



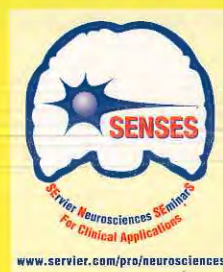
Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand



Since 1992
Hearing International



Servier Neurosciences Seminars
For Clinical Applications
www.servier.com/pro/neurosciences

“Neuroscience for Clinical Applications”

27 November 2004

Vol.26, Supplement No.1, 2004

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

is owed and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Board of Editors

Editor	Supatra Srichairat
Associate Editors	Pravit Akarasereenont Laddawal Phivthong-ngam Somjai Nakornchai

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Nisamanee Satyapan
Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Borpit Klangkalya	Prasan Dhumma-Upakorn
Bunkerd Kongyingyoes	Prasert Songkittiguna
Chaichan Sangdee	Sopit Thamaree
Chandhanee Itthipanichpong	Sumana Chompootawee
Chongkol Thiengda	Supeecha Wittayalertpanya
Karnjana Ketsa-ard	Srichan Phornchirasilp
Krongtong Yoovathaworn	Wacharee Limpanasitthikul
Monthira Tankeyoon	Wittaya Tonsuwonnont
Nongluk Sookvanichsilp	Yupin Sanvarinda

Manager Supeecha Wittayalertpanya

Office Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330,
Thailand. Tel/Fax 2511965

Notice The opinions expressed here in are those of the authors and do not
necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

Printed at Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700. Tel: 02-4126552

วารสารเภสัชวิทยา (Thai Journal of Pharmacology) นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ไม่อนุญาต
ให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปดัดแปลง ตีพิมพ์ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทางการค้าโดย
ปราศจากการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2547-2549

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ภก.พลตรี สุนันท์ วจนวิภาต
ศ.ดร.อำนวย ธิฐาพันธ์
รศ. พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป
รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
ผศ. นพ.ดร.วิทยา ตันสุวรรณนนท์

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

อุปนายก

ภญ.รศ.ดร.ไขแสง วจนสถาพร

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

เลขาธิการ

ภญ.รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

ภญ.รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เหรียญกษาปณ์

ภญ.รศ.ดร.จงกล เทียงดาห์

ปฎิคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

นายทะเบียน

ภญ.รศ.สมใจ นครชัย

บรรณาธิการวารสาร

ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

กรรมการกลาง

รศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ภญ.ผศ.ดร.ชวเนื้ ทองโรจน์

ภญ.ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ

ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล

Hearing International – Vertigo Club Thailand

In Collaboration with the SENSES

วันเสาร์ที่ 27 พฤศจิกายน เวลา 09:00 - 11:30 น.

Meeting Detail

Chairperson : Emeritus Professor Chamlong DISAYAWANICH, M.D., M.S.FRCPsych(T)
Board Committee of the Royal College of Psychiatrists of Thailand

Co-Chairperson : Maj. General. Jithanorm SUWANTAMEE, M.D., DCN (London),FRCP(T)
President of Parkinson's Disease and Movement Disorders Society & President of Thai Stroke Society

07.30-08.00	ลงทะเบียน
08.50-09.00	Opening by Prof. S. PRASANSUK & Assoc. Prof. Chaicharn SANGDEE, Ph.D. President of Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
09.00-09.45	Neurotology of Vertigo-Dizziness in the Elderly Professor Emeritus Suchitra PRASANSUK M.D., D.L.O., F.I.C.S. President of Hearing International and Vertigo Club Thailand Director of the Otological Center Bangkok Unit, WHO Regional Collaborating, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University.
09.45-10.15	Neuro-pscho pharmacological Interests of Dopamine Agonists Assoc.Prof. Jintana SATTAYASAI, Ph.D. Dept. of Pharmacology, Faculty of Medicine, KhonKaen University
10.15-10.25	Tea and Coffee Break
10.25-11.00	Neuroplasticity of Psychotropic Drug Assoc.Prof. Jintana SATTAYASAI, Ph.D. Dept. of Pharmacology, Faculty of Medicine, KhonKaen University
11.00-11.30	Discussion / Question and Answers
	CLOSING

บทบรรณาธิการ

เรียนท่านผู้อ่านและสมาชิกสมาคม

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับพิเศษที่ออกมาเพื่อช่วยรวบรวมบทความที่น่าสนใจในการประชุมวิชาการด้าน Neuroscience เมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2547 การประชุมวิชาการนี้เกิดจากความร่วมมือกันของชมรม Hearing International & Vertigo Club Thailand

เนื่องจาก Thai Journal of Pharmacology เป็นวารสารของทางสมาคมเภสัชวิทยาที่ออกมาเป็นประจำอย่างต่อเนื่อง 3 ฉบับ ต่อปี จึงได้รับการติดต่อจากฝ่ายวิชาการ บริษัทเซอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด ให้ทำการรวบรวมเอกสารประกอบการบรรยายโดยที่ได้รับอนุญาต จากวิทยากรทุกท่านให้นำเอาเอกสารประกอบการบรรยายของท่านมารวบรวมไว้ในฉบับพิเศษนี้

เป็นที่ทราบกันดีว่า ความก้าวหน้าทางวิทยาการด้านประสาทวิทยากำลังเป็นที่สนใจของนักวิชาการทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง และเภสัชวิทยาก็เป็นสาขาหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องในศาสตร์นี้ในระดับที่มีการนำเอาความรู้จากทุกสาขามาประยุกต์ใช้ในการรักษา และป้องกันโรคในระบบประสาทโดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรคในระบบประสาทส่วนกลางที่กำลังเป็นจุดสนใจ

ทางกองบรรณาธิการ ขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงที่ได้รับการไว้วางใจให้เป็นผู้รวบรวมวิทยากรต่างๆ ที่เผยแพร่ในการประชุมวิชาการในครั้งนี้ให้แก่สมาชิกและท่านผู้อ่านที่ไม่มีโอกาสเข้าร่วมการประชุมวิชาการ

รศ.ดร.สุพัทธา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

คำนำ

ผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไป มักถูกเรียกว่าผู้สูงอายุและถูกจัดเข้ากลุ่ม “วัยชรา” หรือ “วัยเสื่อม” เมื่อเกิดเจ็บป่วยหรือมีความผิดปกติทางร่างกายใด ๆ ก็มักจะถูกละเลย คิดว่าเสื่อมจากวัย ไม่อาจแก้ไขให้คืนดีได้ แม้แต่ในวิชาแพทย์ก็เกือบจะไม่มีการสอนเรื่องการเจ็บป่วยของผู้สูงอายุโดยเฉพาะ และงานวิจัยใหม่ๆ ที่จะทำให้ความกระจ่างในการดูแลผู้สูงอายุในองค์กรรวมทั้งหายาก ประชาชนส่วนใหญ่เข้าใจว่าการเจ็บป่วย หูตึง เวียนหัวเป็นเรื่องปกติในผู้สูงอายุ คิดว่าเป็นเรื่องธรรมดาที่จะต้องยอมรับ โดยมีได้มีความเข้าใจเรื่องการเสียการได้ยิน และโดยเฉพาะการเสียทรงตัวในผู้สูงอายุว่าเป็นเรื่องซับซ้อนที่อาจมีหลายเหตุปัจจัยและอาจป้องกันได้ อาจแก้ไขให้ฟื้นคืนดีได้ เพราะเกือบจะไม่มีการศึกษาทางด้านสาเหตุและความชุกทางระบาดวิทยาของการเสียการทรงตัวในผู้สูงอายุเลย อย่างไรก็ตามการแพทย์ได้เจริญก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว ปัจจุบันได้มีการให้ความสนใจผู้สูงอายุ มากขึ้น ทำให้โรงพยาบาลส่วนใหญ่มีบริการตรวจวินิจฉัยให้การรักษาผู้สูงอายุมากขึ้น

การแพทย์ในสาขาผู้สูงอายุเป็นเรื่องซับซ้อนและละเอียดอ่อน เนื่องจากโรคของผู้สูงอายุ ยากจะจำกัดอยู่ ณ อวัยวะเดียวของร่างกาย แต่มักพบความผิดปกติของหลายอวัยวะร่วมกัน ร่วมกับการมีโรคทางกายอื่นๆเรื้อรังหรือซับซ้อน รวมทั้งการเสื่อมโดยธรรมชาติ ทำให้การให้การวินิจฉัยและการดูแลรักษายากยิ่งขึ้น ดังนั้นผู้เกี่ยวข้องกับผู้สูงอายุ จำเป็นต้องเข้าใจปัจจัยร่วมต่างๆ และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ เพื่อการดูแลรักษาผู้สูงอายุได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การเสียสมรรถภาพการทรงตัว หรือเกิดอาการเวียนศีรษะรวมทั้งการเสื่อมการได้ยินเป็นเรื่องที่พบบ่อยในผู้สูงอายุโดยเฉพาะ และมักได้รับการละเลย ว่าเนื่องจากอายุมากแล้ว ทั้ง ๆ ที่ความผิดปกติหลาย ๆ อย่างอาจป้องกันได้ ตั้งแต่ยังไม่ชรา และแม้เกิดขึ้นแล้วก็อาจรักษาให้หายได้ หรือแก้ไขให้ทุเลารวมทั้งการฟื้นฟูบำบัดให้กลับฟื้นคืนดีได้ ข้าพเจ้าจึงหวังว่าบทความในหนังสือนี้ ที่ได้มีหลักฐานงานวิจัยที่ถูกต้องมาสนับสนุน จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ผู้ดูแลผู้สูงอายุ โดยต่อวงการแพทย์ทั่วไป

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง สุจิตรา ประสานสุข

ประธานองค์กรเพื่อการได้ยินนานาชาติ

ประธานชมรม Vertigo Club Thailand

สารบัญ

หน้า

โสตประสาทวิทยาศาสตร์ ของอาการเวียนศีรษะในผู้สูงอายุ (Neurotology of Vertigo-Dizziness in The Elderly) ศ.เกียรติคุณ พญ.สุจิตรา ประสานสุข M.D., D.L.O.,F.I.C.S	1
คุณลักษณะทางประสาทจิตเวชศาสตร์ที่น่าสนใจของยากลุ่ม Dopamine Agonist (Neuro-psychopharmacological Interests of DA's) รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย Ph.D.(Neuroscience)	10
ความยืดหยุ่นของระบบประสาทและยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (Neuroplasticity and Psychotropic Drugs) รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย Ph.D.(Neuroscience)	18

โสตประสาทวิทยาศาสตร์ ของอาการเวียนศีรษะในผู้สูงอายุ (Neurotology of Vertigo-Dizziness in The Elderly)

Professor Emeritus Dr. Suchitra Prasansuk M.D., D.L.O., F.I.C.S

Otological Center Bangkok Unit

WHO-Regional Collaborating Otological Training Center

Dept of ORL, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok

บทย่อความ

อาการเวียนศีรษะมีทั้งหูอื้อ เป็นอาการที่พบบ่อย และมีสาเหตุที่มากมายในผู้สูงอายุ และวัยหนุ่มสาว ผู้สูงอายุมีการเสื่อมของประสาทสัมผัสโดยรวม มีการเสื่อมของสมองและระบบประสาท มีโรคเรื้อรังทางกาย และมีการได้รับยาหลายอย่างเพื่อรักษาโรคเรื้อรังเหล่านั้น และผู้สูงอายุส่วนใหญ่อาจมีการไหลเวียนกระแสโลหิตบกพร่องด้วย ดังนั้นผู้สูงอายุจึงมักมีปัญหาหูอื้อ เวียนหัวมึนงง และอาจดูว่าแก้ไขไม่ได้ แต่แท้จริงแล้วผู้สูงอายุมีความจำเป็นในการดูแลสุขภาพ ตลอดจนการดูแลรักษาโรคอย่างครบวงจร ในคนหนุ่มสาวการหาสาเหตุมีความสำคัญมากเช่นกัน และการให้ยาระงับอาการเวียนศีรษะเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ ดังนั้นการพิจารณาให้ยารักษาอาการเวียนศีรษะ หูอื้อจะต้องคำนึงถึงสาเหตุ และแก้ไขให้ถูกต้อง รวมไปถึงการรักษาสุขภาพโดยรวมไปพร้อมๆกัน และให้ยาเพื่อเสริมสร้างการทำงานของระบบประสาท ควบคุมการดูแลไหลเวียนกระแสโลหิตโดยเฉพาะส่วนสมองควบคู่ไปกับการรักษาโรคที่อาจเป็นต้นเหตุ การใช้ยา Neurotropic drugs และ กลุ่มยาที่ปรับปรุง circulatory อาจจำเป็นทั้งในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ

Introduction:

Hearing loss, Tinnitus and Vertigo/Dizziness are main complaints in the practice of medicine and are common problems in the elderly. The complaints were found in up to 20 % in patients over 65 years old. The symptoms can be accountable to normal physiological change and/or degenerative change of whole body in particular the nervous system, the sense organs and the brain function. This can be an age-related in the elderly or as a result of environmental insult or as complications of chronic illness such as Hypertension, Diabetes, arthritis, heart diseases which are common in elderly population. (Prasansuk Suchitra et al. 2001; National Research Council). It can also present as first symptoms of disorders or diseases that may be hazardous to life. Many physicians see these complaints in the elderly as too common the condition and just accepted it as part of degenerative change in the elderly so many times the conditions were neglected for too long. Although, these symptoms occur in almost all the elderly but

many times they are first symptom and are indicator of serious illness. Indeed, another way round, the conditions must be looked at more seriously and carefully in the elderly. Thorough investigation would take up much of physician time but it is worthwhile than not doing anything since the elderly is more vulnerable and should not be victims of drugs trial study. Different medications which many times do not help much and are too expensive for patients and the country medical services budget and can do more harm than help. Therefore understanding of diseases entity and selection of drugs to be used accordingly as well as physiological control of hearing and balance are cost effectiveness.

Hearing and Balance System at Work:

Hearing and Vestibular system is situated in the inner ear as end organ and have connection to the certain area in the brain through neural pathway to the nuclei in the brainstem. Both hearing and balance system sense the changing in environment in respect to everyday life either by sound in case of hearing or by changing of head and/or body movement or of environment in case of vestibular system, so call, hearing and vestibular end organ. The interpretation either of sound stimuli or of head and body movement take place in the cortical area of the brain. Experience of particular sound and movement stimuli and able to integrated by the brain are of important to understand the meaning of sound and to control the balance. Therefore, both hearing and balance system need to work in conjunction and in coordination with CNS and the cortex so call vestibulo-cerebellar reflex and vestibulo-cerebral reflex, and in coordination with other sense organs i.e. vision via vestibulo-ocular reflex, proprioceptive and joint senses via vestibulo-spinal reflex. System malfunction either in the inner ear itself, the connecting pathway in the brainstem, or in the cortex of brain will give rise to abnormal response and may impair the hearing and/or balance system give rise to hearing loss, vertigo and/or tinnitus.

Causes of Impaired Hearing and Balance in the Elderly:

Causes are same as found in adult but many more to add in the elderly.

1. Degenerative change of hearing and vestibular end-organs of inner ear: Since the hearing and vestibular systems demand adequate supplied of blood and oxygen and as they are always lack in the elderly therefore deterioration are more rapidly in the elderly. Normal physiologic alteration as well as age-related degeneration.
2. Poor vision: poor vision is common in the elderly and can cause impairment of vestibulo-ocular reflex;
3. Poor locomotive of the body joints and proprioceptive senses, generalize weakness of muscle caused impairment of vestibulo-spinal reflex

4. Overall degenerative changes of the nervous system, cerebellum and the brain caused impairment of vestibulo-cerebellar reflex.
5. Impaired cognitive function, Dementia / Alzheimer can be the causes impaired vestibulo-cerebral reflex.
6. Chronic illness and drugs in used can depress CNS as a whole.
7. Hypoxia and ischaemia is another major causes either acute attack or chronic dizziness or dull headedness. this can also cause positioning and postural vertigo as insufficient blood supply to the brain so as in orthostatic hypotension.
8. Brainstem Vascular Insufficiency or occlusion: Hypoxia and ischaemia may be necrosis (acute) type or apoptosis (slow progressive) type depends on severity of vascular occlusion. It is also depend on action of Glutamate which is neurotransmitter of stimulating type and lead to cells damage. In hypoxic condition, neuronal cells produce more neurotropic factors so that cells can become recovered and survived.
9. Hormonal imbalance in the elderly women is important too since the study found the prevalence of vertigo, dizziness and unsteadiness is double in women (Prasansuk et al. 2001).

All are responsible to deterioration of hearing and balance and caused symptoms of hearing difficulty, noise in the ear and vertigo/dizziness. These disorders are common and should be considered together both in the peripheral sense organs and in the brain itself. Therefore, consideration in management of hearing loss and balance disorders in the elderly are more complicated than adult patients and need careful approach.

Clinical Consideration:

In considering patients with hearing loss, vertigo and tinnitus, physicians in charge have to, therefore, look for any abnormality within the inner ear, the connecting pathway and the CNS as well as the coordinated nervous system like vision, proprioceptive and joint senses and the cortex. Therefore etiologies of hearing loss/ vertigo/ tinnitus can be varied and may be multiple. In many cases physicians need to look for the underlining systemic diseases or physiologically degenerative change.

The nutrition of the nervous tissue is also important for good function and for conveying the nervous impulse along the neural pathway to the brain for interpretation. In order to maintain the function, the inner ear itself requires sufficient oxygen supply through red blood cell and blood circulation. Since the inner ear blood vessels are the end-arterial type, there is no collateral circulation. They are, therefore, more vulnerable to the lack of blood supply and hypoxia which is common in the elderly.

Related illnesses which may cause Hearing Loss and Vertigo in the Elderly. Bangkok Otological Center carried out the study of impaired hearing and balance system in the elderly population (age >60

years) by measuring hearing acuity, study of middle ear function, the brainstem electrical response for brainstem pathway, the balance test using 'Tetrax Inter Balance System Posturography' and blood supply to the brain using 'Doppler Intra-cranial Sonography' together with any chronic illness that the elderly are treated. Evaluation of subjective magnitude of dysequilibrium by using visual analog scale was also carried out. The study was also involved the physiologically adaptive of balance function using Cowthorn & Cooksey Head Neck Balance Exercise. It is found that causes of imbalance in the elderly are multi-disorders of at least two of the systems. It is found that almost 90% of the elderly has hearing problem and 45 % with tinnitus and vertigo/unsteadiness, 25 % experienced fall at least one time. The major systemic problems are HT, DM, Arthritis, Heart Disease in 32.4 %, 13.8 %, 8.3 % and 4.4 % respectively and 5 % were suffering of Dementia.

Medication for Hearing loss, Tinnitus and Vertigo in the elderly:

It is well accepted that 'Prevention is Better than Cure' very true in cases of hearing and balance disorders since hearing and balance organs are very delicate and prone to many oxidative stress in everyday life. Hypoxia and ischaemia of the system are common disorders. Looking after the health before it deteriorated and early management of any illness before it become chronic is the key issue. Once abnormality is detected proper management will be needed for selection of medication according to the suspected etiology and location of pathology. Not only prescribe medication but make sure that the patients consume medication properly both in dosage and duration. Watch for the effectiveness of medication and alter the medication if necessary. Get patients to carry on medication for certain period of time having understand that medication is not only for symptomatic treatment but for remedy of disorders as well as to restore the well condition of the organs.

Hearing and vestibular system are end-organ types of circulation. They are the smallest and most complicated sense organs in human. It demands good nutrition and blood supply in order to maintain its delicate function. Therefore good health and well nourished of the system are essential. 'Prevention is better than cure' apply strongly in hearing and balance system. Early detection and early/proper management may be the only solution. Do not consider the old age as too old to help. Consider them the most important group of people for better and greater care. Give them the best you can either medication as nutrient or as curative.

Benefits of Almitrine - raubasine in Patients with Neurosensory Decline

Vertigo, hearing loss, and tinnitus are complaints commonly encountered in general practice. Approximately 10% of younger adults and up to 20% of elderly patients experience these problems. The etiology can vary, and can be multiple. Factors influencing the symptoms can include physical, psychogenic, and environmental causes which can affect the inner ear and its circulation, which is of the end-artery type. Systemic diseases with restricted blood flow to the brain can also be a cause. Whether the cause is known or not, the main concern, both for physicians and patients, is to cure the symptoms if possible. The diagnosis may require a battery of tests involving modern diagnostic tools, and whether or not the etiology is found, treatment still needs to be provided to the patients. There are various treatment regimes according to the type of patient and the diagnosis that the treating physician considers most likely.

Treatment options in neurosensory decline

The majority of physicians use “vestibular suppressant” drugs firstline which can of course limit the symptoms, but do not necessarily cure the disorder. The longer the use of “vestibular suppressant” drugs, the slower the compensation for vestibular disturbances, which may even not happen at all. There are drugs recommended for treating patients with these symptoms, but many physicians do not totally understand the mode of action of the drugs, and their side effects, and may not even know the recommended dosages. Many use them as symptomatic treatment, and often the treating physician reports a failure of medical treatment and goes on to radical treatment, eg, destroying labyrinthine function by medications or surgery, which may cause even more disability.

Some physicians state that the disorders are due to unequal fluid in the inner ear, some refer to lack of cerebral perfusion. Most recommended drugs on the market, therefore, stress improvement of circulation of the inner ear either by reducing blood viscosity for better perfusion, or by reducing the resistance of blood flow, since the inner ear circulation is an end-arterial type with no collateral circulation.

Tolerance of these treatments may be a problem: many drugs have unpleasant side effects of drowsiness, flushing, or itching, and patients therefore stop using them when the symptoms subside.

Almitrine - raubasine combination has been shown in trials to improve both arterial oxygen partial pressure and O_2 hemoglobin saturation, reflecting an actual increase in oxygen concentration of arterial blood.¹ Since its action also occurs at the carotid artery/internal jugular vein level, it will also increase the

difference in cerebral oxygen and glucose concentrations between arteries and veins, suggesting an actual increase in both oxygen and glucose availability and uptake in cerebral tissues. The pharmacological effects of almitrine-raubasine in experimental conditions correlate with its clinical therapeutic efficacy in the treatment of the cognitive disorders associated with ageing and other cerebral and neurosensory impairments. The drug acts at the cerebral mitochondria level by decreasing the loss of biological free energy for phosphorylation caused by an age-related drop in cerebral enzyme activities and by cerebral pathologies. Since the hearing and balance systems work in coordination with the brain, circulation to the brain is as important as circulation to the inner ear, in particular in the elderly, in both normoxic and hypoxic conditions.

Patient types recommended for treatment with Almitrine - raubasine are patients with disorders related to aging and chronic cerebrovascular insufficiency as often occurs in the elderly.^{3,4} In adults with hearing loss of the inner ear type, one notes particularly onesided-low-frequency loss of sudden onset or high-frequency loss of the progressive type in both ears. A neuro-otologist such as myself is involved in management of hearing deficits, either acute (sudden or chronic cases with or without tinnitus), and also in vertiginous patients, both younger adults and the elderly. One must decide what kind of drugs are to be used in particular cases with different pathological backgrounds. Treatment would seem to be of benefit in adults with suspected impairment of circulation to the inner ear, ie, an inner-ear type of pathology confirmed by special audiometric evaluations such as Bekesy Type II audiometry, and brainstem evoked response audiometry showing recruitment. Patients with the combination of symptoms of hearing loss, tinnitus, and vertigo such as in Meniere's disease or in cases of expert view sudden hearing loss, in particular in ageing patients with pathology affecting both the inner ear and the cerebral circulation, require either Doppler ultra-sonography or MRI brain scan to confirm suspected ischemic endocochlear hypoacusis or cerebral hypoxia.

Clinical experience with Almitrine - raubasine

Case I : A female patient aged 66 presented with symptoms of unsteadiness while walking, with brief attacks of spinning vertigo for the past 7 days. Head movement made the symptoms worse. She did not notice any difficulty in hearing. Audiometry with pure-tone air and bone conduction showed mild sensorineural hearing loss in the left ear with an average threshold of hearing at 51 dB, and 2 KHz at 32 dB with 80% speech discrimination score (SDS). The right ear was normal, with 100% SDS. Doppler ultrasonography showed diminished blood flow in the internal carotid artery (ICA) and basilar artery (BA) on both the right

and left sites. ICA flow right = 15 cm/s, left = 13 cm/s and BA right = 4 cm/s and left = 13 cm/s. Posturography showed a mixture of vestibular end-organ and CNS type of disorders. Almitrine - raubasine was prescribed twice a day for 3 months. The followup study showed improvement in the Doppler study in terms of ICA and BA blood flow. ICA right = 20 cm/s and left = 30 cm/s and BA right = 23 cm/s and left = 8 cm/s. Her hearing acuity improved in the left ear from 80%, speech discrimination score to 100%. Overall symptoms disappeared and she felt very well balanced and in perfect condition. Almitrine - raubasine was prescribed for another month.

Case 2: A female patient aged 73 presented with vertigo and dizziness, on and off for the past 10 years. She was on various medications including a “vestibular suppressant,” neurotropic drugs, and some drugs intended to improve inner ear and cerebral circulation for the past 10 years, prescribed by physicians. Symptoms were still intermittent. Audiometry revealed hearing loss of an average of 33 dB on the right and 32 dB on the left. Posturography showed a mixture of inner-ear types of abnormality, proprioceptive and CNS types. The BERA test showed poor morphology, and Doppler showed diminished circulation in the ICA and BA, both on the left and right. Medication was changed to Almitrine - raubasine, with a twice-daily dosage for 1 month to start with. Her vertiginous symptoms improved to near-normal. Medication was continued for another 2 months and she was asked to attend for follow-up studies. The follow-up study showed improved BERA response, with better morphology and less abnormality on posturography. She was asked to stop her medication but the symptoms returned. Therefore she was advised to continue her medication for another 3-month period. She tolerated the medication very well and stated she felt better and had gained more confidence with Almitrine - raubasine.

Case 3: A male patient aged 57 presented with noise in the left ear for 6 years. The symptom was worse when he exercised with his feet touching the ground. His hearing test showed mild sensorineural hearing loss at high frequencies in both ears. He was found to have high cholesterol of 267 mg/dL, and triglycerides of 403 mg/dL. The BERA test showed poor morphology on the left side, compared with the right, and with lower amplitude. Posturography showed a mixture of inner ear, proprioceptive, joint abnormalities, and CNS abnormality in combination. He was prescribed lopid (600 mg) for his hypercholesterolemia, together with Vitamin B1-6-12 bid. Tinnitus still persisted after control of cholesterol, and he developed unsteadiness during the 3 years of follow-up. Caloric tests showed labyrinthine imbalance. A Doppler showed reduced circulation in the right BA and a caloric test showed diminished caloric response on the left side, and hearing was reduced in the left ear also. He also complained of recent memory loss. He was sent for a CT scan of the brain and was found to have generalized cortical atrophy as seen in Alzheimer cases.

Almitrine - raubasine was prescribed twice a day for 3 months. His tinnitus was reduced and he was not as forgetful as before. He was advised to continue Almitrine - raubasine twice a day. He has now been on Almitrine - raubasine for more than 1 year. He reports having better quality of life, being more steady, with less tinnitus and better memory. His state at 63 years of age is better than when he was 57.

Conclusion

Why prescribe Almitrine - raubasine With the case histories mentioned above, one can judge the advantage of Almitrine - raubasine over other drugs. Almitrine - raubasine is very well tolerated, even in the elderly (only a very few cases of digestive disturbances are reported). There is no drowsiness, and the process of vestibular compensation is not inhibited. As we have observed, both hearing and balance function in the inner ear works in coordination with other neurosensory systems and with the brain. Correction of abnormalities, in particular the oxygen supply, needs to be done for both the inner ear and brain. Elderly patients do have multiple neurosensory deficits, and the majority are due to insufficient oxygen supply, either due to poor circulation, arteriosclerosis, chronic illness, or aging degeneration. Almitrine - raubasine is effective in treating these neurosensory deficits, with a good tolerance in the long term, compared with other drugs.

References

1. MIMS neurology & psychiatry guide (2003-2004)
2. MIMS Annual -Thailand TMS (1997)
3. Prasansuk S., et al. Study of Vertigo and dysequilibrium in the Elderly population. In Faculty of Medicine Report on 'Population Survey of Disorders in the Elderly Population' National Research Council Grant. J. Med Assoc Thai Vol.87 No.10, 2004.
4. Memin Y Effet du Almitrine-raubasine sur la PaO_2 de repos chez des sujets âgés insuffisants cérébraux. Essai croisé à double insu contre placebo. *Presse Med.* 1983;12:849-851.
5. Depresseux JC, Rank G, Van Cauwenberge H. Evaluation métabolique et circulatoire de l'accident cérébral ischémique aigu chez l'homme par tomographe d'émission positronique. *Presse Med.* 1987;23:1145-1150.
6. Bordes LR, Grison C, Mercier J. Activité thérapeutique de Almitrine - raubasine dans les troubles vestibulaires. Etude à double insu. *Les cahiers de l'ORL.* 1983;18:403-410.
7. Soubeyrand L, Bordes LR, Blondin E Evaluation de l'activité de Almitrine-raubasine dans les hypoacusies endocochléaires d'origine ischémique. *Rev Med Interne.* 1988;TIX, special issue:45-50.
8. แสงดี ชัยชาญ, เกศวิทย์วิทยาของอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน
Thai J. Otolaryngol Head Neck Surg. Vol.4 no.1/May 2003
9. Bourgeois H et al.
Rev Optalmol Fr. 1983;39:23-36.
10. Rapisarda V.
Press Med. 1987;16:1163-1166.
11. Shunwie Li et al;
Assesment of the therapeutic activity of a combination of almitrine and raubasine on functional rehabilitation following ischaemic stroke, Current Medical Research and Opinions, Vol 20 No.3, 2004 Page 409-415.

คุณลักษณะทางประสาทจิตเวชศาสตร์ที่น่าสนใจของยากลุ่ม Dopamine Agonist (Neuro-psychopharmacological Interests of DA's)

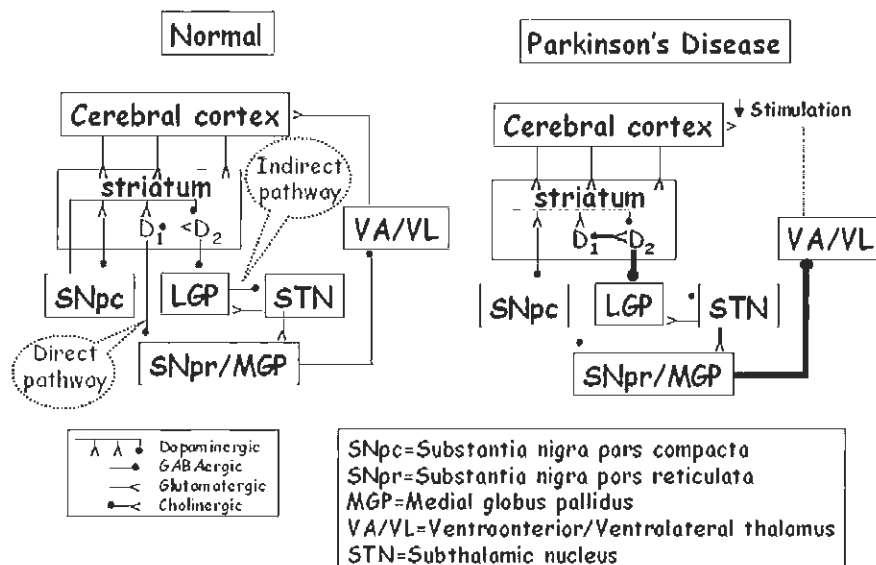
รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย Ph.D.(Neuroscience)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

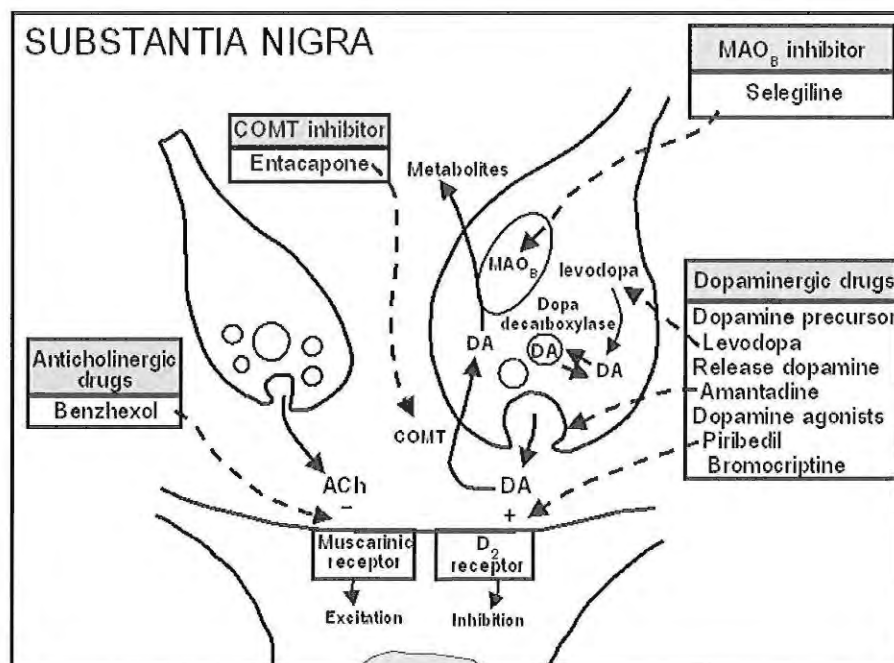
โรค Parkinson's disease (PD) จัดเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีการเสื่อมของเซลล์ประสาทแบบเรื้อรัง โดยมีลักษณะแสดงออกทางคลินิกที่สำคัญสามประการได้แก่ อาการสั่น (tremor) สภาพแข็งเกร็ง (rigidity) และอาการเคลื่อนไหวเชื่องช้า (bradykinesia) อาการทั้งสามนี้ไม่จำเป็นต้องพบในผู้ป่วย PD ทุก ๆ ราย ในระยะเริ่มแรกอาจมีเพียงอาการชนิดใดชนิดหนึ่งเกิดขึ้น ก่อนที่จะเริ่มสังเกตพบอาการชนิดอื่น จากการศึกษาค้นคว้าในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมาทำให้มีข้อมูลชี้ชัดว่า ผู้ป่วย PD จะมีการสูญเสียเซลล์ประสาท dopaminergic ในสมองส่วน pars compacta ของ substantia nigra ซึ่งเซลล์ประสาทเหล่านี้จะหลั่งสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) dopamine สำหรับติดต่อกับเซลล์ประสาท striatum โดยยังทำงานสัมพันธ์กับเซลล์ประสาทอีกหลายชนิด เช่น glutamatergic จาก cortex และ cholinergic ซึ่งเป็น interneuron ภายใน striatum (รูปที่ 1)

The Extrapyrarnidal System



รูปที่ 1 ภาพแสดงโดอะแกรมของบาซาลแกงเกลีย ในคนปกติ (A) และโรคปาร์กินสัน (B) (ดัดแปลงจาก Standaert and Young, 1996 หน้า 508-9)

ในปัจจุบันการรักษาอาการโรค PD ด้วยยานั้น มีผู้ให้ความสนใจทั้งการรักษากลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และกลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) จากการศึกษาในแนวทางดังกล่าวทำให้มียาใหม่ ๆ หลายตัวที่นำมาใช้ในทางคลินิกหรือกำลังอยู่ในการศึกษาทั้งระดับพรีคลินิก (preclinic) และระดับคลินิกระยะต่าง ๆ นอกจากนี้ยังทำให้มีความรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่มีใช้อยู่แล้วมากยิ่งขึ้นด้วย การรักษากลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว อาจทำได้หลายแนวทาง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ภาพสรุปกลุ่มยาและกลไกที่เกี่ยวข้อง ของยาที่ใช้ในการรักษา PD

ตัวยา levodopa ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสร้าง dopamine ยังคงจัดเป็น “gold standard” สำหรับการรักษา PD อย่างไรก็ตามมียาอีกหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มการทำงานของระบบ dopamine อันได้แก่ dopamine agonists ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น dopamine receptor ได้โดยตรง, ยายับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำให้ dopamine หมดฤทธิ์ เช่น monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors และ catechol-o-methyl transferase (COMT) inhibitors และยาที่ยับยั้งการดึง dopamine กลับเข้าสู่ปลายประสาท สำหรับยาในกลุ่ม anticholinergics ยังคงมีประโยชน์ใช้ที่จำกัด

ในปัจจุบันยาในกลุ่ม dopamine agonists ได้รับความสนใจอย่างมาก ทำให้มีตัวยาที่มีใช้อยู่มากมายหลายชนิด ทั้งนี้ dopamine agonists จะมีข้อเด่นกว่า levodopa หลายอย่างดังแสดงในรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามการพิจารณาเลือกใช้ dopamine agonists ในการรักษาผู้ป่วย PD แต่ละรายนั้น ควรต้องพิจารณาถึง therapeutic และ side effect profiles ของยาแต่ละตัวซึ่งมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ข้อมูลเกี่ยวกับ receptor binding รวมทั้งลักษณะทางโครงสร้างของตัวยาวว่าเป็น ergoline หรือ non-ergoline based จะมีความสำคัญอย่างมาก

Dopamine agonists

Distinct advantages over levodopa

1. Do not require carrier-mediated transport for absorption or entry into the brain (not) influenced by food or amino acids.
2. Act directly on DA receptors, not involved with degenerating neurons.
3. Long $t_{1/2}$: avoid the "off" phenomenon.
4. Do not undergo oxidation: avoid the generation of free radicals.
5. Some are potent & lipid-soluble: administered parenterally.

รูปที่ 3 สรุปข้อเสนอนะที่คาดว่า dopamine agonists น่าจะให้ผลการรักษาดีกว่า levodopa

Dopamine agonists ที่มีโครงสร้างเป็น ergoline based นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงเช่น pleural effusion, erythromelalgia รวมทั้ง pulmonary และ retroperitoneal fibrosis ตัวอย่างของ dopamine agonists ที่เป็น ergoline based ได้แก่ bromocriptine, cabergoline, lisuride และ pergolide สำหรับการเกิดภาวะง่วงหรือหลับแบบกะทันหัน (sudden irresistible attacks of sleep) ซึ่งเป็นสาเหตุของรายงานการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วย PD หลายรายนั้นสามารถพบได้จากการใช้ dopamine agonists โดยทั่วไปถึงแม้ว่าอาจพบได้บ่อยในกลุ่ม non-ergoline based คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์บางประการของ dopamine agonists แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dopamine agonists (ดัดแปลงจาก Deleu *et al.*, 2002)

	Ergot derivative	$T_{1/2}$ (h)	Protein binding	Times daily	CYP interaction
Apomorphine	No	0.5-1	96	3-10	No
Bromocriptine	Yes	3-7	90-96	3	No
Cabergoline	Yes	63-110	40	1	No
Lisuride	Yes	1.3-2.5	70	3	No
Pergolide	Yes	27	95-96	3	Yes
Piribedil	No	21*	?	2-9	No
Pramipexole	No	8-12	15	3	No
Ropinirole	No	6	20-40	3	Yes

Dopamine agonists ที่มีให้อยู่ในท้องตลาดอาจมีผลต่อ receptor ชนิดต่าง ๆ ในแบบที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ระบบสารส่งผ่านประสาท ที่มีความสำคัญในการรักษา PD ได้แก่ dopamine, serotonin (5-HT) และ noradrenaline (โดยเฉพาะ α -adrenergic receptors) ตารางที่ 2, 3 และ 4 แสดงข้อมูลสรุปประกอบในการพิจารณาคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ dopamine receptors, 5-HT receptors และ α -adrenergic receptors

ตารางที่ 2 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ dopamine (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi *et al.*, 2002; Millan *et al.*, 2002; Deleu *et al.*, 2002; Gerlach *et al.*, 2003)

	D ₁	D ₂	D ₄
Apomorphine	agonist	agonist-mild	agonist
Bromocriptine	antagonist	agonist-low	agonist
Cabergoline	agonist-low	agonist-moderate	agonist
Lisuride	partial agonist	agonist-maximum	agonist
Pergolide	agonist	agonist-maximum	agonist
Piribedil	agonist-low	agonist-moderate	antagonist
Pramipexole	inactive	agonist-moderate	agonist
Ropinirole	inactive	agonist-maximum	agonist
	D ₁ agonist: Psychiatric problems	D ₂ agonist: Improve motor function & neuroprotective	D ₄ antagonist: -limit psychiatric problems -improve cognition

ตารางที่ 3 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ 5-HT receptors (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi *et al.*, 2002; Millan *et al.*, 2002; Deleu *et al.*, 2002; Gerlach *et al.*, 2003)

	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}
Apomorphine	partial agonist	antagonist	antagonist
Bromocriptine	agonist	agonist	agonist
Cabergoline	agonist	agonist	agonist
Lisuride	agonist	partial agonist	agonist
Pergolide	agonist	agonist	agonist
Piribedil	agonist	inactive	inactive
Pramipexole	partial agonist	inactive	inactive
Ropinirole	partial agonist	inactive	inactive
	5-HT _{1A} Agonist: improve dyskinesia, mood & cognition	5-HT _{2A} antagonist: improve EPS	5-HT _{2C} antagonist: improve mood, increase body weight & proepileptic

ตารางที่ 4 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ α -adrenergic receptors (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi et al., 2002; Millan et al., 2002; Deleu et al., 2002; Gerlach et al., 2003)

	α_1	α_2
Apomorphine	inactive	agonist-low
Bromocriptine	agonist-low	agonist-low
Cabergoline	agonist-low	agonist-low
Lisuride	partial agonist	partial agonist
Pergolide	partial agonist	agonist-moderate
Piribedil	weak antagonist	antagonist
Pramipexole	inactive	agonist-low
Ropinirole	inactive	inactive
	Antagonist: sedation & motor suppression	Antagonist: improve motor, mood & cognition

ข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติของ dopamine agonists ในการเป็น agonist หรือ antagonist ที่ receptors ชนิดต่าง ๆ จะมีประโยชน์ในการพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้ ตัวอย่างเช่น การพิจารณาเลือกยาที่มีปัญหาทางจิตเวชน้อย และยาที่มีผลเพิ่ม cognition และ mood เป็นต้น ตัวอย่างของผลกระทบที่ผ่านทาง receptors ชนิดต่าง ๆ เช่น

Agonist ที่ D_1	เกิด psychiatric problems
Agonist ที่ D_2	Improve motor function และมีผลปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotection)
Antagonist ที่ D_4	ลด psychiatric problems และ improve cognition
Agonist ที่ 5 HT _{1A}	Improve dyskinesia, mood และ cognition
Antagonist ที่ 5 HT _{2A}	Improve motor function
Antagonist ที่ 5 HT _{2C}	Improve mood แต่ส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่ม และเป็น proepileptic
Antagonist ที่ α_{2B}	Improve motor, mood และ cognition
Antagonist ที่ α_{1A}	เกิด sedation และ motor suppression

นอกเหนือจากผลการรักษาของ dopamine agonists ที่มีต่อกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่พบในผู้ป่วย PD แล้ว ในปัจจุบันยังพบว่ายาในกลุ่มนี้บางตัวยังมีผลในการลดกลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวและมีฤทธิ์เป็น neuroprotectants อีกด้วย ซึ่งมีความสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลหรือผู้ใกล้ชิดมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น กลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่อาจพบในผู้ป่วย PD มีหลายอย่างด้วยกัน เช่น ภาวะ cognitive impairment และ dementia, ภาวะซึมเศร้า, ภาวะวิตกกังวล และ ภาวะโรคจิต เป็นต้น

ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม anticholinesterase จะเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีสำหรับภาวะ cognitive impairment และ dementia แต่ก็มักก่อให้เกิดปัญหาต่อการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงยารักษา PD ที่ผู้ป่วยได้รับด้วย เนื่องจากยารักษา PD บางตัวอาจทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในด้าน cognition มากขึ้น เช่น กลุ่ม anticholinergic (trihexyphenidyl, benzotropine, biperiden) ในขณะที่ยารักษา PD บางตัวอาจช่วยเสริม cognition ได้ เช่น levodopa และ piribedil เป็นต้น

ในผู้ป่วย PD จะพบภาวะซึมเศร้าได้บ่อย ซึ่งการรักษาอาจใช้ยาแก้ภาวะซึมเศร้า (antidepressants) ได้ แต่ต้องระวังว่ายาแก้ภาวะซึมเศร้าบางชนิดอาจมีผลเสียต่อการควบคุมอาการ PD เช่น กลุ่ม SSRIs เป็นต้น ฤทธิ์แก้ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย PD ยังอาจพบได้จากการใช้ยา levodopa และ dopamine agonist บางตัวเช่น piribedil และ quinpirole

กรณีที่ผู้ป่วย PD เกิดภาวะวิตกกังวลที่รุนแรงจำเป็นต้องพิจารณาถอนยารักษา PD ที่ก่อให้เกิดความวิตกกังวล เช่น ยากลุ่ม anticholinergics, selegiline, amantadine และ levodopa สำหรับการรักษาภาวะวิตกกังวลด้วยยากลุ่ม benzodiazepines ก็ควรระวังปัญหาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวและ cognition ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาใช้ยาแก้ซึมเศร่ากลุ่มที่มีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ๆ ถ้าอาการรุนแรงจนถึงขั้นเกิดภาวะโรคจิตร่วมด้วย การรักษาอาจทำได้ค่อนข้างลำบาก จำเป็นต้องพิจารณายารักษา PD ที่ผู้ป่วยได้รับว่ามีผลเสริมโรคจิตหรือไม่ และใช้ยาในกลุ่ม atypical neuroleptic ร่วม ฤทธิ์เสริมอื่น ๆ ของ dopamine agonists อาจสรุปได้ดังตารางที่ 5 ทั้งนี้คุณสมบัติดังกล่าว

ตารางที่ 5 คุณสมบัติอื่น ๆ ของ dopamine agonists (จาก Gobert et al., 2003; Mandel et al., 2003)

	Neuroprotection	Cognition	Depression
Apomorphine	yes		
Bromocriptine	yes		
Cabergoline	?		
Lisuride	yes		
Pergolide	yes		
Piribedil	yes	improve	improve
Pramipexole	yes		
Ropinirole	yes		

จะเห็นได้ว่าถึงแม้สาเหตุของการเกิด PD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่ความรู้ในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับยาก็มีส่วนทำให้เกิดความก้าวหน้าเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย PD เป็นอย่างมาก ทั้งในแง่ที่มีการพัฒนา ยาใหม่เพิ่มขึ้น และรู้จักคุณสมบัติใหม่ ๆ ของยาตัวเก่ามากขึ้นอีกด้วยโดยเฉพาะยาในกลุ่ม dopamine agonists

References

1. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 261-309
2. Korczyn AD, Nussbaum M. Emerging therapies in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 2002; 775-86
3. Gerlach M, Double K, Reichmann H, Riederer H, Riederer P. Arguments for the use of dopamine agonists in clinical and preclinical Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2003; 65: 167-83
4. Gobert A, Di Cara B, Cistarelli L, et al. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of α_{2A} -adrenoceptors: a dialysis comparison to talipexole and quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharm Exp Ther* 2003; 305:338-46
5. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003; 168: 293-301
6. Mandel S, Grunblatt E, Riederer P, et al. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress. *CNS Drugs* 2003; 17: 729-62
7. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 791-804
8. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D_2 -like receptor and α_1/α_2 -adrenoceptor. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 805-14
9. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂, receptor subtypes. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 815-22
10. Schuck S, Bentue-Ferrer D, Kleinermans D, et al. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 57-65

11. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 9th ed. New York ; McGraw-Hill 1996 : 399-430.
12. Tan E, Jankovic J. Choosing dopamine agonists in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 247-53
13. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N et al. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. Postgrad Med J 2003; 79: 561-65

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) การเปลี่ยนแปลงของความยืดหยุ่นของระบบประสาทนี้มีความสำคัญและอาจเป็นส่วนร่วมในการก่อให้เกิดความผิดปกติทางจิตประสาทได้ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดความยืดหยุ่นของระบบประสาททั้งโดยการยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท (synaptic plasticity) และการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางจิต และการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทบางชนิด การศึกษาถึงกลไกของการเกิดความยืดหยุ่นของระบบประสาทอาจช่วยทำให้ค้นพบยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา และให้ผลตอบสนองทางการรักษาที่รวดเร็วอีกด้วย

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

บทนำ

ความก้าวหน้าทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์ทำให้มนุษย์เรามีความเข้าใจเกี่ยวกับความผิดปกติทางจิตเวช (psychiatric disorders) มากยิ่งขึ้น จากเดิมที่เคยเชื่อว่าความผิดปกติทางจิตเวชเป็นอาการแสดงของความผิดปกติด้านการทำหน้าที่ (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

ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา มีข้อมูลมากมายที่แสดงให้เห็นว่าสมองของสิ่งมีชีวิตที่เจริญเติบโตเต็มวัยแล้วยังคงมีความสามารถในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่และปรับเปลี่ยนโครงสร้างของรอยประสานประสาท (synapse) ได้ตลอดช่วงอายุ คุณสมบัติดังกล่าวนี้รวมเรียกได้ว่าเป็น **ความยืดหยุ่นของระบบประสาท** หรือ “neuroplasticity” ซึ่งคุณสมบัตินี้ น่าจะเป็นที่สิ่งสำคัญในการที่ทำให้สมองสามารถปรับตัวต่อสิ่งต่าง 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) นั่นคือวงจรประสาทใดที่มีการใช้งานวงจรมันก็จะมีความเข้มแข็งและมีประสิทธิภาพในการทำงานมากยิ่งขึ้น แต่ถ้าวงจรใดไม่ค่อยได้รับการใช้งานการส่งสัญญาณสื่อสารของเซลล์ประสาทก็อาจถูกกดหรือลดการทำงานลงได้ หลักการนี้เน้นว่ามีความสำคัญต่อ neuroplasticity ที่พบทั้งในช่วงที่สมองกำลังพัฒนาและช่วงโตเต็มวัย และเกิดได้ทั้งในวงจรประสาทที่เป็นระบบกระตุ้นและระบบยับยั้ง

Neurogenesis (การเกิดเซลล์ประสาทใหม่)

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

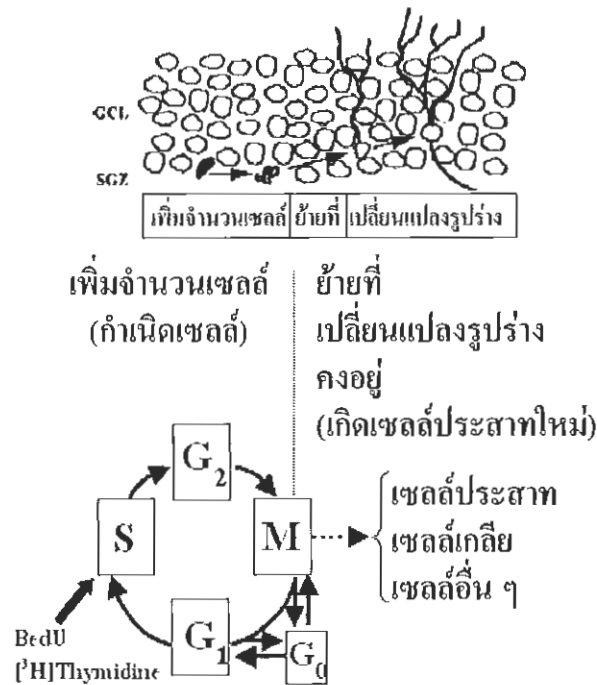
การเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในสมองที่โตเต็มวัยเชื่อว่าจะเป็นการแบ่งตัวและพัฒนามาจาก stem cells โดยอาศัยสารต่าง ๆ มากมาย อย่างไรก็ตามมิใช่ว่าเซลล์ที่เกิดใหม่ทุกเซลล์จะสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทได้ โดยทั่วไปแล้วจะมีเพียงประมาณร้อยละ 50 ของเซลล์เหล่านี้ที่จะสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลีย (glia) นอกจากนี้ยังต้องใช้เวลาในการที่เซลล์เกิดใหม่จะสามารถเข้าไปมีส่วนร่วมในการรับและส่งข้อมูลในระบบประสาทได้⁽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 markers ไม่ว่าจะเป็น BrdU (bromodeoxyuridine) หรือ [³H]thymidine แล้วตรวจสอบในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ หลังการฉีดสารอาจมิได้แสดงถึงการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ที่แท้จริง^(2,4) แต่เป็นเพียงการแสดงว่ามีการเพิ่มจำนวนเซลล์หรือเกิดเซลล์ใหม่ (cytogenesis) ซึ่งเซลล์เหล่านี้อาจจะพัฒนาเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลียได้หรือไม่ควรต้องพิจารณาถึงระยะเวลาที่ตรวจสอบ และลักษณะของเซลล์ที่ช่วยบ่งบอกว่าเป็น neurogenesis (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพแสดงวงจรเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม การฉีด mitotic marker จะสามารถรวมเข้าใน DNA ของเซลล์ได้ในช่วงที่มีการสร้าง DNA (ได้แก่ระยะ S) หลังการฉีด mitotic marker ประมาณ 2 ชั่วโมง จะสามารถพบเซลล์ใหม่ที่มีการติด marker เข้าไปได้ซึ่งช่วงนี้จะเป็นข้อมูลแสดงว่ามีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation) หรือกำเนิดเซลล์ (cytogenesis), 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)

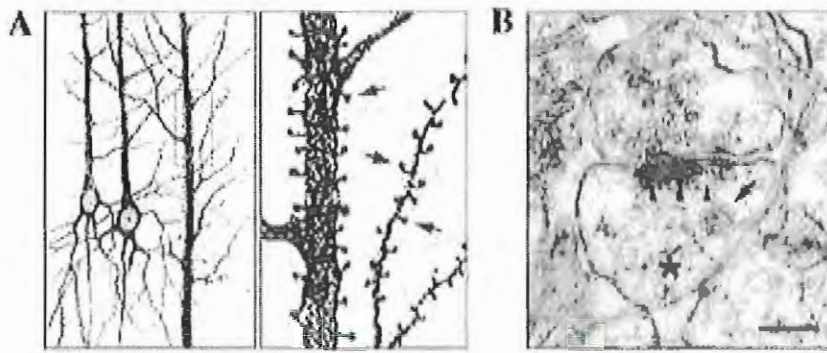
ดังได้กล่าวแล้วว่า neurogenesis เป็นการปรับตัวของสมองต่อการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมที่กระทบต่อสมอง ทำให้พบว่ามีปัจจัยมากมายหลายประการที่สามารถมีผลเปลี่ยนแปลงทั้งการเกิดเซลล์ใหม่และเกิดเซลล์ประสาทใหม่ โดยอาจทำให้ลดลงหรือเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ cytogenesis และ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

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

	เกิดเซลล์ใหม่ (cytogenesis)	เกิดเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis)
ภาวะเครียด และคอร์ติโคสเตียรอยด์	↓	↓
สารเสริมการเจริญเติบโต (growth factor)	↑	↑
ยาแก้ภาวะซึมเศร้า (antidepressants)	↑	↑
สิ่งแวดล้อมที่ดี (environmental enrichment)	↑	↑
การออกกำลังกาย	↑	↑
สารจำพวกฝิ่น (opiates)	↓	↓
การเปลี่ยนตามวัย (aging)	↓	↓
การเรียนรู้ที่ผ่านฮิปโปแคมปัส	↑	↑
เซโรโทนิน (serotonin)	↑	↑
เอสโตรเจน (estrogen)	↑	↑
ยารักษาภาวะโรคจิตเมื่อใช้แบบเรื้อรัง (antipsychotic drugs)	↑	—

Synaptic plasticity (การยืดหยุ่นของรอยประสานประสาท)

รอยประสานประสาทหรือ synapse นับได้ว่าเป็นบริเวณหลักที่เซลล์ประสาทติดต่อสื่อสารกัน ภายในสมอง ซึ่งบริเวณรอยประสานประสาทนี้จะมีการปรับโครงสร้างทั้งในลักษณะสร้างเพิ่มขึ้น ลดลง โดยการตัดแต่ง (pruning) และปรับเปลี่ยนตลอดชั่วอายุ ผลที่เกิดจากคุณลักษณะยืดหยุ่นนี้จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของขนาด รูปร่าง จำนวน และแบบแผนของการเชื่อมโยงรอยประสานประสาท จากการศึกษารอยประสานประสาทภายในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโดยเฉพาะในบริเวณรอยประสานประสาทชนิดกระตุ้นจะพบว่าบริเวณนี้มีลักษณะเป็นปุ่มแหลม (spine) เล็ก ๆ ยื่นออกจากใยประสาทนำเข้า (dendrite) ของเซลล์ประสาท (รูปที่ 2) จากลักษณะดังกล่าวทำให้สามารถนำปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้ามาใช้เป็นตัวแทนแสดงปริมาณของวงจรประสาท (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

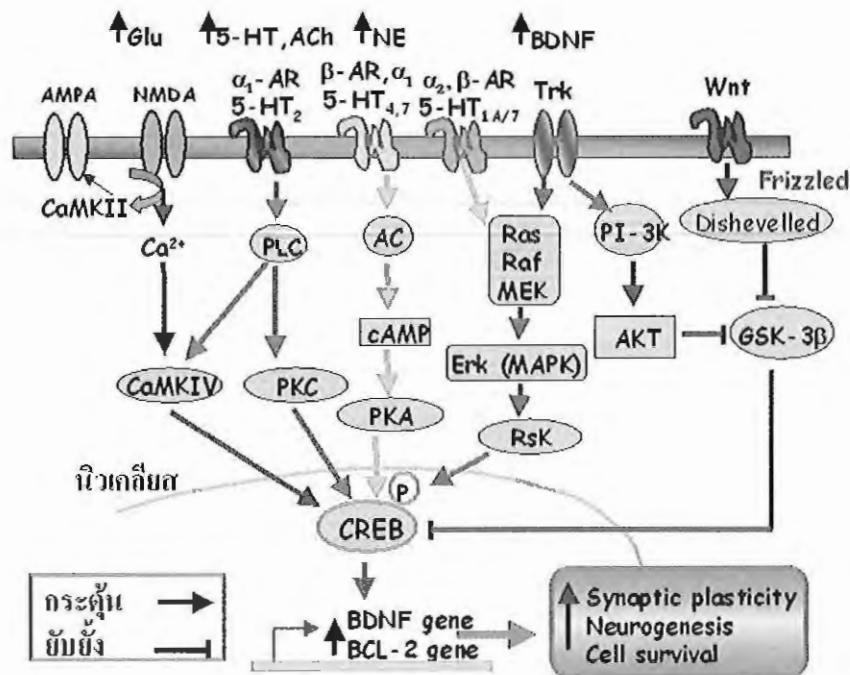
ผลต่อเนื่องจากสัญญาณ (signal cascade) ที่ทำให้เกิด neuroplasticity

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



รูปที่ 3 การทำงานของรอยประสานประสาทที่ขึ้นกับการใช้งานซึ่งส่งผลต่อการเชื่อมโยงและวงจรของเซลล์ประสาท ทั้งนี้เกิดโดยผ่านทางสัญญาณต่อเนื่อง (signal cascades) และการถอดรหัสยีน (gene transcription) (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 9)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะผ่านสัญญาณต่อเนื่องได้หลายเส้นทางดังแสดงในรูปที่ 4⁽⁹⁻¹²⁾ จากการกระตุ้นผ่านตัวรับของสารส่งผ่านประสาทหลายชนิดรวมทั้งสารเร่งการเจริญเติบโต จะส่งผลผ่านสัญญาณต่อเนื่องหลายเส้นทางจนกระทั่งเกิดการกระตุ้นการถอดรหัสยีนภายในนิวเคลียส



รูปที่ 4 ผลต่อเนื่องจากสัญญาณที่ทำให้เกิด neuroplasticity ทั้งนี้เส้นทางถ่ายทอดสัญญาณหลายเส้นทางสามารถร่วมในการทำให้เกิด neuroplasticity ในภาพจะแสดงถึงตัวรับอย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ (1) ตัวรับชนิด ionotropic ซึ่งจะเปิดช่องทางของไอออน 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)

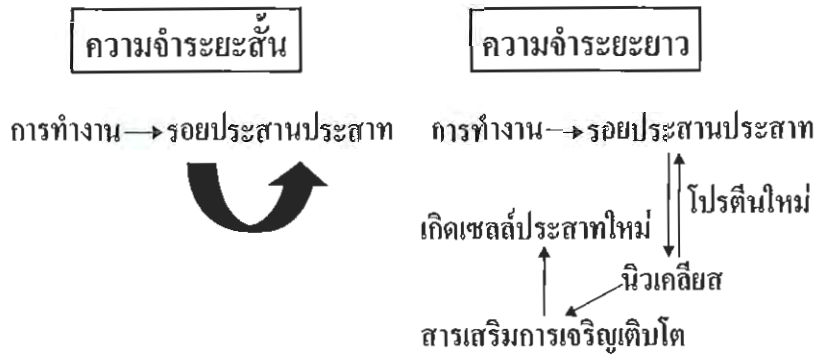
ตัวรับของสารส่งผ่านประสาท glutamate ชนิด NMDA (N-methyl-D-aspartate) นับว่ามีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของรอยประสานประสาทแบบยาวนานหรือที่เรียกว่า LTP (long-term potentiation) การกระตุ้นรับ NMDA จะทำให้ออนแคลเซียมผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์และไปกระตุ้น CaMKII (calcium/calmodulin-dependent 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 response kinase) ทั้งนี้เส้นทางของ MAPK อาจถูกกระตุ้นผ่าน PKC (protein kinase C) และ PKA (protein kinase A) ก็ได้ จากนั้นจะทำให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ 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 และการกระตุ้นการถอดรหัสจึงเป็นกลไกที่สามารถใช้ในการอธิบายถึงผลของยาหลาย ๆ ชนิดที่มีต่อความเข้าใจ (cognition) ตัวอย่างเช่น สารที่ด้านตัวรับ cholinergic หรือ glutamate จะทำให้รบกวนความจำ ในขณะที่สารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (CNS stimulants) หรือยาแก้ภาวะซึมเศร้าซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน serotonin, dopamine หรือ norepinephrine จะเสริมความเข้าใจ สารกระตุ้นการเจริญเติบโตเช่น BDNF ก็จะถูกออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ tyrosine kinase (trk) ทำให้เร่งการเกิด neuroplasticity ผ่านทางหลาย ๆ กลไกรวมทั้งการกระตุ้นผ่าน MAPK การเกิด neuroplasticity ยังมีความเชื่อมโยงกับเส้นทางของ GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) ได้ด้วย ทั้งนี้ GSK-3 β จะมีฤทธิ์ยับยั้ง CREB จากการที่สารซึ่งมีฤทธิ์เป็น mood stabilizers หลาย ๆ ตัว เช่น lithium และ valproate สามารถยับยั้ง GSK-3 β ได้จึงน่าจะมีผลเสริม neuroplasticity เช่นกัน

Neuroplasticity กับการเกิดการเรียนรู้และความจำ^(15,16)

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

ความยืดหยุ่นกับความจำ



รูปที่ 5 แบบจำลองแสดงการเกิดความจำระยะสั้นและความจำระยะยาวโดยอาศัยคุณสมบัติยืดหยุ่นของระบบประสาท ความจำระยะสั้นจะเกิดได้โดยไม่ต้องมีการสร้างโปรตีนแต่เป็นการเสริมความเข้มแข็งภายในรอยประสานประสาท ในกรณีที่ความจำระยะยาวจะมีผลที่ระดับนิวเคลียสทำให้มีการถอดรหัสจีนเพื่อสร้างโปรตีนใหม่ และสารเสริมการเจริญเติบโต ส่งผลให้เพิ่มความแข็งแรงและจำนวนของรอยประสานประสาทที่ทำงานได้ รวมทั้งกระตุ้นการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ด้วย (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 15)

ในปัจจุบันมีผู้ให้ความสนใจศึกษากลไกที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำกันอย่างกว้างขวาง ทั้งนี้สมองส่วนที่นิยมนำมาใช้เป็นแบบอย่างในการศึกษาได้แก่ ฮิปโปแคมปัส เนื่องจากเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสมีการจัดเรียงในรูปแบบที่ง่ายมีคุณสมบัติยืดหยุ่นสูง นอกจากนี้ด้วยขนาดและตำแหน่งยังทำให้ฮิปโปแคมปัสมีบทบาทที่สำคัญในการทำงานของสมองอีกด้วย ฮิปโปแคมปัสจัดเป็น “gateway” หรือประตูเข้าออกของความจำโดยมีส่วนทั้งในการรวบรวมข้อมูลเก็บความจำในระยะสั้น ๆ และเรียกความจำมาใช้

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง Eric Kandel (นักวิทยาศาสตร์ผู้ได้รับรางวัลโนเบลในปี ค.ศ.2000) และคณะ ๑ ได้แสดงให้เห็นว่า การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าในแบบซ้ำ ๆ จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรอยประสานประสาท ซึ่งเชื่อว่าเป็นปรากฏการณ์ที่พบได้ทางสรีรวิทยา ทั้งนี้โดยสัมพันธ์กับการเกิด LTP และเชื่อว่าจะมีความสำคัญต่อการเกิดกระบวนการเรียนรู้และความจำ การเกิดความจำระยะยาวที่ต้องมีการสร้างโปรตีนใหม่นั้นก็จะผ่านสัญญาณต่อเนื่องภายในเซลล์ดังได้กล่าวไปแล้ว (ดูรูปที่ 3)

จากความรู้ที่มีเกี่ยวกับผลต่อเนื่องจากสัญญาณที่ทำให้เกิดการเรียนรู้และความจำ ทำให้ปัจจุบันนี้สามารถเชื่อมโยงความผิดปกติด้านความเข้าใจและความรู้ที่พบในมนุษย์กับความผิดปกติในเส้นทางของผลต่อเนื่องเหล่านี้ได้ดังเช่นที่รวบรวมไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2

ความผิดปกติด้านความเข้าใจและความรู้ที่มีความพร่องใน
ผลต่อเนื่องจากสัญญาณหรือ ปัจจัยในการถอดรหัสจีน (จาก
เอกสารอ้างอิงลำดับที่ 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 กับความผิดปกติทางจิตเวชและยาออกฤทธิ์ ต่อจิตประสาท

ภาวะเครียด (stress) และความผิดปกติที่สัมพันธ์กับความเครียด

การศึกษามากมายแสดงให้เห็นว่าความเครียดสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในสมอง
ทั้งในระดับโมเลกุลและระดับเซลล์ ทำให้เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลง neuroplasticity จะมีความสำคัญใน
การทำให้เกิดอาการป่วยทางจิตเวชที่สัมพันธ์กับความเครียด

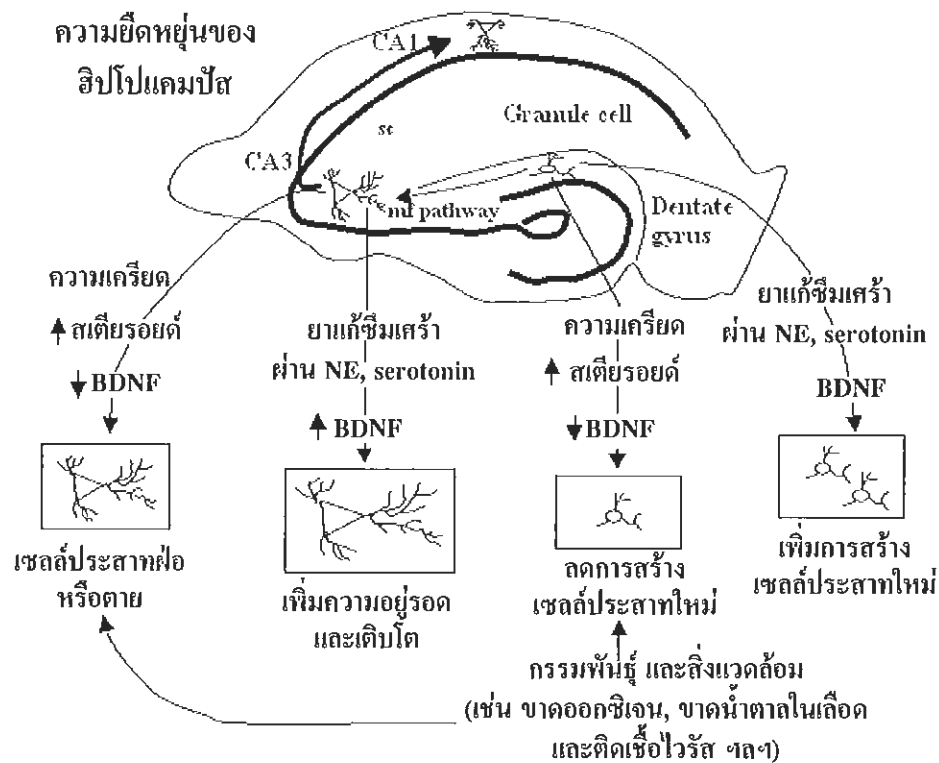
ความเครียดกับการเรียนรู้และความจำ⁽¹⁷⁾

เป็นที่ทราบกันดีว่าความเครียดมีผลกระทบต่อการเรียนรู้และความจำในลักษณะที่เป็นตัว U
กลับหัวหรือ inverted U shape ทั้งนี้โดยขึ้นกับชนิด ระยะเวลาที่เกิด และความรุนแรงของความเครียด
โดยที่ความเครียดในขนาดน้อยและเหมาะสมจะเพิ่มการเรียนรู้และความจำ แต่ในขนาดที่มากเกินไปจะส่ง
ผลลดการเรียนรู้และความจำ ตัวอย่างเช่นการปลูกฝังด้วยอารมณ์จะเสริมการเรียนรู้และความจำโดย
การเกิด synaptic plasticity ของเส้นทางที่ขึ้นกับสมองส่วน amygdala และเชื่อว่าจะเป็นสาเหตุหลักที่
ทำให้เกิดความจำระยะยาวที่เกิดขึ้นหลังจากเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่าง ๆ⁽¹⁸⁾ ความเครียดที่
รุนแรงมากขึ้นจะสามารถรบกวนการเรียนรู้และความจำที่ขึ้นกับฮิปโปแคมปัสได้อย่างชัดเจน ทั้งนี้โดย
ผ่านทาง glucocorticoids ซึ่งสามารถก่อกวนเซลล์ประสาทได้โดยตรงผ่านตัวรับของ glucocorticoids เอง
และยังสามารถเสริมการเกิดพิษจาก glutamate ได้⁽¹⁹⁾

จากการศึกษาโดยดูผลของความเครียดต่อ LTP พบว่าความเครียดรวมทั้งการได้รับ glucocorticoids สามารถกด neuroplasticity ได้ และจะสัมพันธ์กับพฤติกรรมที่แสดงออกในการทำงานที่ต้องใช้ความจำ

ความเครียดกับการฟุ้งของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส^(17, 20)

การฝ่อของเซลล์ประสาทในฮิบโปแคมปัสจัดเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของ neuroplasticity ที่เกิดจากความเครียด ในสมองของสัตว์ทดลองที่ได้รับความเครียดโดยการกักขังจะพบว่าเกิดการฝ่อของใยประสาทนำเข้าของเซลล์ประสาทไพรามิดัล (pyramidal neuron) ในฮิบโปแคมปัสส่วน CA₃ โดยจะมีจำนวนและความยาวของ apical dendrites ลดลง (รูปที่ 6) ลักษณะเหล่านี้จะพบในช่วงเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ หลังจากการกักขังสัตว์ทดลอง และจะกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อสัตว์ทดลองหมดความเครียด



รูปที่ 6 แบบจำลองของการเกิดความยืดหยุ่นในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ในการตอบสนองต่อความเครียด 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 collaterals) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 17)

การฝ่อของเซลล์ประสาทจะเป็นผลจากการที่ระดับ glucocorticoids สูงขึ้นในช่วงที่มีภาวะเครียด และผลของความเครียดนี้จะยับยั้งได้โดยการให้สารต้าน glutamate ที่ตัวรับชนิด NMDA จึงเชื่อได้ว่าการฝ่อของเซลล์ประสาทใน CA₃ 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 ชนิดที่กระตุ้นให้เกิดภาวะซึมเศร้าและมีพฤติกรรมสิ้นหวังก็มีผลลดการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในช่วงโตเต็มวัยเช่นกันและการได้รับยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ก็สามารถแก้ไขการยับยั้งการเกิดเซลล์ประสาทใหม่และการเกิดพฤติกรรมสิ้นหวังได้

ถึงแม้ว่าผลของความเครียดที่มีต่อ neuroplasticity อาจเกิดผ่านสารส่งผ่านประสาทหลายชนิดรวมทั้งกระตุ้นสัญญาณต่อเนื่องอีกหลาย ๆ เส้นทาง⁽⁹⁾ แต่ก็สามารถสรุปได้ว่าความเครียดจะส่งผลกระทบต่อ CREB และ BDNF ในฮิปโปแคมปัสและส่วนอื่น ๆ ของสมอง โดยจะมีการลดลงของ CREB (ในรูปที่สามารถทำงานได้) ในสมองบริเวณลิมบิก และการสร้าง BDNF ในฮิปโปแคมปัสก็ลดลงอย่างมาก ดังนั้นจึงน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ neuroplasticity ถูกยับยั้ง

การฝ่อของโครงสร้างสมองส่วนลิมบิกในผู้ป่วยซึมเศร้า

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยพื้นฐานสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าอาการป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะเครียดเช่น ภาวะซึมเศร้าจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสมองและ neuroplasticity ซึ่งจากการตรวจสอบภาพถ่ายของสมองผู้ป่วยซึมเศร้ามทั้งการศึกษาจากสมองหลังผู้ป่วยเสียชีวิตก็ให้ผลสนับสนุนเช่นกัน

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

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

ยาแก้ซึมเศร้าและ neuroplasticity

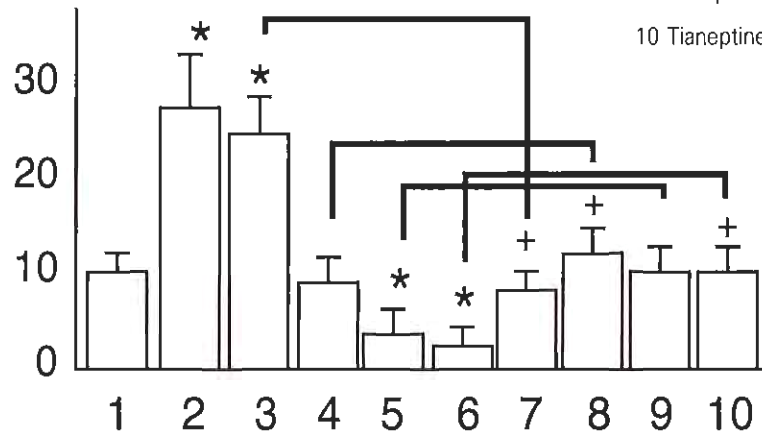
จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการได้รับยาแก้ซึมเศร้าจะสามารถแก้ไขผลเสียต่อเซลล์ประสาทอันเกิดจากความเครียดได้ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล ส่งผลให้มีการเพิ่ม neuroplasticity และเกิดการปรับโครงสร้างของเซลล์ประสาท จากผลดังกล่าวทำให้เป็นการสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า neuroplasticity น่าจะมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพของความผิดปกติด้านอารมณ์ รวมทั้งเป็นจุดมุ่งหมายในการรักษาภาวะซึมเศร้าอีกด้วย

การศึกษาเกี่ยวกับผลของยาแก้ซึมเศร้าที่มีต่อการฝึกลงของเซลล์ประสาทไพรามิคัลในฮิปโปแคมปัสส่วน CA₃ เริ่มมากกว่า 10 ปี⁽²¹⁾ จากการศึกษาในครั้งนั้น ได้มีการรายงานว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า tianeptine สามารถแก้ไขผลของความเครียดในการทำให้เกิดการฝึกลงของเซลล์ไพรามิคัล CA₃ ได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยรายงานว่าไม่พบผลดังกล่าว เมื่อใช้ยาแก้ซึมเศร้า fluoxetine^(11, 21) เป็นที่น่าสนใจว่าทั้ง tianeptine และ fluoxetine เป็นยาที่ใช้แก้ซึมเศร้าได้โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ตรงกันข้าม โดย tianeptine จะเสริมการดึงกลับของ serotonin เข้าสู่ปลายประสาทขณะที่ fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง การที่ยาทั้งสองชนิดนี้มีผลในการป้องกันผลของความเครียดต่อการทำให้เกิดการฝึกลงของใยประสาท นำเข้าของเซลล์ไพรามิคัลใน CA₃ ต่างกัน อาจเป็นสิ่งที่ช่วยบ่งบอกความแตกต่างของผลการรักษาที่พบในทางคลินิกก็ได้

นอกจากการลดการฝึกลงของใยประสาทนำเข้าแล้ว ยาแก้ซึมเศร้าหลายชนิดรวมทั้งการกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้ายังสามารถเพิ่มเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วน dentate gyrus ได้อีกด้วย ผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อ neuroplasticity นี้เชื่อว่าจะผ่านทาง CREB ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง BDNF^(22, 23) ซึ่งจะมีผลเสริมการขยายของใยประสาท สร้างรอยประสานประสาท เกิดเซลล์ประสาทใหม่ และเสริมการทำงานของระบบประสาท จากข้อมูลในปัจจุบันทำให้เชื่อได้ว่าการเพิ่ม neuroplasticity น่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาแก้ซึมเศร้าในการแก้ไขอาการต่าง ๆ ที่พบจากการเกิดภาวะซึมเศร้ารวมทั้งความผิดปกติด้านการเรียนรู้และความจำด้วย

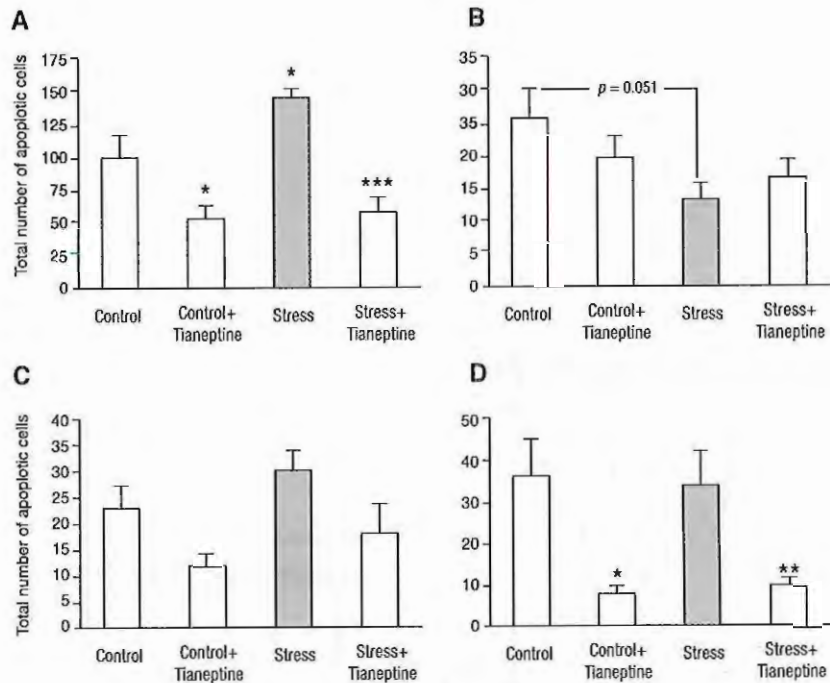
จากการที่ neuronal plasticity เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ ยาแก้ซึมเศร้าจึงน่าจะมีผลดีต่อ cognitive symptoms ที่พบในผู้ป่วยที่มีความเครียดหรือซึมเศร้าด้วยเช่นกัน จากการศึกษาผลของยาแก้ซึมเศร้าที่มีต่อสัตว์ทดลองโดยตรวจวัด Pavlovian-instrumental autoshaping learning task²⁴ และ spatial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

Conditioned Responses (%)

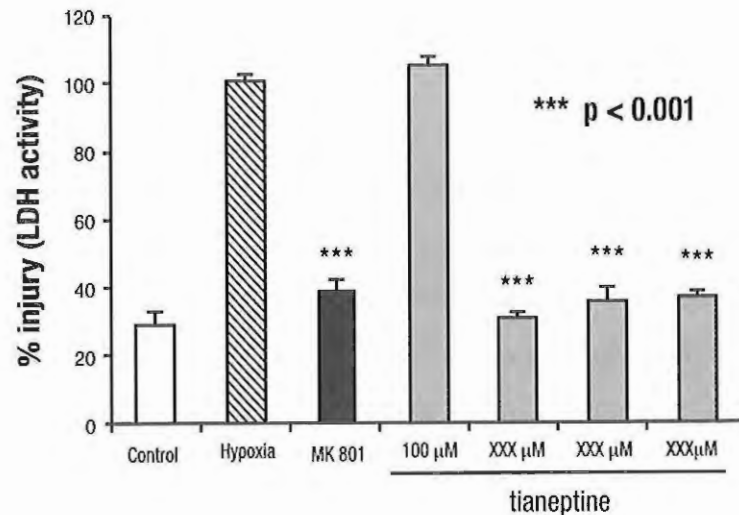


รูปที่ 7. ผลของการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนูขาว) เมื่อให้ยาแก้ซึมเศร้า และสารต่างๆที่มีต่อการเรียนรู้โดยใช้ Pavlovian/instrumental autoshaping learning task; * = แตกต่างจากกลุ่ม saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$; + = แตกต่างจากกลุ่มที่โยงด้วยเส้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$; PCA=p-chloroamphetamine (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 จะเห็นว่าความเครียด มีผลเพิ่มการเกิด apoptosis ในขณะที่ tianeptine สามารถแก้ไขได้ (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 28)



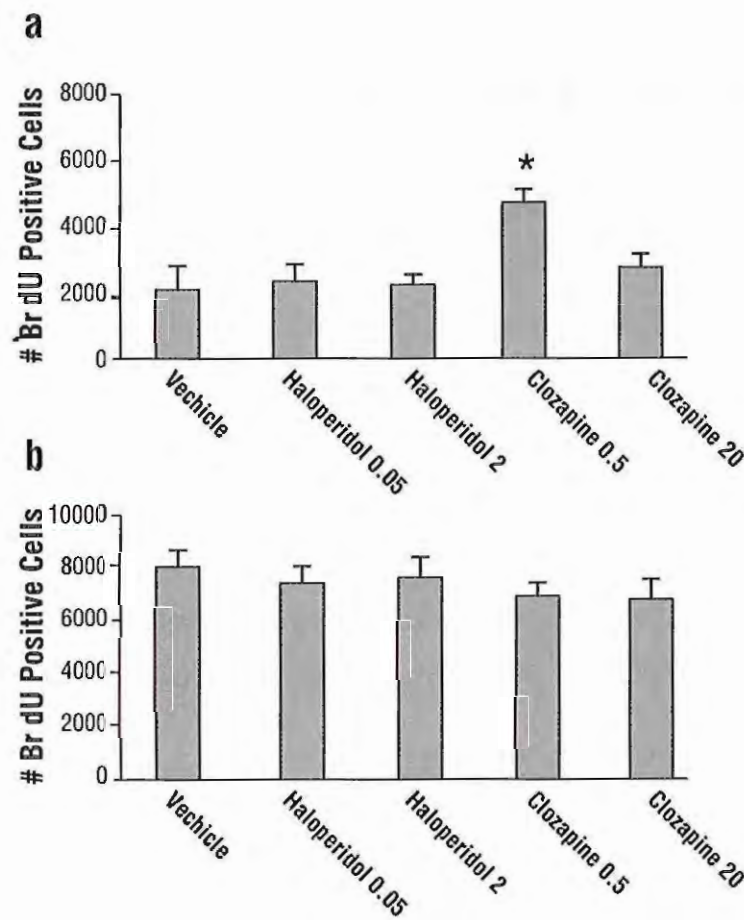
รูปที่ 9 ผลของ tianeptine และ MK 801 (สารต้าน glutamate) ต่อการเกิด injury ต่อของเซลล์ประสาทที่เลี้ยงในภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) เป็นเวลา 3 ชั่วโมง โดยใช้เอนไซม์ lactic dehydrogenase (LDH) เป็นสิ่งแสดง(จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 28)

ยารักษาโรคจิตและ neuroplasticity

โรคจิตเภทหรือ schizophrenia นับเป็นโรคที่พบได้ประมาณร้อยละ 1 ของประชากรของโลก ถึงแม้จะมีผู้พยายามศึกษาถึงกลไกการเกิดโรค และค้นคว้าหายารักษาโรคจิต (antipsychotic drugs) เพื่อให้ได้ผลดีในการรักษามากขึ้น แต่จนถึงปัจจุบัน การรักษาโรคจิตเภทก็ยังคงไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร นอกจากนี้การใช้ยารักษาโรคจิตก็ยังมีปัญหาเกี่ยวกับความถี่ของการที่จะเห็นผลการรักษาในทางคลินิก 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 ดังนั้นการที่ยารักษาโรคจิตทำให้เกิดการปรับโครงสร้างรอยประสานประสาทซึ่งต้องใช้เวลาเพื่อให้เกิดการทำงานที่สมบูรณ์อาจอธิบายความถี่ของการตอบสนองทางคลินิกเมื่อใช้ยาได้

การเกิดเซลล์ประสาทใหม่ไม่น่าจะถูกกระทบมากนักจากการใช้ยารักษาโรคจิต จากการศึกษานีโอปีแคมป์สของหนู 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 (0.01% 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 ซึ่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลของยาต่อ 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. *Dialogues 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. *Dialogues 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, Selmezy 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.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Note

Handwritten notes on lined paper, including a date "2023.09.24" and a page number "4".

2023.09.24

4

STABLON®

Tianeptine

Proven antidepressant efficacy¹⁻⁴

- In young active and elderly patients
- Even in depression associated with anxiety

Improves altered neuroplasticity in depression⁵⁻⁹

- Dendritic branching
- Neurogenesis

First-line antidepressant¹²

Facilitates a return to active daily life^{4,10-12}

- Early symptoms relief
- Remarkable acceptability

1. Cassano GB, Heinze G, Léo H, et al. *Eur. Psychiatry*. 1996;11:254-259. 2. Costa E Silva JA, Ruschel S, Caetano D, et al. *Neuropsychobiol.* 1997;35:24-29. 3. Kasper S, Olié JP. *Eur. Psychiatry*. 2002;17:331-340. 4. Dalery J, Dagens-Lafont V, De Bodinat C. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2001;16:S39-S47. 5. Czeh B, Micksch T, Watanabe T, Frahm J, De Biurrun G, Van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. *PNAS*. 2001;98:12796-12801. 6. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. *Eur J Pharmacology*. 1999;371:113-122. 7. D'Sa C, Duman RS. *Bipolar Disorders*. 2002;4:183-194. 8. Shellie Y, Sanghavi M, Mintun M, et al. *J Neurosci*. 1999;19:5034-5043. 9. Frodl T, Meisenzahl E, Zetzche T, et al. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1112-1118. 10. Ridout F, Hindmarch I. *Psychopharmacol.* 2001;154:356-361. 11. Novotny V, Faltus F. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003;13(4):230. 12. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. *CNS Drugs*. 2001;15:231-259.

Indications: Major depressive episodes (mild, moderate, or severe). **Properties:** In man, tianeptine is characterized by an action on anxious symptomatology associated with depression. **Dosage and administration:** The recommended dosage is 3 tablets daily, 1 in the morning, 1 at midday, and 1 in the evening before the main meals of the day. In chronic alcoholics, whether cirrhotic or not, no alteration of dosage is necessary. In subjects over 70 years of age, and in subjects with renal insufficiency, the dosage should be restricted to 2 tablets per day. **Contraindications:** Children under 15 years of age; combination with MAOIs; pregnancy; lactation. **Precautions:** Given the inherent suicide risk in depressed patients, patients should be carefully monitored, especially at the beginning of treatment; precautions in case of anesthesia; the attention of drivers and machine-operators should be drawn to the risk of drowsiness; as with all psychotropic agents, if the treatment is to be interrupted, the dosage should be gradually reduced. **Drug interactions:** With nonselective MAOIs. **Side effects:** Rare and generally not severe: epigastric pain, abdominal pain, dry mouth, anorexia, nausea, vomiting, constipation, flatulence; insomnia, drowsiness, nightmares, asthenia; tachycardia, extrasystoles, precordial pain; vertigo, headache, lipothymia, tremor, hot flushes; respiratory discomfort, lump in the throat; myalgia, back pain. **How supplied:** Coated tablets of 12.5 mg tianeptine sodium salt per tablet.

As prescribing information may vary from country to country, please refer to the complete data sheet supplied in your country.



Les Laboratoires Servier - France. www.servier.com

3 tablets daily