到顯著差異水準($p > 0.05$)。對「壓力」進行比較，壓力組實驗受試較控制組受試表現更多停留在兩側制約箱的時間。針對「藥物」與「壓力」的交互作用進行單純主要效果考驗，但結果發現不論在「藥物」或「壓力」部分都沒有達到統計考驗顯著差異 ($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考

驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間有多於另一側非制約箱的趨勢， $t(5) = -1.70, p = 0.07$ 。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖六 A 表示分別為在「同時制約」制約方式「之前」，以周邊注射 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025 mg/kg)或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05 mg/kg)，對形成場地制約偏好行為的影響。利用三因子變異數針對「壓力」、「藥物」或「配對」進行分析，結果發現僅有「藥物」的主要效果一項達到顯著差異水準， $F(2, 36) = 4.27, p < 0.05$ ，其餘各項差異分析並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對「藥物」一項，以 LSD 進行事後比較，結果發現溶媒控制液組與 SCH23390 組達到顯著差異， $p < 0.01$ 。溶媒控制液組與 raclopride 組或 SCH23390 組與 raclopride 組之間的差異並沒有達到顯著水準($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(6) = -3.43, p < 0.05$ ，顯示這組受試形成場地制約偏好的效果。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖六 B 表示在「同時制約」制約方式「之後」，分別經由周邊注射低劑量的 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 0.025 mg/kg)或 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 0.05 mg/kg)，對於制約行為習得的影響。三因子變異數分析結果發現，除了「藥物」的主要效果達到顯著差異， $F(2, 34) = 5.14, p < 0.05$ ，「壓力」或「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並沒有達到顯著水準($p > 0.05$)。以 LSD 針對「藥物」一變項進行事後比較，結果發現溶媒控制液組與 SCH23390 組之間的差異達到顯著水準， $p < 0.01$ ；SCH23390 組與 raclopride 組之間達到顯著差異， $p <$

0.05；溶媒控制液組與 raclopride 組之間並未達顯著差異水準($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(6) = -3.43, p < 0.05$ ，顯示這組受試有形成場地制約偏好行爲。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖七爲周邊注射多巴胺專屬受器拮抗劑與壓力源操弄對於實驗動物自發性行爲活動量的影響。在「行進距離」(圖七)部分，以雙因子獨立變異數分析結果發現只有「壓力」主要效果達到顯著， $F(1, 30) = 7.72, p < 0.01$ ，「藥物」及交互作用沒有達顯著差異水準($p > 0.05$)。對「壓力」進行比較，發現經過壓力操弄的受試比控制組受試明顯減少了行走的距離。

圖八呈現在「同時制約」方式「之前」，周邊注射正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine(0, 0.5 mg/kg)，對禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲的影響。利用三因子變異數針對「壓力」、「藥物」或「配對」進行分析，結果發現各項因素的差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。另外，分別針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，結果發現分別接受溶媒控制液或正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine(0.5 mg/kg)的兩個壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(6) = -3.43, p < 0.05$; $t(6) = -2.34, p = 0.059$ ，顯示這些歷經壓力源操弄的實驗受試表現出場地制約偏好行爲。其餘兩組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖九爲周邊注射正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine(0, 0.5 mg/kg)對於實驗動物自發性行爲活動量的影響。以單因子獨立變異數針對「行進距離」(圖九)進行統計分析，結果發現「組間」未達到顯著差異水準($p > 0.05$)。表示周邊注射

正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 並不會對實驗動物的自發性活動量造成影響。

表一為實驗二各組在場地制約之前（第一天探索期）及之後（第三天表現期），在中間穿梭箱的停滯時間。在倒序制約「之前」部分，溶媒控制液-壓力組及溶媒控制液-控制組在配對制約之後停留於中間穿梭箱的時間顯著多於配對制約之前， $t(7) = -2.95, p < 0.05$; $t(7) = -2.66, p < 0.05$ 。在倒序制約「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」的部分，只有 raclopride-控制組的時間差異達到顯著水準， $t(5) = -4.26, p < 0.01$ 。在倒序制約「之後」的部分，溶媒控制液-控制組、溶媒控制液-壓力組及 SCH23390-控制組在配對制約之後停留於中間穿梭箱的時間顯著多於配對制約之前， $t(5) = -2.61, p < 0.05$; $t(5) = -3.89, p < 0.05$; $t(5) = -2.96, p < 0.05$ 。在同時制約「之前」部分，溶媒控制液-壓力組及 raclopride-控制組的時間差異達到顯著水準， $t(6) = -3.77, p < 0.01$; $t(6) = -3.36, p < 0.05$ 。在同時制約「之後」部分，則有溶媒控制液-壓力組及 SCH23390-控制組的時間差異達到顯著水準， $t(6) = -3.77, p < 0.01$; $t(5) = -3.43, p < 0.05$ 。其餘各組的差異考驗未達顯著。在同時制約「之前」周邊施打施打正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑結果部分，溶媒控制液-壓力組的時間差異達到顯著水準， $t(6) = -3.77, p < 0.01$ 。其餘三組的差異考驗未達顯著。

第三節、結論

實驗二藉由「倒序制約」（實驗二 A）或是「同時制約」（實驗二 B）等兩種制約方式進行場地制約偏好行為，並在制約過程中的不同時間點施打多巴胺專屬受器拮抗劑，以瞭解多巴胺在此制約行為中的角色。實驗結果顯示，在兩種制約

方式中，單次禁錮壓力源都可作為一有效的非制約刺激，與場地環境進行連結學習後引發制約趨近行爲。另外，在單次禁錮壓力源操弄「之前」、「之後」或是在「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」給予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑都可有效減抑該制約行爲的形成。這些結果表示多巴胺參與在此種場地制約行爲的「習得」及「固化」階段。另外，本實驗選擇在同時制約「之前」，周邊施打施打正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑來作為多巴胺受器拮抗劑效果的對照實驗。結果發現正腎上腺素並不影響單次禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲。

在多巴胺專屬受器拮抗劑的劑量考量部分，SCH23390(0.1 mg/kg)或是 raclopride(0.5 mg/kg)會抑制實驗動物在自發性活動量或是行爲整合(motor coordination)作業中的行爲表現(Agmo & Soria, 1999; Hillegaart & Ahleinius, 1987; Hoffman & Beninger, 1985)。本研究選擇了較低劑量以避免對實驗受試行爲動作產生抑制效果而混淆了制約行爲效果(Cheng & Liao, 2007; Liao, Chang, & Wang, 1998)。在場地約約行爲作業中，單獨施打較低劑量的多巴胺專屬 D1 或 D2 受器拮抗劑，其本身並無法建立場地制約偏好或是場地制約嫌惡行爲(Meririnne, Kajos, Kankaanpaa, Koistinen, Kiianmaa, & Seppala, 2005)。這一點也可由本研究中接受多巴胺專屬受器拮抗劑注射的控制組實驗受試的結果獲得證明（圖五及圖六）。另外，在自發性行爲活動量檢測部分，較低劑量的多巴胺專屬 D1 或 D2 受器拮抗劑也不會對實驗受試的行爲動作產生抑制效果（圖七）。綜合上述結果顯示，本研究所使用較低劑量的多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑，本身並無法有效建立制約行爲或是影響實驗動物的行爲動作，但可以破壞由壓力源引發之場地制約偏好行爲。

在多巴胺參與建立場地制約行為部分，Nazarian、Russo、Festa、Karaish 與 Quinones-Jenab (2004)發現在以周邊方式給予古柯鹼藥物之前，施打 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390，會破壞古柯鹼建立場地制約偏好行為的效果。Baker、Fuchs、Specio、Khroyan 與 Neisewander (1998)發現不論是周邊方式或是中樞微量注射多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 至依核處，都會破壞古柯鹼建立場地制約偏好行為的效果。Liao(2008)在以微量注射方式先後給予多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 以及給予安非他命到大腦依核處，會破壞安非他命建立場地制約偏好行為的效果。本實驗二的多巴胺拮抗劑破壞壓力源建立場地制約偏好行為的結果，相似於上述周邊或是中樞給予心理興奮性藥物引發場地制約行為的結果。綜合上述可知，多巴胺神經傳導物質確實參與在以藥物或是壓力源建立場地制約行為的過程中。

在制約連結之後立即給予藥物，可以用來瞭解藥物對於行為學習記憶的固化階段的影響(McGaugh, 1973)。Oscos、Martinez 與 McGaugh (1988)發現在實驗受試學習操作制約行為後，立即以周邊方式注射多巴胺促進劑安非他命可以增強該學習記憶的固化，使實驗受試在隔天（24 小時後）的行為表現更穩定。另外在類似的情境中，壓力賀爾蒙或是正腎上腺素也對行為學習記憶的固化有促進效果 (Packard & Teather, 1998)。Castellano、Cestari、Cabib 與 Puglisi-Allegra (1991)在實驗受試學習一次的被動躲避(passive avoidance)行為嘗試後，立即分別經由周邊注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器促進劑或是拮抗劑。在隔天的行為測試結果中，發現接受過多巴胺 D1 專屬受器促進劑 SKF38393 或是 D2 專屬受器促進劑 LY171555 的實驗受試行為表現更佳；但多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 sulpiride 反而產生減抑效果。本研究分別在「倒序制約」

或「同時制約」等制約方式的制約連結「之後」，立即經由周邊施打多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑的結果相類似。因此，實驗二的結果推論多巴胺專屬受器拮抗劑干擾了實驗受試的行為學習記憶固化，使實驗受試無法順利習得及表現該制約行為。

在「倒序制約」方式的「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」部分實驗中，在壓力源操弄之後到實驗動物被置放入制約箱的這段延遲時間是否會對壓力源的非制約刺激效果造成影響，進而對制約行為學習產生混淆變項？Lett、Grant 與 Koh (2002)先給予實驗受試 2 或 22 小時的轉輪運動之後延遲 0、10 或是 30 分鐘，再將實驗受試置入其配對制約箱中。結果發現只有延遲 0 及 10 分鐘等兩組實驗受試可以有效建立場地制約偏好行為，而 30 分鐘組則無制約效果。本研究在相似的實驗程序中，先讓實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後延遲 5 分鐘，再置入制約箱進行場地制約。結果發現延遲 5 分鐘並不會破壞壓力源的非制約刺激效果與場地環境制約刺激進行制約連結。周邊方式施打 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑會破壞該制約偏好行為的建立（圖五 B）。Lett 等人的研究可用來支持本研究的 5 分鐘延遲，並不會破壞非制約刺激與制約刺激的制約連結效果。但是在此延遲過程中，經由周邊施予多巴胺專屬受器拮抗劑則會破壞壓力源引發場地制約偏好行為的效果。這表示了多巴胺可能參與在制約連結學習過程中或是作為維持壓力源的非制約效果的內在表徵。

為了增加對多巴胺受器拮抗劑藥物效果在建立壓力源引發場地制約偏好行為中的影響瞭解，本實驗選擇了另一項兒茶酚胺類神經傳導物質受器拮抗劑藥物來作為對照實驗用。結果發現在同時制約「之前」以周邊施打施打正腎上腺素 α 2 受器拮抗劑 yohimbine，並不影響單次禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的效

果。這結果與過去研究發現單獨施打正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 並無法建立場地制約偏好或嫌惡行為的結果相符(Zarrindast, Bahreini, & Adl, 2002)。這些結果可用來支持單次禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的行為神經機制應與多巴胺類神經傳導物質相關，而非正腎上腺素類神經傳導物質。

針對各個實驗組在制約前後停留在中間穿梭箱的時間變化情形，在實驗二的 36 個實驗組中，有 10 組在制約前後的時間差異達顯著水準。但是這些組別並未特定分佈在壓力情境中。此結果可用來幫助排除中間穿梭箱可能是影響實驗動物在後測階段於兩側箱停留時間差異，及其所造成實驗結果混淆的可能性。針對本研究制約程序中所使用的非偏誤設計，以及中間穿梭箱可能造成的混淆變相，本文在後續綜合討論的部分會再說明。

第五章、實驗三

實驗三在單次壓力源引發場地制約偏好行為的不同時間點，以一種可暫時抑制內側前額葉皮質活動的暫時性神經抑制劑二丁卡因(3%)，來檢驗該區塊在此現象中的參與角色。實驗三假設在古典制約的「倒序制約」或是「同時制約」方式中，若在禁錮壓力源施予「之前」預先抑制內側前額葉皮質處神經活動，應會影響壓力源可產生的效果，進而使得實驗動物不能藉由此禁錮壓力源作為非制約刺激來建立場地制約偏好行為。

為確定本實驗中在內側前額葉皮質處施打二丁卡因對於實驗動物的行為動作產生是否產生影響，而可能對場地制約偏好行為結果產生混淆變項。另外以自發性行為活動量儀器進行檢驗。

第一節、實驗步驟

實驗三開始前將實驗受試隨機分組(每組 $n = 10$)，再以立體定位儀進行內側前額葉皮質處的埋管手術。實驗受試經過一週的休養恢復之後，開始進行行為實驗。實驗三 A 採用「倒序制約」方式進行實驗，在 30 分鐘禁錮壓力源施予「之前」、「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」、或是「配對制約結束之後」等三個時間點，分別經由中樞注射暫時性神經抑制劑二丁卡因至內側前額葉皮質以抑制該區神經活動。壓力組實驗受試會先進行壓力源操弄，再放置入配對制約箱，並且在這過程的特定時間點接受中樞注射二丁卡因；在進入非配對制約箱部分則改為接受中樞注射溶媒控制液。控制組實驗受試經歷相同程序，但沒有接受壓力源操弄。

實驗三 B 的實驗受試分組及實驗程序如同實驗三 A，但實驗程序改採用單

次禁錮壓力源與場地制約配對「同時制約」的方式進行，實驗受試將在接受 30 分鐘的壓力源與場地環境配對「之前」或是「之後」等兩個時間點，經由中樞注射暫時性神經抑制劑二丁卡因至內側前額葉皮質處以抑制該區神經活動。

爲了瞭解當二丁卡因抑制內側前額葉皮質處後，對於實驗受試的行爲活動量是否有干擾影響。本實驗利用實驗三 A 中在「倒序制約」方式「之前」進行壓力及藥物操弄的實驗受試，在其場地制約偏好行爲實驗進行完畢一週後，將實驗受試重新混合後平均分配至四個實驗組情境中，再進行二丁卡因藥物與壓力源操弄對自發性活動量的測試(各 $n = 7$)。

第二節、實驗結果

圖十爲實驗的內側前額葉皮質組織檢驗圖。在實驗三中共有 9 隻實驗受試，因爲埋管位置偏離原定目標，因而刪除其實驗數據。本研究進行手術時的埋管位置爲內側前額葉皮質的下邊緣區，但將埋管位置落在前邊緣區的受試也列入最後的統計計算中。

圖十一 A 表示分別爲在「倒序制約」制約方式「之前」在內側前額葉皮質處施打二丁卡因，對形成場地制約偏好行爲的影響。三因子變異數分析結果發現除了「壓力」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 36) = 4.22, p < 0.05$ ，「藥物」或「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對「壓力」進行比較，發現經過壓力源操弄的受試比控制組受試停留在兩側制約箱中更多時間。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(9) = -1.98, P = 0.07$ 。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準

($p > 0.05$)。

圖十一 B 表示分別為在「倒序制約」制約方式中「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」給予二丁卡因，對制約行為的影響。三因子變異數分析結果發現不論是「壓力」、「藥物」或「配對」等主要效果或是交互作用的差異均未達顯著水準($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間有顯著多於另一側非制約箱， $t(9) = -1.88, p = 0.09$ 。其餘各組的兩側制約箱時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十一 C 表示分別為在「倒序制約」制約方式「之後」給予二丁卡因，對建立制約行為的影響。以三因子變異數分析，結果發現「藥物」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 36) = 4.73, p < 0.05$ ，「壓力」與「配對」之間的交互作用達到顯著差異， $F(1, 36) = 5.95, p < 0.05$ ，其餘的「壓力」或「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對「藥物」進行比較，發現接受二丁卡因注射的實驗組受試比控制組受試減少了停留在兩側制約箱中的時間。在「壓力」與「配對」的交互作用中，先針對「壓力」進行單純主要效果考驗，結果發現在配對制約箱部分達到顯著差異， $F(1, 38) = 4.58, p < 0.05$ 。進一步比較發現，經歷「有」壓力源操弄的受試較「無」壓力經驗的受試增加了停留在配對制約箱中的時間。非配對制約箱部分的考驗則未達到顯著差異水準($p > 0.05$)。針對「配對」進行單純主要效果考驗，發現在「有」壓力源操弄的情況達到顯著差異， $F(1, 18) = 8.59, p < 0.01$ 。進一步比較發現，實驗受試停留在壓力配對制約箱中比另一側非配對制約箱中更多時間。「無」壓力源操弄的部分差異比較，則未達到顯著差異($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差

異進行 t 檢定考驗，發現接受溶媒控制液或二丁卡因注射的兩組壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(8) = -2.00, p = 0.08$; $t(9) = -2.12, p = 0.06$ 。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十二 A 表示在「同時制約」制約方式「之前」，在內側前額葉皮質處施打二丁卡因，對形成場地制約偏好行爲的影響。三因子變異數分析結果發現，除了「壓力」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 36) = 12.86, p < 0.001$ ，「藥物」或「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對「壓力」進行比較，發現壓力組受試較控制組受試在兩側制約箱停留更多時間。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間顯著多於另一側非制約箱， $t(9) = -2.39, p < 0.05$ ，顯示這組受試形成場地制約偏好的效果。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十二 B 表示在「同時制約」制約方式「之後」，在內側前額葉皮質處施打二丁卡因，對形成場地制約偏好行爲的影響。三因子變異數分析結果發現，「配對」的主要效果以及「壓力」與「配對」的交互作用達到顯著差異， $F(1, 39) = 5.24, p < 0.05$; $F(1, 39) = 6.01, p < 0.05$ ，其餘的「壓力」或「藥物」等主要效果或是交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。針對「配對」進行比較，結果發現實驗受試停留在配對制約箱中的時間顯著多於非配對制約箱。對「壓力」與「配對」交互作用進行考驗，在「壓力」的單純主要效果考驗部分，非配對制約箱的停留時間部分達到顯著差異， $F(1, 42) = 4.41, p < 0.05$ 。表示經過壓力源操弄的受試較控制組受試顯著減少了停留在非配對制約箱中的時間。在「配對」的單純主要效果考驗部分，在「有」壓力源操弄的兩側制約箱時間差異達到顯著水

準， $F(1, 22) = 13.22, p < 0.01$ 。進一步比較後，壓力組受試停留在壓力配對制約箱的時間顯著多於非配對制約箱。在「無」壓力源操弄的兩側制約箱時間差異則未達到顯著水準($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現接受溶媒控制液或二丁卡因注射的兩組壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間有顯著多於另一側非制約箱， $t(11) = -2.23, p < 0.05$; $t(10) = -3.37, p < 0.01$ ，顯示這兩組受試有形成場地制約偏好行為。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十三為自發性活動量測試結果。在圖十三 A 左圖中，以三因子變異數分析四組受試在「小動作時間」行為指標上的差異，分析結果發現「壓力」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 24) = 7.48, p < 0.05$ 。「藥物」、「嘗試」等主要效果或是其他交互作用均未達到顯著差異($p > 0.05$)。針對「壓力」進行比較，發現壓力組受試較控制組受試顯著減少了小動作時間。在圖十三 A 右圖的「小動作次數」行為指標部分，以三因子變異數考驗結果，發現「壓力」主要效果達到顯著差異， $F(1, 24) = 8.74, p < 0.01$ 。但是「藥物」、「嘗試」等主要效果或是其他交互作用均未達到顯著差異($p > 0.05$)。針對「壓力」進一步比較，發現壓力組受試較控制組受試明顯減少了小動作次數。圖十三 B 左圖，以三因子變異數分析四組受試在「大動作時間」行為指標上的差異，分析結果發現在「嘗試」的主要效果以及「嘗試」與「壓力」的交互作用部分達到顯著差異水準， $F(5, 120) = 24.04, p < 0.001$; $F(5, 120) = 5.65, p < 0.001$ 。進一步進行「嘗試」的 LSD 事後比較，結果發現「嘗試一」分別與「嘗試二」、「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.01$ ；「嘗試二」也分別與「嘗試一」、「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.01$ ；「嘗試三」也分別與「嘗試一」、

「嘗試二」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ 。在「嘗試」與「壓力」的交互作用部分，首先針對「嘗試」進行單純主要效果考驗，結果發現在「無」或「有」壓力的差異都達到顯著差異水準， $F(5, 70) = 5.33, p < 0.001$; $F(5, 60) = 20.37, p < 0.001$ 。進一步比較，發現在「無」壓力情形下，「嘗試一」分別與「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ ；「嘗試二」也分別與「嘗試三」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ ；「嘗試四」與「嘗試五」達到顯著差異， $p < 0.05$ 。在「有」壓力情形下，「嘗試一」分別與「嘗試二」、「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.01$ ；「嘗試二」也分別與「嘗試一」、「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ ；「嘗試三」也分別與「嘗試一」、「嘗試二」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ 。在壓力的單純主要效果檢驗部分，分別在「嘗試三」、「嘗試四」及「嘗試六」中呈現顯著差異水準， $F(1, 26) = 4.30, p < 0.05$; $F(1, 26) = 9.80, p < 0.01$; $F(1, 26) = 8.06, p < 0.01$ 。進一步比較發現，壓力組受試在「嘗試三」、「嘗試四」及「嘗試六」中的大動作時間明顯少於控制組受試。在圖十三 B 右圖的「大動作次數」部分，經三因子變異數分析後發現「壓力」及「嘗試」的主要效果達到顯著差異， $F(1, 24) = 9.34, p < 0.01$; $F(5, 120) = 15.09, p < 0.001$ 。但是「藥物」主要效果或是其他交互作用均未達到顯著差異($p > 0.05$)。針對「壓力」進行 LSD 事後比較，發現經過壓力操弄的實驗受試較控制組受試顯著減少了大動作的次數。進一步以 LSD 進行「嘗試」的事後比較，結果發現「嘗試一」分別與「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.001$ ；「嘗試二」也分別與「嘗試三」、「嘗試四」、「嘗試五」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.001$ ；「嘗試三」也分別與「嘗試一」、「嘗試二」或「嘗試六」達到顯著差異， $p < 0.05$ 。

表二為實驗三所操弄各組在配對制約之前與配對制約之後，在中間穿梭箱的停滯時間。經過 t 檢定考驗後，在倒序制約「之前」部分，溶媒控制液-控制組、二丁卡因-控制組及二丁卡因-壓力組在配對制約後停留於中間穿梭箱的時間顯著多於配對制約前， $t(9) = -3.74, p < 0.01$; $t(9) = -3.86, p < 0.01$; $t(9) = -3.35, p < 0.01$ 。在倒序制約「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」部分結果，溶媒控制液-控制組及二丁卡因-控制組的時間差異達到顯著水準， $t(10) = -3.26, p < 0.01$; $t(9) = -2.42, p < 0.05$ 。在倒序制約「之後」部分的結果，溶媒控制液-控制組及二丁卡因-控制組的時間差異達到顯著， $t(10) = -2.35, p < 0.05$; $t(9) = -4.19, p < 0.001$ 。在同時制約「之前」部分，溶媒控制液-控制組及二丁卡因-控制組的時間差異達到顯著水準， $t(9) = -5.72, p < 0.001$; $t(9) = -3.10, p < 0.05$ 。在同時制約「之後」部分有溶媒控制液-控制組、溶媒控制液-壓力組及二丁卡因-控制組等達到顯著差異水準， $t(9) = -3.34, p < 0.01$; $t(11) = -2.46, p < 0.05$; $t(9) = -2.92, p < 0.05$ 。其餘各組的差異考驗未達顯著。

第三節、結論

不論以「倒序制約」或是「同時制約」方式進行禁錮壓力源引發場地制約偏好行為，在壓力源操弄「之前」預先抑制內側前額葉皮質處都會破壞壓力源建立該場地制約行為的效果（圖十一 A 及圖十二 A）；在「倒序制約」方式中，在「實驗動物接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」給予二丁卡因抑制內側前額葉皮質，會破壞該制約行為的形成。這部分的結果與實驗二在周邊施打多巴胺拮抗劑的結果相似。另外，在「倒序制約」或是「同時制約」的壓力源操弄「之後」才抑制內側前額葉皮質處神經活動，則不會對建立場地制約行為產生影響（圖

十一 C 及圖十二 B)。

爲了檢驗內側前額葉皮質處的神經活動，在壓力源引發場地制約偏好行爲中的角色，本研究採用了短效的暫時性神經抑制劑二丁卡因來進行實驗。二丁卡因可透過阻斷大腦區塊內的鈉離子通道，來達到暫時抑制目標區塊神經活動的效果，其藥效可以維持 15 至 20 分鐘。研究發現 2%濃度的二丁卡因可以抑制內側前額葉皮質區的神經活動，造成實驗動物在反轉行爲作業的表現受損(De Bruin et al., 2000)。因此可知本研究所採用 3%濃度的二丁卡因應該是一個有效劑量。實驗三所發現的實驗結果，可歸因是來自二丁卡因暫時抑制內側前額葉皮質後所產生的影響。

針對本研究在壓力源施予「之前」或是「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」抑制內側前額葉皮質處的神經活動，會破壞壓力源建立場地制約偏好行爲結果。由於腹內側前額葉皮質可透過對下視丘的投射，進而調控壓力賀爾蒙 HPA 系統或是自主神經系統活動，被認爲參與在壓力反應系統中(Cerqueira, Almeida, & Nousa, 2008)。內側前額葉皮質也被認爲與個體對壓力源的控制性判斷有關(Amat et al., 2005)。本研究推論，以二丁卡因藥物抑制內側前額葉皮質處神經活動後，會影響到前額葉皮質對於壓力賀爾蒙系統或是自主神經系統活化效果，造成個體無法將此非制約刺激效果與場地環境進行連結學習，以建立場地制約行爲。

在行爲學習之後立即給予實驗操弄，可用來瞭解對行爲學習與記憶的固化影響。實驗三在制約連結「之後」，立即給予二丁卡因抑制內側前額葉皮質處神經活動，並不影響實驗受試習得禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲。有關內側前額葉皮質與固化功能的研究中，發現內側前額葉皮質參與在制約害怕作業的消除歷

程固化中。因為若以利用神經毒素破壞或是藥物暫時抑制該處神經活動後，會造成實驗受試不容易對制約後的僵直行為進行削弱(Quirk & Muller, 2008)。雖然在削弱歷程中的所指稱的固化與本研究結果所討論的固化內容或歷程並不完全相同，但是綜合實驗三的結果仍可推論內側前額葉皮質，可能參與古典制約的削弱歷程中，而不參與在行為學習後立即給予實驗操弄的記憶固化過程中。

有關抑制內側前額葉皮質處神經活動對自發性行為活動影響部分，實驗三結果顯示壓力源的操弄會造成實驗受試在測試箱中的大、小動作行為次數或是時間減少。但是二丁卡因藥物的操弄並不會對這些行為改變造成額外影響(圖十三)。這些結果表示，不論內側前額皮質處神經活動是否有受到二丁卡因產生暫時抑制影響，壓力源的操弄會造成實驗受試的行為活動量下降。這部分所得結果與實驗一 C 結果相似，並同時說明內側前額葉皮質並不參與實驗受試的自發性行為活動功能。

第六章、實驗四

實驗四進一步針對內側前額葉皮質處多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色進行檢驗。由實驗三的結果，實驗四選擇以「同時制約」方式進行制約行為學習，並分別在制約「之前」或是「之後」針對內側前額葉皮質施予多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑。實驗四假設在壓力源施予「之前」以多巴胺專屬受器拮抗劑抑制內側前額葉皮質處的多巴胺受器活動後，將可影響內側前額葉皮質處對於壓力源的反應，造成實驗受試不能習得以單次禁錮壓力源作為非制約刺激建立的場地制約偏好行為。反之，在壓力源與場地環境制約學習「之後」才給予多巴胺專屬受器拮抗劑，並不會對於場地制約行為的學習造成影響。

第一節、實驗步驟

實驗四以「同時制約」方式進行實驗，在單次禁錮壓力源與場地環境制約「之前」或是「之後」，把多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390(0, 10 nmole)或是 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride(0, 10 nmole)，經由中樞注射至內側前額葉皮質處。另外，為了排除在內側前額葉皮質處施予多巴胺專屬受器拮抗劑，可能會對實驗受試的行為活動能力造成影響，另外進行自發性活動量行為測量作業檢驗之。

第二節、實驗結果

圖十為實驗的內側前額葉皮質組織檢驗圖。在實驗四的實驗中有 2 隻實驗受試，事後組織切片檢驗發現其埋管位置偏離原定目標，因而將其實驗數據刪除。

圖十四 A 為在單次禁錮壓力源與場地環境制約「之前」經由中樞注射多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑到內側前額葉皮質處的結果。三因子變異數分析結果發現，除了「壓力」與「藥物」之間的交互作用達到顯著差異， $F(2, 57) = 3.48$,

$p < 0.05$ ，「壓力」、「藥物」或「配對」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。在「壓力」與「藥物」的交互作用部分，針對「藥物」進行單純主要效果考驗，結果發現在溶媒控制液部分，「無」或「有」壓力源操弄在配對制約箱部分達到了顯著差異， $F(1, 18) = 7.72, p < 0.05$ 。進一步比較後，發現「有」壓力操弄的實驗受試停留在制約配對箱的時間多於「無」壓力操弄的實驗受試。壓力源操弄在非配對制約箱部分的差異未達到顯著差異水準($p > 0.05$)。在 SCH23390 或是 raclopride 的部分，不論是「無」或「有」壓力源操弄在配對制約箱或是非配對制約箱的時間差異都未達到顯著水準($p > 0.05$)。在「壓力」的單純主要效果考驗部分，藥物的操弄在兩側制約箱的滯留時間差異未達到顯著水準($p > 0.05$)。另外，針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現只有接受溶媒控制液的壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間有顯著多於另一側非制約箱， $t(9) = -2.39, p < 0.05$ ，顯示這組受試形成場地制約偏好行爲。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十四 B 爲在「同時制約」「之後」注射多巴胺受器拮抗劑到內側前額葉皮質，對壓力源建立制約行爲的影響。三因子變異數分析結果發現，僅有「配對」一項的主要效果達到統計顯著差異， $F(1, 39) = 8.89, p < 0.01$ ，「壓力」或「藥物」等主要效果或是其他交互作用的差異並未達顯著水準($p > 0.05$)。以 LSD 針對「配對」進行事後比較，發現受試停留於壓力源配對制約箱的時間顯著多於非配對制約箱。針對各組在兩側制約箱的滯留時間差異進行 t 檢定考驗，發現接受溶媒控制液、D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390、D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 注射的三組壓力實驗組，其停留在壓力源配對制約箱中的累計時間有顯著多於另一側非制約箱， $t(11) = -2.23, p < 0.05$; $t(5) = -2.50, p = 0.054$; $t(5) = -2.58, p < 0.05$ ，顯示

這三組受試有形成場地制約偏好行爲。其餘各組的時間差異並未達到顯著水準($p > 0.05$)。

圖十五爲中樞注射多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑至內側前額葉皮質處對實驗動物自發性行爲活動量的影響。以單因子變異數分析溶媒控制液、D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390、D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 等三組實驗受試在「行進距離」(圖十五)行爲指標上的變化，結果發現三組之間的差異未達到顯著水準($p > 0.05$)。

表三爲實驗四中各組受試在配對制約之前與之後，在中間穿梭箱的停滯時間變化。經過 t 檢定考驗後發現在同時制約「之前」部分，溶媒控制液-控制組在配對制約後停留於中間穿梭箱的時間顯著多於配對制約前， $t(9) = -5.72, p < 0.001$ 。其餘各組的差異考驗未達顯著。在同時制約「之後」部分，則有溶媒控制液-控制組及溶媒控制液-壓力組等達到顯著差異水準， $t(9) = -3.34, p < 0.01$; $t(11) = -2.46, p < 0.05$ 。其餘各組的制約前後差異考驗未達顯著。

第三節、討論

實驗四假設內側前額葉皮質處的多巴胺神經傳導物質參與了壓力源建立場地制約偏好行爲。因此在壓力源操弄「之前」，針對內側前額葉皮質處施以多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑，應會減抑禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲的效果(如圖十四 A)；反之，藥物在壓力源與場地制約環境配對制約「之後」施予，則不影響該制約行爲的形成(如圖十四 B)。實驗四的行爲結果符合上述假設。另外，在內側前額葉皮質處施以多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑，也不會對實驗受試的自發性行爲活動量造成抑制或是促進影響(圖十五)。這結果可以幫助

排除多巴胺專屬受器拮抗劑可能抑制實驗受試行為動作反應的疑慮。

單次的壓力源操弄會造成實驗受試大腦內前額葉皮質、杏仁核、依核、紋狀體等處的多巴胺釋放量增加(Abercrombie et al., 1989; Inglis & Moghaddam, 1999; Inoue et al, 1994; Nakahara & Nakamura, 1999; Roth et al., 1988; Saigusa et al, 1999; Sullivan & Gratton, 1998)。當實驗受試面對壓力源時或是再次面對曾經與壓力源配對制約過的制約刺激時，內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量會大量增加(Herman, Guillonau, Dantzer, Scatton, Semerdjian-Rouquier, & Le Moal, 1982; Pezze & Feldon, 2004)。前額葉皮質因此被認為與壓力處理或是因應有關(Amat et al., 2005; Cerqueira et al., 2008; Dias-Ferreira, Sousa, Melo, Morgado, Mesquita, Cerqueira, Costa, & Sousa, 2009)。Cerqueira 等人(2008)在內側前額葉皮質的次區塊劃分與相關功能討論中，認為工作記憶及行為彈性等功能與背側區塊較相關，而壓力反應則與腹側區塊有關。Inoue、Izumi、Maki、Muraki,與 Koyama (2000)發現預先在內側前額葉皮質處施予多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 後，會破壞實驗受試習得制約害怕作業。這結果與本研究在制約之前施予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑結果相符。

綜合上述，內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量會在壓力情境下大量增加。內側前額葉皮質與壓力反應或壓力因應的功能關係，應可能是透過該處的多巴胺受器來達成。

第七章、綜合討論與結論

綜合整理本研究所得到的實驗結果，可得出以下三點結論：(一)、關於禁錮壓力源對個體的影響效果：本研究所使用的單次 30 分鐘禁錮壓力源，確實可以造成個體生理、情緒或是行為上的改變，如實驗動物體內的壓力賀爾蒙皮質醇大量增加、提高焦慮情緒或是降低自發性行為活動量。(二)、關於多巴胺神經傳導物質參與禁錮壓力源引發場地制約偏好行為：在本研究採用的「倒序制約」或是「同時制約」兩種方式中，在禁錮壓力源操弄「之前」或「之後」，周邊施打多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，都會減抑禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的效果。在「倒序制約」方式中，在「實驗動物接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」才給予多巴胺拮抗劑，也會破壞後續的配對制約形成；在「同時制約」之前，針對內側前額葉皮質施與多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，也會抑制禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的效果。但在壓力源與環境刺激配對「之後」才給予上述藥物，則不影響壓力源建立制約行為的效果。(三)、關於內側前額葉皮質參與禁錮壓力源引發場地制約偏好行為：在「壓力源操弄之前」或是「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」，預先以二丁卡因暫時抑制內側前額葉皮質，會減抑禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的效果。但若是在制約連結「之後」才抑制該處神經活動，實驗動物仍然可以建立場地制約偏好行為。

由上述實驗結果可知，本研究利用禁錮壓力源作為一非制約刺激，以單次配對方式建立場地制約偏好行為。實驗動物在經歷非制約刺激與制約刺激場地環境配對連結後，可以建立對配對環境的制約趨近行為。多巴胺類神經傳導物質或是前額葉皮質處的多巴胺 D1 或是 D2 受器確實參與在壓力源引發場地制約偏好行

為學習中。周邊或是中樞施打多巴胺專屬受器拮抗劑對於壓力源建立制約行為的影響不同。周邊施打多巴胺專屬受器拮抗劑分別會影響壓力源效果、制約行為學習以及記憶固化等階段內容。但是中樞內側前額葉皮質施打該類藥物則只影響前兩項功能，不影響記憶固化。內側前額葉皮質應參與在壓力源效果或是制約行為學習階段中，但是並不參與在該制約行為學習的記憶固化階段。

本研究為了能進一步瞭解在場地制約偏好行為作業中，禁錮壓力源作為一非制約刺激與制約趨近行為之間的關係，以及內側前額葉皮質處多巴胺在此壓力源引發制約行為學習現象中的角色。以下將分別針對壓力源與場地制約行為作業、壓力的心理或是神經生理機制進行討論。首先，在壓力源建立場地制約偏好行為中，分別就壓力源與制約趨近行為、壓力源的非制約刺激效果來源以及制約趨近行為的統計考驗等三個議題進行討論。在壓力源的神經行為機制部分，將分別討論多巴胺以及內側前額葉皮質等兩個議題。

第一節、壓力源建立場地制約偏好行為

一、壓力源引發制約趨近行為

壓力的出現對於個體或族群的生存，具有演化上的必要性存在(Badyaev, 2005)。人類或是動物個體面對壓力刺激或是事件時，會依據其「距離遠近」可能來採取逃避或是趨近行為因應方式(Blanchard et al., 1991; Roth & Cohen, 1986)。本研究認為除了上述的「距離遠近」因素之外，壓力源的強度也會是一個影響個體採取逃避或是趨近行為因應方式的重要因素。因此在場地制約行為作業中，較溫和的禁錮壓力源或是高台壓力源，在制約配對後會引發實驗動物的制約趨近行為(沈映伶、廖瑞銘，2007)，而較嚴重性的足部壓力源則產生制約逃避

行爲(Cain et al., 2004)。另外，相同壓力源的不等時間長度也會形成不同效果。例如 30 分鐘的較溫和的禁錮壓力源或是高台壓力源，可以用來建立實驗動物的制約趨近行爲。但較短的 10 分鐘或是更長的 60 分鐘的時間操弄則無法有效引發制約行爲(沈映伶、廖瑞銘，2007)。綜合上述，壓力源的程度或時間長度會對個體的行爲因應產生不同影響。本研究中所使用的單次 30 分鐘較溫和禁錮壓力源，會引發實驗動物採取趨近而非逃避的行爲因應方式。因此不論以「同時制約」或是「倒序制約」制約程序進行場地制約行爲學習，實驗動物都會對場地環境的產生制約趨近行爲。

二、壓力源的非制約刺激效果

在場地制約偏好行爲作業中，自然酬賞物、心理興奮性藥物、抗焦慮藥物、新奇刺激物品、轉輪運動、高台、禁錮或是足部電擊壓力源等都可以作為一非制約刺激，與場地環境制約刺激配對學習後，建立實驗動物的制約趨近或是制約逃避行爲(沈映伶、廖瑞銘，2007; Bevin et al., 2002; Cain et al., 2004; Carr & White, 1983; Di Chiara & Imperato, 1986; Lett et al., 2000; Swerdlow et al., 1989)。但是在場地制約偏好行爲中，所指稱的非制約刺激並不是上述刺激本身，而是這些實驗操弄造成個體本身情緒或內在狀態上的改變(Bardo & Bevins, 2000; Ettenberg et al., 1999)。

有關禁錮壓力源的非制約刺激效果來源，本研究所使用的單次 30 分鐘禁錮壓力源會大量增加實驗動物體內的壓力賀爾蒙皮質醇量、引發焦慮情緒、降低自發性行爲活動量等。但這些指標是否就是禁錮壓力源的非制約刺激的效果來源？在壓力賀爾蒙部分，Dietz 等人(2007)發現在場地制約作業中，不論是低或高劑量

的壓力賀爾蒙皮質脂酮都不足以產生場地制約偏好或是場地制約嫌惡行爲。但是如果一個較低強度不足以引發環境害怕制約連結的 0.2mA 足部電擊壓力源之後，施打壓力賀爾蒙皮質脂酮，則可以促進實驗動物習得僵直行爲制約反應 (Codero & Sandi, 1998)。由上述可知，單獨增加壓力賀爾蒙皮質脂酮量，並無法建立古典制約行爲學習。壓力源操弄造成壓力賀爾蒙皮質脂酮量增加，對於個體的制約行爲學習應該是一個調節，而非主要影響。

在焦慮情緒與場地制約偏好行爲建立的關係部分，單獨給予促進焦慮藥物 (anxiogenics) 戊四氮(pentylenetetrazol)則可以引發場地制約偏好或是制約逃避行爲(Bespalov, 1996; Gauvin, Dormer, & Holloway, 1991)。但是給予抗焦慮藥物丹祈平錠(diazepam)則可以建立場地制約偏好行爲(Spyraki, Kazandjian, & Varonos, 1985)。綜合上述，消除個體的焦慮情緒可能會帶給個體愉快感受，給予抗焦慮情緒藥物可以建立場地制約偏好行爲。以促進焦慮藥物增加了個體的焦慮情緒後，則是建立場地制約偏好或是逃避行爲。因此，增加焦慮情緒對於個體的制約行爲學習，應該是一個調節因子。

在行爲活動量與建立場地制約偏好行爲部分，過去研究發現當給予安非他命並同時限制實驗動物的行爲活動情況下，實驗動物仍然會對安非他命配對過的制約環境表現出制約趨近行爲(Carr, Phillips, & Fibiger, 1988)。雖然本研究中所使用的單次 30 分鐘禁錮壓力源會減少實驗動物的自發性活動量。但此禁錮壓力源仍然可以建立場地制約偏好行爲(沈映伶、廖瑞銘，2007)。可知，壓力源操弄造成個體的自發性行爲活動量變化，對於建立場地制約行爲並非唯一決定因素。

綜合上述可知，禁錮壓力源的操弄增加個體的焦慮情緒或壓力賀爾蒙皮質脂酮量或是抑制自發性行爲活動量，對於建立制約行爲都是一個具有促進效果的調

節因子，而非主要因子。由於單次禁錮壓力源也會引發個體大腦內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量立即性增加，此增加現象會隨著壓力源的移除，而開始逐漸減少到恢復基準值(Abercrombie et al., 1989; Inoue et al, 1994; Nakahara & Nakamura, 1999; Saigusa et al, 1999)。這個大腦多個多巴胺投射終點處多巴胺釋放量增加現象，也會因壓力源的種類、程度、持續時間或是操弄次數多寡而造成不同影響(Imperato et al., 1992; Inglis & Moghaddam, 1999; Roth et al., 1988; Sullivan & Gratton, 1998)。

禁錮壓力源為一實驗中常見的溫和壓力源，其操弄目的在限制實驗動物的行為活動(Glavin, Pare, Sandbak, Bakke & Murison, 1994)。但是禁錮壓力源的操弄時間、方式或是次數多寡都會對多巴胺神經傳導物質造成不同影響。Roth 等人(1988)發現 20 分鐘的禁錮壓力源操弄可在前額葉皮質處測得最多釋放量增加，而依核處則是在 30 分鐘壓力源時。Nakahara 與 Nakamura (1999)發現一小時的禁錮壓力源會在前額葉皮質處造成立即性的增加現象，並隨著壓力源移除而逐漸恢復至基準值。Kurata、Tanii、Shibata 與 Kurachi (1993)利用禁錮壓力源的特性，形成讓實驗動物可以稍微活動的較不嚴重或是不能自由活動的較嚴重等兩種壓力狀態。其結果發現較不嚴重的兩小時禁錮壓力源操弄，會造成前額葉皮質及依核處的多巴胺在壓力源當下以及結束後會各有一個立即性增加現象。較嚴重狀態的禁錮壓力源，卻分別造成前額葉皮質或是依核處的多巴胺釋放量產生增加或是抑制的效果，兩個不同效果都隨著壓力源移除而逐漸恢復至基準值。由上述描述可知，20 分鐘到兩小時的單次禁錮壓力源都會在前額葉皮質處造成多巴胺釋放量的立即性增加。但是這多巴胺在壓力源結束之後的是否會再出現另一個立即性增加，則可能受到禁錮壓力源操弄時對實驗動物不同程度的行為活動限制性影響。

本研究推論內側前額葉皮質處的多巴胺在禁錮壓力源操弄當下立即增加釋放量，目的可能在活化內側前額葉皮質，使其能針對壓力源進行處理；但在壓力源結束後，僅有較不嚴重性的禁錮壓力源會引發另一個立即性的多巴胺增加現象，可能代表個體脫離壓力源後的安全訊號。

本研究的禁錮壓力源施予，仍讓實驗動物保持可在禁錮壓克力箱中轉動身體的行為活動量，應該比較接近 Kurata 等人(1993)的較不嚴重性禁錮壓力源操弄。因此，推論本研究所使用的單次禁錮壓力源應該會在壓力源操弄當下及結束後，造成內側前額葉皮質處多巴胺釋放量立即增加現象。在本研究的「同時制約」方式中，禁錮壓力源的非制約刺激可能來自內側前額葉皮質處多巴胺釋放量立即性增加後，使動物進入壓力狀態。在「倒序制約」方式中，壓力源的非制約刺激則為壓力源結束的安全訊號或感受。所以不論「同時制約」或是「倒序制約」方式進行制約，壓力源都可以建立制約趨近行為。但在兩種制約方式中的壓力源非制約效果內容應不相同。

Solomon 與 Corbit (1974)提出「相對歷程理論」(opponent-process theory)來解釋外界刺激對於個體的動機及情緒的影響。Solomon 與 Corbit 認為一個負向刺激會引發個體立即性的負向情緒。但在該刺激結束後，個體的情緒狀態會立即由負向轉變為反方向的正向情緒。根據「相對歷程理論」可推論本研究中使用的單次 30 分鐘禁錮壓力源，在操弄當下會引發實驗受試的負向情緒反應。在壓力源結束之後，會轉變為脫離壓力源或威脅後的安全感受或是愉悅情緒。因此，在「倒序制約」程序中，壓力源應該可以引發場地制約偏好行為；在「同時制約」方式下，壓力源應該會建立場地制約嫌惡行為。本研究在「倒序制約」部分的結果確實符合「相對歷程理論」的推論。由於 Kurata 等人(1993)的較不嚴重性禁錮壓力

源，在壓力源操弄結束之後會產生一個多巴胺釋放量增加現象。綜合上述，在本研究的「倒序制約」部分中的非制約刺激效果應該是來自壓力源操弄結束的安全感，並且多巴胺應參與其中。

但本研究的「同時制約」結果，並不符合「相對歷程理論」的預測。對此，本研究首先提出在 Solomon 與 Corbit 的「相對歷程理論」中，將外界刺激定義為只有正向及負向刺激等兩種類，並將壓力源被歸類在負向刺激一類中。但是壓力源的種類、強度或是持續時間等特性都會對個體造成不同的影響(Cordero & Sandi, 1998; Joels et al., 2006; Roth et al., 1988; Shors & Servatius, 1997)。由於個體面對壓力刺激或是事件時，也會受到「距離遠近」或是壓力源強度的影響，決定採取不同的行為因應方式(Blanchard et al., 1991; Roth & Cohen, 1986)。其次，在本研究的「同時制約」方式中，實驗受試在制約配對過程中同時處於禁錮壓力源狀態中。因此可能減少了實驗受試對於場地制約刺激的熟悉程度或是增加了陌生感。過去研究發現陌生感確實可作為非制約刺激，用來建立實驗受試的場地制約偏好行為(Bevin et al., 2002)。Carr 等人(1988)利用禁錮壓力源檢驗安非他命造成活動量增加，在建立場地制約偏好行為中的重要性。結果發現禁錮壓力源可以藉由限制實驗受試環境來增加陌生感，建立場地制約偏好行為。但是同時給予禁錮壓力源會抑制安非他命建立場地制約行為，這破壞效果可以藉由增加前測次數來減少對實驗受試對於環境制約刺激的陌生感而獲得改善。本研究利用兩次前測的環境探索經驗來減少實驗受試的陌生感，但是仍不能完全排除陌生感是「同時制約」方式中的壓力源的非制約刺激來源。由於陌生感或禁錮壓力源操弄當下都會造成內側前額葉皮質處多巴胺釋放量增加(Berridge et al., 1999; Kurata et al., 1993)。本研究推論陌生感可能是「同時制約」方式中，禁錮壓力源的非制約刺

激效果來源，且多巴胺應該參與其中。

由於本研究中使用的禁錮壓力源為一較溫和性壓力源，會引發實驗動物採取趨近而非逃避的行為因應方式。壓力源的操弄所造成的非制約刺激內容，在「同時制約」或是「倒序制約」分別可能陌生感或是安全感，經過與場地制約環境的配對制約之後，可以引發實驗動物的制約趨近行為。

三、制約趨近行為的統計檢驗

有關場地制約偏好行為的行為結果統計分析，在場地制約偏好行為變異數分析中，原本希望藉由二因子以上的交互作用來說明藥物、壓力或配對之間的相互影響。但在 12 個場地制約偏好行為的混合變異數分析中，僅得到了各 2 個藥物與配對或是藥物與壓力的交互作用，沒有任何一個顯著的三因子交互作用。因此，本研究在呈現應有的變異數分析之外，採用 t 檢定作為場地制約的結果判定。雖然這個舉動有違反統計第一類錯誤的危險，但本研究在排除以下的可能混淆變項後，仍以 t 檢定作為判斷各組實驗動物的場地制約效果指標。

首先，本研究採用非偏誤設計的方式來分配制約箱與壓力源的配對制約，這個實驗設計可預先排除各實驗組對於兩側配對制約箱可能存在的先天偏好性。另外，本研究在判斷實驗動物進入某側制約箱的行為標準方面，採用以實驗動物四肢都進入某側制約箱內時才開始記次或計算時間。這個評定標準較一般文獻報導所採用的標準（絕大多數研究以前肢進入箱中作為標準）更為嚴謹，所以本研究中實驗動物停留於兩側制約箱的時間應是一很確實的時間指標。

本研究的場地制約效果乃是以實驗動物在後測日停留於兩個配對制約箱的時間作為依變項來決定。因為這個時間指標具有此消彼長的相互牽動關係，再加

上更嚴謹的行為判斷標準，可能是造成本研究結果不容易在變異數分析中達到顯著差異。因為本研究的實驗操弄都是採用組間設計的方式進行，大多數接受壓力源操弄的實驗組，在配對制約後確實有增加停留配對制約箱時間的現象。加上以 t 檢定來檢視場地制約效果的統計方法也出現在其他藥物引發場地制約偏好研究中(Carr & White, 1983; White, Chai, & Hamdani, 2005)，本研究在符合實驗設計的變異數分析之外，仍以 t 檢定針對各組進行場地制約效果的統計檢驗。

爲了更進一步確認單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為之真實性，本研究也比較了各個實驗組在制約前後於中間穿梭箱的停留時間變化。因爲實驗動物在中間穿梭箱的停滯時間改變（如：由少變多），可能同時造成受試在制約後測時，相對停留在兩側制約箱的停滯時間減少而影響場地制約偏好行為的結果。若此屬實，則本研究所得結果未必能真實反映壓力源所促成的場地的制約效果。從表一至三的結果中，可發現有些實驗組在制約後增加在中間穿梭箱的停留時間趨勢，但是這個差異顯著現象並沒有固定出現在接受壓力源操弄的實驗組，所以可用來幫助排除中間穿梭箱對實驗動物在後測日停留於兩側箱停留時間差異的影響，及其所造成實驗結果混淆的可能性。

因此，在排除上述可能的混淆變項後，本研究實驗動物在場地制約偏好行為中的制約趨近行為，應可被確認是由禁錮壓力源操弄所引發。

第二節、壓力源的神經行為機制

一、多巴胺系統

1、多巴胺專屬受器拮抗劑對禁錮壓力源建立場地制約偏好行為的影響

本研究在「同時制約」或是「倒序制約」進行場地制約的五個時間點，利用

周邊或是中樞對內側前額葉皮質注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑來檢驗多巴胺的參與角色。結果發現，不論在兩種制約方式的任一個時間點，周邊注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑都會破壞禁錮壓力源建立場地制約偏好行爲。但是中樞內側前額葉皮質部分，則只有在「同時制約」的「之前」時間點抑制內側前額葉皮質處的多巴胺 D1 或 D2 受器可以影響場地制約的形成。

針對這周邊或中樞注射多巴胺專屬受器拮抗劑的不一致結果，本研究認為在週邊注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑的部分，藥物可能作用在內側前額葉皮質以外的神經解剖區塊。例如，依核或是杏仁核。依核被認為是一建立場地制約偏好行爲的關鍵神經解剖區塊 (Tzschentke, 2007)。將安非他命或是古柯鹼施打入依核，可以建立場地制約偏好行爲(Liao et al., 2000)。分別各將多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 與安非他命一起注射入依核處，受器拮抗劑會抑制安非他命建立的場地制約偏好行爲(Liao, 2008)。另外，杏仁核被認為參與記憶固化歷程(McGaugh, 2000)。在實驗受試學習抑制型躲避學習(inhibitory avoidance)作業後，立即將多巴胺或是多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390、D2 專屬受器拮抗劑 sulpiride，分別可以促進或是破壞記憶固化(Lalumiere, Nguyen, & McGaugh, 2004)。綜合上述，本研究周邊注射多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 受器專屬拮抗劑 raclopride 後，可能透過抑制依核或是杏仁核的多巴胺 D1 或 D2 受器，進而影響禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲的建立或是記憶固化歷程，使得實驗受試無法建立場地制約行爲。

由於多巴胺 D1 或 D2 受器所涉及的後續訊息傳導路徑並不相同(Kebabian & Calne, 1979)，本研究假設單獨施予 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，應該會對禁錮

壓力源建立場地制約偏好行為有不同影響效果。但不論是周邊或是中樞內側前額葉皮質處給予 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，都會破壞壓力源引發場地制約行為。針對不同多巴胺專屬受器拮抗劑的相似結果：首先，藥物的劑量是否為一可能的原因。本研究為避免造成實驗受試的動作行為受損，採用了較低劑量的多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑。在這樣的劑量狀況下，本研究推論所使用的兩種多巴胺專屬受器拮抗劑，應該不會有突觸間過度擴散或是與突觸前受器結合的疑慮。其次，多巴胺受器之間的平衡或交互作用是否是另一可能原因。在安非他命或是 D2 專屬受器促進劑 quinpirole 建立場地制約偏好行為時，同時分別施予 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 metoclopramine，都可以減抑制約行為的形成(Hoffman & Beninger, 1989)。在古柯鹼引發場地制約偏好行為中，單獨施打多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 spiperone，並不會影響該場地制約行為的表現。但將兩種受器拮抗劑一起施打，則會影響其行為表現(Liao et al., 1998)。由上述研究及本研究結果，本研究推論在單次禁錮壓力源建立場地制約偏好行為時，多巴胺 D1 或 D2 受器可能同時參與其中。因此，單獨施予某種類專屬受器拮抗劑，都會影響制約行為的建立。

2、多巴胺的角色功能再思

Wise (1982)提出 anhedonia hypothesis 建立了多巴胺與酬賞之間的緊密關係後，這個概念在過去的 30 年之間面對了各方面的檢驗及討論(Salamone, 2006)。例如，多巴胺受器拮抗劑與獲得酬賞行為之間的關係、多巴胺神經活動與酬賞或是壓力源的時間鄰近性、多巴胺基因剔除小鼠、對酬賞物概念或是多巴胺與酬賞關係的重新檢視等等(Berridge, 1996; Blackburn et al., 1987; Cannon & Bseikri, 2004; Inoue et al., 1994; Nakahara & Nakamura, 1999; Richardson & Gratton, 1996,

1998; Saigusa et al., 1999; Salamone et al., 1991; Schultz et al., 1992; White, 1989)。

這些證據提供了另一個對於多巴胺功能的不同思考。

當實驗受試獲得自然酬賞物或是具濫用性質藥物時，其大腦內的多巴胺釋放量或是神經活動量會大量增加(Di Chiara & Imperato, 1986; Richardson & Gratton, 1996; Schultz et al., 1992)。在 anhedonia hypothesis 中，Wise 認為當多巴胺的釋放量增加後，與刺激物的酬賞價值有關。但是在後續對於多巴胺與酬賞的討論中，並未先釐清是針對於外界刺激或是多巴胺釋放量改變的討論。例如，Salamone 等人(1991)對於多巴胺受器拮抗劑在操作式制約行為上的關係、Cannon 與 Bseikri (2004)的多巴胺基因剔除小鼠研究、Berridge (1996)的喜歡與渴求概念或是 White (1989; 1992)重新檢視多巴胺與操作式制約關係等研究，都是著重在討論多巴胺釋放量增加後的功能為何。另外，在外界刺激的討論部分，除了正向刺激之外，被視為負向刺激的單次壓力源操弄也會造成多巴胺神經活動或是釋放量增加現象(Inoue et al., 1994; Nakahara & Nakamura, 1999; Richardson & Gratton, 1996, 1998)。因此，多巴胺神經活動應該是對應外在刺激的顯著性，而非針對刺激的正負性屬性(Feenstra, 2000; Horvitz, 2002)。綜合上述，一個具顯著性的外界刺激可以引發多巴胺神經活動或是釋放量增加，但是這增加後的多巴胺釋放量功能應該不僅只與酬賞功能有關。

由於酬賞、正向增強物或是壓力源都可以引發內側前額葉皮質、依核、杏仁核、或紋狀體等區塊多巴胺神經活動或是釋放量增加的現象(Fiorillo et al., 2003; Kobayashi & Schultz, 2008; Tobler, Fiorillo, & Schultz, 2005)。但是多巴胺在這些區塊的功能應不盡相同。在紋狀體部分，Schultz 等人(1992)以電生理技術檢驗制約學習歷程，發現多巴胺的神經活動會由非制約刺激轉向制約刺激出現時間。另

外，多巴胺神經活動對於制約刺激的反應強度也會隨著非制約刺激的機率(probability)、數量大小(magnitude)、期望值(expected value)及相對價值(relative value)變化情形而發生不等的變化(Fiorillo et al., 2003; Kobayashi & Schultz, 2008; Richardson & Gratton, 1996, 1998; Tobler, Fiorillo, & Schultz, 2005)。Schultz 等人認為這些結果證明了中腦處多巴胺神經活動，並非永遠緊隨著酬賞物出現，而是展現了與酬賞物相關的行為學習歷程的動態變化。Schultz (1998)認為多巴胺神經具有預測錯誤(prediction error)的角色功能，可隨時提供對於非制約刺激的訊息，以利個體進行行為學習。

多巴胺與酬賞的緊密關係，不僅在多巴胺神經活動、刺激屬性等面向上受到挑戰。在酬賞與增強的概念的釐清，也受到相當重視(Salamone, 2006; White, 1989)。White 與 Milner (1992)認為在操作式制約中，所謂的增強物可能具有制約動機(conditioned motivation)或是可用來強化行為記憶(memory enhancer)等功能。相似的概念也出現在 Wise (2009)針對多巴胺概念討論中，其認為酬賞應該被視為一個正向增強物，其功能可使行為制約連結強度增強，而有利於行為學習。

由上述討論可知，多巴胺神經傳導物質的功能已逐漸脫離與酬賞或是正向增強物的緊密關係。多巴胺神經傳導物質釋放量或是神經活動應該與外界刺激的正負向屬性無關，而是受到外界顯著性刺激的影響。由於中腦處的多巴胺神經活動變化會隨之個體的行為學習歷程，而產生動態變化。該處的多巴胺神經傳導物質，其應該參與在個體的行為學習歷程中。至於內側前額葉皮質處的多巴胺功能則可能與壓力處理有關，此關係將在下一段文章中討論。

二、壓力反應系統：內側前額葉皮質與壓力反應系統

由神經解剖資料可得知大腦內側前額葉皮質，可以透過對下視丘或是腦幹的神經投射，而具有調控、影響壓力賀爾蒙系統的功能(Groenewegen & Uylings, 2000; Heidbreder & Groenewegen, 2003)。基於上述特性，Herman 等人(2005)認為包括內側前額葉皮質區在內的邊緣系統，對於 HPA 系統具有調節功能，共同構成了 limbic-HPA 系統作為壓力處理之用。

大腦內側前額葉皮質處的多巴胺量變化也與個體的壓力因應有關(Berridge et al., 1999)。內側前額葉皮質處多巴胺對於重複出現的壓力源也會有習慣化現象(Jackson & Moghaddam, 2004)。在個體面對壓力或威脅時，內側前額葉皮質被認為是負責評估應採取逃避或是趨近行為因應的神經區塊(Davidson, 1992)。當實驗動物經歷長達 21 天的不同種類壓力源操弄後，其大腦前額葉皮質處的神經數量(volume)或是密度(density)都會有顯著減少現象(Dias-Ferreira et al., 2009)。由上述可知，內側前額葉皮質處的多巴胺對於壓力源相當敏感，並可能藉由多巴胺活化該區塊後，產生行為因應。當長期壓力源經歷早成內側前額葉皮質處多巴胺神經型態變化後，可能使個體的壓力因應發生功能不彰。進而使個體可能因為無法處理壓力而罹患壓力高相關的疾病，如精神分裂(schizophrenia)、情緒疾患(mood disorder)或是藥物濫用(addiction)等(Moghaddam & Jackson, 2004)。

個體大腦內側前額葉皮質處的多巴胺投射來自腹側頂蓋區。Ungless、Magill 與 Bolam (2004)以電生理技術檢驗腹側頂蓋區在刺擊足部(foot-pinch)壓力源的操弄下的神經反應變化，結果發現該處神經在壓力當下出現抑制性活動現象。Ungless (2004)以「相對歷程理論」來解釋正向刺激或負向刺激分別引發腹側頂蓋區神經興奮性或是抑制性神經活動的結果。其認為雖然負向刺激會先抑制該區的神經活動，但是在壓力源結束後就會轉變為興奮性活動。因此，正向或負向刺

激都會在多巴胺投射終點區塊也會造成多巴胺釋放量增加現象。

個體大腦內側前額葉皮質處適當的多巴胺釋放量，對於個體的工作記憶功能或是行為彈性都是必須的，過多或過少的多巴胺量都會造成功能受損(De Bruin et al., 2000; Goldman-Rakic et al., 2000)。當實驗動物歷經 21 天的不同壓力源操弄後，會破壞其後續在工作記憶或參照記憶等作業中的表現(Cerqueira, Mailliet, Almeida, Jay, & Sousa, 2007)。Arnsten (2009)針對壓力源與行為學習作業的關係，認為高度壓力會促進習得簡單的行為作業，但同時會破壞困難行為作業的學習。內側前額葉皮質處的多巴胺功能在於減少雜訊(noise)。

Goto、Tseng、Lewis 與 O'Donnell (2004)利用電生理技術發現，內側前額葉皮質處的多巴胺神經反應會分別在無或有外界顯著性刺激狀況下產生 down 或是 up 兩種神經反應動作。由於其他神經解剖區塊對於內側前額葉皮質的麩胺酸神經投射所引發的動作電位，必須在該處多巴胺神經活動處於 up 狀態下才能發生。Goto 等人認為當外界顯著性刺激引發多巴胺神經活動，造成內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量增加。該處的多巴胺釋放量增加，有利於強化來自其他神經解剖區塊的麩胺酸神經投射連結。因此，當該顯著性刺激再次呈現時，將可以有利於工作記憶或是引發制約行為反應。

由上述討論，本研究推論內側前額葉皮質處適當的多巴胺釋放量應該也是個體判斷壓力源或是威脅、危險刺激時所需要的。內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量變化與其對壓力源的特性判斷功能，應符合 Yerkes 與 Dodson 的倒 U 型曲線(如圖十六 A) (Goldman-Rakic et al., 2000)。當一具顯著性刺激特性的較溫和禁錮壓力源出現時，大腦前額葉皮質的多巴胺釋放量會立即性大量增加，驅使其對於壓力源進行判斷處理，進而使個體產生趨近壓力源的因應行為(如圖十六 B)。因

此，本研究在單次禁錮壓力源操弄之前，利用二丁卡因或是多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑暫時抑制該處的多巴胺神經活動後，實驗動物無法對壓力源進行判斷以產生適當的行為因應。因此，不論在「同時制約」或是「倒序制約」程序中，實驗動物都不能習得制約趨近行為（圖十一、十二及十四）。反之，當壓力源操弄結束之後，內側前額葉皮質處處理壓力源的功能需求結束，不論是施予二丁卡因或是多巴胺 D1 或是 D2 受器拮抗劑都不影響實驗動物利用壓力源建立制約趨近行為（圖十一、十二及十四）。

第三節、結論

在演化上，壓力對於個體或是族群的生存有其必要性存在。動物對於其環境中的危險或是威脅事件必須進行行為學習或是因應，才能避免生命的損失。本研究利用一單次 30 分鐘的較溫和禁錮壓力源，在場地制約偏好行為作業中作為一非制約刺激來引發實驗動物的制約趨近行為。這結果證明了壓力源的不同程度對個體的行为學習壓力，除了可能具有破壞效果，也可以是一促進的效果。另外，壓力源的程度也會影響個體採取趨近或是逃避行為因應。

本研究利用周邊或是中樞內側前額葉皮質處給予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑的方式，檢驗多巴胺與單次禁錮壓力源引發制約行為學習的關係。研究結果發現多巴胺確實參與在禁錮壓力源建立場地制約行為學習現象中。上述實驗結果除了確認壓力源的操弄，確實可以引發多巴胺神經活動或是釋放量增加外，也幫助瞭解內側前額葉皮質處多巴胺與壓力源處理功能的關係。

在過去的 30 多年來，眾多學者對於以 *anhedonia hypothesis* 所建立多巴胺與酬賞緊密關係，不斷有歧異的研究結果或新的概念詮釋出現。當仔細檢視這以

多巴胺與酬賞關係建立的系列科學研究，可以發現其間演變正符合了湯馬斯·庫恩(Thomas Kuhn)於 1962 年所提出的典範(paradigm)科學革命概念。庫恩將某一時期中科學研究者所奉行的共識或理論稱之為典範(paradigm)。在常態科學階段中科學研究者所進行的是解謎(puzzle)活動而非概念創新。在此階段中，研究者可能會得出不符合典範的結果，稱之為「異例」(anomalies)。庫恩認為當「異例」現象累積至一定量時，逼使典範必須針對「異例」現象做出越多解釋時，該典範便陷入了危險中。此時若有另一解釋力較佳的理論出現，則可取代原有的典範。在新舊典範之間的轉換，則是科學革命的產生。對於以多巴胺與酬賞緊密關係所建立的多巴胺典範，目前已經進行到脫離傳統之酬賞概念的時機(Salamone, 2006)。本研究希望藉由增加多巴胺與禁錮壓力源的關係瞭解，作為一多巴胺典範的「異例」，可以多提供一多巴胺典範的探討角度。最後，並冀望以單次壓力源與內側前額葉皮質的研究作為基礎，可增加對有關內側前額葉皮質處多巴胺與心智疾患關係的了解。

參考文獻

- 沈映伶與廖瑞銘 (2007)。〈單次操弄壓力源對場地制約偏好行為學習的影響效果〉。《中華心理學刊》, 49, 351-363.
- 張雅惠與廖瑞銘 (2005)。〈檢測抬高式 T 形行為之焦慮源〉。《中華心理學刊》, 47, 127-138.
- Abercrombie, E. D., Keefe, K. A., DiFrischia, D. S., & Zigmond, M. J. (1989). Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 52, 1655-1658.
- Agmo, A., & Soria, P. (1999). The duration of the effects of a single administration of dopamine antagonists on ambulatory activity and motor coordination. *Journal of Neural Transmission*, 106, 219-227.
- Akirav, I., Sandi, C., & Richter-Levin, G. (2001). Stressor and spatial learning: corticosterone and ERK2. *European Journal of Neuroscience*, 14, 719-725.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal', and 'limbic' functions. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, Corner, M. A. & M. G. P. Feenstra (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 85: The prefrontal cortex: Its structure, function and pathology* (pp. 119-146). Amsterdam: Elsevier science.
- Amat, L., Baratta, M. V., Bland, S. T., Paul, E., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neuroscience*, 8, 265-371.
- Arnsten, A. F. T. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 435-447.

- Arnsten, A. F. T. (2000). Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: Role of dopamine D1 and norepinephrine α -1 receptor mechanisms. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 133-163). Amsterdam: Elsevier science.
- Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience, 10*, 410-422.
- Badyaev, A. V. (2005). Stress-induced variation in evolution: From behavioural plasticity to genetic assimilation. *Proceedings of the Royal Society B, 272*, 877-886.
- Baker, D. A., Fuchs, R. A., Specio, S. E., Khroyan, T. V., & Neisewander, J. L. (1998) Effects of intraaccumbens administration of SCH-23390 and cocaine-induced locomotion and conditioned place preference. *Synapse, 30*, 181-193.
- Bardo, M. T., & Neisewander, J. L. (1986). Single-trial conditioned place preference using intravenous morphine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 25*, 1101-1105.
- Bardo, M. T., & Bevins, R. A. (2000). Conditioned place preference: What does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology, 153*, 31- 43.
- Berridge, C. W., Mitton, E., Clark, W., & Roth, R. H. (1999). Engagement in a non-escape (displacement) behavior elicits a selective and lateralized suppression of frontal cortical dopaminergic utilization in stress. *Synapse, 32*, 187-197.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substances of wanting and liking.

- Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20, 1-25.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.
- Besheer, J. B., Jenson, H. C., & Bevins, R. A. (1999). Dopamine antagonism in a novel-object recognition and a novel-object place conditioning preparation with rats. *Behavioural Brain Research*, 103, 35-44.
- Bespalov, A. Y. (1996). The expression of both amphetamine - induced place preference and pentylentetrazol - induced place aversion is attenuated by the NMDA receptor antagonist (\pm)-CPP. *Drug and Alcohol Dependence*, 41, 85-88.
- Bevin, R. A., Besheer, J. B., Palmatier, M. I., Jenson, H. C., Pickett, K. S., & Eurek, S. (2002). Novel-object place conditioning: behavioral and dopaminergic processes in expression of novelty reward. *Behavioural Brain Research*, 129, 41-50.
- Beylin, A. V., & Shors, T. J. (2003). Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. *Hormones and Behavior*, 43, 124-131.
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1987). Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimozide. *Behavioural Neuroscience*, 101, 352-360.
- Blanchard, D. C., Blanchard, R. J., & Rodgers, R. J. (1991). Risk assessment and animal models of anxiety. In B. Oliver, J. Mos, & J. L. Slangen (Eds.), *Animal models in psychopharmacology* (pp. 117-134). Basel: Birkhauser.
- Brabant, C., Quertemont, E., & Tirelli, E. (2005). Influence of the dose and number of drug-context pairings on the magnitude and the long-lasting retentions of

- cocaine-induced conditioned place preference in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology*, *180*, 33-40.
- Buijs, R. M., & Van Eden, C. G. (2000). The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: Balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 117-132). Amsterdam: Elsevier science.
- Cabib, S., Kempf, E., Schlee, C., Mele, A., & Puglisi-Allegra, S (1988). Different effects of acute and chronic stress on two dopamine-mediated behaviors in the rat. *Physiology & Behavior*, *43*, 223-227.
- Cain, S. W., Chou, T., & Ralph, M. R. (2004). Circadian modulation of performance on an aversion – based place learning task in hamsters. *Behavioural Brain Research*, *150*, 201-205.
- Cannon, C. M., & Bseikri, M. R. (2004). Is dopamine required for natural reward? *Physiology & Behavior*, *81*, 741-748.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, *180*, 1200.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., & Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-Hydroxytyramine in Brain. *Science*, *127*, 471.
- Carr, G. D., & White, N. M. (1983). Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sciences*, *33*, 2551-2557.
- Carr, G. D., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1988). Independence of amphetamine

- reward from locomotor stimulation demonstrated by conditioned place preference. *Psychopharmacology*, *94*, 221-226.
- Carr, G. D., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. In J. M. Liebman & S. J. Cooper (Eds.), *The neuropharmacological basis of reward* (pp. 264-319). New York: Oxford University Press.
- Castellano, C., Cestari, V., Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (1991). Post-training of dopamine receptor agonists and antagonists affect memory storage in mice irrespective of their selectivity for D1 or D2 receptors. *Behavioral and Neural Biology*, *56*, 283-291.
- Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F. X., Jay, T. M., & Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *Journal of Neuroscience*, *27*, 2781-2787.
- Cerqueira, J. J., Almeida, O. F. X., & Nousa, S. (2008). The stressed prefrontal cortex. Left? Right! *Brain, Behavior, and Immunity*, *22*, 630-638.
- Cheng, R.K., & Liao, R. M. (2007). Dopamine receptor antagonists reverse amphetamine-induced behavioral alteration on a differential reinforcement for low - rate (DRL) operant task in the rat. *Chinese Journal of Physiology*, *50*, 77-88.
- Cordero, I. M., & Sandi, C. (1998). A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: Dependence upon training intensity. *Brain Research*, *786*, 11-17.
- Cousin, M. S., Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1993). Different effects of nucleus accumbens and ventrolateral striatal dopamine depletions on instrumental response selection in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and*

- Behavior*, 46, 943-951.
- Cousins, M. S., & Salamone, J.D. (1994). Nucleus Accumbens dopamine depletions in rat affect relative response allocation in a novel cost/benefit procedure. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49, 85-91.
- Cousins, M. S., Wei, W., & Salamone, J. D. (1994). Pharmacological characterization of performance on a current leverpressing/feeding choice procedure: Effects of dopamine antagonist, cholinomimetic, sedative and stimulant drugs. *Psychopharmacology*, 116, 529-537.
- Dallman, M. F. (2003). Stress by any other name...? *Hormones and Behavior*, 43, 18-20.
- Davidson, R. J. (1992). Emotion and affective style: Hemispheric substrates. *Psychological Science*, 3, 39-43.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in conditioned fear. In J. P. Aggleton (Eds.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (pp. 255-306). New York: Wiley-Liss, Inc.
- De Bruin, J. P. C., Feenstra, M. G. P., Broersen, L. M., Van Leeuwen, M., Arens, C., De Vries, S., & Joosten, R. N. J. M. A. (2000). Role of the prefrontal cortex of rat in learning and decision making: effects of transient inactivation. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 133-163). Amsterdam: Elsevier science.
- Der-Avakian, A., Will, M. J., Bland, S. T., Deak, T., Nguyen, K. T., Schmid, M. J., Spencer, R. L., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Surgical and pharmacological suppression of glucocorticoids prevents the enhancement of

- morphine conditioned place preference by uncontrollable stress in rats. *Psychopharmacology*, *179*, 409-417.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, R., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1985). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, *19*, 269-301.
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., Costa, R. M., & Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*, *325*, 621-625.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1986). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol and barbiturates: Studies with transcerebral dialysis in free moving rats. *Annals of New York Academy of Sciences*, *473*, 367-381.
- Dietz, D., Wang, W., & Kabbaj, M. (2007). Corticosterone fails to produce conditioned place preference or conditioned place aversion in rats. *Behavioural Brain Research*, *181*, 287-291.
- Ettenberg, A., Raven, M. A., Danluck, D. A., & Necessary, B. D. (1999). Evidence for opponent-process actions of intravenous cocaine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *64*, 507-512.
- Feenstra, M. G. P. (2000). Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex in relation to unconditioned and conditioned stress and reward. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 133-163). Amsterdam: Elsevier science.
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine system and

- reward. *Annals of New York Academy of Sciences*, 537,206-215.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-1902.
- Fouriez, G., & Wise, R. A. (1980). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: Response patterns rule out motor performance deficits. *Brain Research*, 47, 21-27.
- Garcia, A., Marti, O., Valles, A., Zotto, S., & Armario, A. (2000). Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. Effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposure. *Neuroendocrinology*, 72, 114-125.
- Gauvin, D. V., Dormer, K. N., & Holloway, F. A. (1991). Pentylentetrazol can induce a conditioned place preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40, 987-990.
- Glavin, G. B., Pare, W. P., Sandbak, T., Bakke, H-K., & Murison, R. (1994). Restraint stress in biomedical research: An update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 18, 223-249.
- Goeders, N. E., & Guerin, G. F. (1994). Non-contingent electric footshock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 114, 63-70.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., & Williams, G. V. III. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, 31, 295-301.
- Goto, Y., Tseng, K. Y., Lewis, B. L., & O'Donnell, P. (2004). Dopamine modulation of prefrontal cortical neural ensembles and synaptic plasticity. In S. Otani (Eds.), *Prefrontal cortex: From synaptic plasticity to cognition* (pp. 61-84). The Netherland: Kluwer Academic Publishers Group.

- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, *41*, 1-24.
- Groenewegen, H. J., & Uylings, H. B. M. (2000). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 3-28). Amsterdam: Elsevier science.
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, *58*, 145-173.
- Heidbreder, C. A., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*, 555-579.
- Herman, J. P., Guillonneau, D., Dantzer, R., Scatton, B., Semerdjian-Rouquier, L., & Le Moal, M. (1982). Differential effects of inescapable footshock and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. *Life Sciences*, *30*, 2207-2214.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. M., & Figeriredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*, 1201-1213.
- Hillegaart, V., & Ahlenius, S. (1987). Effects of raclopride on exploratory locomotor activity, treadmill locomotion, conditioned avoidance behaviour and catalepsy in

- rats: behavioural profile comparisons between raclopride, haloperidol and preclamol. *Pharmacology & Toxicology*, 60, 350-354.
- Hnasko, T. S., Sotak, B. N., & Palmiter, R. D. (2005). Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*, 438, 854-857.
- Hnasko, T. S., Sotak, B. N., & Palmiter, R. D. (2007). Cocaine-conditioned place preference by dopamine-deficient mice is mediated by serotonin. *Journal of Neuroscience*, 27, 12484-12488.
- Hoffman, D.C., & Beninger, R. J. (1985). The D1 dopamine receptor antagonist, SCH23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22, 341-341.
- Hoffman, D.C., & Beninger, R. J. (1989). The effects of selective dopamine D1 or D2 receptor antagonists on the establishment of agonist-induced place conditioning in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 33, 273-279.
- Horvitz, J. C. (2002). Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behavioural Brain Research*, 137, 65-74.
- Huang, S., Fang, X., Meng, Y., Chen, Y., Zhang, X., & Zhao, S. (2009). Sympathetic nervous system overreactivity in the wistar rat with proliferative lesions of ventral prostate induced by chronic stress. *Urologia Internationalis*, 83, 230-235.
- Imperato, A., Angelucci, L., Casolini, P., Zocchi, A., & Puglisi-Allegra, S. (1992). Repeated stressful experiences differential affect limbic dopamine release during and following stress. *Brain Research*, 577, 194-199.
- Inglis, F.M., & Moghaddam, B. (1999). Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *Journal of Neurochemistry*, 72, 1088-1094.

- Inoue, T., Tsuchiya, K., & Koyama, T. (1994). Regional changes in dopamine and serotonin activity with various intensity of physiological and psychological stress in the rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *49*, 911-920.
- Inoue, T., Izumi, T., Maki, Y., Muraki, I., & Koyama, T. (2000). Effect of dopamine D_{1/5} antagonist SCH23390 on the acquisition of fear. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *66*, 573-578.
- Jackson, M. E., & Moghaddam, B. (2004). Stimulus-specific plasticity of prefrontal cortex dopamine neurotransmission. *Journal of Neurochemistry*, *88*, 1327-1334.
- Joels, M. (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in Pharmacological Sciences*, *27*, 244-250.
- Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitel, M., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 152-158.
- Kebabian, J. W., & Calne, D. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, *277*, 93-96.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 453-462.
- Kobayashi, S., & Schultz, W. (2008). Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, *28*, 7837-7846.
- Kuhn, T. S. (1962). *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kurata, K., Tanii, Y., Shibata, R., & Kurachi, M. (1993). Differential effects of tight and loose 2-hour restraint stress on extracellular concentrations on dopamine in nucleus accumbens and anteromedial frontal cortex. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, *47*, 57-61.

- Lalumiere, R. T., Nguyen, L. T., & McGaugh, J. L. (2004). Post-training intrabasolateral amygdala infusions of dopamine modulate consolidation of inhibitory avoidance memory: Involvement of noradrenergic and cholinergic systems. *European Journal of Neuroscience*, *20*, 2804-2810.
- Lett, B. T., Grant, V. L., Byrne, M. J., & Koh, M. T. (2000). Pairing of a distinctive chamber with the aftereffect of wheel running produce conditioned place preference. *Appetite*, *34*, 87-94.
- Lett, B. T., Grant, V. L., & Koh, M. T. (2001). Naloxone attenuates the conditioned place preference induced by wheel running in rats. *Physiology & Behavior*, *72*, 355-358.
- Lett, B. T., Grant, V. L., & Koh, M. T. (2002). Delayed backward conditioning of place preference induced by wheel running in rats. *Learning and Motivation*, *33*, 347-357.
- Liao, R. M. (2008). Development of conditioned place preference induced by intra-accumbens infusion of amphetamine is attenuated by co-infusion of dopamine D1 and D2 receptor antagonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *89*, 367-373.
- Liao, R. M., Chang, Y. H., & Wang, S. H. (1998) Influence of SCH23390 and spiperone on the expression of conditioned place preference induced by d-amphetamine or cocaine in the rat. *Chinese Journal of Physiology*, *41*, 85-92.
- Liao, R. M., Chang, Y. H., Wang, S. H., & Lan, C. H. (2000). Distict accumbal subareas are involved in place conditioning of amphetamine and cocaine. *Life Sciences*, *67*, 2033-2043.
- Lu, L., Shepard, J. D., Hall, F. S., & Shaham, Y. (2003). Effect of environmental

- stressors on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 457-491.
- Martijena, I. D., Calvo, N., Volosin, M., & Molina, V. A. (1997). Prior exposure to a brief restraint session facilitates the occurrence of fear in response to a conflict situation: Behavioral and neurochemical correlates. *Brain Research*, 752, 136-142.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338, 171-179.
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and alloststic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. In R. Yehuda & B. McEwen (Eds.), *Annals of New York Academy of Sciences, Vol. 1032: Biobehavioral stress response: protective and damaging effects* (pp. 1-7). New York: The New York Academy of Sciences.
- McGaugh, J. L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. *Annual Review of Pharmacology*, 13, 229-241.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- Mercier, S., Canini, F., Buguet, A., Cespuglio, R., Martin, S., & Bourdon, L. (2003). Behavioural changes after an acute stress: Stressor and test types. *Behavioural Brain Research*, 139, 167-175.
- Meririnne, E., Kajos, M., Kankaanpaa, A., Koistinen, M., Kiianmaa, K., & Seppala, T. (2005). Rewarding properties of the stereoisomers of 4-methylaminorex: Involvement of dopamine system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 715-724.

- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D. H., & Tabira, T. (2004). Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, *15*, 1568-1574.
- Moghaddam, B., & Jackson, M. (2004). Effects of stress on prefrontal cortex function. *Neurotoxicity Research*, *6*, 1-6.
- Murphy, B. L., Arnsten, A. F. T., Goldman-Rakin, P. S., & Roth, R. H. (1996). Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 1325-1329.
- Nakahara, D., & Nakamura, M. (1999). Differential effects of immobilization stress on in vivo synthesis rate of monoamines in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of conscious rats. *Synapse*, *32*, 238-242.
- Nazarian, A., Russo, S., Festa, E., Karaish, M., & Quinones-Jenab, V. (2004). The role of D1 and D2 receptors in the cocaine conditioned place preference of male and female rats. *Brain Research Bulletin*, *63*, 295-299.
- Oscos, A., Martinez Jr, J. L., & McGaugh, J. L. (1988). Effects of post-training d-amphetamine on acquisition of an appetitive autoshaped lever press response in rats. *Psychopharmacology*, *95*, 132-134.
- Overmier, J. B., & Seligman, M. E. P. (1967). Effects of inescapable shocks on subsequent escape and avoidance learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63*, 23-33.
- Packard, M. G., & Teather, L. A. (1998). Amygdala modulation of multiple memory system: Hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiology of Learning and Memory*, *69*, 163-203.
- Padovan, C. M., & Guimaraes, F. S. (2000). Restraint - induced hypoactivity in an

- elevated plus-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 79-83.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2005). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 5th ed. Academic Press, San Diego.
- Pecina, S., Smith, K. S., & Berridge, K. C. (2006). Hedonic hot spots in the brain. *Neuroscientist*, 12, 500-511.
- Pezze., M. A., & Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress in Neurobiology*, 74, 301-320.
- Phillips, A. G., Ahn, S., & Howland, J. G. (2003). Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: Parallel pathways to motivated behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 543-554.
- Piazza, P. V., & Le Moal, M. (1998). The role of stress in drug self-administration. *Trends in Pharmacological Sciences*, 19, 67-74.
- Pierce, R. C., & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30, 215-238.
- Poleszak, E., & Malec, D. (2003). Effects of adenosine receptor agonists and antagonists in amphetamine-induced conditioned place preference test in rats. *Polish Journal of Pharmacology*, 55, 319-326.
- Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394, 787-790.
- Quirk, G. J., & Muller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33, 56-72.
- Richardson, N. R., & Gratton, A. (1996). Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food-reinforcement: An

- electrochemical study in rat. *Journal of Neuroscience*, *16*, 8160-8169.
- Richardson, N. R., & Gratton, A. (1998). Changes in medial prefrontal cortical dopamine levels associated with response-contingent food reward: An electrochemical study in rat. *Journal of Neuroscience*, *18*, 9130-9138.
- Robbins, T. W. (2005). Controlling stress: How the brain protects itself from depression. *Nature Neuroscience*, *8*, 261-262.
- Rose, J. E., & Woolsey, C. N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease*, *27*, 210-232.
- Roth, R. H., Tam, S-Y., Ida, Y., Yang, J. X., & Deutch, A. Y. (1988). Stress and the mesocorticolimbic dopamine system. *Annals of New York Academy of Sciences*, *537*, 138-147.
- Roth, S., & Cohen, L. J. (1986). Approach, avoidance, and coping with stress. *American Psychologist*, 813-819.
- Saigusa, T., Tuinstra, T., Koshikawa, N., & Colls, A. R. (1999). High and low responders to novelty: Effects of a catecholamine synthesis inhibitor on novelty induced changes in behavior and release of accumbal dopamine. *Neuroscience*, *88*, 1153-1163.
- Salamone, J. D. (2006). Will the last person who uses the term "reward" please turn out the light? Comments on processes related to reinforcement, learning, motivation and effort. *Cell*, *11*, 43-44.
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., & Mahan, K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food

- choice procedure. *Psychopharmacology*, *104*, 515-521.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., & Weber, S. M. (2005). Beyond the reward hypothesis: Alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current Opinion in Pharmacology*, *5*, 34-41.
- Sapolsky, R. M. (2004). Stress and cognition. In M. S. Gazzaniga (Eds.), *The Cognitive Neuroscience III* (pp. 1031- 1042). Cambridge: MIT press.
- Schulkin, J. (2003). Allostasis: a neural perspective. *Hormones and Behavior*, *43*, 21-27.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, *80*, 1-27.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, *30*, 203-210.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., & Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, *12*, 4595-4610.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*, 1593-1599.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology*, *6*, 117-230.
- Shaham, Y. (1993). Immobilization stress-induced oral opioid self-administration and withdrawal in rats: Role of conditioning factors and the effect of stress on “relapse” to opioid drugs. *Psychopharmacology*, *111*, 477-485.
- Shors, T. J. (2001). Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *75*, 10-29.
- Shors, T. J. (2004). Learning during stressful times. *Learning and Memory*, *11*,

137-144.

- Shors, T. J. (2006). Stressful experience and learning across the lifespan. *Annual Review of Psychology*, *57*, 55-85.
- Shors, T. J., Seib, T. B., Levine, S., & Thompson, R. F. (1989). Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in rat hippocampus. *Science*, *244*, 224 - 226.
- Shors, T. J., & Servatius, R. J. (1997). The contribution of stressor intensity, duration, and context to the stress-induced facilitation of associative learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *68*, 92-96.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M-P., Bouthenet, M-L., & Schwartz, J-C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, *347*, 146-151.
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, *81*, 119-145.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1982). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Research*, *253*, 185-193.
- Spyraki, C., Kazandjian, A., & Varonos, D. (1985). Diazepam – induced place preference conditioning: Appetitive and aversive properties. *Psychopharmacology*, *87*, 225-232.
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (1998). Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: role of cerebral laterality. *Neuroscience*, *83*, 81-91.
- Swerdlow, N. R., Gilbert, D., & Koob, G. F. (1989). Conditioned drug effects on spatial preference, critical evaluation. In A. A. Boulton., G. B. Baker., & A. J.

- Greenshaw (Eds.). *Psychopharmacology : Neuromethods, Vol. 13.* (pp.399-446)
New Jersey: Human Press.
- Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science, 307*, 1642-1645.
- Tzschentke, T. M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: A comprehensive review of drug effects, recent progress and new issue. *Progress in Neurobiology, 56*, 613-672.
- Tzschentke, T. M. (2001). Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Progress in Neurobiology, 63*, 241-320.
- Tzschentke, T. M. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: Update of the last decade. *Addiction Biology, 12*, 227-462.
- Tzschentke, T. M., & Schmidt, W. J. (1999). Functional heterogeneity of the rat medial prefrontal cortex: Effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced conditioned place preference and behavioural sensitization. *European Journal of Neuroscience, 11*, 4099-4109.
- Ungless, M. A. (2004). Dopamine: The salient issue. *Trends in Neuroscience, 27*, 702-706
- Ungless, M. A., Magill, P. J., & Bolam, P. J. (2004). Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science, 303*, 2040-2042.
- Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 24*, 125-132.
- Van Eden, C. G., & Buijs, R. M. (2000). Functional neuroanatomy of the prefrontal cortex: Autonomic interactions. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. G. P. Feenstra, & C. M. A. Pennartz (Eds.), *Progress in Brain*

- Research, Vol. 126: Cognition, emotion and autonomic responses: The integrative role of the prefrontal cortex and limbic structures* (pp. 49-62). Amsterdam: Elsevier science.
- Van Eden, C. G., Hoorneman, E. M. D., Bujis, R. M., Matthijissen, M. A. H., Geffard, M., & Uylings, H. B. M. (1987). Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopic level. *Neuroscience*, 22, 849-862.
- Weiss, J. M. (1968). Effects of coping responses on stress. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 65, 251-260.
- White, N. M. (1989). Reward or reinforcement: What's the difference? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13, 181-186.
- White, N. M., & Milner, P. M. (1992). The psychobiology of reinforcers. *Annual Review of Psychology*, 43, 443-471.
- White, N. M., Chai, S. C., & Hamdani, S. (2005). Learning the morphine conditioned cue preference: cue configuration determines effects of lesions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 786 - 796.
- Will, M. J., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1998). Uncontrollable stress potentiates morphine's rewarding properties. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 60, 655-664.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 483-494.
- Wise, R. A. (2009). Roles of nigrostriatal-not just mesocorticolimbic-dopamine in

- reward and addiction. *Cell*, 32, 517-524.
- Wise, R. A., Spindler, J., De Witt, H., & Gerber, G. J. (1978). Neuroleptics- induced “anhedonia” in rats: Pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Young, E. A., Abelson, J., & Lightman, S. L. (2004). Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25, 69-76.
- Zarrindast, M. Z., Bahreini, T., & Adl, M. (2002). Effects of imipramine on the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 73, 941-949.
- Zavala, A. R., Weber, S. M., Rice, H. J., Alleweireldt, A. T., & Neisewander, J. L. (2003). Role of the prelimbic subregion of the medial prefrontal cortex in acquisition, extinction and reinstatement of cocaine-conditioned place preference. *Brain Research*, 990, 157-164.

表一：實驗二中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間

(單位：秒；平均值 ± 標準誤)。

| 實驗組別 | 時間 | | <i>t</i> | <i>p</i> |
|--|----------------|----------------|----------|----------|
| | 配對制約前 | 配對制約後 | | |
| 倒序制約「之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 177.25 ± 33.68 | 161.41 ± 25.63 | 1.00 | 0.35 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 109.81 ± 21.36 | 192.26 ± 23.19 | -2.95* | 0.02 |
| SCH23390 (0.025mg/kg) | 321.55 ± 56.55 | 325.81 ± 49.32 | -0.05 | 0.96 |
| SCH2339 - 壓力組 | 224.62 ± 67.94 | 226.17 ± 57.49 | -0.02 | 0.99 |
| SCH23390(0.05mg/kg) | 155.68 ± 43.44 | 260.97 ± 59.09 | -1.55 | 0.17 |
| SCH23390-壓力組 | 164.87 ± 21.16 | 168.41 ± 35.35 | -0.13 | 0.90 |
| 溶媒控制液-控制組 | 108.30 ± 27.03 | 202.92 ± 31.69 | -2.66* | 0.03 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 210.62 ± 60.68 | 187.16 ± 45.94 | 0.27 | 0.80 |
| raclopride (0.025mg/kg) | 131.38 ± 22.69 | 173.48 ± 13.40 | -1.89 | 0.11 |
| raclopride-壓力組 | 114.08 ± 41.23 | 145.97 ± 31.51 | -0.77 | 0.47 |
| raclopride (0.05mg/kg) | 220.56 ± 41.25 | 226.83 ± 56.66 | -0.14 | 0.89 |
| raclopride-壓力組 | 191.35 ± 23.40 | 272.57 ± 59.98 | -1.40 | 0.20 |
| 倒序制約「實驗動物接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 36.19 ± 14.91 | 81.18 ± 40.24 | -1.35 | 0.23 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 177.21 ± 38.18 | 221.47 ± 29.83 | -1.02 | 0.35 |
| SCH23390 (0.025mg/kg) | 42.60 ± 18.81 | 188.10 ± 57.14 | -2.15 | 0.08 |
| SCH23390-壓力組 | 80.06 ± 30.24 | 122.27 ± 43.38 | -2.14 | 0.08 |
| raclopride (0.025mg/kg) | 108.92 ± 26.79 | 214.31 ± 34.04 | -4.26** | 0.008 |

| | | | | |
|-------------------------|----------------|----------------|---------|-------|
| raclopride-壓力組 | 196.49 ± 57.77 | 160.86 ± 53.23 | 0.52 | 0.62 |
| 倒序制約 「之後」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 160.12 ± 70.47 | 357.62 ± 37.18 | -2.61* | 0.04 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 138.80 ± 27.92 | 357.62 ± 37.18 | -3.89* | 0.01 |
| SCH23390 (0.025mg/kg) | 89.93 ± 37.11 | 127.12 ± 42.27 | -2.96* | 0.03 |
| SCH23390-壓力組 | 92.23 ± 33.05 | 118.01 ± 19.38 | -0.94 | 0.39 |
| raclopride (0.025mg/kg) | 155.81 ± 28.66 | 300.89 ± 53.13 | -2.41 | 0.06 |
| raclopride-壓力組 | 35.41 ± 29.10 | 65.92 ± 51.51 | -1.35 | 0.23 |
| 同時制約 「之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 127.62 ± 30.25 | 226.81 ± 60.23 | -2.15 | 0.07 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 164.42 ± 26.57 | 322.93 ± 55.41 | -3.77** | 0.009 |
| SCH23390 (0.025mg/kg) | 120.83 ± 19.42 | 176.31 ± 22.94 | -1.94 | 0.10 |
| SCH23390-壓力組 | 123.28 ± 44.76 | 129.28 ± 39.10 | -0.27 | 0.79 |
| raclopride (0.025mg/kg) | 113.24 ± 35.50 | 190.77 ± 25.16 | -3.36* | 0.02 |
| raclopride-壓力組 | 193.30 ± 43.71 | 221.82 ± 33.71 | -0.92 | 0.40 |
| 同時制約 「之後」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 127.62 ± 30.25 | 226.81 ± 60.23 | -2.15 | 0.07 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 164.42 ± 26.57 | 322.93 ± 55.41 | -3.77** | 0.009 |
| SCH23390 (0.025mg/kg) | 132.72 ± 25.43 | 169.60 ± 18.96 | -3.43* | 0.02 |
| SCH23390-壓力組 | 80.17 ± 16.86 | 91.55 ± 14.60 | -0.72 | 0.50 |
| raclopride (0.025mg/kg) | 267.95 ± 24.09 | 292.62 ± 41.37 | -0.87 | 0.42 |
| raclopride-壓力組 | 231.47 ± 70.53 | 198.57 ± 61.04 | 0.63 | 0.55 |

同時制約 「之前」

| | | | | |
|-----------------|----------------|----------------|---------|-------|
| 溶媒控制液-控制組 | 127.62 ± 30.25 | 226.81 ± 60.23 | -2.15 | 0.07 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 164.42 ± 26.57 | 322.93 ± 55.41 | -3.77** | 0.009 |
| Yohimbibe - 控制組 | 89.62 ± 42.17 | 196.68 ± 83.10 | -1.26 | 0.25 |
| Yohimbine - 壓力組 | 227.05 ± 40.61 | 250.50 ± 52.75 | -0.42 | 0.69 |

* p< 0.05, ** p<0.01.

表二：實驗三中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間

(單位：秒；平均值 ± 標準誤)。

| 實驗組別 | 時間 | | <i>t</i> | <i>p</i> |
|--|----------------|----------------|----------|----------|
| | 配對制約前 | 配對制約後 | | |
| 倒序制約「之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 180.73 ± 41.28 | 385.48 ± 48.08 | -3.74** | 0.004 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 139.99 ± 42.93 | 207.90 ± 66.32 | -1.83 | 0.10 |
| 二丁卡因 - 控制組 | 178.84 ± 30.41 | 355.27 ± 52.83 | -3.86** | 0.003 |
| 二丁卡因 - 壓力組 | 128.71 ± 29.41 | 261.49 ± 32.15 | -3.35** | 0.008 |
| 倒序制約「實驗動物接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 133.76 ± 18.74 | 269.92 ± 41.56 | -3.26** | 0.008 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 194.64 ± 40.17 | 204.42 ± 34.48 | -0.17 | 0.87 |
| 二丁卡因 - 控制組 | 126.95 ± 12.79 | 184.10 ± 26.94 | -2.42* | 0.04 |
| 二丁卡因 - 壓力組 | 168.14 ± 25.64 | 233.45 ± 32.90 | -1.86 | 0.09 |
| 倒序制約「之後」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 116.17 ± 17.73 | 209.02 ± 35.24 | -2.35* | 0.03 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 145.77 ± 18.97 | 210.66 ± 30.96 | -1.79 | 0.09 |
| 二丁卡因 - 控制組 | 142.93 ± 15.23 | 343.45 ± 45.31 | -4.19*** | 0.0005 |
| 二丁卡因 - 壓力組 | 137.11 ± 39.62 | 262.96 ± 59.05 | -1.77 | 0.09 |
| 同時制約「之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 137.56 ± 22.09 | 237.07 ± 23.06 | -5.72*** | 0.0003 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 121.68 ± 24.69 | 139.49 ± 31.10 | -0.62 | 0.55 |

| | | | | |
|------------|----------------|----------------|---------|-------|
| 二丁卡因 - 控制組 | 180.11 ± 24.94 | 329.38 ± 47.47 | -3.10* | 0.01 |
| 二丁卡因 - 壓力組 | 110.63 ± 32.14 | 159.42 ± 42.52 | -1.09 | 0.30 |
| <hr/> | | | | |
| 同時制約「之後」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 162.41 ± 30.94 | 381.68 ± 75.89 | -3.34** | 0.008 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 163.47 ± 29.29 | 280.21 ± 43.65 | -2.46* | 0.03 |
| 二丁卡因 - 控制組 | 144.15 ± 28.39 | 253.53 ± 29.55 | -2.92* | 0.01 |
| 二丁卡因 - 壓力組 | 193.22 ± 30.43 | 258.25 ± 38.12 | -2.07 | 0.06 |

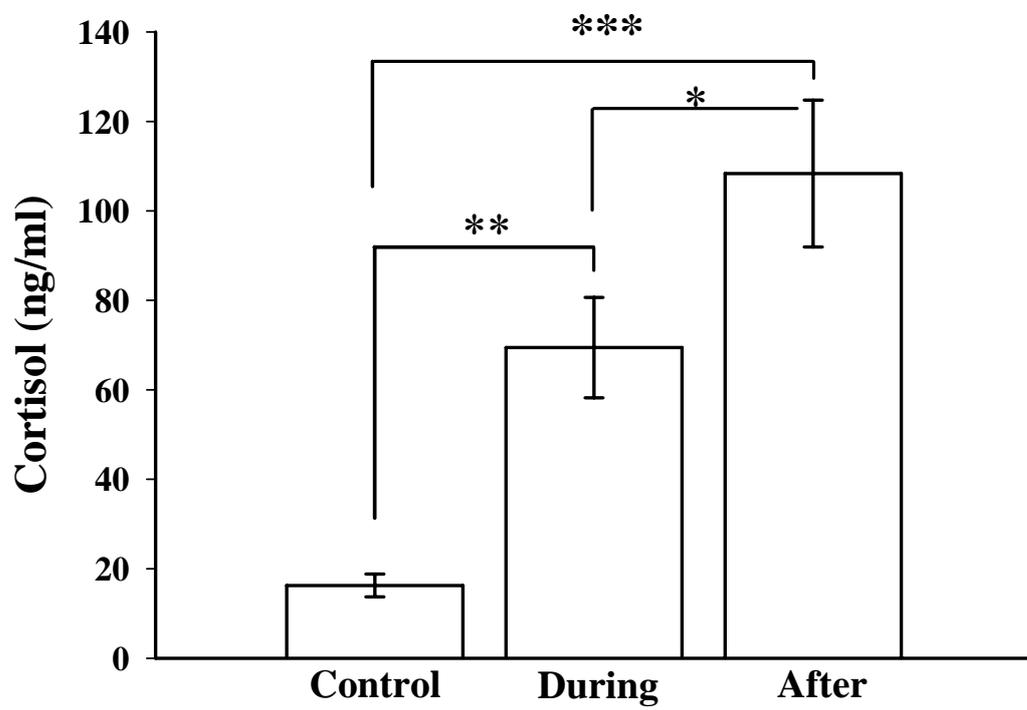
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$.

表三：實驗四中各組在配對制約之前或之後，停滯在中間穿梭箱的時間

(單位：秒；平均值 ± 標準誤)。

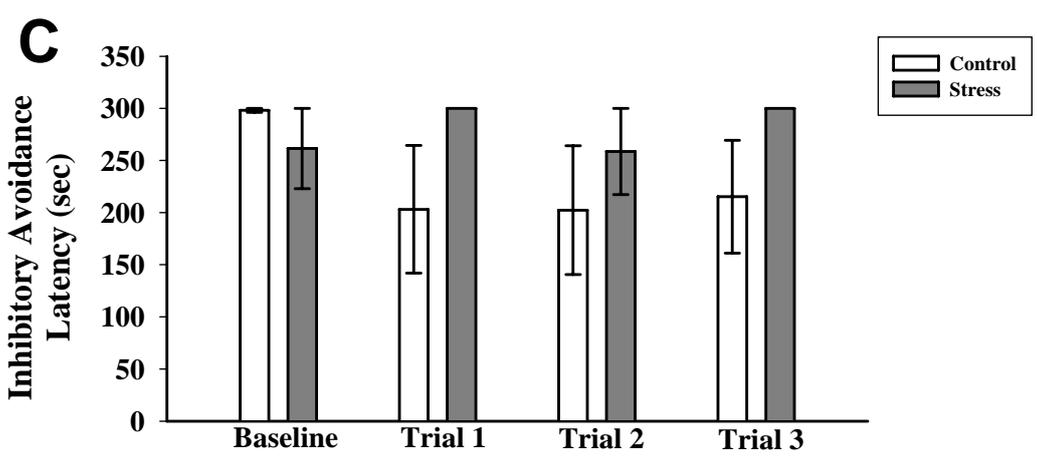
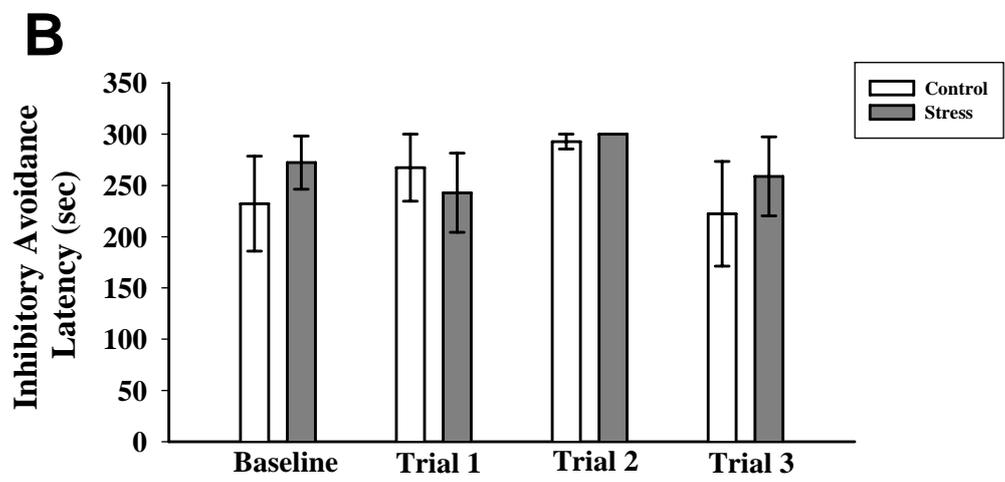
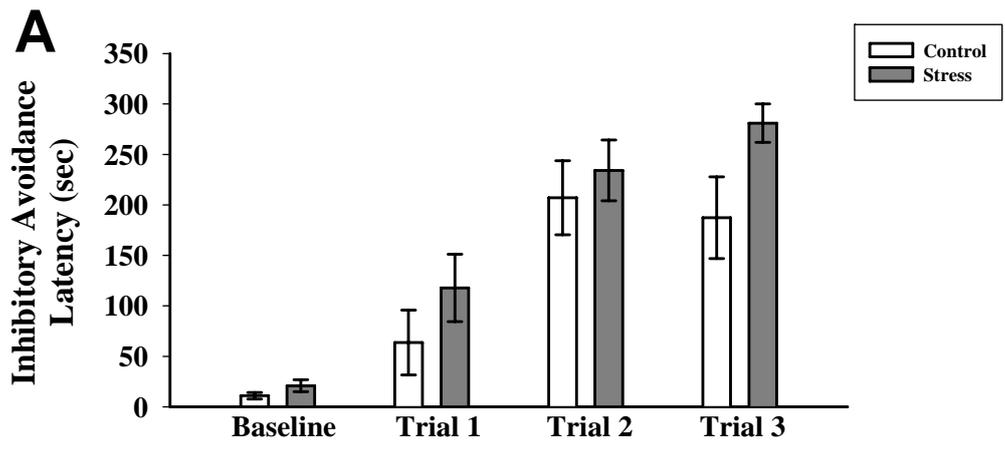
| 實驗組別 | 時間 | | <i>t</i> | <i>p</i> |
|------------------|----------------|----------------|----------|----------|
| | 配對制約前 | 配對制約後 | | |
| 同時制約 「之前」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 137.56 ± 22.09 | 237.07 ± 23.06 | -5.72*** | 0.0003 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 121.68 ± 24.69 | 139.49 ± 31.10 | -0.62 | 0.55 |
| SCH23390-控制組 | 97.20 ± 33.25 | 152.90 ± 43.24 | -1.42 | 0.19 |
| SCH23390-壓力組 | 199.53 ± 53.31 | 259.55 ± 55.03 | -1.31 | 0.22 |
| raclopride-控制組 | 157.68 ± 37.00 | 117.33 ± 37.37 | 1.49 | 0.17 |
| raclopride-壓力組 | 137.61 ± 26.94 | 159.57 ± 36.72 | -0.92 | 0.38 |
| 同時制約 「之後」 | | | | |
| 溶媒控制液-控制組 | 162.41 ± 30.94 | 381.68 ± 75.89 | -3.34** | 0.008 |
| 溶媒控制液-壓力組 | 163.47 ± 29.29 | 280.21 ± 43.65 | -2.46* | 0.03 |
| SCH23390-控制組 | 158.65 ± 21.95 | 222.38 ± 51.76 | -2.01 | 0.11 |
| SCH23390-壓力組 | 238.57 ± 74.23 | 323.63 ± 83.98 | -1.16 | 0.30 |
| raclopride-控制組 | 166.41 ± 67.47 | 173.82 ± 37.22 | -0.10 | 0.92 |
| raclopride-壓力組 | 171.51 ± 57.84 | 266.35 ± 56.38 | -2.36 | 0.06 |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$.



圖一：禁錮壓力源對壓力賀爾蒙皮質醇量的影響。(圖註說明請見後頁)

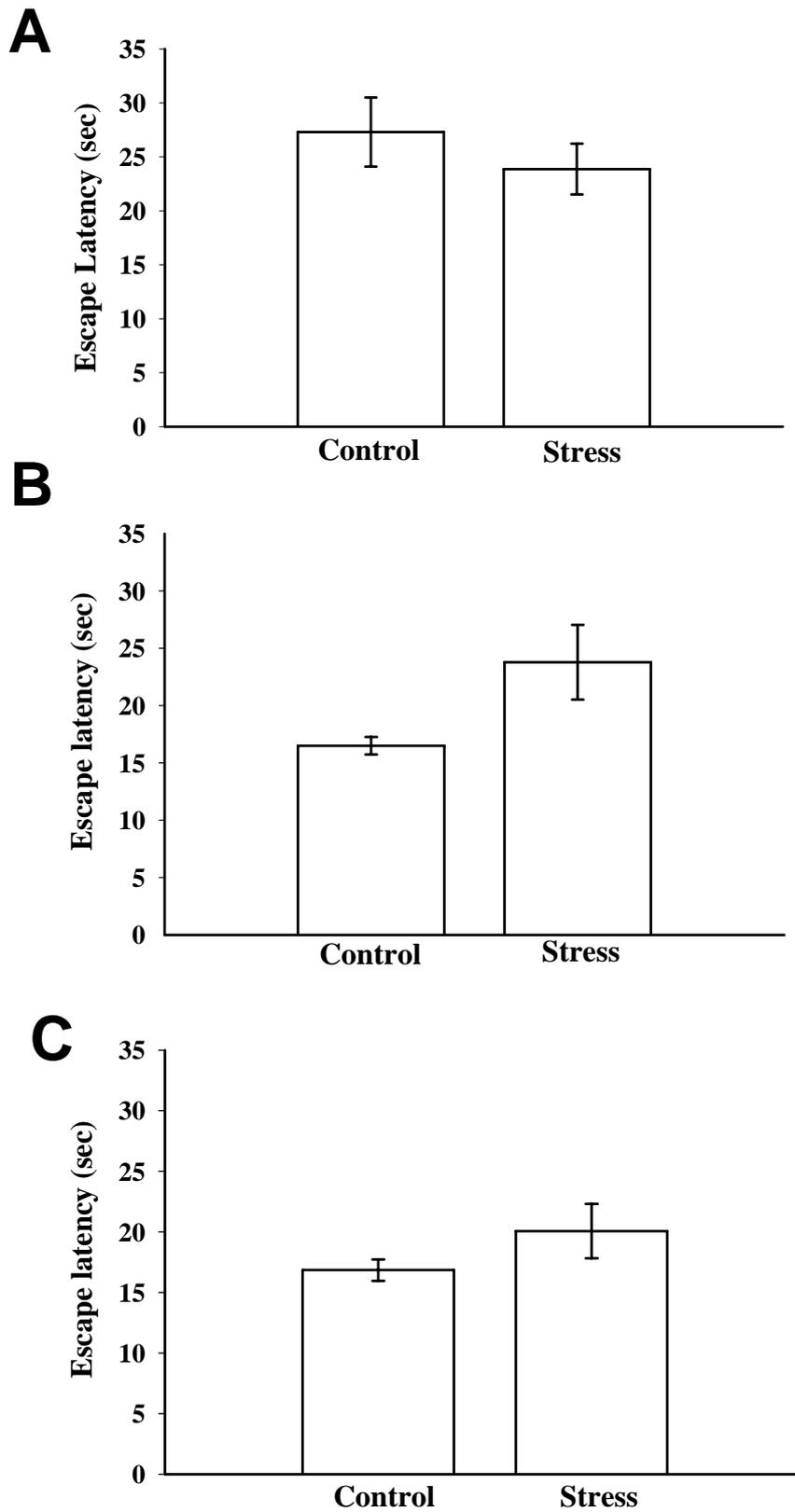
圖一：禁錮壓力源對壓力賀爾蒙皮質醇量的影響。圖中數據為控制組與兩個壓力組血液中皮質醇變化量（平均值 ± 標準誤）。兩個接受壓力源操弄的實驗組受試血液中的壓力賀爾蒙量較控制組高，在「壓力源之後」立即取血組也比「壓力源同時」組有更多的增加量(*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$)。



圖二：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行為的影響，各組在抑制性躲避行為上的

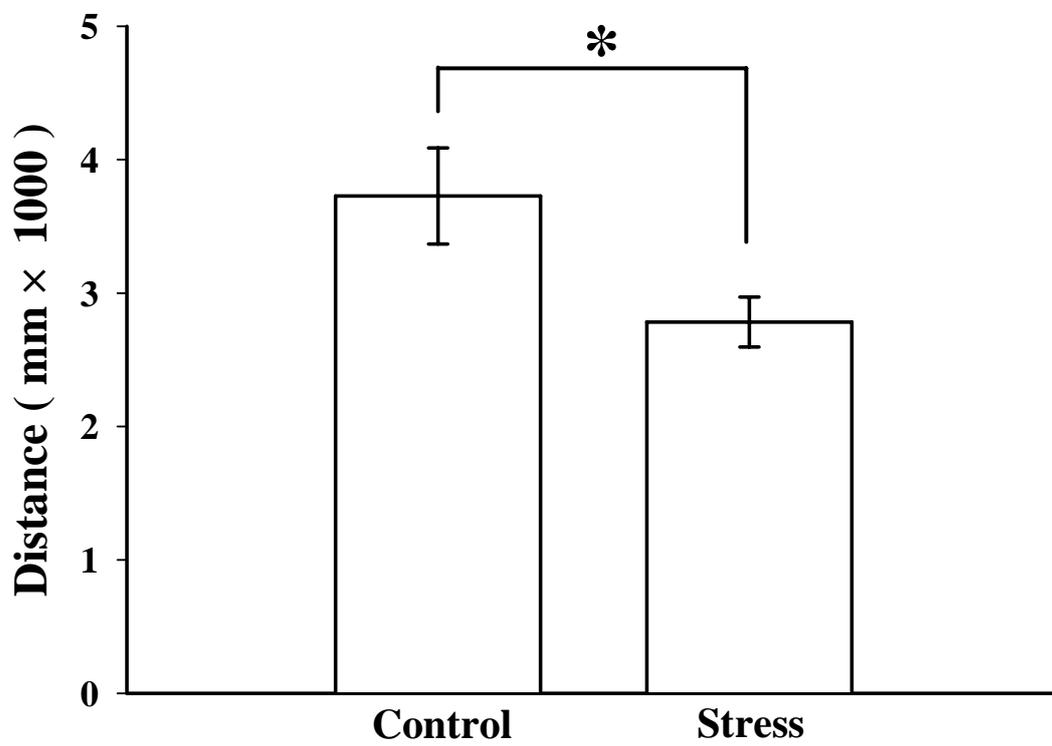
表現。(圖註說明請見後頁)

圖二：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行爲的影響，各組在抑制性躲避行爲上的表現。圖中數據爲各組在各次嘗試的平均花費時間（平均值 \pm 標準誤）。圖二 A 爲控制組及壓力組第一次的抑制性躲避行爲表現，兩組之間的比較並無顯著差異。兩組受試都隨著嘗試次數而增加停留在封閉端的時間。圖二 B，控制組及壓力組的各一半受試 24 小時後在抑制性躲避行爲的再測表現。兩組及各嘗試之間並無顯著差異。圖二 C，控制組及壓力組的另外一半受試 48 小時後的再測表現。壓力組比控制組展現更多滯留在封閉端中的時間。



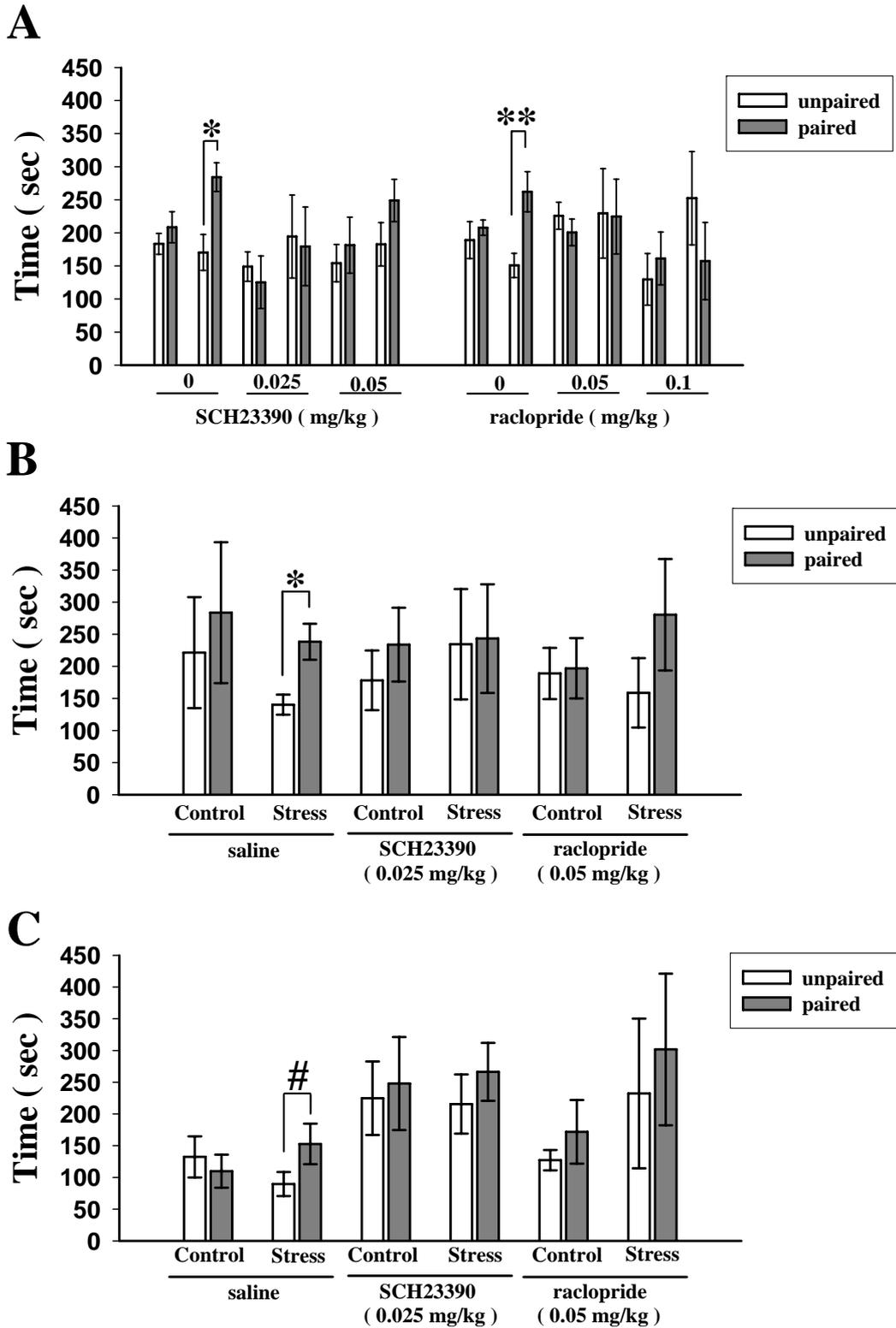
圖三：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行爲的影響，控制組與壓力組在逃脫行爲上的表現。(圖註說明請見後頁)

圖三：禁錮壓力源對抬高式 T 形迷津行爲的影響，控制組與壓力組在逃脫行爲上的表現。圖三 A 至 C 分別表示控制組及壓力組在第一次、24 小時或 48 小時後的再測中，其逃脫行爲表現的平均花費時間（平均值 \pm 標準誤）。在三個時間點中，兩組之間的差異並未達到顯著水準。



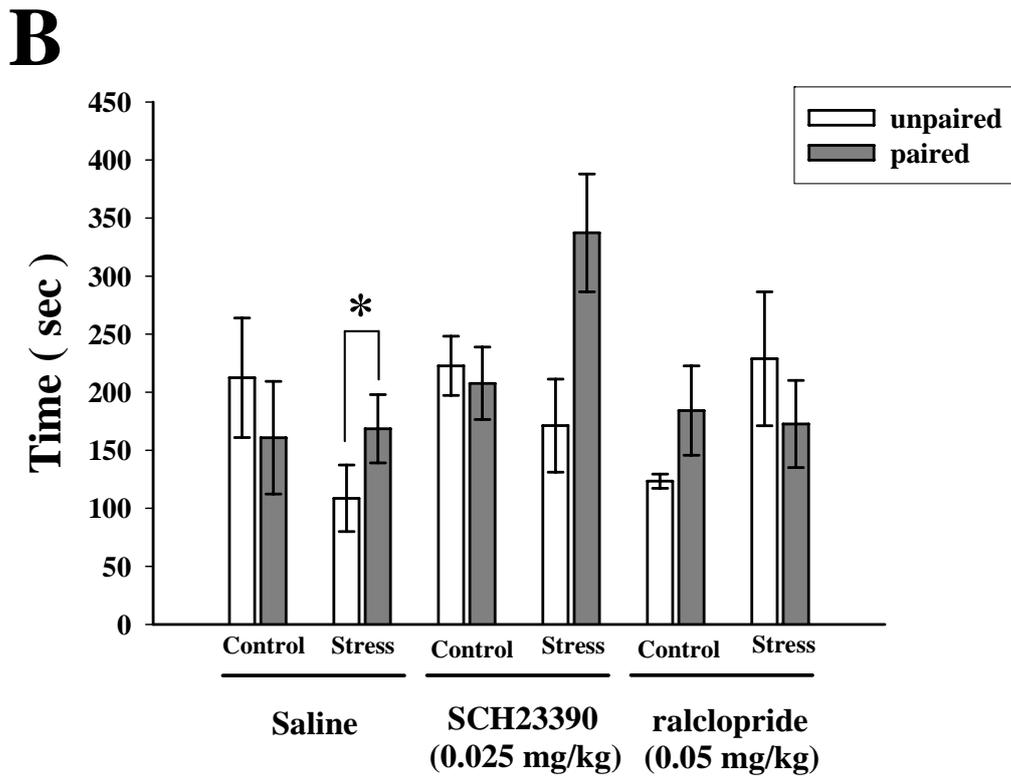
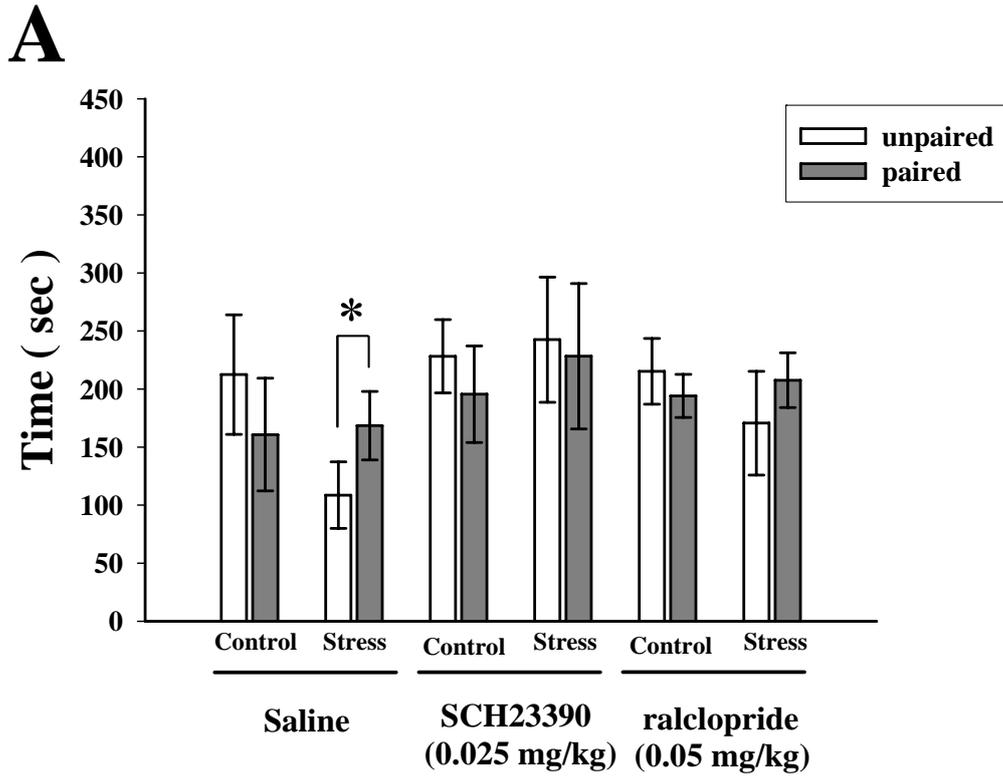
圖四：禁錮壓力源對於行為活動量的影響。(圖註說明請見後頁)

圖四：禁錮壓力源對於行為活動量的影響。圖中數據為各組受試的行為變化量(平均值 ± 標準誤)。圖中為「行進距離」指標上的變化，壓力組比控制組減少了行走距離(*, $p < 0.05$)。



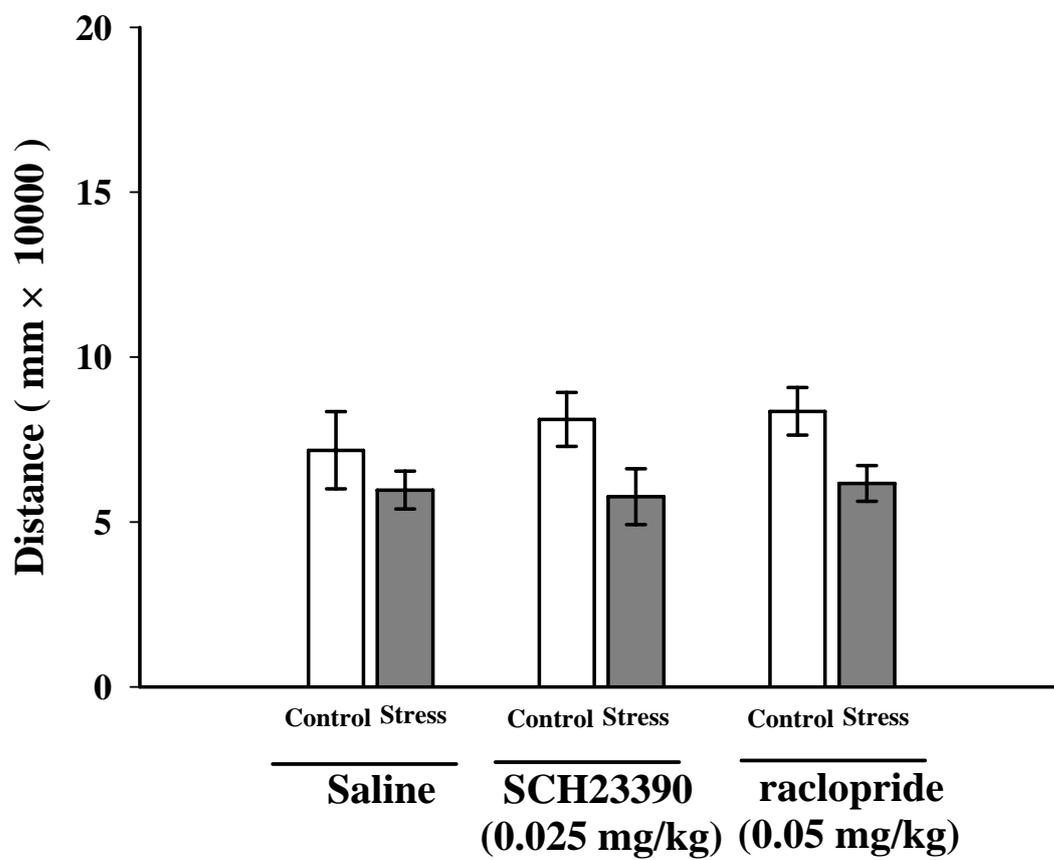
圖五：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色。(圖註說明請見後頁)

圖五：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色。圖中數據為各組在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 ± 標準誤）。圖五 A 表示在「倒序制約」「之前」給予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑，對實驗受試制約行為的影響。兩個接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試建立場地制約偏好行為(*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$)。其餘各組之間無顯著差異。B 表示在「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」給予多巴胺受器拮抗劑的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試建立場地制約偏好行為(*, $p < 0.05$)。其餘各組之間無顯著差異。C 分別表示在「之後」給予多巴胺受器拮抗劑，對制約行為的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試表現建立場地制約偏好行為的趨勢(#, $p = 0.07$)。其餘各組間無顯著差異。



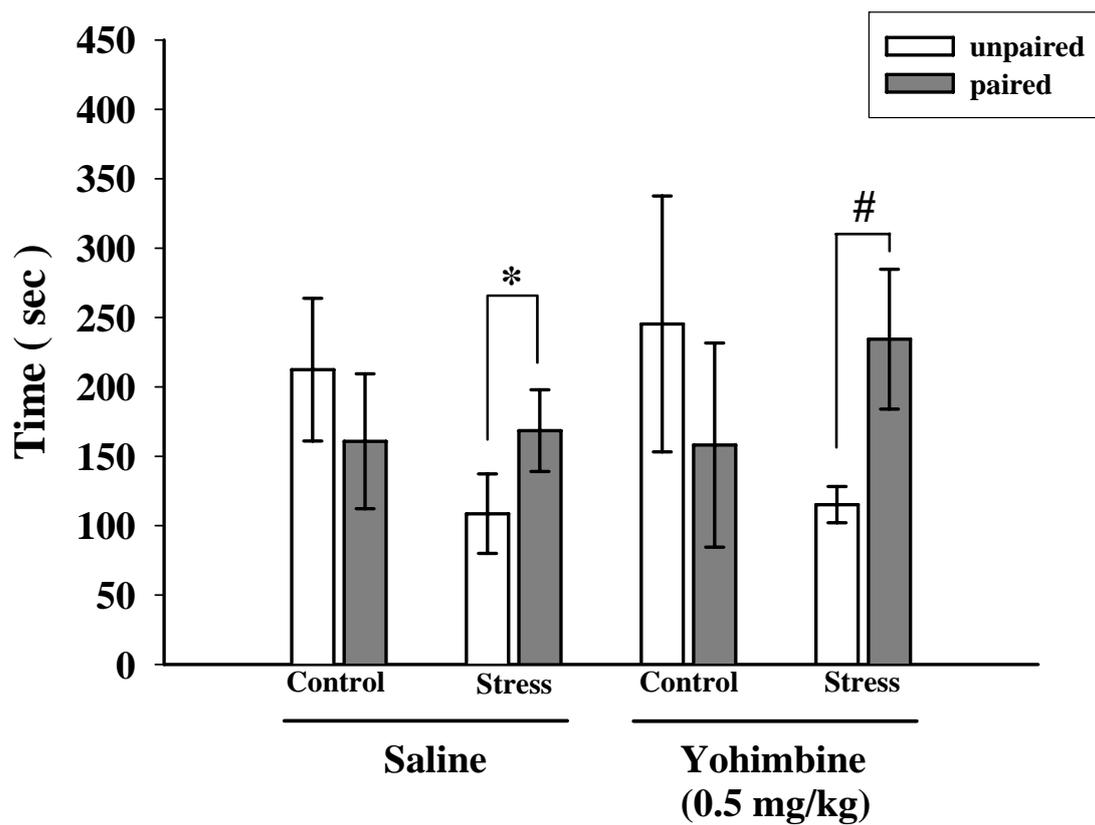
圖六：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的角色。(圖註說明請見後頁)

圖六：多巴胺在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的角色。圖六 A 及 B 分別表示在「同時制約」方式的「之前」或是「之後」給予多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對建立場地制約行爲的影響。圖中數據爲各組受試在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 ± 標準誤）。兩個接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試可以有效形成場地制約偏好行爲(*, $p < 0.05$)。其餘各組之間則無顯著差異。



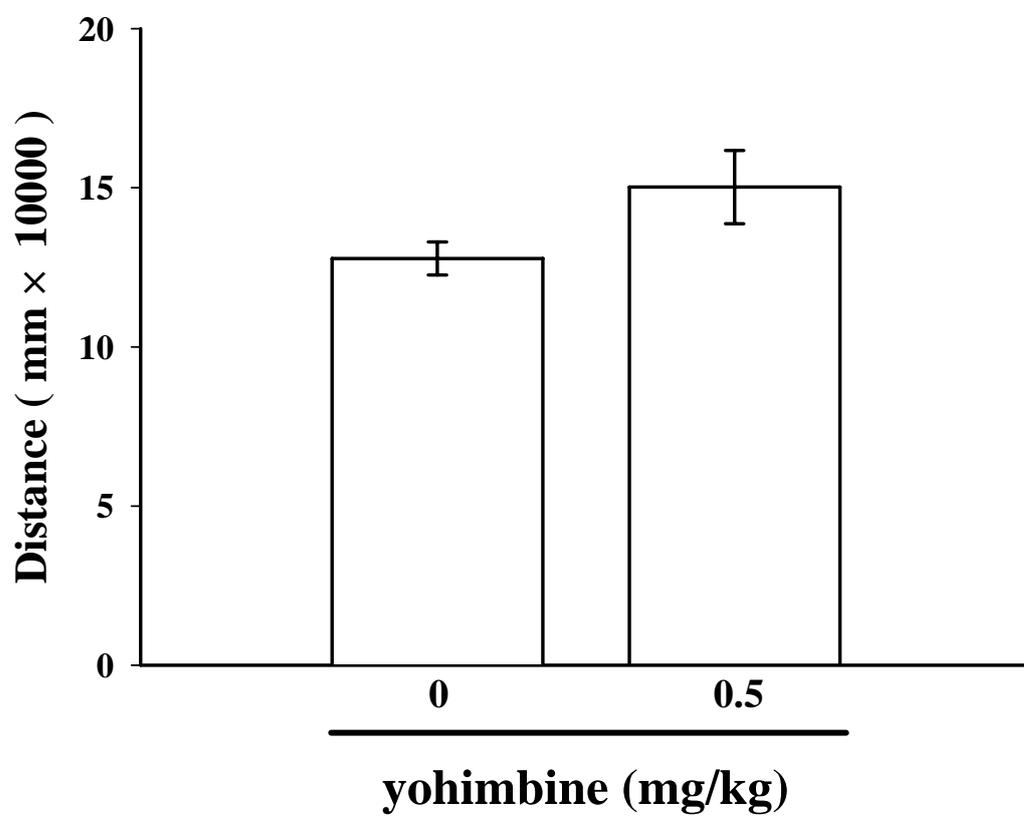
圖七：多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行為活動量的影響。(圖註說明請見後頁)

圖七：多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行為活動量的影響。圖中數據為兩組受試在「行進距離」的行為變化量（平均值 \pm 標準誤）。接受壓力源操弄的實驗受試行走距離顯著少於控制組。



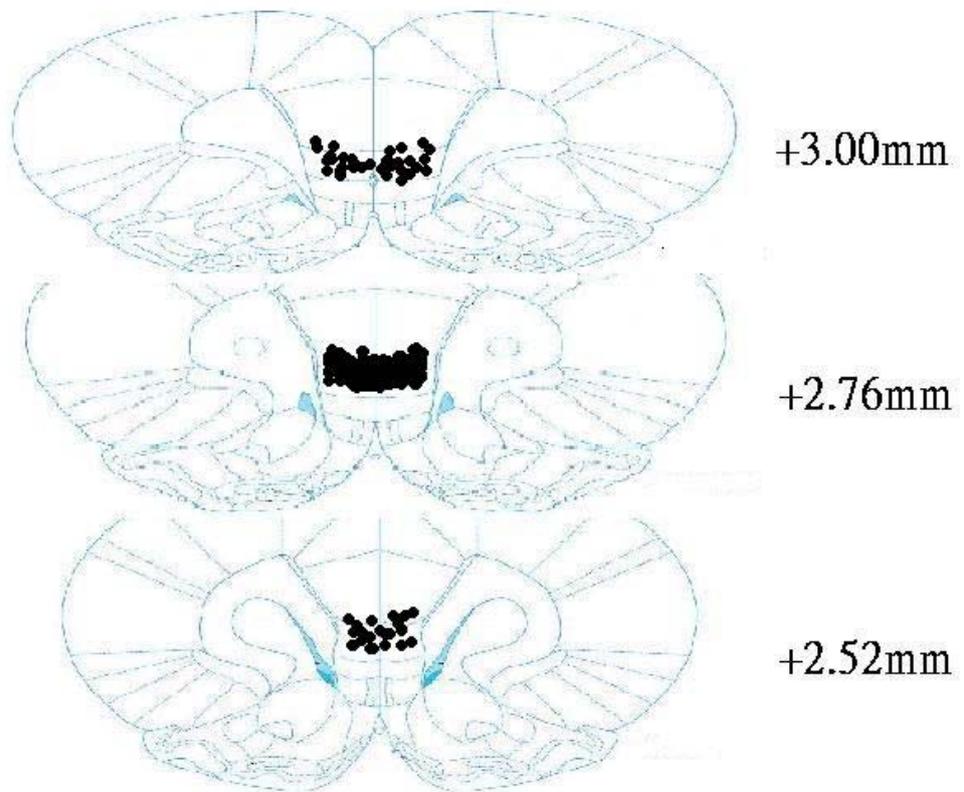
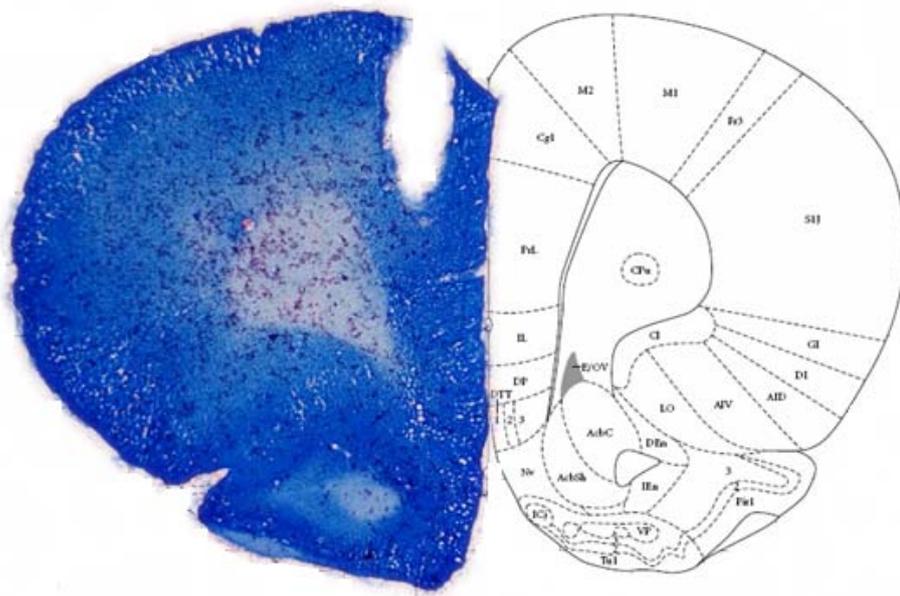
圖八：正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為的影響。(圖註說明請見後頁)

圖八：正腎上腺素對單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為的影響。在「同時制約」方式中的「之前」時間點給予正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對場地制約行為的影響。圖中數據為各組受試在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 \pm 標準誤）。兩個接受壓力源操弄的實驗組受試可以有效建立場地制約偏好行為(*, $p < 0.05$; #, $p = 0.059$)。其餘各組之間則無顯著差異。



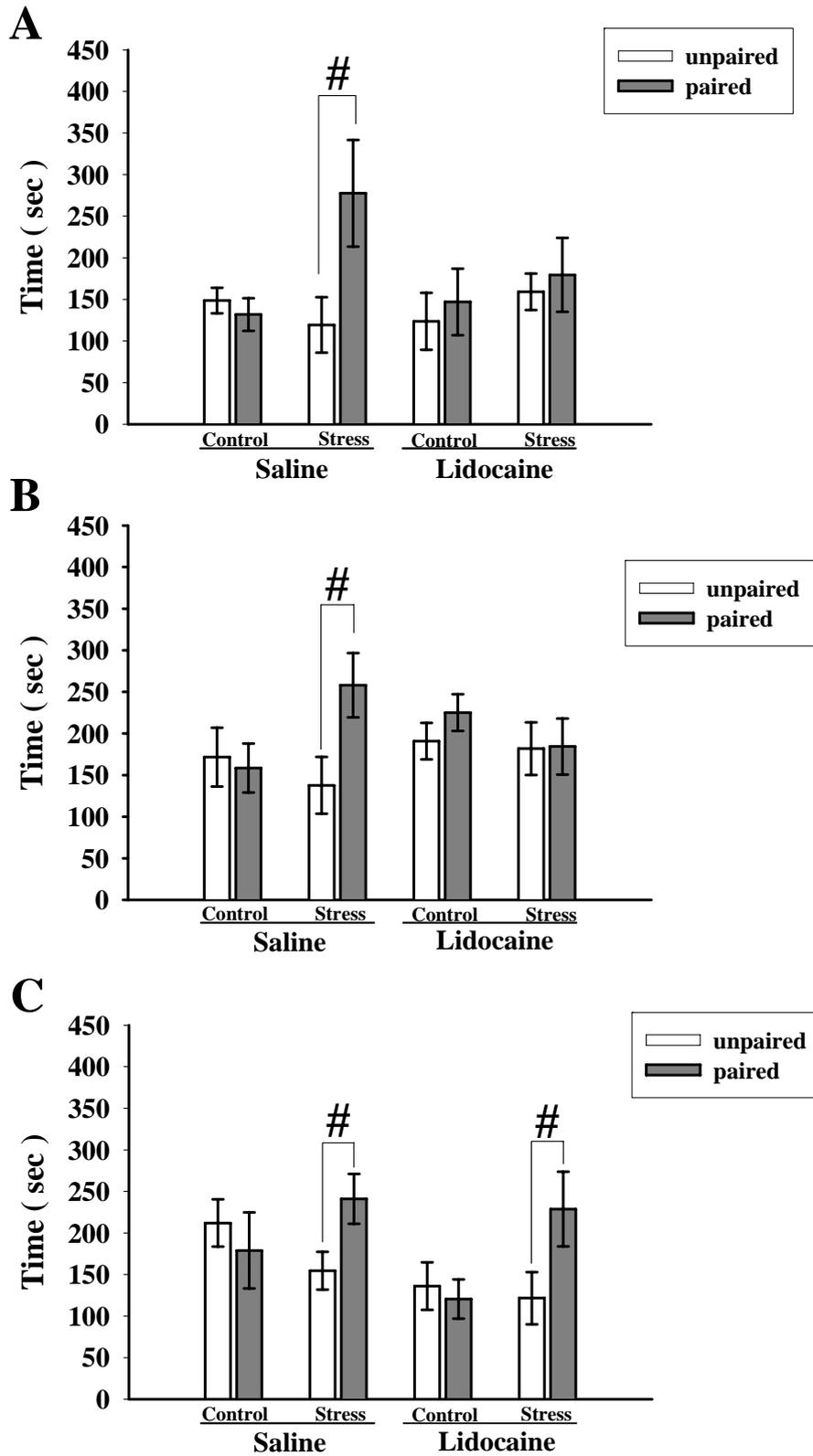
圖九：正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對於自發性行為活動量的影響。(圖註說明請見後頁)

圖九：正腎上腺素 $\alpha 2$ 受器拮抗劑 yohimbine 對於自發性行為活動量的影響（平均值 \pm 標準誤）。接受溶媒控制液及 yohimbine 等兩組受試在「行進距離」上的差異未達到顯著水準。



圖十：內側前額葉皮質埋管位置之組織學檢驗圖。

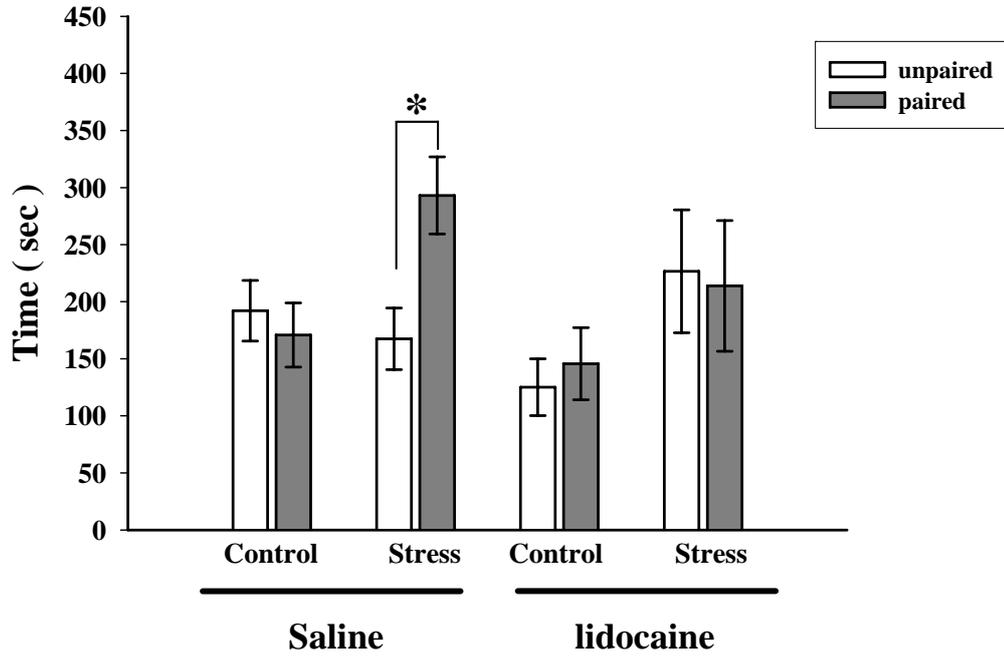
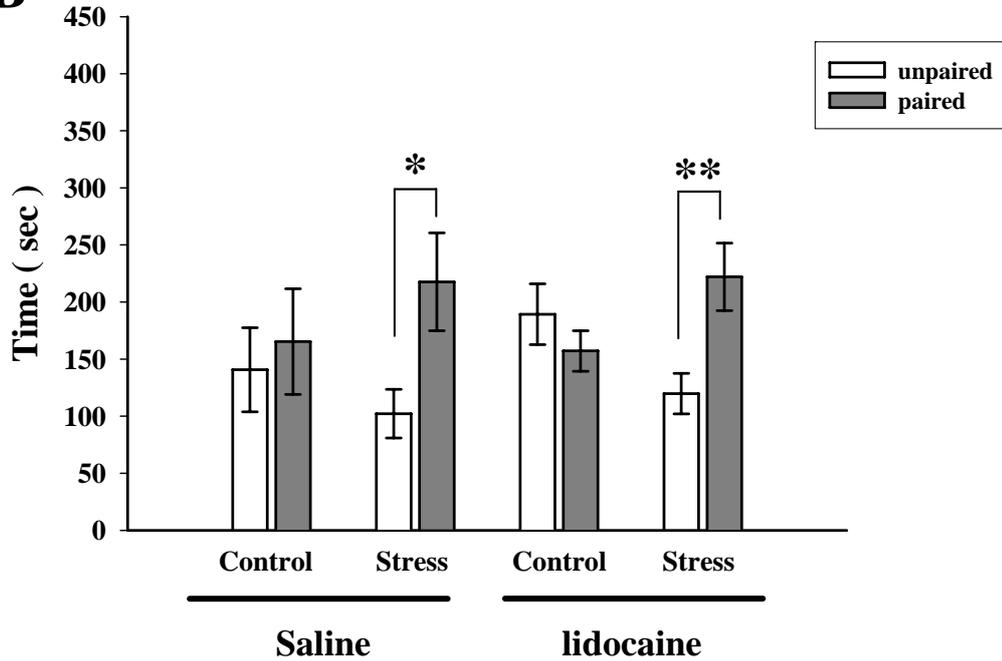
圖十：內側前額葉皮質埋管位置之組織學檢驗圖。上圖為切片圖，下圖為腦譜圖
示埋管位置點的分佈情形。內側前額葉皮質座標為 AP: + 2.7mm; ML: \pm 0.7mm;
DV: - 5.5mm.



圖十一：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的參與角

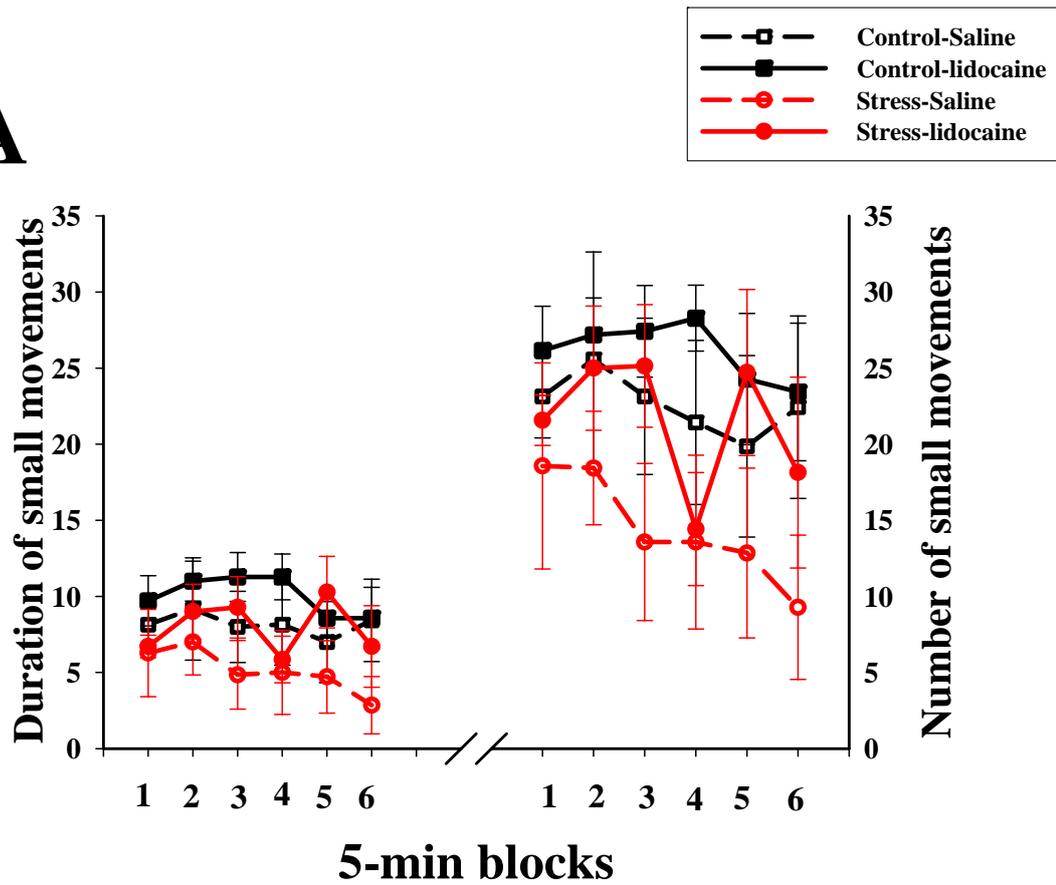
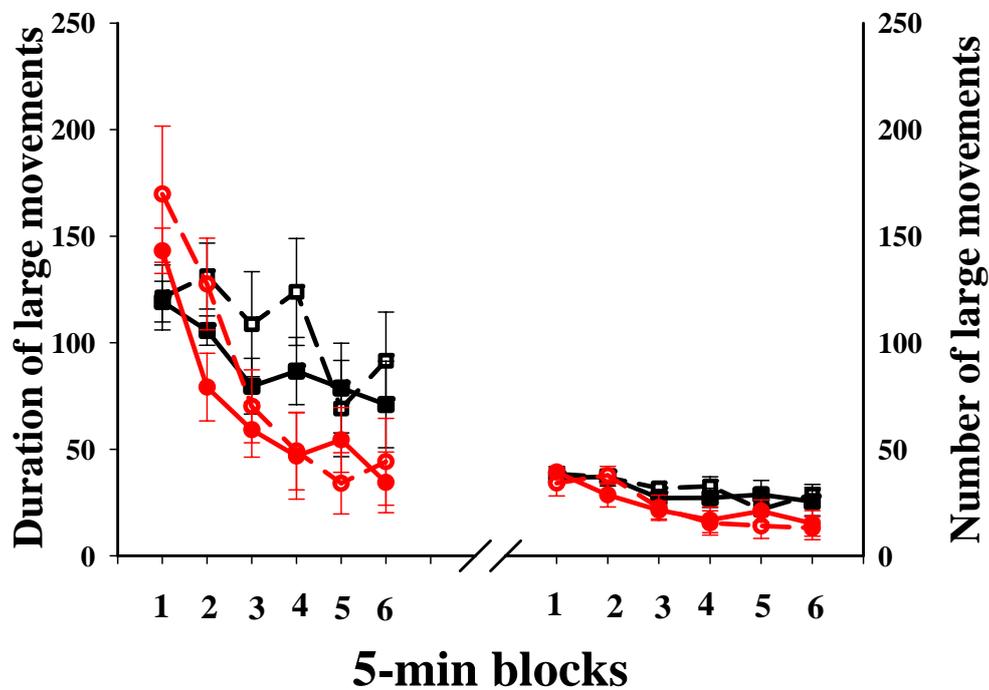
色。(圖註說明請見後頁)

圖十一：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。圖中數據爲各組實驗受試在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 ± 標準誤）。圖 A 表示在「倒序制約」制約方式「之前」經由中樞注射給二丁卡因至內側前額葉皮質處，對建立制約行爲的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試表現建立場地制約偏好行爲的趨勢([#], $p = 0.07$)。其餘各組之間無顯著差異。B 表示在「實驗受試接受完 30 分鐘壓力源操弄後被置入制約箱之前」抑制內側前額葉皮質，對建立制約行爲的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試表現建立場地制約偏好行爲的趨勢([#], $p = 0.09$)。其餘各組之間無顯著差異。C 表示在「之後」抑制內側前額葉皮質對建立制約行爲的影響。兩個接受壓力操弄的實驗組受試表現建立場地制約偏好行爲的趨勢([#], $p = 0.06$)。其餘各組之間無顯著差異。

A**B**

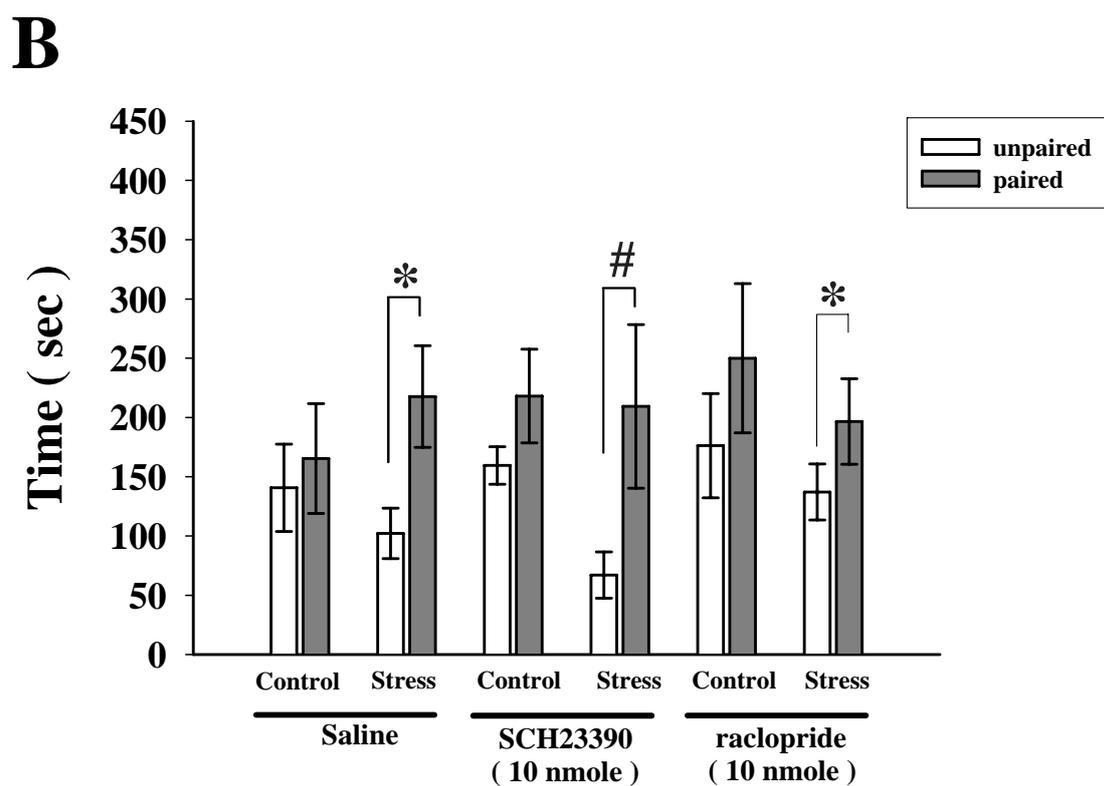
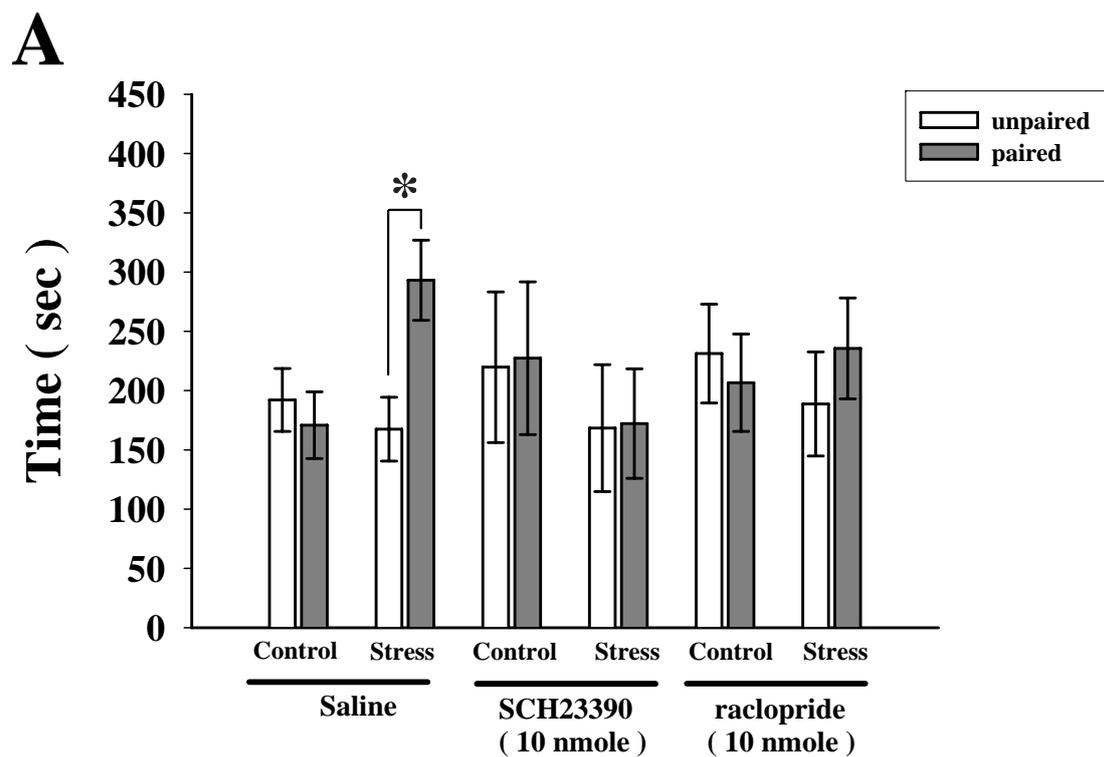
圖十二：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為中的參與角色。(圖註說明請見後頁)

圖十二：內側前額葉皮質在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。圖中數據爲各組在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 ± 標準誤）。圖十二 A 表示在「同時制約」方式的「之前」給予二丁卡因抑制內側前額葉皮質，對建立制約行爲的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試可以有效建立場地制約偏好行爲(*, $p < 0.05$)。其餘各組之間無顯著差異。B 表示在「之後」抑制內側前額葉皮質，對建立制約行爲的影響。兩組壓力組實驗受試可以建立場地制約偏好行爲(*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$)。

A**B**

圖十三：內側前額葉皮質處神經活動對於行為活動量的影響。(圖註說明請見後頁)

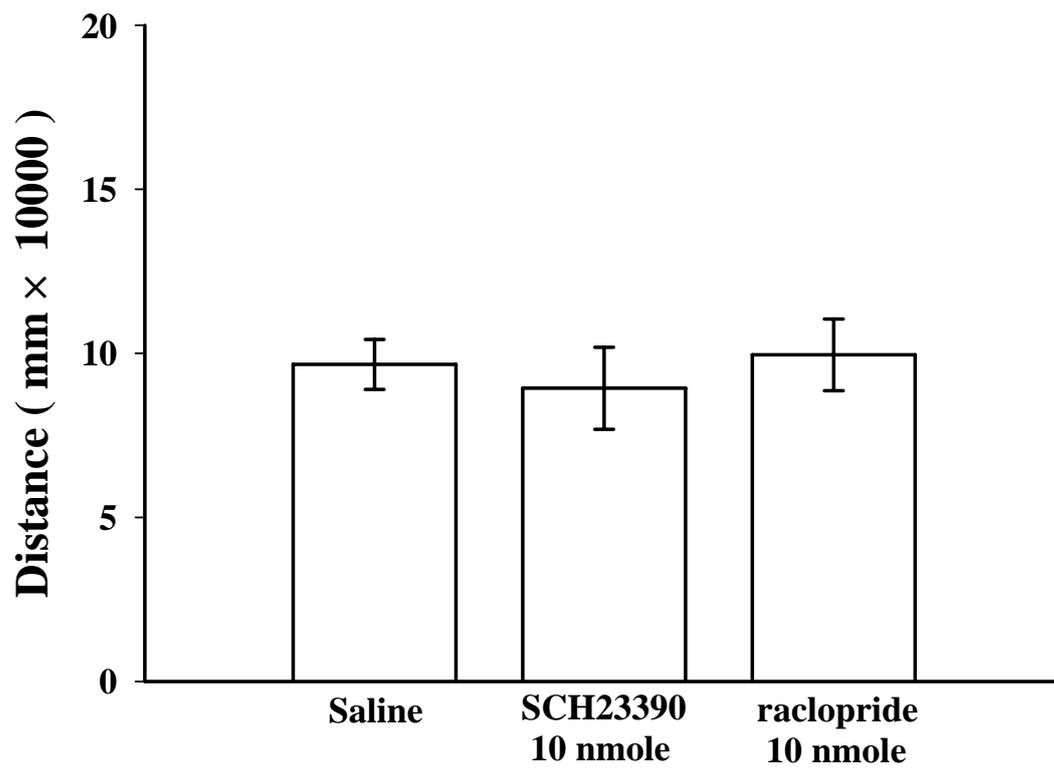
圖十三：內側前額葉皮質處神經活動對於行為活動量的影響。圖十三 A 左圖及右圖分別為四組受試在「小動作時間」及「小動作時次數」指標上的變化。接受壓力源的實驗受試較控制組受試減少了這兩個指標行為表現。圖十三 B 左圖為各組受試在「大動作時間」行為指標，實驗組及控制組受試都隨著實驗嘗試減少了大動作的時間。圖十三 B 右圖為「大動作時次數」一項指標上的變化。壓力源組實驗受試的大動作次數明顯比控制組受試減少，並且兩組受試都隨著實驗嘗試而減少了進行大動作的時間。



圖十四：內側前額葉皮質處多巴胺受器在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行為

中的參與角色。(圖註說明請見後頁)

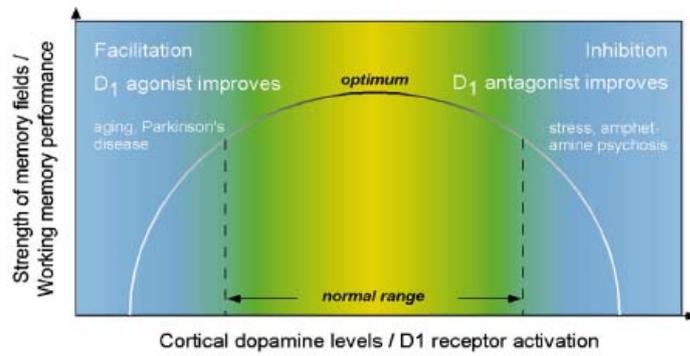
圖十四：內側前額葉皮質處多巴胺受器在單次禁錮壓力源引發場地制約偏好行爲中的參與角色。圖中數據爲各組受試在後側日分別停留於兩側制約箱的時間總和（平均值 ± 標準誤）。圖十四 A 在「同時制約」方式的「之前」施予多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑至內側前額葉皮質，對建立制約行爲的影響。接受溶媒控制液注射的壓力組實驗受試可以建立場地制約偏好行爲(*, $P < 0.05$)。其餘各組之間則無顯著差異。B 表示在「同時制約」「之後」的時間點，對內側前額葉皮質施予多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑，對壓力源引發制約行爲的影響。接受溶媒控制液、多巴胺 D1 或 D2 專屬受器拮抗劑等三組壓力組實驗受試可以有效建立場地制約偏好行爲(*, $p < 0.05$; #, $p = 0.054$)。



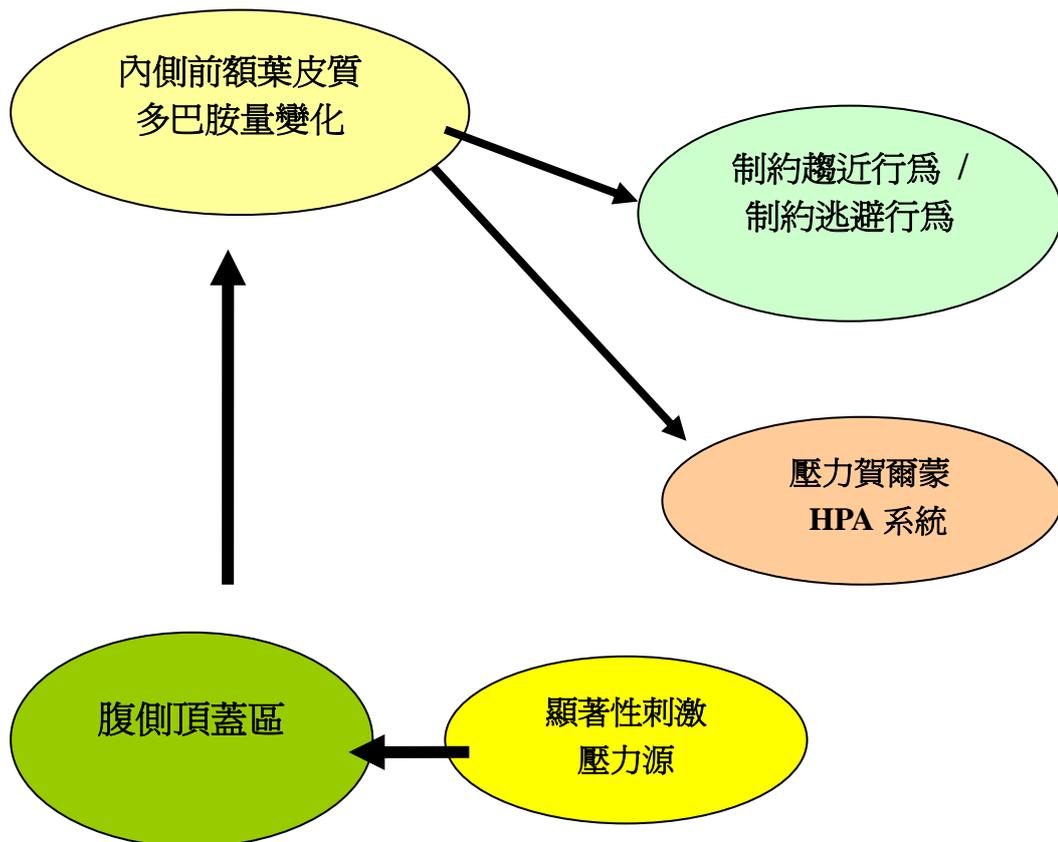
圖十五：內側前額葉皮質注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行為活動量的影響。(圖註說明請見後頁)

圖十五：內側前額葉皮質注射多巴胺 D1 或是 D2 專屬受器拮抗劑對於自發性行為活動量的影響（平均值 ± 標準誤）。接受溶媒控制液、多巴胺 D1 專屬受器拮抗劑 SCH23390 或是 D2 專屬受器拮抗劑 raclopride 等三組受試在「行進距離」上的變化未達到顯著差異水準。

A



B



圖十六：壓力源引發制約行爲模式說明。

圖十六：壓力源引發制約行為模式說明。圖十六 A 說明內側前額葉皮質處的多巴胺釋放量變化與對壓力源的特性判斷功能，為一倒 U 型曲線（摘錄自 Goldman-Rakic 等人，2000。圖十六 B 為內側前額葉皮質處多巴胺與壓力源因應處理的假設模式說明。