ความยืดหยุ่นของระบบประสาทและยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท

(Neuroplasticity and Psychotropic Drugs)

รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย Ph.D.(Neuroscience)
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ความยืดหยุ่นของระบบประสาท (neuroplasticity) เป็นกลไกพื้นฐานและมีความสำคัญอย่างมากต่อการทำงานของระบบประสาทที่ทำให้สมองสามารถรับข้อมูลและปรับการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นที่มีความเกี่ยวเนื่องได้อย่างเหมาะสม การเข้าใจถึงกลไกหลักของการเกิดความยืดหยุ่นของระบบประสาททั้งในระดับโมเลกุลและระดับเซลล์จึงเป็นจุดมุ่งหมายที่สำคัญของการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์ จากความรู้ในปัจจุบันกลไกเหล่านี้จะเกี่ยวข้องทั้งการควบคุมการส่งผ่านข้อมูล การถ่ายทอดข้อมูลจากจีน (gene transcription) และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของส่วนที่เป็นปุ่มแหลม (neuronal spines) และแขนงของใยประสาทนำเข้า (dendritic tree) รวมทั้งการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) ในสมองของสิ่งมีชีวิตที่โตเต็มวัย (adult brain) การเปลี่ยนแปลงของความยืดหยุ่นของระบบประสาทนับว่ามีความสำคัญและอาจเป็นส่วนร่วมในการก่อให้เกิดความผิดปกติทางจิตประสาทได้ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดความยืดหยุ่นของระบบประสาททั้งโดยการยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท (synaptic plasticity) และการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางจิต และการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทบางชนิด การศึกษาถึงกลไกของการเกิดความยืดหยุ่นของระบบประสาทอาจช่วยทำให้ค้นพบยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา และให้ผลตอบสนองทางการรักษาที่รวดเร็วอีกด้วย

คำสำคัญ : ความยืดหยุ่นของระบบประสาท, การเกิดเซลล์ประสาทใหม่, การยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท, การเรียนรู้และความจำ, ยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท, ยาแก้ซึมเศร้า, ยารักษาโรคจิต

บทนำ

ความก้าวหน้าทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์ทำให้มนุษย์เรามีความเข้าใจเกี่ยวกับความผิดปกติด้านจิตเวช (psychiatric disorders) มากยิ่งขึ้น จากเดิมที่เคยเชื่อว่าความผิดปกติด้านจิตเวชเป็นอาการแสดงของความผิดปกติด้านการทำหน้าที่ (function) ของสมองเท่านั้น ในปัจจุบันกลับมีข้อมูลสนับสนุนมากมายที่แสดงว่าจะมีความผิดปกติด้านโครงสร้าง (structure) ร่วมด้วย ตัวอย่างเช่นการพบว่าโครงสร้างของสมองในส่วนลิมบิก (limbic) เช่น ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) จะมีขนาดเล็กลงกว่าปกติในกลุ่มผู้ที่มีภาวะซึมเศร้า (depression), ความเครียดหลังจากบาดเจ็บ (post-traumatic stress disorder, PTSD), โรคจิตเภท (schizophrenia) และการติดยา (drug addiction) นอกจากนี้ในทางคลินิกยังพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีการเปลี่ยนแปลงของพื้นอารมณ์ (mood), อารมณ์ (emotion) รวมทั้งเกิดปัญหาด้านการเรียนรู้ (learning) และความจำ (memory) ร่วมด้วย

ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมามีข้อมูลมากมายที่แสดงให้เห็นว่าสมองของสิ่งมีชีวิตที่เจริญเติบโตเต็มวัยแล้วยังคงมีความสามารถในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่และปรับเปลี่ยนโครงสร้างของรอยประสานประสาท (synapse) ได้ตลอดช่วงอายุ คุณสมบัติดังกล่าวนี้รวมเรียกได้ว่าเป็น **ความยืดหยุ่นของระบบประสาท**หรือ "neuroplasticity" ซึ่งคุณสมบัตินี้น่าจะเป็นที่สิ่งสำคัญในการที่ทำให้สมองสามารถปรับตัวต่อสิ่งต่าง ๆ ที่มากระทบ จากการที่ความผิดปกติทางจิตเวชมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของสมองทั้งโดยโครงสร้างและการทำหน้าที่ จึงเชื่อได้ว่าคุณสมบัติ neuroplasticity ของสมองน่าจะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางจิตเวช ในบทความนี้จึงใคร่ขอรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติ neuroplasticity ทั้งกลไกที่เกี่ยวข้อง การเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางจิตเวช และผลจากการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาททั้งนี้เพื่อประกอบเป็นแนวทางในการอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคทางจิตเวชและการพัฒนาการรักษาด้วยยาให้ได้ผลดีมากยิ่งขึ้น

Neuroplasticity

คำว่า neuroplasticity เป็นคำที่ใช้อธิบายคุณสมบัติของระบบประสาทที่สามารถปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อม ทำให้สมองสามารถที่จะเรียนรู้จดจำ ลืม ปรับเปลี่ยนโครงสร้าง และฟื้นฟูจากการบาดเจ็บได้[1] การปรับตัวของสมองอาจพบได้ในสองลักษณะที่สำคัญได้แก่ **(1) neurogenesis หรือการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ และ (2) synaptic plasticity หรือ การยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท**

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดนักเกี่ยวกับกลไกในการเกิด neuroplasticity แต่ก็เป็นที่ยอมรับว่าคุณสมบัติดังกล่าวจะขึ้นกับการใช้งาน (activity-dependent) นั่นคือวงจรประสาทใดที่มีการใช้งานวงจรนั้นก็จะมีความเข้มแข็งและมีประสิทธิภาพในการทำงานมากยิ่งขึ้น แต่ถ้าวงจรใดไม่ค่อยได้รับการใช้งานการส่งสัญญาณสื่อสารของเซลล์ประสาทก็อาจถูกกดหรือลดการทำงานลงได้ หลักการนี้นับว่ามีความสำคัญต่อ neuroplasticity ที่พบทั้งในช่วงที่สมองกำลังพัฒนาและช่วงโตเต็มวัย และเกิดได้ทั้งในวงจรประสาทที่เป็นระบบกระตุ้นและระบบยับยั้ง

Neurogenesis (การเกิดเซลล์ประสาทใหม่)

ในสมองของหนูขาว (rat) และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่น ๆ รวมทั้งมนุษย์จะสามารถพบเซลล์ประสาทเกิดใหม่ได้ตลอดชั่วอายุ โดยสมองส่วนที่พบว่ามี neurogenesis ได้ดีในช่วงโตเต็มวัยได้แก่ฮิปโปแคมปัสและสมองส่วนรับกลิ่น olfactory bulb ทั้งนี้จากการศึกษาในสมองของหนูขาวที่โตเต็มวัยพบว่ามีเซลล์ประสาทเกิดใหม่ประมาณ 9,000 เซลล์ต่อวัน และเซลล์เหล่านี้จะมีระยะเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 28 วัน เชื่อกันว่าในสมองของมนุษย์น่าจะมีจำนวนเซลล์ประสาทเกิดใหม่ต่อวันน้อยกว่าในหนูขาว อย่างไก็ตามกระบวนการ neurogenesis ก็ยังคงมีความสำคัญในการปรับรูปร่างและหน้าที่ของสมองในช่วงโตเต็มวัย

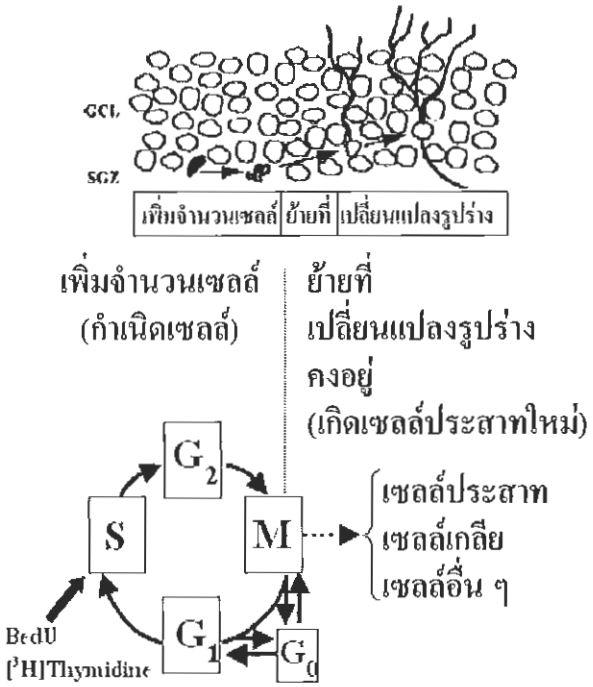
การเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในสมองที่โตเต็มวัยเชื่อว่าจะเป็นการแบ่งตัวและพัฒนามาจาก stem cells โดยอาศัยสารต่าง ๆ มากมาย อย่างไรก็ตามมิใช่ว่าเซลล์ที่เกิดใหม่ทุกเซลล์จะสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทได้ โดยทั่วไปแล้วจะมีเพียงประมาณร้อยละ 50 ของเซลล์เหล่านี้ที่จะสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลีย (glia) นอกจากนี้ยังต้องใช้เวลาในการที่เซลล์เกิดใหม่จะสามารถเข้าไปมีส่วนร่วมในการรับและส่งข้อมูลในระบบประสาทได้[3] จากการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษา neurogenesis ทำให้พบว่ามีสารหลายอย่างที่มีส่วนในการเกิด neurogenesis ที่ระยะต่าง ๆ กัน เช่น

Sonic hedgehog: ควบคุมการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation)

BMP (bone morphogenetic proteins), Notch และสารอื่น ๆ: ควบคุมการที่เซลล์เกิดใหม่จะเปลี่ยนเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลีย

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) และ IGF (insulin-like growth factor): ทำให้เซลล์คงอยู่และสามารถทำงานได้

การศึกษา neurogenesis โดยใช้สารที่เป็น mitotic markes ไม่ว่าจะเป็น BrdU (bromodeoxyuridine) หรือ [^{3}H]thymidine แล้วตรวจสอบในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ หลังการฉีดสารอาจมิได้แสดงถึงการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ที่แท้จริง[2,4] แต่เป็นเพียงการแสดงว่ามีการเพิ่มจำนวนเซลล์หรือเกิดเซลล์ใหม่ (cytogenesis) ซึ่งเซลล์เหล่านี้อาจจะพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลียได้หรือไม่ควรต้องพิจารณาถึงระยะเวลาที่ตรวจสอบ และลักษณะของเซลล์ที่ช่วยบ่งบอกว่าเป็น neurogenesis (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพแสดงวงจรเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม การฉีด mitotic marker จะสามารถรวมเข้าใน DNA ของเซลล์ได้ในช่วงที่มีการสร้างDNA (ได้แก่ระยะ S) หลังการฉีด mitotic marker ประมาณ 2 ชั่วโมง จะสามารถพบเซลล์ใหม่ที่มีการดึง marker เข้าไปใช้ได้ซึ่งช่วงนี้จะเป็นข้อมูลแสดงว่ามีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation) หรือกำเนิดเซลล์ (cytogenosis), อย่างไรก็ตามเซลล์ที่เกิดขึ้นจะต้องมีการย้ายที่ (migrate) และเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiate) ไปเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์ซึ่งอาจเป็นเซลล์ประสาท เซลล์เกลีย (glia) หรือเซลล์อื่น ๆ เมื่อเกิดเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์จึงจะถือว่าเข้าสู่ระยะที่คงอยู่และเกิดเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) ตัวอย่างของกระบวนการที่เกิดขึ้นอาจแสดงดัง แบบจำลองการเกิด neurogenesis ในฮิปโปแคมปัสซึ่งเซลล์เริ่มต้นจะอยู่ในชั้น subgranular (SGZ) เมื่อเกิดการแบ่งเซลล์แล้วจะย้ายที่เข้าสู่ชั้น granule cell (GCL) เปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นเซลล์ประสาท และมีส่วนร่วมในเส้นทางของ mossy fiber (mfp) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 2 และ 5)

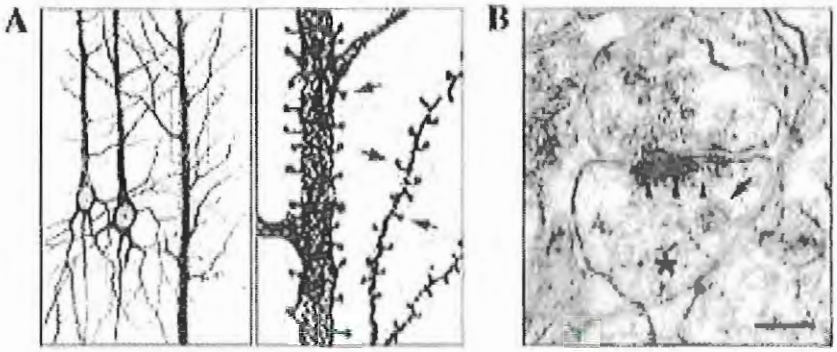
ดังได้กล่าวแล้วว่า neurogenesis เป็นการปรับตัวของสมองต่อการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมที่กระทบต่อสมอง ทำให้พบว่ามีปัจจัยมากมายหลายประการที่สามารถมีผลเปลี่ยนแปลงทั้งการเกิดเซลล์ใหม่และเกิดเซลล์ประสาทใหม่ โดยอาจทำให้ลดลงหรือเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ cytogenesis และ neurogenesis มักจะเป็นไปในทำนองเดียวกัน ยกเว้นการใช้ยารักษาภาวะโรคจิตเมื่อให้แบบเรื้อรังจะมีผลเพิ่ม cytogenesis โดยไม่มีผลต่อ neurogenesis[6]

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของภาวะและสารที่มีผลกระทบต่อการกำเนิดเซลล์และการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 2, 6, 7)

	เกิดเซลล์ใหม่ (cytogenesis)	เกิดเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis)
ภาวะเครียด และคอร์ติโคสเตียรอยด์	↓	↓
สารเสริมการเจริญเติบโต (growth factor)	↑	↑
ยาแก้ภาวะซึมเศร้า (antidepressants)	↑	↑
สิ่งแวดล้อมที่ดี (environmental enrichment)	↑	↑
การออกกำลังกาย	↑	↑
สารจำพวกฝิ่น (opiates)	↓	↓
การเปลี่ยนตามวัย (aging)	↓	↓
การรเรียนรู้ที่ผ่านฮิปโปแคมปัส	↑	↑
เซอโรโทนิน (serotonin)	↑	↑
เอสโทรเจน (estrogen)	↑	↑
ยารักษาภาวะโรคจิตเมื่อใช้แบบเรื้อรัง (antipsychoticdrugs)	↑	–

Synaptic plasticity (การยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท)

รอยประสานประสาทหรือ synapse นับได้ว่าเป็นบริเวณหลักที่เซลล์ประสาทติดต่อสื่อสารกันภายในสมอง ซึ่งบริเวณรอยประสานประสาทนี้จะมีการปรับโครงสร้างทั้งในลักษณะสร้างเพิ่มขึ้น ลดลง โดยการตัดแต่ง (pruning) และปรับเปลี่ยนตลอดชั่วอายุ ผลที่เกิดจากคุณลักษณะยืดหยุ่นนี้จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของขนาด รูปร่าง จำนวน และแบบแผนของการเชื่อมโยงรอประสานประสาท จากการศึกษารอยประสานประสาทภายในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโดยเฉพาะในบริเวณรอยประสานประสาทชนิดกระตุ้นจะพบว่าบริเวณนี้มีลักษณะเป็นปุ่มแหลม (spine) เล็ก ๆ ยื่นออกจากใยประสาทนำเข้า (dendrite) ของเซลล์ประสาท (รูปที่ 2) จากลักษณะดังกล่าวทำให้สามารถนำปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้ามาใช้เป็นตัวแสดงปริมาณของวงจรประสาท (circuitry) ได้



รูปที่ 2 ลักษณะของปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้า (dendritic spines) ที่พบจากเซลล์ประสาทไพรามิดัล (pyramidal neurons) ในซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ (A) แสดงให้เห็นใยประสาทนำเข้าที่มีปุ่มแหลมจำนวนมากมาย ส่วน (B) แสดงภาพจากกล้องอิเล็กตรอนไมโครสโคปแสดงโครงสร้างส่วนของปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้า (เครื่องหมาย *) ซึ่งเป็นส่วนหลังรอยประสานประสาท เครื่องหมายหัวลูกศรแสดงถึงบริเวณ postsynaptic density และ ลูกศรแสดง coated pit (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 8)

ลักษณะรูปร่างของปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้าจะมีความสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ของรอยประสานประสาท ทั้งนี้ถ้าปุ่มแหลมมีขนาดใหญ่จะทำให้มีรอยประสานประสาทใหญ่ขึ้นและมีการถ่ายทอดสัญญาณประสาทที่เข้มแข็งและมีประสิทธิภาพมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงขนาดและรูปร่างของปุ่มแหลมเหล่านี้ยังเชื่อว่าจะสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดในโรคต่าง ๆ ด้วย โดยปกติแล้วรูปร่างปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้าจะถูกกระทบได้โดยปัจจัยหลายชนิด ทั้งนี้ภายในปุ่มแหลมจะมี actin เป็นโครงร่างเซลล์และสามารถเคลื่อนไหวได้โดยขึ้นกับ actin สัญญาณจากภายนอกเซลล์เช่นสารเร่งการเจริญเติบโต (growth factors) จะมีผลต่อการปรับตัวหรือความยืดหยุ่นของปุ่มแหลมโดยผ่านทาง Rho GTPase ซึ่งเป็นโปรตีนที่เชื่อมโยงกับ actin การกระตุ้นสารในกลุ่ม Rho จะทำให้มีการยื่นออกของปุ่มแหลม

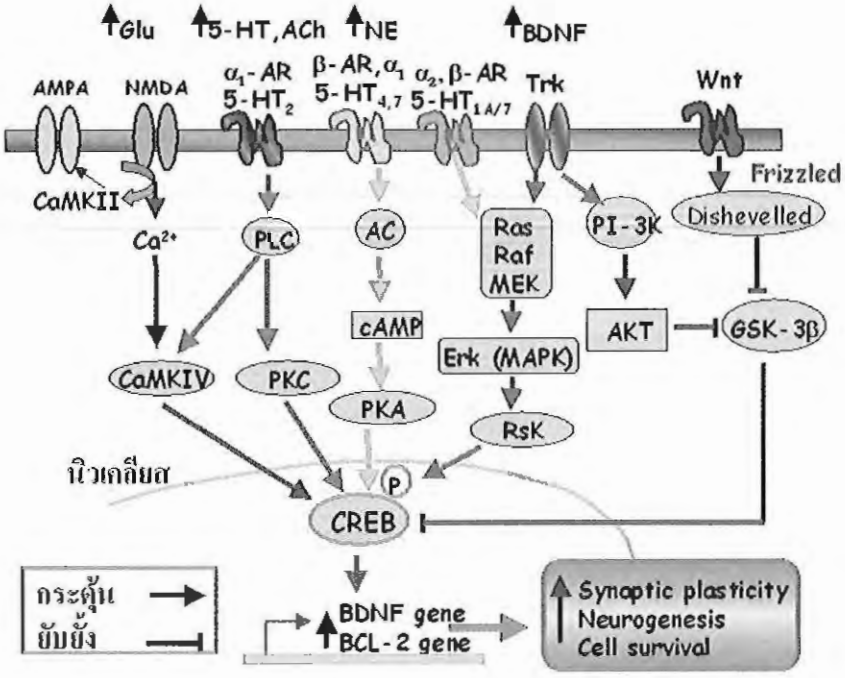
ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าการเพิ่มขนาดของปุ่มแหลมจะเพิ่มรอยประสานประสาทให้ใหญ่ขึ้น จากการศึกษาในหลาย ๆ การทดลองพบว่าความยืดหยุ่นที่รอยประสานประสาทจะเกิดได้ทั้งการเพิ่มจำนวนของถุงเล็ก (vesicles) ในปลายประสาท เพิ่มขนาดของ postsynaptic density (PSD) ซึ่งน่าจะเป็นการเพิ่มตัวรับ (receptor) ของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) และจำนวนของรอยประสานประสาทชนิดแตกแขนงจะมีมากขึ้นด้วยเป็นการแสดงให้เห็นว่าในสมองของสิ่งมีชีวิตที่โตเต็มวัยนั้นความยืดหยุ่นที่รอยประสานประสาท จะเกิดได้หลายรูปแบบ

ผลต่อเนื่องจากสัญญาณ (signal cascade) ที่ทำให้เกิด neuroplasticity

การเกิด neuroplasticity ซึ่งสัมพันธ์กับการเรียนรู้ความจำ การฝึกฝนให้เกิดทักษะด้านการเคลื่อนไหว (motor skills) หรือจัดโครงสร้างใหม่ของวงจรประสาทหลังจากมีการบาดเจ็บ จะเกิดขึ้นได้ในลักษณะที่ขึ้นกับการใช้งาน[9] (รูปที่ 3)

รูปที่ 3 การทำงานของรอยประสานประสาทที่ขึ้นกับการใช้งานซึ่งส่งผลต่อการเชื่อมโยงและวงจรของเซลล์ประสาท ทั้งนี้จะเกิดโดยผ่านทางสัญญาณต่อเนื่อง (signal cascades) และการถอดรหัสจีน (gene transcription) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 9)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะผ่านสัญญาณต่อเนื่องได้หลายเส้นทางดังแสดงในรูปที่ 4[9-12] จากการกระตุ้นผ่านตัวรับของสารส่งผ่านประสาทหลายชนิดรวมทั้งสารเร่งการเจริญเติบโต จะส่งผลผ่านสัญญาณต่อเนื่องหลายเส้นทางจนกระทั่งเกิดการกระตุ้นการถอดรหัสจีนภายในนิวเคลียส



รูปที่ 4 ผลต่อเนื่องจากสัญญาณที่ทำให้เกิด neuroplasticity ทั้งนี้เส้นทางถ่ายทอดสัญญาณหลายเส้นทางสามารถร่วมในการทำให้เกิด neuroplasticity ในภาพจะแสดงถึงตัวรับอย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ (1) ตัวรับชนิด ionotropic ซึ่งจะเปิดช่องทางของอิออน เช่น ตัวรับ glutamate ชนิด NMDA และ AMPA (2) ตัวรับชนิด metabotropic ซึ่งเชื่อมโยงกับการสังเคราะห์ inositol phosphate และกระตุ้น PKC เช่น ตัวรับของ glutamate, acetylcholine (ACh) และ serotonin และ (3) ตัวรับที่ให้เกิด cAMP เช่น ตัวรับของ dopamine, norepinephrine และ serotonin การติดต่อสื่อสารระหว่างเส้นทางทำให้ตัวกระตุ้นหลาย ๆ ชนิด สามารถเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกันได้ รายละเอียดสามารถอ่านในบทความ (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 9-12)

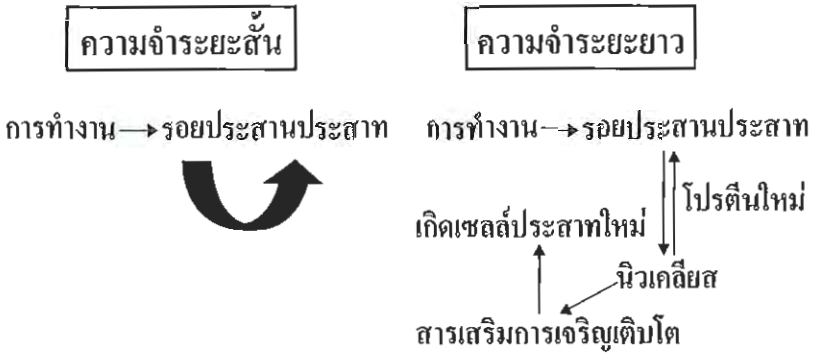
ตัวรับของสารส่งผ่านประสาท glutamate ชนิด NMDA (N-methyl-D-aspartate) นับว่ามีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของรอยประสานประสาทแบบยาวนานหรือที่เรียกว่า LTP (long-term potentiation) การกระตุ้นรับ NMDA จะทำให้อิออนแคลเซียมผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์และไปกระตุ้น CaMKII (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) ซึ่งไปเติมกลุ่มฟอสเฟตที่ตัวรับ glutamate ชนิด AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid) และทำให้มีการเพิ่มจำนวนของตัวรับที่เยื่อหลังรอยประสานประสาท การเปลี่ยนแปลงจำนวนและการทำงานของตัวรับ AMPA เชื่อว่าเป็นกลไกสำคัญในการปรับเพิ่ม (up-regulation) การทำงานของรอยประสานประสาทที่เกิดใน LTP โดยเฉพาะที่พบในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสซึ่งมีผู้เสนอแนะว่าสารพวก kinases ภายในรอยประสานประสาทเหล่านี้จะเป็นโมเลกุลที่เป็นกลไกในการเก็บความจำที่รอยประสานประสาท[13]

การกระตุ้นตัวรับชนิด NMDA ยังสามารถกระตุ้นสัญญาณต่อเนื่องผ่านทาง MAPK (mitogen-activated protein kinase) หรืออาจเรียกเป็น ERK[14] (extracellular sesponse kinase) ทั้งนี้เส้นทางของ MAPK อาจถูกกระตุ้นผ่าน PKC (protein kinase C) และ PKA (protein kinase A) ก็ได้ จากนี้จะทำให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ CREB (cAMP response element binding protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีส่วนในการเกิดการถอดรหัสของนิวเคลียส CREB อาจถูกกระตุ้นผ่านทาง PKA หรือ CaMKIV (calmodulin kinase IV) ก็ได้ ตัวรับของสารส่งผ่านประสาทอีกหลายชนิดก็สามารถกระตุ้นสัญญาณผ่านเส้นทาง MAPK ได้ เช่น ตัวรับ metabotropic glutamate, muscarinic cholinergic, serotonin, dopamine และ β-adrenergic ซึ่งความเชื่อมโยงระหว่างตัวรับชนิดต่าง ๆ, เส้นทาง MAPK และการกระตุ้นการถอดรหัสจีนอาจเป็นกลไกที่สามารถใช้ในการอธิบายถึงผลของยาหลาย ๆ ชนิดที่มีต่อความเข้าใจ (cognition) ตัวอย่างเช่น สารที่ต้านตัวรับ cholinergic หรือ glutamate จะทำให้รบกวนความจำ ในขณะที่สารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (CNS stimulants) หรือยาแก้ภาวะซึมเศร้าซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน serotonin, dopamine หรือ norepinephrine จะเสริมความเข้าใจ สารกระตุ้นการเจริญเติบโตเช่น BDNF ก็จะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ tyrosine kinase (trk) ทำให้เร่งการเกิด neuroplasticity ผ่านทางหลาย ๆ กลไกรวมทั้งการกระตุ้นผ่าน MAPK การเกิด neuroplasticity ยังมีความเชื่อมโยงกับเส้นทางของ GSK-3β (glycogen synthase kinase-3β) ได้ด้วย ทั้งนี้ GSK-3βจะมีฤทธิ์ยับยั้ง CREB จากการที่สารซึ่งมีฤทธิ์เป็น mood stabilizers หลาย ๆ ตัว เช่น lithium และ valproate สามารถยับยั้ง GSK-3β ได้จึงน่าจะมีผลเสริม neuroplasticity เช่นกัน

Neuroplasticity กับการเกิดการเรียนรู้และความจำ[15,16]

การเรียนรู้เป็นกระบวนในการได้มาซึ่งข้อมูลหรือความชำนาญ (skills) ในขณะที่ความจำหมายถึงการเรียนรู้ที่คงอยู่และสามารถเรียกกลับมาได้เมื่อเวลาผ่านไป ดังนั้นความจำจึงเป็นผลที่เกิดตามมาจากการเรียนรู้และสะท้อนให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในระบบประสาทโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด neuroplasticity การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจะมีทั้งที่พบได้ในระยะสั้น (short-term) โดยมีผลต่อความแรงและประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณประสาทโดยไม่จำเป็นต้องมีการสร้างโปรตีนใหม่ ตัวอย่างเช่นการกระตุ้น CaMKII ทำให้เพิ่มการทำงานของตัวรับ glutamate ชนิด AMPA เป็นต้น ส่วนในระยะยาว (long-term) จะมีผลต่อโครงสร้างและจำนวนของรอยประสานประสาท รวมทั้งจำนวนของเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ (รูปที่ 5)

ความยืดหยุ่นกับความจำ



รูปที่5 แบบจำลองแสดงการเกิดความจำระยะสั้นและความจำระยะยาวโดยอาศัยคุณสมบัติยืดหยุ่นของระบบประสาท ความจำระยะสั้นจะเกิดได้โดยไม่จำเป็นต้องมีการสร้างโปรตีนแต่เป็นการเสริมความเข้มแข็งภายในรอยประสานประสาท ในกรณีที่เป็นความจำระยะยาวจะมีผลที่ระดับนิวเคลียสทำให้มีการถอดรหัสจีนเพื่อสร้างโปรตีนใหม่ และสารเสริมการเจริญเติบโต ส่งผลให้เพิ่มความแข็งแรงและจำนวนของรอยประสานประสาทที่ทำงานได้ รวมทั้งกระตุ้นการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ด้วย (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 15)

ในปัจจุบันมีผู้ให้ความสนใจศึกษากลไกที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำกันอย่างกว้างขวาง ทั้งนี้สมองส่วนที่นิยมนำมาใช้เป็นแบบอย่างในการศึกษาได้แก่ ฮิปโปแคมปัส เนื่องจากเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสมีการจัดเรียงในรูปแบบที่ง่ายมีคุณสมบัติยืดหยุ่นสูง นอกจากนี้ด้วยขนาดและตำแหน่งยังทำให้ฮิปโปแคมปัสมีบทบาทที่สำคัญในการทำงานของสมองอีกด้วย ฮิปโปแคมปัสจัดเป็น "gateway" หรือประตูเข้าออกของความจำโดยมีส่วนทั้งในการรวบรวมข้อมูลเก็บความจำในระยะสั้น ๆ และเรียกความจำมาใช้

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง Eric Kandel (นักวิทยาศาสตร์ผู้ได้รับรางวัลโนเบลในปี ค.ศ.2000) และคณะ ฯ ได้แสดงให้เห็นว่า การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าในแบบซ้ำ ๆ จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรอยประสานประสาท ซึ่งเชื่อว่าเป็นปรากฏการณ์ที่พบได้ทางสรีรวิทยา ทั้งนี้โดยสัมพันธ์กับการเกิด LTP และเชื่อว่าน่าจะมีความสำคัญต่อการเกิดกระบวนการเรียนรู้และความจำ การเกิดความจำระยะยาวที่ต้องมีการสร้างโปรตีนใหม่นั้นก็จะผ่านสัญญาณต่อเนื่องภายในเซลล์ดังได้กล่าวไปแล้ว(ดูรูปที่3)

จากความรู้ที่มีเกี่ยวกับผลต่อเนื่องจากสัญญาณที่ทำให้เกิดการเรียนรู้และความจำ ทำให้ปัจจุบันนี้สามารถเชื่อมโยงความผิดปกติด้านความเข้าใจและความรู้ที่พบในมนุษย์กับความผิดปกติในเส้นทางของผลต่อเนื่องเหล่านี้ได้ดังเช่นที่รวบรวมไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความผิดปกติด้านความเข้าใจและความรู้ที่มีความพร่องในผลต่อเนื่องจากสัญญาณหรือ ปัจจัยในการถอดรหัสจีน (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 15)

Coffin-Lowry syndrome
Rubinstein-Taybi syndrome
Neurofibromatosis 1
Tuberous sclerosis 2
X-linked α-thalassemia
X-linked mental retardation syndromes
Faciogenital dysplasia
Rett syndrome
Huntington disease
Lead poisoning
Cretinism

Neuroplasticity กับความผิดปกติทางจิตเวชและยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท

ภาวะเครียด (stress) และความผิดปกติที่สัมพันธ์กับความเครียด

การศึกษามากมายแสดงให้เห็นว่าความเครียดสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในสมองทั้งในระดับโมเลกุลและระดับเซลล์ ทำให้เชื่อกันว่าการเปลี่ยนแปลง neuroplasticity จะมีความสำคัญในการทำให้เกิดอาการป่วยทางจิตเวชที่สัมพันธ์กับความเครียด

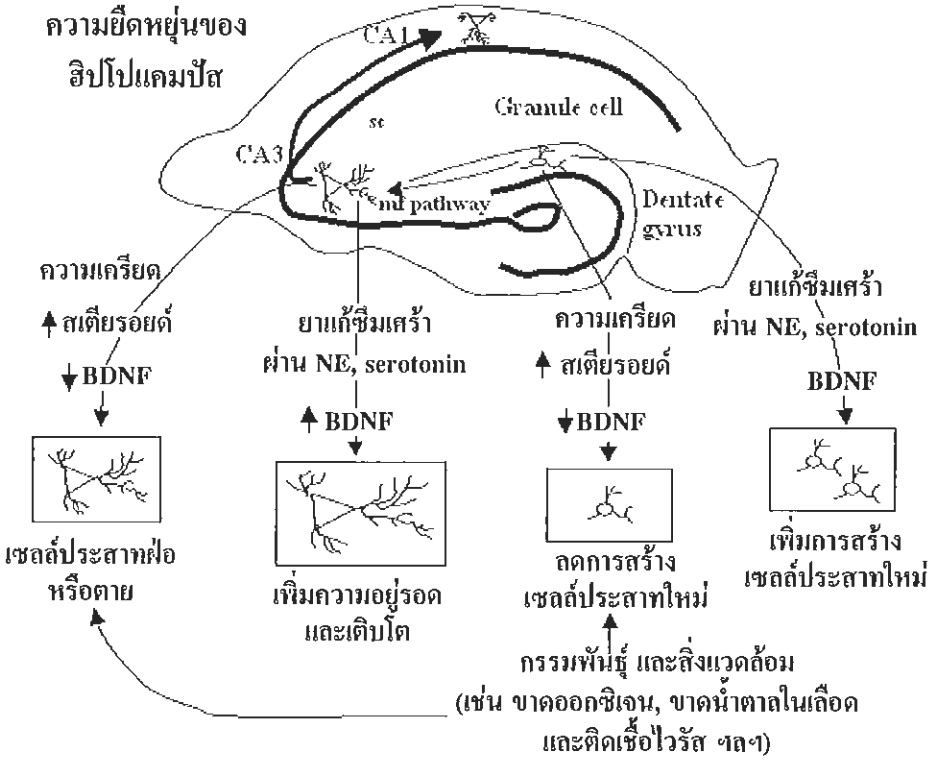
ความเครียดกับการเรียนรู้และความจำ [17]

เป็นที่ทราบกันดีว่าความเครียดมีผลกระทบต่อการเรียนรู้และความจำในลักษณะที่เป็นตัว U กลับหัวหรือ inverted U shape ทั้งนี้โดยขึ้นกับชนิด ระยะเวลาที่เกิด และความรุนแรงของความเครียด โดยที่ความเครียดในขนาดน้อยและเหมาะสมจะเพิ่มการเรียนรู้และความจำ แต่ในขนาดที่มากเกินจะส่งผลลดการเรียนรู้และความจำ ตัวอย่างเช่นการปลุกเร้าด้วยอารมณ์จะเสริมการเรียนรู้และความจำโดยการเกิด synaptic plasticity ของเส้นทางที่ขึ้นกับสมองส่วน amygdala และเชื่อว่าน่าจะเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดความจำระยะยาวที่เกิดขึ้นหลังจากเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่าง ๆ [18] ความเครียดที่รุนแรงมากขึ้นจะสามารถรบกวนการเรียนรู้และความจำที่ขึ้นกับฮิปโปแคมปัสได้อย่างชัดเจน ทั้งนี้โดยผ่านทาง glucocorticoids ซึ่งสามารถก่อพิษต่อเซลล์ประสาทได้โดยตรงผ่านตัวรับของ glucocorticoids เอง และยังสามารถเสริมการเกิดพิษจาก glutamate ได้[19]

จากการศึกษาโดยดูผลของความเครียดต่อ LTP พบว่าความเครียดรวมทั้งการได้รับ glucocorticoids สามารถกด neuroplasticity ได้ และจะสัมพันธ์กับพฤติกรรมที่แสดงออกในการทำงานที่ต้องใช้ความจำ

ความเครียดกับการฝ่อของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส[17, 20]

การฝ่อของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสจัดเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของ neuroplasticity ที่เกิดจากความเครียด ในสมองของสัตว์ทดลองที่ได้รับความเครียดโดยการกักขังจะพบว่าเกิดการฝ่อของใยประสาทนำเข้าของเซลล์ประสาทไพรามิดัล (pyramidal neuron) ในฮิปโปแคมปัสส่วน CA_3 โดยจะมีจำนวนและความยาวของ apical dendrites ลดลง (รูปที่ 6) ลักษณะเหล่านี้จะพบในช่วงเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ หลังจากการกักขังสัตว์ทดลอง และจะกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อสัตว์ทดลองหมดความเครียด



รูปที่ 6 แบบจำลองของการเกิดความยืดหยุ่นในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสในการตอบสนองต่อความเครียด ความเครียดจะมีผลต่อฮิปโปแคมปัสอย่างมากทำให้เกิดการฝ่อของเซลล์ประสาทไพรามิดัลในบริเวณ CA3 และลดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ใน dentate gyrus granule cells โดยการทำให้มีระดับของ glucocorticoid เพิ่มขึ้นแต่ BDNF ลดลง การให้ยาแก้ซึมเศร้าจะสามารถแก้ไขผลของความเครียดที่มีต่อเซลล์ประสาทไพรามิดัลใน CA3 และ dentate gyrus granule cells ได้ โดยผ่านการทำงานของสารส่งผ่านประสาท serotonin (5-HT) หรือ norepinephrine (NE) และการควบคุมการส่งสัญญาณภายในเซลล์และการถอดรหัสจีน (mf=mossy fiber, sc=Schaffer colaterals) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 17)

การฝ่อของเซลล์ประสาทจะเป็นผลจากการที่ระดับ glucocorticoids สูงขึ้นในช่วงที่มีภาวะเครียด และผลของความเครียดนี้จะยับยั้งได้โดยการให้สารต้าน glutamate ที่ตัวรับชนิด NMDA จึงเชื่อได้ว่าการฝ่อของเซลล์ประสาทใน CA_3 จะเกิดผ่านตัวรับ NMDA ของ glutamate ในทางตรงกันข้ามภาวะเครียดจะทำให้เกิดการโตเกิน (hypertrophy) ของเซลล์ประสาทใน amygdala ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้พบว่าความเครียดในระดับหนึ่งสามารถเพิ่มการเรียนรู้และความจำได้ นอกจากนี้ยังมีส่วนในการเกิดการกระตุ้นอารมณ์จนนำไปสู่ความผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะเครียดเช่น ความวิตกกังวล (anxiety), ความเครียดหลังจากบาดเจ็บ และภาวะซึมเศร้าเป็นต้น ทั้งนี้โดยการเพิ่มแขนงของเซลล์ประสาทใน amygdala อาจมีผลเสริมหรือเร่งภาวะของอารมณ์จนรบกวนกระบวนการปกติในการตอบสนองต่ออารมณ์

นอกจากภาวะเครียดจะทำให้รูปร่างของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสผิดปกติไปแล้ว ความเครียดยังมีผลลดจำนวนของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ในฮิปโปแคมปัสของสิ่งมีชีวิตที่โตเต็มวัย[4] การเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในช่วงโตเต็มวัยจะถูกยับยั้งได้โดยความเครียดหลายรูปแบบเช่น ความเครียดจากการเป็นรอง (subordination stress) การได้กลิ่นของผู้ล่า (predator) การถูกแยกจากมารดา และการถูกไฟฟ้าช็อต เป็นต้น นอกจากนี้การศึกษาด้วยแบบจำลองหลาย ๆ ชนิดที่กระตุ้นให้เกิดภาวะซึมเศร้าและมีพฤติกรรมสิ้นหวังก็มีผลลดการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในช่วงโตเต็มวัยเช่นกัน และการได้รับยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ก็สามารถแก้ไขการยับยั้งการเกิดเซลล์ประสาทใหม่และการเกิดพฤติกรรมสิ้นหวังได้

ถึงแม้ว่าผลของความเครียดที่มีต่อ neuroplasticity อาจจะเกิดผ่านสารส่งผ่านประสาทหลายชนิด รวมทั้งกระตุ้นสัญญาณต่อเนื่องอีกหลาย ๆ เส้นทาง[19] แต่ก็สามารถสรุปได้ว่าความเครียดจะส่งผลกระทบ CREB และ BDNF ในฮิปโปแคมปัสและส่วนอื่น ๆ ของสมอง โดยจะมีการลดลงของ CREB (ในรูปที่สามารถทำงานได้) ในสมองบริเวณลิมบิก และการสร้าง BDNF ในฮิปโปแคมปัสก็ลดลงอย่างมาก ดังนั้นจึงน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ neuroplasticity ถูกยับยั้ง

การฝ่อของโครงสร้างสมองส่วนลิมบิกในผู้ป่วยซึมเศร้า

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยพื้นฐานสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าอาการป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะเครียดเช่น ภาวะซึมเศร้าจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสมองและ neuroplasticity ซึ่งจากการตรวจสอบภาพถ่ายของสมองผู้ป่วยซึมเศร้ารวมทั้งการศึกษาจากสมองหลังผู้ป่วยเสียชีวิตก็ให้ผลสนับสนุนเช่นกัน

ภาพถ่ายสมองด้วย magnetic resonance พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ (mood disorder) จะมีโครงสร้างของสมองบางส่วนที่มีขนาดเล็กกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปริมาตรของฮิปโปแคมปัสจะลดลงอย่างเห็นได้ชัดในผู้ป่วยซึมเศร้าและผู้ที่มีความผิดปกติจากความเครียดหลังอาการบาดเจ็บ(PTSD) การที่ปริมาตรของฮิปโปแคมปัสลดลงยังสัมพันธ์กับระยะเวลาของอาการป่วยอีกด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยซึมเศร้ารวมทั้งผู้ที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดสองขั้ว (bipolar disorder) ยังมีการฝ่อของสมองส่วน prefrontal cortex และ amygdala ร่วมด้วย ทั้งนี้สมองในบริเวณดังกล่าวเป็นส่วนที่จะควบคุมความรู้ความเข้าใจ พื้นอารมณ์และความวิตกกังวล

การฝ่อในโครงสร้างสมองของผู้ป่วยซึมเศร้าอาจเกิดจากการสูญเสียเซลล์ประสาท เซลล์เกลีย หรืออาจมีการลดขนาดของตัวเซลล์และแขนงเซลล์ประสาทก็ได้ การศึกษาในสมองของผู้ป่วยที่เสียชีวิต แสดงให้เห็นว่าระดับของ CREB และ BDNF ทั้งใน prefrontal cortex และฮิปโปแคมปัสจะลดลง ซึ่งสารทั้งสองชนิดนี้จัดเป็นโมเลกุลที่มีความสำคัญในการเกิด neuroplasticity จึงเป็นการแสดงว่าในภาวะซึมเศร้าน่าจะมีการลดลงของ neuroplasticity ในสมองบริเวณลิมบิก

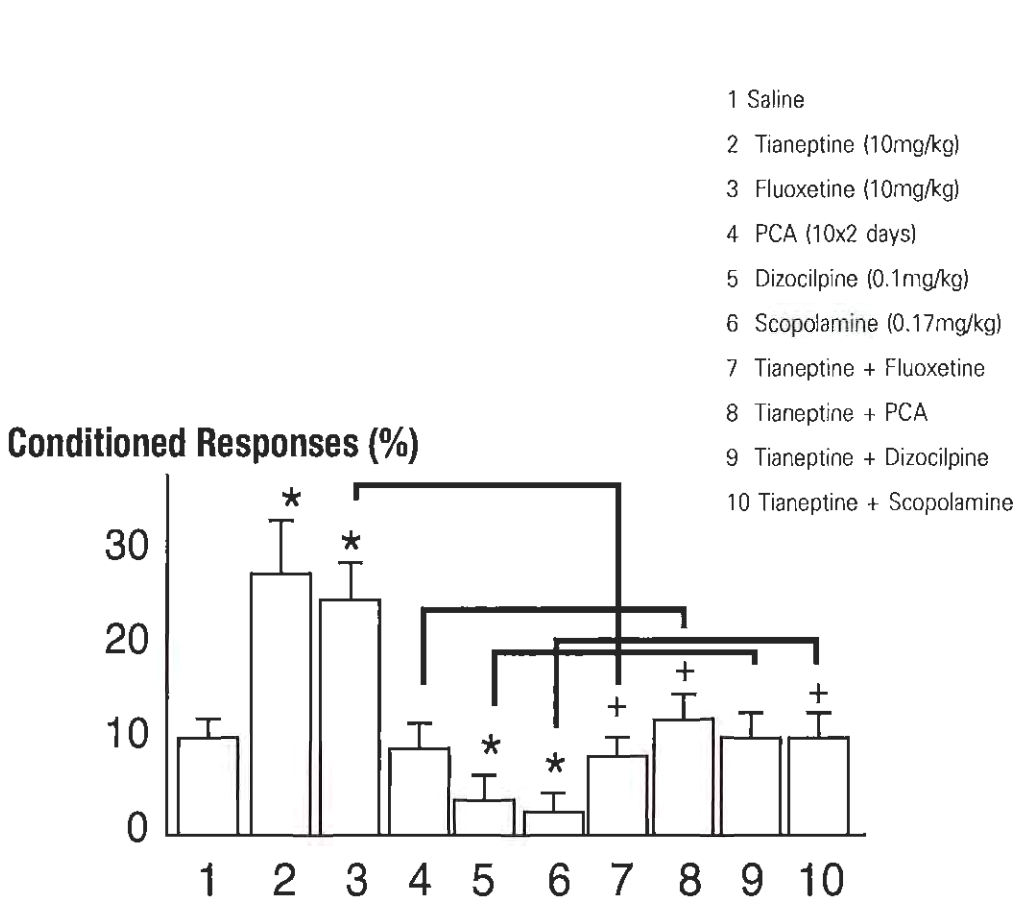
ยาแก้ซึมเศร้าและ neuroplasticity

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการได้รับยาแก้ซึมเศร้าจะสามารถแก้ไขผลเสียต่อเซลล์ประสาทอันเกิดจากความเครียดได้ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล ส่งผลให้มีการเพิ่ม neuroplasticity และเกิดการปรับโครงสร้างของเซลล์ประสาท จากผลดังกล่าวทำให้เป็นการสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า neuroplasticity น่าจะมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพของความผิดปกติด้านอารมณ์ รวมทั้งเป็นจุดมุ่งหมายในการรักษาภาวะซึมเศร้าอีกด้วย

การศึกษาเกี่ยวกับผลของยาแก้ซึมเศร้าที่มีต่อการฝ่อของเซลล์ประสาทไพรามิดัลในฮิปโปแคมปัสส่วน CA_3 เริ่มมากว่า 10 ปี[21] จากการศึกษาในครั้งนั้น ได้มีการรายงานว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า tianeptine สามารถแก้ไขผลของความเครียดในการทำให้เกิดการฝ่อของเซลล์ไพรามิดัล CA_3 ได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยรายงานว่าไม่พบผลดังกล่าว เมื่อใช้ยาแก้ซึมเศร้า fluoxetine[11, 21] เป็นที่น่าสนใจว่าทั้ง tianeptine และ fluoxetine เป็นยาที่ใช้แก้ซึมเศร้าได้โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ตรงกันข้าม โดย tianeptine จะเสริมการดึงกลับของ serotonin เข้าสู่ปลายประสาทขณะที่ fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง การที่ยาทั้งสองชนิดมีผลในการป้องกันผลของความเครียดต่อการทำให้เกิดการฝ่อของใยประสาท นำเข้าของเซลล์ไพรามิดัลใน CA_3 ต่างกัน อาจเป็นสิ่งที่ช่วยบ่งบอกความแตกต่างของผลการรักษาที่พบในทางคลินิกก็ได้

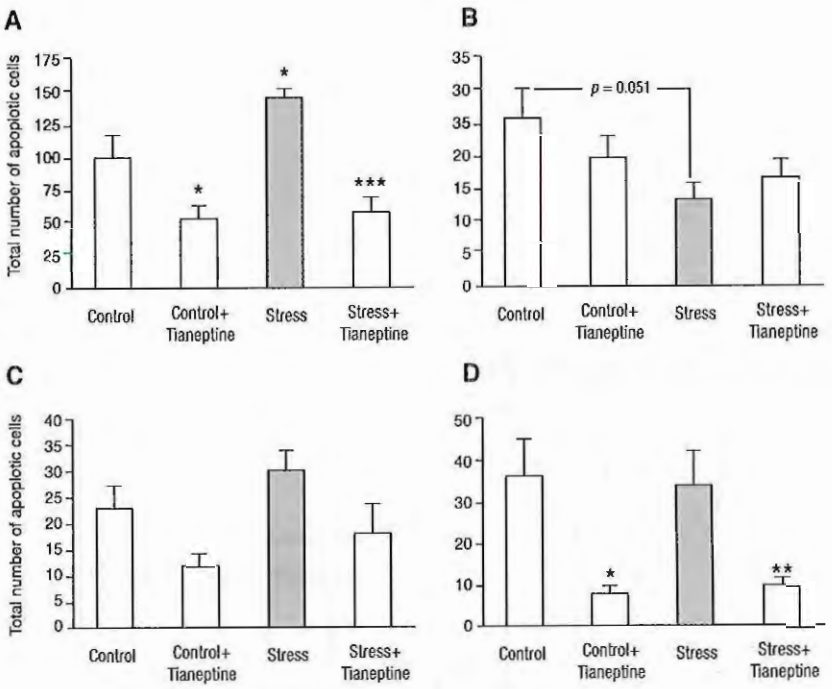
นอกจากการลดการฝ่อของใยประสาทนำเข้าแล้ว ยาแก้ซึมเศร้าหลายชนิดรวมทั้งการกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้ายังสามารถเพิ่มเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วน dentate gyrus ได้อีกด้วย ผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อ neuroplasticity นี้เชื่อว่าจะผ่านทาง CREB ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง BDNF[22, 23] ซึ่งจะมีผลเสริมการขยายของใยประสาท สร้างรอยประสานประสาท เกิดเซลล์ประสาทใหม่ และเสริมการทำงานของระบบประสาท จากข้อมูลในปัจจุบันทำให้เชื่อได้ว่าการเพิ่ม neuroplasticity น่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาแก้ซึมเศร้าในการแก้ไขอาการต่าง ๆ ที่พบจากการเกิดภาวะซึมเศร้ารวมทั้งความผิดปกติด้านการเรียนรู้และความจำด้วย

จากการที่ neuronal plasticity เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ ยาแก้ซึมเศร้าจึงน่าจะมีผลดีต่อ cognitive symptoms ที่พบในผู้ป่วยที่มีความเครียดหรือซึมเศร้าด้วยเช่นกัน จากการศึกษาผลของยาแก้ซึมเศร้าที่มีต่อสัตว์ทดลองโดยตรวจวัด Pavlovian-instrumental autoshaping learning task24 และ spatial memory25 พบว่ายาแก้ซึมเศร้าถึงแม้จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน สามารถเพิ่ม conditioned responses ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้การให้ยาแก้ซึมเศร้า tianeptine ยังสามารถแก้ไขผลเสียต่อการเรียนรู้ที่เกิดจากยาต้าน cholinergic (scopolamine) และยาต้าน glutamatergic (dizocilpine) ได้อีกด้วย

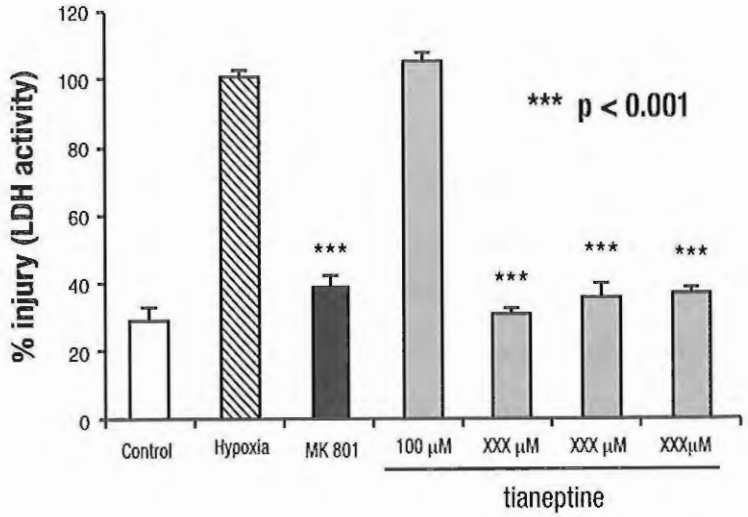


รูปที่ 7. ผลของการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนูขาว) เมื่อให้ยาแก้ซึมเศร้า และสารต่างๆที่มีต่อการเรียนรู้โดยใช้ Pavlovian'instrumental autoshaping learning task; * = แตกต่างจากกลุ่ม saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p<0.05$; + = แตกต่างจากกลุ่มที่โยงด้วยเส้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p<0.05$; PCA=p-chloroamphetamine (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 24)

มีรายงานว่าสารจำพวก cytokines เช่น interleukin-1 และ tissue necrotic factor (TNF) ในระบบประสาทส่วนกลางก็มีส่วนร่วมในการก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้า และรบกวนการเรียนรู้และความจำ รวมทั้งความผิดปกติอื่น ๆ อีกหลายอย่างในระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งนี้โดยสามารถเชื่อมโยงกับการทำงานของระบบสารส่งผ่านประสาทกลุ่ม amines ได้[26, 27] สาร cytokine ในระบบประสาทส่วนกลางยังมีความสำคัญในการทำให้เกิดการเสื่อมสลายและการตายของเซลล์ประสาททั้งจากภาวะเครียดและการขาดออกซิเจน (hypoxia) ยาแก้ซึมเศร้า tianeptine นอกจากจะเสริมการเกิด neuroplasticity ทั้งโดยเพิ่มความยืดหยุ่นของใยประสาทนำเข้าและเพิ่มการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัสทำให้แก้ไขอาการซึมเศร้า ลดการฝ่อของฮิปโปแคมปัสและแก้ไขความผิดปกติเกี่ยวกับความจำแล้วยังสามารถยับยั้งการเกิด apoptosis ของเซลล์ประสาทในสมองหลาย ๆ ส่วน[28] โดยเฉพาะที่บริเวณ temporal cortex และ subgranular zone (รูปที่ 8) นอกจากนี้ผลต่อ cytokines ยังทำให้ป้องกันการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจนได้อีกด้วย[29] (รูปที่ 9)



รูปที่ 8 ผลของความเครียด และการให้ tianeptine ต่อการเกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ประสาทในสมองส่วน (A) Temporal cortex, (B) Cornu Ammonis, (C) Granule cell layer และ (D) Subgranular zone จะเห็นว่าความเครียดมีผลเพิ่มการเกิด apoptosis ในขณะที่ tianeptine สามารถแก้ไขได้ (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 28)



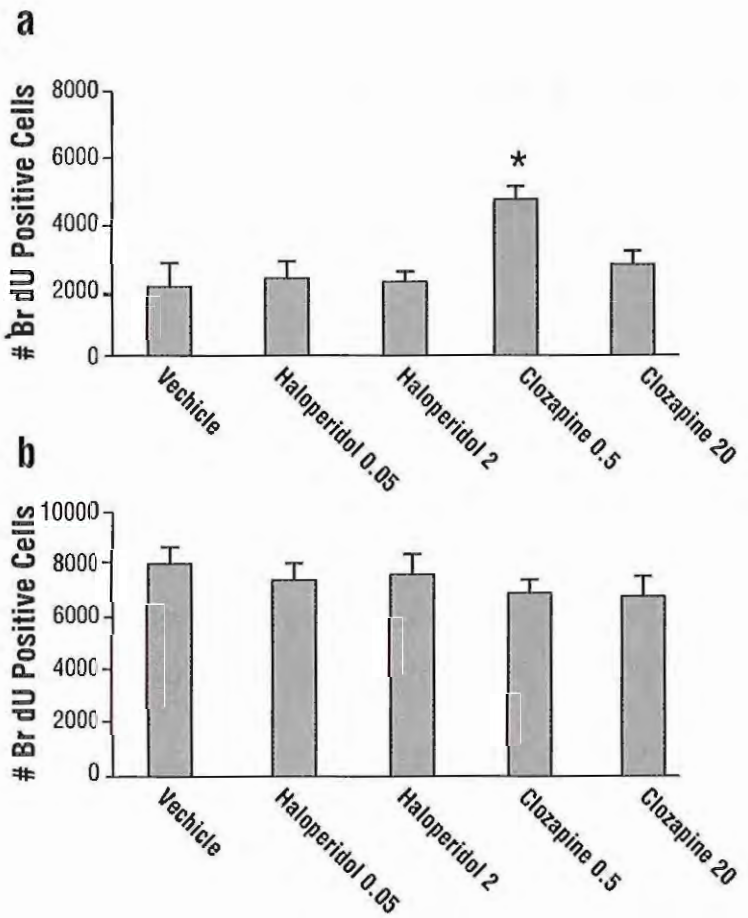
รูปที่ 9 ผลของ tianeptine และ MK 801 (สารต้าน glutamate) ต่อการเกิด injury ต่อของเซลล์ประสาทที่เลี้ยงในภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) เป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยใช้เอนไซม์ lactic dehydrogenase (LDH) เป็นสิ่งแสดง(จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 28)

ยารักษาโรคจิตและ neuroplasticity

โรคจิตเภทหรือ schizophrenia นับเป็นโรคที่พบได้ประมาณร้อยละ 1 ของประชากรของโลก ถึงแม้จะมีผู้พยายามศึกษาถึงกลไกการเกิดโรค และค้นคว้าหายารักษาโรคจิต (antipsychotic drugs) เพื่อให้ได้ผลดีในการรักษามากขึ้น แต่จนถึงปัจจุบัน การรักษาโรคจิตเภทก็ยังคงไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร นอกจากนี้การใช้ยารักษาโรคจิตก็ยังมีปัญหาเกี่ยวกับความเชื่องช้าในการที่จะเห็นผลการรักษาในทางคลินิก หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยบางรายอาจไม่มียาใดที่จะรักษาได้ จากการที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มแรก ๆ ที่เป็นกลุ่มหลักจะมีความแรงทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความสามารถของยาในการยับยั้งตัวรับ dopamine ชนิด D_2 ซึ่งการยับยั้งตัวรับนี้จะเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา แต่ผลตอบสนองทางคลินิกเกิดอย่างเชื่องช้า ดังนั้นผลการรักษาจึงไม่น่าจะเกิดจากการยับยั้งตัวรับ D_2 โดยตรง ส่วนยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ๆ ก็จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลายและซับซ้อนมากยิ่งขึ้น จากข้อมูลดังกล่าวทำให้มีผู้สนใจว่าการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคจิตอาจผ่านทางกลไกของระบบประสาทที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาได้แก่ neuroplasticity

จากการศึกษาโดยวิธีต่าง ๆ ทำให้เชื่อได้ว่ายารักษาโรคจิต haloperidol อาจมีผลต่อความยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท[30] ซึ่งการปรับโครงสร้างของรอยประสานประสาทที่เกิดขึ้นน่าจะช่วยแก้ไขกระบวนการทางพยาธิวิทยาที่พบในโรคจิตเภทได้ เนื่องจากโรคจิตเภทจัดเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการขาดการเชื่อมโยงของสมองส่วน prefrontal และ temporal (prefrontal-temporal disconnection syndrome) โดยมีผลต่อทั้งทางกายวิภาคและการทำหน้าที่ของสมอง ดังนั้นการที่ยารักษาโรคจิตทำให้เกิดการปรับโครงสร้างรอยประสานประสาทซึ่งต้องใช้เวลาเพื่อให้เกิดการทำงานที่สมบูรณ์อาจอธิบายความเชื่องช้าของการตอบสนองทางคลินิกเมื่อใช้ยาได้

การเกิดเซลล์ประสาทใหม่ไม่น่าจะถูกกระทบมากนักจากการใช้ยารักษาโรคจิต จากการศึกษาในฮิปโปแคมปัสของหนู ถึงแม้จะพบว่ายารักษาโรคจิตทั้ง clozapine และ haloperidol สามารถเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ใน dentate gyrus ได้ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังจากฉีด BrdU แต่ไม่เพิ่มการเกิดเซลล์ประสาทใหม่เมื่อตรวจสอบหลังจากฉีด BrdU ไปแล้ว 28 วัน[6] (รูปที่ 9)



รูปที่ 10 กราฟแสดงจำนวนของเซลล์ที่เป็น BrdU-positive (mean + SD) ในสมองส่วน dentate gyrus ของหนูที่ได้รับ clozapine (0.5 หรือ 20 mg/kg), haloperidol (0.05 หรือ 2 mg/kg) หรือ vehicle (o.o1% lactic acid) เป็นเวลา 28 วัน แล้วจึงฉีด BrdU จากนั้นตรวจสอบเซลล์ในสมองหลังฉีด BrdU 24 ชั่วโมง (a) หรือ 21 วัน (b) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 6)

บทสรุป

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันนี้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการ neuroplasticity ยังไม่แน่ชัดนักก็ตาม แต่จากการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ทำให้มีข้อมูลที่น่าเชื่อถือว่า neuroplasticity ทั้งในรูปแบบของการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในช่วงโตเต็มวัย และความยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญอย่างมากในการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับกระบวนการดังกล่าวอาจจะเป็นกลไกพื้นฐานที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางด้านจิตเวชหลาย ๆ รูปแบบดังที่พบทางคลินิก ซึ่งจากการศึกษาถึงผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท เช่นยาแก้ซึมเศร้า, mood stabilizers และยารักษาโรคจิต ก็พบว่ายาเหล่านี้มีผลต่อ neuroplasticity ของระบบประสาทได้ในความแรงที่แตกต่างกัน ซึ่งข้อมูลที่เกี่ยวกับผลของยาต่อ neuroplasticity อาจช่วยในการอธิบายถึงผลของยาทางคลินิกที่มีความแตกต่างกันได้

References

1. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: From synapses to maps. Annu Rev Neurosci 1998;21:149-186.
2. Eisch AJ, Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis in antidepressant action. Clin Neurosci Res 2002;2:93-108.
3. Gage FH. Structural plasticity of the adult brain. Dialoques Clin Neurosci 2004;6:135-141.
4. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. Rev Psychiatr Neurosci 2004;29:196-205.
5. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant therapy. Neuropsychopharmacology 2001;25:836-844.
6. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. Neuropsychopharmacology 2004;29:1063-1069.
7. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002;5:295-301.
8. Blanpied TA, Ehlers MD. Microanatomy of dendritic spines: emerging principles of synaptic morphology in psychiatric and neurological disease. Biol Psychiatry 2004;55:1121-1127.
9. Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. Brain Dev 2004;26:73-80.
10. Johnston MV, Alemi L, Harum KH. Learning, memory and transcription factors.Ped Res 2003;53:369-374.
11. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry 1999;46:1181-1191.
12. Nguyen PV, Woc NH. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by cyclic AMP-dependent protein kinases. Prog Neurobiol 2003;71:401-437.
13. Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMK II function in synaptic and behavioural memory. Nat Rev Neurosci 2002;3:175-190.
14. Silva AJ. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. J Neurobiol 2003;54:224-237.
15. Akhondzadeh S.Hippocampal synaptic plasticity and cognition. J Clin Pharmacol 1999;24:241-248.
16. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. Nat Rev Neurosci 2004;5:45-54.
17. Duman RS. Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. Dialoques Clin Neurosci 2004;6:157-169.
18. LeDoux J. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 2000;23:155-184.

19. Sattayasai J. Acute stress: the roles of hippocampus in the pathogenesis of depression. J Psychiatr Assoc Thailand 2002;47:S29-S42.
20. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry 2000;48:721-731.
21. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. Eur J Pharmacol 1992;222:157-162.
22. Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. Curr Opin Pharmacol 2004;4:58-64.
23. Schloss P, Henn FA. New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. Pharmacol Ther 2004;102:47-60.
24. Meneses A. Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT1-7 receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. Neurosci Behav Rev 2002;26:309-319.
25. Morris RGM, Kelly S, Burney D, Anthony T, Boyer PA, Spedding M. Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesions. Neuropharmacology 2001;41(2):272-81.
26. Spedding M, Neau I, Harsing L. Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. Curr Opin Pharmacol 2003;3:33-40.
27. Szelenyi J, Selmeczy Z. Immunomodulatory effect of antidepressants. Curr Opin Pharmacol 2002;2:428-432.
28. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. Biol Psychiatry 2004;55:789-796.
29. Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, Cecchelli R, Brillault J, Kato G, Munoz C, Gressens P. Neuroprotective properties of tianeptine: interactions with cytokines. Neuropharmacology 2003;44:801-809.
30. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. Biol Psychiatry 2001;50:729-742.