

บทความทั่วไป

ความแก่ของสมอง

บทวิตร กลางกลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

AGING OF THE BRAIN

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok.

SUMMARY

This article aims to summarize current knowledge relating to the aging processes of the brain. Several approaches have been carried out to study the changes in the aging brain, from gross-anatomical studies to the molecular events within cells. Out of the prominent alterations which have been detected are cortical atrophy, neuronal loss, accumulation of the aging pigment-lipofuscin, lower brain metabolism, lower activities of neurotransmitter systems, changes in hormonal regulations, and lower or higher cellular responses to neurohumoral agents or drugs. Aging of the brain may be a new state of functioning as a result of shifts in the balances between cell groups or areas of the brain. These changes may be a critical step in producing sequences of responses to the whole body; the information from other organs, however, also influences brain functions. Several lines of information about the pathology of the elderly brain and the drug treatment of these disorders are also discussed. Progresses in research on Alzheimer's dementia have been reviewed in several articles in the past year; the effective pharmacotherapy, however, awaits further investigation. The uses of drugs in other organic brain syndromes need a very careful study and evaluation. Drugs currently used such as vasodilators and derivatives of ergot alkaloids may have only limited advantage in a particular group of patients.

เมื่อวิชาการแพทย์เจริญมากขึ้น การป้องกันและการบำบัดรักษาโรคมีประสิทธิภาพดีขึ้น ปัญหาทางการแพทย์และทางสังคมซึ่งกลายเป็นปัญหาสำคัญ เพิ่มขึ้นประการหนึ่งคือ ปัญหาของผู้สูงอายุ อัตราส่วนของผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี) ต่อประชากรทั้งหมดในประเทศไทยพัฒนา

หลายประเทศเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนมีมากกว่าร้อยละ 10 แนวโน้มของการเพิ่มอัตราส่วนของผู้สูงอายุ ในประชากรของประเทศกำลังพัฒนามากขึ้นเช่นเดียวกัน ปัญหาสุขภาพ หลานามัย และปัญหาเกี่ยวกับการทำงานหรือการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้สูงอายุเหล่านี้นับวันจะมีมากขึ้น การศึกษาให้เข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหรือพยาธิวิทยาในผู้สูงอายุเป็นแนวทางที่จำเป็นสำหรับการแก้หรือบรรเทาปัญหาดังกล่าว แนวทางการศึกษาที่ได้รับความสนใจมากที่สุดในเรื่องนี้ด้านหนึ่งก็คือ การศึกษาว่ามีสิ่งใดผิดปกติ หรือเปลี่ยนแปลงไปในสมองของผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีอาการหลงลืมคล้ายผู้สูงอายุ การพัฒนาเทคโนโลยีต่างๆ ช่วยให้การศึกษาระยะสิบปีที่ผ่านมาได้รับข้อมูลเพิ่มขึ้นอย่างมาก และทำให้สามารถอธิบายปัญหาต่างๆ ได้ดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาระดับโมเลกุลภายในเซลล์ประสาทของสมอง การศึกษาเกี่ยวกับสารส่งกระแสประสาท (Neuro-transmitters) ต่างๆ ทำให้สามารถอธิบายความผิดปกติของสมองได้ชัดเจนขึ้น ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารเคมี เหล่านี้ในสมองของผู้สูงอายุก็มีรายงานจำนวนไม่น้อย ผู้เขียนจึงใคร่ นำข้อมูลต่างๆ เหล่านี้มาสรุปไว้ เพื่อให้ผู้ที่สนใจทราบถึงความก้าวหน้าและแนวทางการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ข้อมูลส่วนมากสรุปมาจากหนังสือและบทความปริทัศน์ซึ่งตีพิมพ์ใน ระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา (โปรดดูบรรณานุกรม)

สมองกับความแก่

มีหลักฐานซึ่งแสดงว่าสมอง (และไขสันหลัง) เป็นอวัยวะที่เปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดในช่วงอายุต่างๆ และเป็นอวัยวะที่มีอายุนานที่สุดในบรรดาอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ เซลล์ประสาทเป็นเซลล์ที่หยุดการแบ่งตัวแล้วและได้พัฒนาไปทำหน้าที่อย่างเฉพาะเจาะจง เซลล์ประสาท (ส่วนมาก) จะมีอายุเท่ากับอายุของสัตว์นั้นๆ การเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่เซลล์ประสาทเช่น การเปลี่ยนรูปร่าง ส่วนประกอบ และเมตาโบลิสมักนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงต่ออวัยวะอื่นๆ เสมอ เหล่านี้เป็น เหตุผลที่ทำให้มีทฤษฎีว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดสภาพความแก่ในสมองเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของกลไกการเกิดความแก่ในร่างกายทั่วไป แต่กลไกการควบคุมระหว่างสมองกับร่างกายก็เป็นไปได้ทั้งสองทางคือ ร่างกายก็มีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงในสมองด้วย ดังนั้นจึงอาจพิจารณาความแก่ว่าเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ส่วนประกอบ หรือการทำงานของสมอง ซึ่งส่งผลต่อขบวนการต่างๆ ของร่างกายซึ่งแสดงออกถึงสภาพของความแก่

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสมอง

การเปลี่ยนแปลงลักษณะมหภาพของสมองที่พบในสมองผู้สูงอายุทั่วไปคือ ปริมาตรและน้ำหนักน้อยลง ส่วนคลื่นของเนื้อสมอง (Gyrus) แคบลงในขณะที่ส่วนร่อง (Sulcus) กว้างและลึกเพิ่มขึ้น ส่วนของโพรงสมอง (Ventricle) ขยายกว้างขึ้น สมองของผู้ใหญ่อายุ 25-30 ปี โดยปกติจะมีน้ำหนักประมาณ 1300 - 1400 กรัม เมื่อถึงอายุ 70-80 ปี น้ำหนักของสมองจะลดลงประมาณ 100 กรัม

จากการศึกษาละเอียดลงไปถึงการเปลี่ยนแปลงทางจุลภาพของสมองพบว่าสมองของผู้สูงอายุมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลงในขณะที่มีเซลล์ประเภทอื่น (Neuroglia) ขึ้นมาแทนที่ ในสมองส่วน Cortex อาจมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลงถึงร้อยละ 25-45 เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเซลล์คอนแรกเกิด ในสมองส่วนอื่นๆ อีกหลายส่วน (Cerebellum, Frontal polar region, Middle temporal gyrus, Locus coeruleus) ก็มีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง เช่นเดียวกัน แต่มีอัตราการลดแตกต่างกันไป บริเวณก้านสมองเป็นส่วนที่มีจำนวนเซลล์ลดลงน้อยที่สุด

ส่วนประกอบภายในเซลล์ที่พบได้เสมอในสมองของผู้สูงอายุ เปรียบเสมือนเป็น "สีที่บอกความแก่" คือการสะสมของสาร Lipofuscin ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา Autoperoxidation ของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์และเยื่อภายในเซลล์ (Mitochondria, Lysosomes, Golgi, Endoplasmic reticulum) การเพิ่มของเม็ดสีของ Lipofuscin ในสมองส่วนต่างๆ มากน้อยแตกต่างกันไป และพบได้ทั้งในเซลล์ประสาทและเซลล์ Neuroglia ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการมี Lipofuscin มากขึ้น ทำให้มีผลต่อการทำงานของเซลล์อย่างไร

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ยังมีลักษณะรายละเอียดอีกหลายประการที่แสดงว่า ในสมองของผู้สูงอายุนั้น ถึงแม้เซลล์บางชนิดจะไม่ตายหรือหายไป แต่ก็อาจมีการทำงานผิดปกติและมีขนาดเล็กลงหรือโตขึ้นก็ได้ เช่นมีผู้รายงานว่า Cytoplasm มากขึ้น มีส่วน Organelles น้อยลง มีส่วนไขมันน้อยลง เซลล์ประสาทมีขนาดเล็กลง เซลล์ของ Neuroglia มีขนาดโตขึ้น เซลล์ประสาทบางกลุ่มอาจมีลักษณะ Nucleus มากกว่า 1 อัน หรือมี Nucleus ปรกติแตกออก ช่องระหว่างเยื่อภายในเซลล์ขยายขึ้น จำนวน Ribosome ลดลง และมี Mitochondria ขวมขึ้น ในขณะที่เซลล์บางกลุ่มยุบแฟบ มี Nucleus หดเล็ก Mitochondria ไม่มีหรือภายใน และ Lysosomes มีผนังแตกปริ เป็นต้น

ส่วนของเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สำคัญและมีผู้สนใจศึกษากันมากคือ ปลายประสาทและ Synapses ระหว่างเซลล์ประสาท ซึ่งทั้งสองประการนี้มีจำนวนลดลงในสมองของผู้สูงอายุ การเปลี่ยนแปลงที่ปลายประสาทจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารส่งกระแสประสาท ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

การไหลเวียนของเลือด

สมองของคนซึ่งมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 2-2.5 ของน้ำหนักตัว แต่ต้องการเลือดไปหล่อเลี้ยงมากกว่าอวัยวะอื่นใด คือมีปริมาณเลือดไปที่สมองคิดเป็นร้อยละ 18-20 และการใช้ออกซิเจนคิดเป็นร้อยละ 20-25 ของร่างกายทั้งหมด มีปัจจัยหลายประการที่จะส่งผลต่อการไหลเวียนของเลือดไปยังสมอง เช่นความดันโลหิตสูง หลอดเลือดเสื่อม เนื่องจาก Arteriosclerosis และ

สภาพจากความแก่ทั่วๆ ไป การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเด็กและผู้ใหญ่พบว่าเด็กอายุ 5 ขวบ มีการไหลเวียนของเลือดไปยังสมองประมาณ 100 มล.ต่อกรัมต่อนาที ในขณะที่ผู้ใหญ่อายุ 20 ปี มีค่าดังกล่าวลดลงเหลือ 55-58 มล.ต่อกรัมต่อนาที จากรายงานหลายกลุ่มพบว่าค่าดังกล่าวไม่แตกต่างกันมากนักระหว่างกลุ่มอายุ 20, 57 และ 72 ปี นอกจากผู้ป่วยที่มีโรค Arteriosclerosis ซึ่งการไหลเวียนของเลือดอาจลดลงร้อยละ 10-20 การใช้ऑกซิเจนและ ค่า Respiration coefficient ของสมองในผู้สูงอายุก็ไม่แตกต่างจากคนหนุ่มสาว การใช้กลูโคสมีค่าต่ำกว่าเล็กน้อย

แม้ว่าการไหลเวียนของเลือดในสมองทั้งหมดจะเปลี่ยนแปลงน้อย แต่การไหลเวียนเฉพาะบางส่วนของสมองอาจเปลี่ยนแปลงมากน้อยไม่เท่ากัน เช่นมีผู้พบว่าส่วน Frontal และ Temporal มีการไหลเวียนของเลือดลดลงมากกว่าสมองส่วนอื่น ในขณะที่เดียวกันสมองบางส่วนก็มีการปรับสภาพจนเซลล์ประสาทและเซลล์ Glials เข้ามาอยู่ติดกับหลอดเลือดมากขึ้นเป็นต้น

เมตาโบลิซึมของสมอง

ปฏิกิริยาที่สำคัญมากสำหรับเมตาโบลิซึมและการสร้างพลังงานภายในเซลล์ต่างๆ คือ ปฏิกิริยา Oxidative phosphorylation, Glycolysis และ Pentose cycle ปฏิกิริยาเหล่านี้ในสมองของผู้สูงอายุมีประสิทธิผลลดลง การสังเคราะห์ไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับการใช้พลังงาน เช่น ATP และ Creatinine phosphate ลดลงประมาณร้อยละ 20 และ 16 ตามลำดับ มีข้อมูลอีกจำนวนมากซึ่งส่วนมากเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์และ ATP ดังกล่าวแล้วในสมองแต่ละส่วนมีไม่เท่ากัน เช่นพบว่าส่วนก้านสมองมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าส่วนอื่นๆ

ปฏิกิริยา Glycolysis ในสมองมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด Membrane potential (เช่นให้พลังงานสำหรับเอนไซม์ ATPase) และยังมีมีความสำคัญมากขึ้นในผู้สูงอายุ ดังนั้นการที่ปฏิกิริยา Glycolysis ในสมองมีน้อยลงจึงน่าจะเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทของผู้สูงอายุมีความสามารถนำกระแสประสาทได้น้อยลง

ปริมาณกรดอะมิโนและโปรตีน

การเปลี่ยนแปลงปริมาณของ DNA, RNA ซึ่งเป็นกลไกที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน และการทำงานของเซลล์โดยทั่วไปมักจะได้รับความสนใจและมีผู้นำมาอธิบายว่าเป็นขั้นสำคัญประการหนึ่งในขบวนการที่เกิดสภาพของความแก่ แต่ข้อมูลจากการศึกษาในสมองของผู้สูงอายุมิได้มีมากนักและมีปัญหาอีกหลายประการที่ยังไม่มีคำตอบ

ผู้ศึกษาหลายกลุ่มซึ่งวัดปริมาณของ DNA, RNA และโปรตีนในสมองของผู้สูงอายุ หรือในสัตว์ทดลองพบผลที่แตกต่างกัน มีทั้งรายงานว่าไม่เปลี่ยนแปลง เพิ่มขึ้น หรือลดลง เหตุผลสำคัญประการหนึ่งคือ ลักษณะการเปลี่ยนแปลงในสมองแต่ละส่วนแตกต่างกันอย่างมาก เช่นมี

รายงานว่าสมองส่วน Frontal cortex และ Caudate nucleus มีอัตราส่วน RNA/DNA เพิ่มขึ้นตามอายุ (RNA เพิ่ม DNA ลด) ในขณะที่ Putamen มีอัตราส่วนดังกล่าวลดลง (RNA ไม่เปลี่ยน DNA เพิ่ม)

การศึกษาคุณสมบัติของ DNA, RNA และโปรตีนในสมองก็น่าจะให้ข้อมูลที่สำคัญต่อปัญหาว่าอะไรเป็นส่วนที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อทั้งรูปร่างและการทำงานของเซลล์ แต่ข้อมูลที่มีก็ยังไม่สามารถสรุปได้ รายงานส่วนมากไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลง (ส่วนประกอบ ขนาดโมเลกุล ลักษณะทางฟิสิกส์ และ Turnover) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในบางส่วนของสมองไม่เหมือนกันดังกล่าวแล้ว

สารส่งกระแสประสาทในสมอง

วิธีการศึกษาวิจัยในระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมาได้พัฒนาไปอย่างมาก ทำให้เข้าใจระบบของสารเคมีหลายชนิดในสมองที่ทำหน้าที่ในลักษณะของสารส่งกระแสประสาท กล่าวคือ มีการสังเคราะห์ภายในปลายประสาท มีการเก็บใน Vesicle มีการหลั่งออกมาใน Synapse เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสมแล้วไปออกฤทธิ์ต่อ Postsynaptic receptor ส่งผลของการส่งกระแสประสาทนั้นๆ และมีกลไกที่จะหยุดยั้งการออกฤทธิ์หรือทำลายสารเคมีดังกล่าวไปจาก Synapse ระบบของสารเคมีที่ได้รับความสนใจและมีข้อมูลจากการศึกษาขั้นตอนการควบคุมการทำงานอย่างละเอียดได้แก่ Acetylcholine, Dopamine, Norepinephrine, Serotonin, Histamine, Glutamic acid, Gamma-amino butyric acid (GABA), และกลุ่มสาร Peptides อีกหลายชนิด ซึ่งเป็นกลุ่มที่ค้นพบหลังสุดและได้รับความสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน การศึกษาว่าระบบของสารเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรบ้างในผู้สูงอายุ นอกจากจะช่วยอธิบายว่าสภาพของความแก่และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองเกิดขึ้นได้อย่างไรแล้วยังอาจเป็นแนวทางอันจะนำไปสู่การป้องกันการเปลี่ยนแปลงหรือการแก้ไขตลอดจนถึงการใช้ยาในการรักษาอาการบางอย่างได้ด้วย

มีเอกสารอ้างอิงหลายร้อยรายการ ที่ได้ศึกษารายละเอียดของการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองส่วนต่างๆ ของผู้สูงอายุ เช่น เอ็นไซม์ที่สำคัญในการสังเคราะห์หรือทำลายสารนั้นๆ จำนวนของสารเคมีนั้นๆ เอง หรือ Metabolites ต่างๆ ข้อมูลที่เป็นการศึกษาในคนได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

นอกจากข้อมูลในคนดังกล่าวถึงแล้วมีข้อมูลที่จะละเอียดกว่าอีกมากที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งส่วนมากก็ตรงกับข้อมูลในคนและจะไม่นำมากล่าวถึงในที่นี้

ตารางที่ 1 สรุปการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองของผู้สูงอายุ

ระบบสารส่งกระแสประสาท	สรุปการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ
<u>Acetylcholine</u>	ระดับของ Acetylcholine มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลองซึ่งพบทั้งลดลงและไม่เปลี่ยนแปลง
ก. Choline acetyl transferase	ในคนอายุ 50 ปี เปรียบเทียบกับอายุ 20 ปี พบว่าลดลงในสมองทั่วไป โดยลดลงมากใน Visual cortex (66%), Angular gyrus (65%), Frontal pole (57%), Motor cortex (50%), Thalamus (36%)
ข. Acetylcholinesterase	ลดลงในสมองเกือบทุกส่วน โดยลดมากที่สุดที่ Straight gyrus (85%), Medial geniculate (60%), Medial temporal gyrus (53%) แต่ไม่เปลี่ยนแปลงใน Frontal cortex และ Striatum
<u>Catecholamines</u>	ระดับของ Dopamine และ Norepinephrine มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งส่วนมากพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง แต่ Uptake และ Turnover rate ลดลง
ก. Tyrosine hydroxylase	ลดลง 50% ใน Substantia nigra เปรียบเทียบระหว่างอายุ 15 และ 60 ปี แต่ใน Hypothalamus ไม่เปลี่ยนแปลง เปรียบเทียบระหว่างอายุ 20 และ 50 ปี พบว่าลดลงในสมองหลายส่วน โดยลดมากใน Amygdala(61%), Putamen(48%), Caudate nucleus(39%)
ข. Dopa decarboxylase	เปรียบเทียบระหว่างอายุ 15 และ 60 ปี พบว่าลดลง 50% ใน Hypothalamus และ Striatum เปรียบเทียบระหว่างอายุ 20 และ 50 ปี พบว่าลดลงในสมองหลายส่วน โดยลดมากใน Anterior perforated substance (72%), Putamen (54%), Substantia nigra (49%), Nucleus accumbens (47%), Caudate (35%)

ตารางที่ 1 สรุปการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองของผู้สูงอายุ (ต่อ)

ระบบสารส่งกระแสประสาท	สรุปการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ
ค. Monoamine oxidase	เปรียบเทียบระหว่างอายุต่ำกว่า 45 ปี และสูงกว่า 45 ปี พบว่ามี Activity เพิ่มขึ้นในสมองหลายส่วน และเพิ่มมากใน Caudate nucleus, Hypothalamus, Substantia nigra แต่ในสมองบางส่วนไม่เปลี่ยนแปลง
<u>Serotonin</u>	ระดับเอ็นไซม์ Tryptophan hydroxylase มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าลดลงในสมองหลายส่วน รายงานในคนพบว่าระดับของ Serotonin ในก้านสมองไม่เปลี่ยนแปลง ระดับของ 5-Hydroxy-indole acetic acid ในสมองส่วนหลังไม่เปลี่ยนแปลง หรืออาจเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุมากๆ (70 ปี)
<u>GABA</u>	ระดับของ GABA มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่ามีระดับในสมองลดลง และที่พบว่าไม่เปลี่ยนแปลง เอ็นไซม์ Glutamic acid decarboxylase ในสมองคน อายุ 50 ปี เปรียบเทียบกับอายุ 20 ปี พบว่าลดลงทั่วไป โดยลดลงมากใน Inferior olive (72%), Thalamus (31-60%), Superior colliculus (40%), Red nucleus (38%), Lateral geniculate (36%), Cerebellar cortex (33%)

โดยสรุปแล้วระดับของเอ็นไซม์ที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์หรือการทำลายสารส่งกระแสประสาทมักจะมีการทำงานลดลง เมื่อเปรียบเทียบในคนอายุมากกว่า 50 ปีกับคนหนุ่มสาว ยกเว้นเอ็นไซม์ Monoamine Oxidase ซึ่งมีแนวโน้มในทางเพิ่มขึ้น ซึ่งจะแสดงถึงการทำลาย Amines ต่างๆมากขึ้น

การควบคุมการหลั่งของฮอร์โมน

สมองส่วน Hypothalamus มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เป็นส่วนที่เปลี่ยนแปลงและปรับตัวตามสิ่งแวดล้อม จึงทำให้มีผู้สนใจเสนอแนะว่าการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ Hypothalamus เป็นส่วนสำคัญ

ข้อมูลส่วนมากที่ศึกษาเกี่ยวกับการหลั่งของฮอร์โมนต่างๆ เป็นการวัดในสัตว์ทดลอง มีบ้างที่วัดปริมาณของฮอร์โมนในเลือดของผู้สูงอายุ ซึ่งทั้งหมดนี้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนหลายชนิด เช่น

- ปริมาณของฮอร์โมนและการหลั่งของฮอร์โมน (Releasing factors) หลายชนิดจาก Hypothalamus ลดลง
- ปริมาณของ Vasopressin ในเลือดสูงขึ้นตามอายุ และจะสูงมากในผู้สูงอายุที่มีปัญหาโรคหัวใจ
- การหลั่งของ Growth hormone ลดลง แต่ระดับในต่อมใต้สมองไม่เปลี่ยนแปลง และระดับในเลือดอาจลดลงหรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ ACTH ในเลือดและการเปลี่ยนระดับในเวลาต่างๆ ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุ แต่ปฏิกิริยาตอบสนองต่อการตัดต่อหมวกไต (หรือลดการทำงานของต่อมหมวกไต) ลดลง
- การหลั่งของ TSH มีมากขึ้น แต่รายงานระดับของ TSH ในเลือดพบทั้งเพิ่มขึ้นหรือลดลง หรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ในเลือดมีรายงานว่าลดลง หรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ LH, FSH ค่อยๆ สูงขึ้นในสตรีก่อนหมดประจำเดือน และสูงขึ้นมากภายหลังหมดประจำเดือน ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงภายในรอบเดือนหายไป ระดับของ LH ในชายสูงอายุอาจเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ Prolactin ในเลือดลดลง
- การตอบสนองต่อ Stress (เช่น ความเย็น ความเจ็บปวด หรือได้รับ Epinephrine) ลดลง

การตอบสนองของเซลล์และของสมอง

มีรายงานหลายเรื่องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ในสมองของผู้สูงอายุ หรือในสัตว์ทดลองที่อายุมาก เช่นการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งอาจมีได้หลายประการ มีรายงานว่า การซึมผ่านของโซเดียม และ Sodium pump มีน้อยลง เป็นเหตุให้ระดับความต่างศักย์ระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ลดลง และความสามารถของเซลล์ที่จะทำให้เกิด Action potential ก็ลดลง การตอบสนองต่อสัญญาณประสาทจากเซลล์อื่นๆ และการส่งกระแสประสาทไปตาม Axon จึงช้าลง

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ Receptor ของสารส่งกระแสประสาทและฮอร์โมนหลายชนิดที่เยื่อหุ้มเซลล์มีจำนวนลดลง คุณภาพของ Receptor เองก็อาจเปลี่ยนแปลงไปด้วย ดังนั้นการตอบสนองต่อสารส่งกระแสประสาท (Acetylcholine, Dopamine, Norepinephrine) และฮอร์โมน (Epinephrine, Insulin, Glucocorticoids, Thyroxine) ในคนหนุ่มสาวจึงมักเกิดขึ้นมากกว่าในผู้สูงอายุ แต่ในบางกรณี การลดจำนวน Receptor อาจทดแทนด้วยการเพิ่ม Sensitivity ของ Receptor ทำให้การตอบสนองมีมากขึ้นได้ การศึกษาเรื่องนี้จึงยังมีข้อมูลที่ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง การเปลี่ยนการตอบสนองในอวัยวะเดียวกันเองก็อาจจะไม่เหมือนกันได้ เช่นมีผู้พบว่า หัวใจของผู้สูงอายุส่วน Ventricle มีการตอบสนองต่อ Acetylcholine มากขึ้น ในขณะที่การตอบสนองของ Atria ไม่เปลี่ยนแปลง

ดังนั้นการตอบสนองหรือการทำงานของสมองของผู้สูงอายุจึงอาจเรียกได้ว่าเป็นการเปลี่ยนไปสู่อีกระบบหนึ่ง หรือภาวะหนึ่ง ซึ่งเป็นผลรวมของการเปลี่ยนแปลงหลายๆ อย่าง เช่นการมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง มีจำนวนปลายประสาทน้อยลง มีจำนวน Receptor ลดลง มีการเปลี่ยนแปลงของ DNA, RNA โปรตีนและเมตาโบลิซึม ตลอดจนการเปลี่ยนความสามารถของเยื่อหุ้มเซลล์ในการส่งผ่านสัญญาณประสาทและ Action potential ซึ่งเป็นปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเซลล์ประสาทหลายๆ เซลล์ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่มีผลร่วมกันและทำให้การทำงานของสมองหลายๆ เรื่องลดลงหรือเปลี่ยนไป

ตัวอย่างของการทำงานของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ค่อนข้างชัดเจนได้แก่ การลดการเคลื่อนไหว (Psychomotor activity) เพิ่มเวลาในการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (Reaction time) จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 20-96 ปี จำนวนกว่า 800 คน พบว่าผู้สูงอายุมีความสนใจ (Attention) ลดลง ความจำลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภทความจำระยะสั้น และความจำที่เรียก Mechanic memory ลดลง ในขณะที่ Logic memory อาจมีมากขึ้น และมี Motivation มากขึ้น

สมองกับอวัยวะอื่นๆ

คำถามที่นับเป็นหลักการที่สำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเพื่อให้เข้าใจสภาพความแก่ คือปัญหาว่าสภาพความแก่เกิดขึ้นในลักษณะเป็นผลรวมของความแก่ของแต่ละเซลล์เท่านั้น หรือว่าสภาพความแก่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาต่อกันของกลุ่มเซลล์และผลในการควบคุมซึ่งเซลล์ชนิดหนึ่งควบคุมเซลล์ชนิดอื่นๆ ในประการหลังนี้จะยอมรับว่าเซลล์กลุ่มหนึ่ง (เช่นเซลล์ประสาทจากสมอง) มีบทบาทสำคัญกว่าเซลล์อื่นๆ ในการที่ส่งผลต่อสภาพความแก่ของทั้งร่างกาย โดยการเปลี่ยนแปลงในเซลล์เหล่านี้เกิดขึ้นก่อนเซลล์อื่นๆ และส่งผลไปสู่การเปลี่ยนแปลงในเซลล์อื่นๆ

ข้อมูลที่ได้สรุปมาในบทความนี้สนับสนุนว่าการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นในสมอง มีผล

ต่อการเปลี่ยนแปลงของร่างกายทั้งหมดรวมทั้งที่เกี่ยวกับจิตใจ อารมณ์ พฤติกรรมต่างๆ การควบคุม การเคลื่อนไหว การสืบพันธุ์ ตลอดจนการปรับสภาพสมดุล (Homeostasis) ของร่างกายทั่วไป เช่น การควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ศูนย์ควบคุมการหายใจ การกินอาหาร ฯลฯ

การเปลี่ยนแปลงใน Hypothalamus ของผู้สูงอายุเป็นตัวอย่างหนึ่ง ซึ่งส่งผลถึงการควบคุมฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง ซึ่งมีบทบาทต่ออวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย นอกจากนี้การที่ Hypothalamus ขาดประสิทธิภาพที่จำเป็นสำหรับการปรับตัวตามสิ่งแวดล้อมหรือสภาพกดดัน (Stress) ทำให้เกิดสภาพผิดปกติหรือเกิดโรคได้ในผู้สูงอายุ

การเปลี่ยนแปลงระบบ Dopamine ใน Basal ganglia (รวมทั้งการเปลี่ยนรูปร่าง และการไหลเวียนของเลือดในสมองส่วนนี้) เป็นส่วนสำคัญในการเกิดโรค Parkinsonism และความผิดปกติของการควบคุมการเคลื่อนไหวชนิดอื่นๆ

การเปลี่ยนแปลงที่ก้านสมอง น่าจะมีผลต่อหน้าที่สำคัญของสมองส่วนนี้ เช่น การนอนหลับ การมีสติสัมปชัญญะ และการควบคุมระบบสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ไปยังสมองส่วนอื่นๆ

การเปลี่ยนแปลงที่ Frontal cortex เป็นส่วนหนึ่งที่พบได้มาก และน่าจะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงทางด้านจิตใจ ความจำ ความสนใจดังได้กล่าวมาแล้ว

สมองหลายส่วนที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ มักพบว่าการเปลี่ยนแปลงมากกว่าสมองส่วนอื่นๆ หรือมีข้อมูลจากการศึกษามากกว่าสมองส่วนอื่นๆ ดังนั้นจึงมีแนวความคิดว่าภายในสมองเองก็น่าจะมีจุดบางจุดที่เป็น "จุดอ่อน" ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงก่อนส่วนอื่นและมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น การเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นๆ ต่อไป

อีกแนวความคิดหนึ่งเสนอว่า สภาพของความแก่ของสมองเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของการควบคุมความสัมพันธ์ระหว่างสมองส่วนต่างๆ (Age-related discorrelation) ซึ่งหลักการเกี่ยวกับการควบคุมกันเองระหว่างสมองหลายๆ ส่วนนี้มีหลักฐานทางกายวิภาคศาสตร์ และสรีรวิทยายืนยันอยู่แล้ว ข้อมูลที่แสดงว่าความผิดปกติของสมดุลระหว่างศูนย์หลายแห่งภายในสมองก็มีผู้รายงานมากเช่นกัน การที่สมองส่วนหนึ่งส่วนใดถูกควบคุมน้อยลงและมีการคืนตัวมาจะส่งผลต่อการควบคุมอวัยวะต่างๆ ซึ่งจะได้รับข้อมูลที่ผิดพลาดไปจากปกติ

ความรู้ใหม่อีกประการหนึ่งซึ่งยังจะมีการศึกษาอีกมากคือ บทบาทของสารบางชนิด จากปลายประสาทที่จะทำหน้าที่รักษาสภาพของเซลล์รับให้ทำหน้าที่เป็นปกติ การตัดปลายประสาท ไปยังอวัยวะใด ๆ จะทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์รับขึ้นได้หลายแบบ ซึ่งไม่สามารถรักษาไว้ได้ โดยการให้เพียงสารส่งกระแสประสาท การส่งผ่าน RNA โปรตีน กรดอะมิโน และสารอื่นๆ ไปตาม Axon ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของการรักษาสภาพเซลล์รับดังกล่าวลดลงในผู้สูงอายุ และถ้ามองในด้าน ตรงกันข้าม การลดข้อมูลที่จะ Feedback ไปยังสมองก็น่าจะพิจารณาว่าเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมองได้เช่นกัน

พยาธิสภาพของสมอง

โรคของสมองที่พบมากในผู้สูงอายุมักจะเกี่ยวกับอาการทางจิตประสาท ที่พบมากได้แก่ อาการ Dementia ซึ่งในประเทศในยุโรปหลายประเทศ มีรายงานอุบัติการณ์ประมาณ ร้อยละ 3-5 ของผู้สูงอายุทั้งหมด อาการโรคประสาท (Neuroses) มีร้อยละ 4-10 อาการซึมเศร้า (Depression) มีร้อยละ 1-2.5 นอกจากนี้ได้แก่ โรคจิตเภท และพิษสุราเรื้อรัง ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1

อาการ Dementia แบ่งได้เป็น Primary dementia และ Secondary dementia อาการ Primary dementia มีพยาธิสภาพแบบ Alzheimer-type ได้แก่โรค Creutzfeldt-Jacob disease, Pick's disease, Multiple infarct dementia และ Primary degenerative dementia ส่วน Secondary dementia ได้แก่ Depressive pseudo-dementia, Normal pressure hydrocephalus, Drug-induced dementia และ Parkinsonian dementia.

พยาธิสภาพของ Alzheimer-type dementia นับว่าเป็นเรื่องที่ได้รับการสนใจมากที่สุดเรื่องหนึ่ง และในปีที่ผ่านมา มีบทความปริทัศน์หลายเรื่องได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง โรคนี้พบได้ทั้งในผู้ป่วยก่อนวัยสูงอายุ (Presenile dementia) และในวัยสูงอายุ (Senile dementia) จึงเรียกรวมกันว่าเป็น Dementia of the Alzheimer type อาการของโรคนี้ได้แก่ ความจำเสื่อม ขุ่นงัน (Confusion) และอาจมีอาการมากขึ้นจนถึงขั้นสับสน (Disorientation) นอกจากนี้อาจมีอาการพูดไม่ชัดคำ และมักมีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย อาการในระยะต่อมาจะมีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติและสับสนมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้ป่วยเหล่านี้ที่พบเสมอคือ สมองฝ่อลง (Atrophy) จำนวนเซลล์ประสาทลดลง เซลล์ประสาทมีแขนง (Dendrite) น้อยลง สมองส่วน Cerebral cortex มีลักษณะเส้นใย (Neurofibrillary tangles) อยู่ภายในเซลล์ประสาทมากขึ้น และมีส่วนผิดปกติของเซลล์ (Neuritic plaques) ซึ่งมีทั้งในเซลล์ประสาทและเซลล์ Astrocytes หรือ Glia ลักษณะของเส้นใย และ Plaques เหล่านี้ในผู้ป่วย Alzheimer dementia เป็นเช่นเดียวกันกับที่พบในสมองของผู้สูงอายุตามปกติ แต่มีการกระจายและมีปริมาณมากกว่าคนปกติหลายเท่า และมีความสัมพันธ์กับอาการหลงลืม (Dementia) ในผู้ป่วย รายละเอียดลักษณะทางชีวเคมีของการเกิดเส้นใยและ Plaques ได้มีบทความปริทัศน์รวบรวมไว้หลายเรื่องแล้ว (โปรดดูบรรณานุกรม)

การเปลี่ยนแปลงที่ระบบสารส่งกระแสประสาทก็เป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ได้รับการสนใจมาก เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานจากหลายกลุ่มยืนยันว่า ในสมองของผู้ป่วย Alzheimer dementia มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่สุดประการหนึ่งคือ มีระดับของเอนไซม์ Choline acetyltransferase ลดลง ซึ่งอาจลดลงเหลือเพียงครึ่งหนึ่งของระดับในสมองของผู้สูงอายุตามปกติ ระดับของเอนไซม์ Acetylcholinesterase และระดับของ Acetylcholine ก็มีผู้รายงานว่าลดลง

เช่นเดียวกัน แต่การวัดระดับของ Acetylcholine หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วอาจได้ค่าที่ผิดพลาดได้มาก เนื่องจากระดับของสารดังกล่าวลดลงอย่างรวดเร็ว

ข้อมูลอีกด้านหนึ่งซึ่งสนับสนุนว่าในสมองของผู้ป่วย Alzheimer dementia มีระดับการทำงานของ Acetylcholine ลดลงก็คือการพบว่ายาซึ่งยับยั้งการทำลาย Acetylcholine (ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase) เช่น Physostigmine มีผลดีต่อผู้ป่วย ช่วยเพิ่มการจำได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน การให้อาหารที่มี Choline มากๆ (เพิ่มการสังเคราะห์ Acetylcholine) มีผลเพิ่มการจำ (Retention) ในหนูในขณะที่ยาด้านฤทธิ์ของ Acetylcholine เช่น Methylscopolamine มีผลลดการจำ อาการความจำเสื่อมเป็นอาการหลักที่พบในผู้ป่วย Alzheimer dementia

นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกหลายกลุ่มที่แสดงว่า อาจมีการเปลี่ยนแปลงที่ระบบสารส่งประสาทอื่นๆ ด้วย เช่นระดับของ Norepinephrine ในสมองส่วน Hypothalamus ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยอื่นๆ ระดับของเอนไซม์ Dopamine β -hydroxylase ลดลงมากในสมองบางส่วนเช่น Hippocampus นอกจากนี้ระดับของ Somatostatin และ Neuropeptides อื่นๆ อาจลดลงด้วย

ความผิดปกติของการควบคุมการเคลื่อนไหวจากสมองส่วน Basal ganglia ทำให้เกิดโรคในผู้สูงอายุอีกหลายโรค ที่ได้รับความสนใจและมีข้อมูลศึกษามากที่สุดได้แก่ โรคปาร์กินสัน ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีในปัจจุบันว่ามีพยาธิสภาพคือ กลุ่มเซลล์ประสาทระบบ Dopamine มีจำนวนลดน้อยลงอย่างมาก ทำให้บทบาทของ Acetylcholine มีมากเกินปกติ และยาที่ใช้ได้ผลในการรักษาคือยาด้านฤทธิ์ของ Acetylcholine และ/หรือยาเสริมฤทธิ์ของ Dopamine แนวทางใหม่ๆ เช่น การใช้ยาด้านเอนไซม์ Monoamine Oxidase B และยาซึ่งมีผลต่อระบบ Enkephalins ก็กำลังได้รับความสนใจ

อาการ Huntington's chorea เป็นความผิดปกติของ Basal ganglia อีกเรื่องหนึ่งที่มีผู้ศึกษากันมาก พยาธิสภาพที่พบคือการมีเอนไซม์ Choline acetyltransferase, Glutamic acid decarboxylase และระดับของ GABA ลดลงอย่างมากในสมองส่วน Striatum ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์ของ GABA และ Acetylcholine ดังกล่าวเสื่อมไป ส่วนเซลล์ของ Dopamine ยังทำหน้าที่ตามปกติหรือเด่นขึ้นทำให้มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีผลต่อความจำและทำให้เกิดอาการแบบ Alzheimer-type dementia ด้วย ปัจจุบันยังไม่มียากลุ่มไหนที่มีประสิทธิภาพดีเป็นพิเศษต่ออาการ Huntington's chorea ยาที่มีรายงานว่าได้ผลได้แก่ Physostigmine และยาที่ยับยั้ง Dopamine receptors (Chlorpromazine, Haloperidol)

การตอบสนองต่อยา

การเปลี่ยนแปลงสภาพร่างกายในผู้สูงอายุซึ่งส่งผลต่อการดูดซึมของยา รวมทั้งการกระจายการเปลี่ยนแปลงและการขับถ่ายยานั้นได้มีบทความรายงานไว้มากแล้วในปีที่ผ่านมา ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้ โดยสรุปแล้วผู้สูงอายุมักมีค่า pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้และการไหลเวียนของเลือดลดลง ซึ่งผลเหล่านี้จะลดการดูดซึมของยาหลายชนิดทำให้ยาได้ผลช้าลง อัตราส่วนของไขมันในผู้สูงอายุมักจะมากกว่าคนหนุ่มสาว ดังนั้นการกระจายของยาที่ละลายได้ดีในไขมันก็จะมากขึ้น (ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง แต่มีการสะสมได้นาน) ในทางกลับกันผู้สูงอายุมักมีระดับ Plasma albumin ลดลงและการจับของยาต่อโปรตีนดังกล่าวลดลงจะทำให้ระดับของยาที่เป็นอิสระมีมากขึ้น อีกสองข้อคือ การทำลายยาโดยตับและอวัยวะต่างๆ และการขับถ่ายยาโดยไตจะลดลงในผู้สูงอายุ ผลทั้งสามอย่างนี้รวมกันจะทำให้ระดับยาในเลือดของผู้สูงอายุมีมากกว่าคนหนุ่มสาว และโอกาสที่จะเกิดพิษก็มากกว่า

การศึกษาที่น่าสนใจอีกด้านหนึ่งคือ การศึกษาการตอบสนองต่อยาโดยตรง (Pharmacodynamics) ดังได้กล่าวมาแล้วว่าในสมองของผู้สูงอายุมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง จำนวนปลายประสาทน้อยลง จำนวน Receptor ต่อสารส่งกระแสประสาทหลายชนิดน้อยลง และมีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่เป็นผลให้เปลี่ยนการตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อสารส่งกระแสประสาท หรือต่อข้อมูลจากเซลล์อื่นๆ ซึ่งในทำนองเดียวกันก็จะมีผลต่อการตอบสนองต่อยาด้วย แม้ว่าจะระดับยาในเลือดจะเท่ากับในคนหนุ่มสาว แต่การตอบสนองของเซลล์ประสาทก็อาจจะไม่เท่ากันได้

มีรายงานการทดลองในสัตว์ทดลองโดยเทคนิคต่างๆ กันไปที่แสดงว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ Receptor ของหลายระบบเช่น ต้องการขนาดยา Atropine น้อยกว่าในการยับยั้งผลของระบบ Acetylcholine (มี Acetylcholine receptor ลดลง) ผลกระตุ้นเอ็นไซม์ Adenylate cyclase โดย Norepinephrine และ Dopamine ลดลง (มี Receptor ของสารทั้งสองน้อยลง) การจับแบบ Specific ของ $(-)^3\text{H}$ -dihydroalprenolol ลดลง (มี β -adrenergic receptor ลดลง)

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะมีจำนวนของ Receptors ของหลายๆ ระบบลดลง แต่เราก็คงไม่สามารถคาดการณ์ได้เสมอไปว่าการตอบสนองต่อยาที่กระตุ้นระบบนั้นๆ จะลดลง เพราะมีอีกหลายรายงานที่สนับสนุนว่าภาวะของ Receptor ในเซลล์เองก็เปลี่ยนแปลงไปได้และอาจมีความไวต่อยาได้มากขึ้น ทำให้การตอบสนองมีมากผิดปกติได้

การบำบัดด้วยยาต้านอาการชัก

การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักเป็นการใช้ยาเพื่อควบคุมการชักและป้องกันการชักซ้ำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

กลุ่ม

A. Benzodiazepines เป็นยาที่ใช้ในการชักเกร็งและชักคลonus ในผู้ป่วยที่มีอาการชักเกร็งและชักคลonus การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

B. Tricyclic Antidepressants (Imipramine, Amitriptyline) ในผู้ป่วยที่มีอาการชักเกร็งและชักคลonus การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

C. Antipsychotics (Chlorpromazine, Thioridazine, Haloperidol) ผลเสียของการบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

โดยสรุปแล้ว การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การบำบัดด้วยยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ยาต้านอาการชัก

การใช้ยาต้านอาการชักเป็นการใช้ยาเพื่อควบคุมการชักและป้องกันการชักซ้ำ การใช้ยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การใช้ยาต้านอาการชักสามารถทำได้โดยการรับประทานยาหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ถือว่าเป็น Organic brain syndrome (OBS) ผู้ที่มีการชักและอาการชักซ้ำ

แต่มีปัญหาสำคัญหลายข้อที่ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่ามียาชนิดใดหรือไม่ที่ใช้ได้ผลในการเพิ่มความจำ
เพิ่มการเรียนรู้ หรือป้องกันการเสื่อมของสมองได้ ปัญหาอันดับแรกคือการวินิจฉัยโรค ซึ่งยังแตก
ต่างกันอย่างมาก การนำรายงานต่างๆ มาเปรียบเทียบกันจึงแทบจะไม่ได้อะไร เพราะกลุ่ม
ผู้ป่วยอาจมีอาการต่างกัน มีอาการหนักเบาและระยะเวลาไม่เท่ากัน มีการคิดเจ็ทมาไม่เหมือน
กัน และวิธีการทดสอบยาก็ไม่เหมือนกัน นอกจากนี้ แนวความคิดหรือการคาดหวังผลจากยายังไม่
เหมือนกัน เช่นบางคนถือว่า OBS เป็นโรคที่รักษาไม่หาย การรักษาเป็นการสูญเสียเปล่า แต่บาง
คนเชื่อว่าสามารถลดอาการบางอย่างหรือยืดเวลาการเพิ่มของอาการต่างๆ ออกไปได้ เป็นต้น

ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันสำหรับผู้สูงอายุที่มีอาการเสื่อมของสมอง (OBS) มีอยู่หลายกลุ่ม
ด้วยกัน กลุ่มใหญ่ได้แก่ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด(ซึ่งเชื่อกันว่าจะเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในสมอง
ทำให้สมองทำงานได้ดีขึ้น) และยาที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาทโดยตรง (ดูตารางที่ 2)

จากข้อมูลที่มีอยู่เป็นการยากมากที่จะสรุปว่ายาเหล่านี้มีผลดีหรือไม่ ผลบางอย่างอาจเป็น
ผลแบบยาหลอก (Placebo effect) หรือผลจากการลดอาการซึมเศร้า ยังไม่มียาใดที่สรุปได้แน่
นอนว่ามีผลต่อการเรียนรู้ การจำ หรือมีผลลดการฝ่อของสมอง หรือป้องกันอาการเสื่อมของสมองได้

มีรายงานการใช้ยาขยายหลอดเลือดรักษาผู้ป่วย OBS บางกลุ่ม แต่ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการ
Alzheimer's dementia ซึ่งโดยความเป็นจริงแล้วเป็นการยากมากที่จะแยกกลุ่มผู้ป่วยเช่นนั้นได้
และถ้ายาได้ผลจริงก็ไม่แน่อีกว่าเกิดจากการขยายหลอดเลือด เพราะยาอาจออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท
โดยตรงก็ได้ และการขยายหลอดเลือดก็อาจไม่ช่วยอาการของโรค ถ้าอาการนั้นๆ เกิดจากเซลล์
ประสาทบางกลุ่มเสื่อมไป เหล่านี้เป็นตัวอย่างของปัญหาที่เราต้องพิจารณาในการอธิบายผลของยา

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาทเช่น ยาพวก Ergot (Hydergine^R) เป็นยาที่ได้รับความสนใจ
มากเช่นกัน จากการศึกษาทั้ง in vivo และ in vitro สรุปได้ว่า Hydergine มีฤทธิ์เป็น
Agonist ที่ Receptor ของ Dopamine และ Serotonin ในขณะที่ฤทธิ์ต่อ Receptor
ของ Norepinephrine อาจเป็นแบบ Antagonist (เพิ่ม turnover ของ norepinephrine)
ยังไม่มีใครสรุปได้ว่า Hydergine เพิ่มการเรียนรู้และการจำได้จริงหรือไม่และอย่างไร

กลุ่มที่มองในแง่ดีถึงความหวังไว้ที่ยาใหม่ๆ อีกบางชนิดเช่นยา Piracetam และ
Neuropeptides ที่เป็นส่วนของ ACTH, Vasopressin และ Enkephalins ยา Piracetam
เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งมีส่วนคล้าย GABA ผ่านเข้าสมองได้ และมีฤทธิ์หลายอย่างในสัตว์ทดลองซึ่งใช้
เป็นแบบของการศึกษาผลต่อการเรียนรู้และการจำในคน การศึกษาผลของยาเหล่านี้ในอาสาสมัครและ
ในผู้ป่วยกำลังได้รับความสนใจมากในปัจจุบันและมีรายงานจำนวนมากซึ่งจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้

ตารางที่ 2 ยาซึ่งมีรายงานการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเสื่อมของสมอง (OBS)

ยา	สรุปผล
<u>ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด</u>	
Nilhydrin (Arliden ^R)	ได้ผลคือ Peripheral vascular insufficiency แต่ยังไม่ทราบผลต่อสมอง
Isoxuprine (Duvadilan ^R , Retard ^R , Vasoplex ^R)	อาจได้ผลต่ออาการที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดใน สมองไม่พอ
Cyclandelate (Venala ^R)	ได้ผลในผู้ป่วยบางกลุ่มทั้งต่ออาการรอบนอกหรืออาการใน สมอง
Papaverine (Isutan ^R , Neutromil ^R , Novalucol ^R , Compositum ^R , Perphyllon ^R)	ได้ผลในอาการ Cerebral ischemia
<u>ยาที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท</u>	
Dihydrogenated ergots (Hydergine ^R)	ได้ผลในผู้ป่วยบางกลุ่ม
Antidepressants & Antipsychotics	ได้ผลต่ออาการกระวนกระวายและพฤติกรรมบางอย่าง แต่ไม่มีผลโดยตรงต่อการเรียนรู้
Piracetam	มีข้อมูลว่าเพิ่มการเรียนรู้และการจำทั้งในสัตว์ทดลองและในคน
Peptides	มี Peptides หลายชนิดที่กำลังได้รับความสนใจและมีผลทั้ง ในสัตว์ทดลองและในคน
<u>ยาอื่นๆ</u>	
Anticoagulants	ใช้ในผู้ป่วยที่หลอดเลือดอุดตัน ยังไม่ทราบแน่นอนว่ามีอันตราย และมีประสิทธิภาพต่อการทำงานของสมองเพียงใด
Hyperbaric O ₂	ไม่ได้ผล
Vitamin E	เป็น Antioxidant ยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่าได้ผลดี
Vitamin B Complex, Vitamin C, and Nicotinic acid	เป็นวิตามิน ไม่มีข้อพิสูจน์ว่าได้ผล นอกจากในผู้ป่วยที่ขาด วิตามินเหล่านี้

สรุป

มีปัญหามากมายประการซึ่งผู้ที่ศึกษาพยายามที่จะตอบหรือหาข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้สูงอายุ ดังที่ได้รวบรวมไว้ในบทความนี้ แต่จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนเพียงพอ

มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรบ้างภายในสมอง ข้อมูลในเรื่องนี้มีมากมายมหาศาล แต่ก็ยังมีอีกหลายเรื่องที่ยังไม่ทราบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลภายในเซลล์ การเปลี่ยนแปลงใดเกิดขึ้นก่อนและหลัง คำถามนี้เริ่มตอบยากขึ้นเพราะไม่มีข้อมูลมากพอที่จะทำให้จัดลำดับรายงานต่างๆ ได้ สภาพความแก่เกิดขึ้นอย่างช้าๆ และกินเวลานาน บางอย่างอาจเปลี่ยนตั้งแต่อายุ 50 ปี ในขณะที่บางอย่างอาจพบได้หลังจากอายุ 70 ปี ความแตกต่างของแต่ละบุคคลก็เป็นอีกเรื่องหนึ่งที่มีความสำคัญ

การเปลี่ยนแปลงหรือสภาพความแก่ของสมองเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของกลไกการเกิดสภาพความแก่ของร่างกายหรือไม่ ข้อนี้ถึงแม้จะมีหลักฐานสนับสนุนหลายทาง แต่ก็ต้องไม่ลืมว่าอาจมีการควบคุมกันอยู่ทั้งสองทาง คือข้อมูลจากอวัยวะต่างๆ ในร่างกายที่ส่งกลับไปยังสมองก็มีบทบาทในการควบคุมการทำงานและรักษาสมดุลย์ภายในสมองด้วย

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงภายในสมองเกิดขึ้นอย่างไร ความแก่เป็นเพียงผลรวมของการเปลี่ยนแปลงของแต่ละเซลล์ หรือว่าเป็นอีกภาวะหนึ่งของการทำงานหลังจากการเปลี่ยนสมดุลย์ระหว่างเซลล์กลุ่มต่างๆ ข้อมูลที่สรุปมาแล้วสนับสนุนว่าเป็นการปรับภาวะสมดุลย์หรือปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเซลล์ต่างๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่สมดุลย์เหล่านี้จะส่งผลไปยังเซลล์หรืออวัยวะอื่นๆ ของร่างกายทั้งหมดได้

ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงภายในสมองของผู้สูงอายุ และความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคของสมองอีกหลายเรื่องช่วยให้สามารถเข้าใจว่า บำบัดรักษาอาการของโรคได้ดีขึ้นในปัจจุบัน แต่ก็ยังมีพยาธิสภาพของสมองอีกจำนวนมากที่ยังไม่มียาซึ่งใช้รักษาได้ผล แนวทางสำหรับงานวิจัยเพื่อพัฒนาเกี่ยวกับโรคของสมองจึงยังเปิดกว้างอยู่ นอกจากนี้สภาพความแก่ของสมองยังอาจทำให้มีการตอบสนองต่อยาๆ ผลิตไปจากการตอบสนองในคนหนุ่มสาว การศึกษาในเรื่องนี้ยังขาดอยู่อย่างมากเช่นกัน

บรรณานุกรม

1. Ban, T.A. Vasodilators, stimulants and anabolic agents in the treatment of geropsychiatric patients. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1525-1533, Raven Press, New York, 1978.

2. Brizzee, K.R. Structural correlates of the aging process in the brain. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 43-52, 1981.
3. Domino, E.F., Dren, A.T. and Giardina, W.J. Biochemical and neurotransmitter changes in the aging brain. In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress.* edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1507-1515, Raven Press, New York, 1978.
4. Epstein, L.J. Anxiolytics, antidepressants, and neuroleptics in the treatment of geriatric patients In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress.* edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1517-1523, Raven Press, New York, 1978.
5. Frolkis, V.V. and Bezrukov, V.V. Aging of the Central Nervous System. *Interdisciplinary Topics in Gerontology Vol. 16*, S. Karger, Basel, 1979.
6. Greenblatt, D.J., Seller, E.M. and Shader, R.I. Drug disposition in old age. *New Eng. J. Med.* 306: 1081-1088, 1982.
7. Hoyer, S. The Aging Brain: Physiological and Pathophysiological Aspects. *Exp. Brain Res. Supp. 5.* Springer-Verlag, Berlin, 1982.
8. Jarvik, L.F. and Small, G.W. Aging. *Psychiat. Clin. N. Am.* 5(1): 1-237, 1982.
9. Marchbanks, R.M. Biochemistry of Alzheimer's dementia. *J. Neurochem.* 39: 9-15, 1982.
10. Meier-Ruge, W. CNS Aging and its Neuropharmacology. *Interdisciplinary Topics in Gerontology Vol. 15*, S. Karger, Basel, 1979.
11. Selkoe, D.J. Molecular pathology of the aging human brain. *Trends Neurosci.* 5: 332-336, 1982.
12. Wisniewski, H.M. and Iqbal, K. Aging of the brain and dementia. *Trends Neurosci.* 3: 226-228, 1980.