

บทที่ ๑

บทนำ



๑.๑ ความเป็นมาของปัญหา

Schizophrenia เป็นกลุ่มอาการของโรคที่แสดงลักษณะอาการโดยมีความผิดปกติในความคิด อารมณ์ และพฤติกรรม^(๑) การค้นคว้าถึงสาเหตุของโรค ได้ทำกันอย่างกว้างขวางและเป็นเวลานานมาแล้ว แต่จนทุกวันนี้ ก็ยังไม่ทราบอย่างแน่ชัดว่าอะไรเป็นสาเหตุที่แท้จริง นอกจากนี้การวางแผนความคิดและตั้งสมมุติฐาน โดยใช้ปัจจัยต่าง ๆ มาสนับสนุน แนวความคิดและสมมุติฐานนี้ได้เริ่มเบนความสนใจจากปัจจัยทางจิตสังคม (psychosocial factors) ซึ่งเป็นที่เชื่อถือกันอยู่แต่เดิมมาเป็นปัจจัยทางร่างกาย (organic factors) โดยเน้นความสนใจไปที่บทบาทของโดปามีน (dopamine) ที่สมองบริเวณที่เชื่อว่าอาจควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม ซึ่งได้แก่ บริเวณ prefrontal และ limbic system ส่วน amygdala, pyriform lobe, cingulate gyrus และ septal area^(๒)

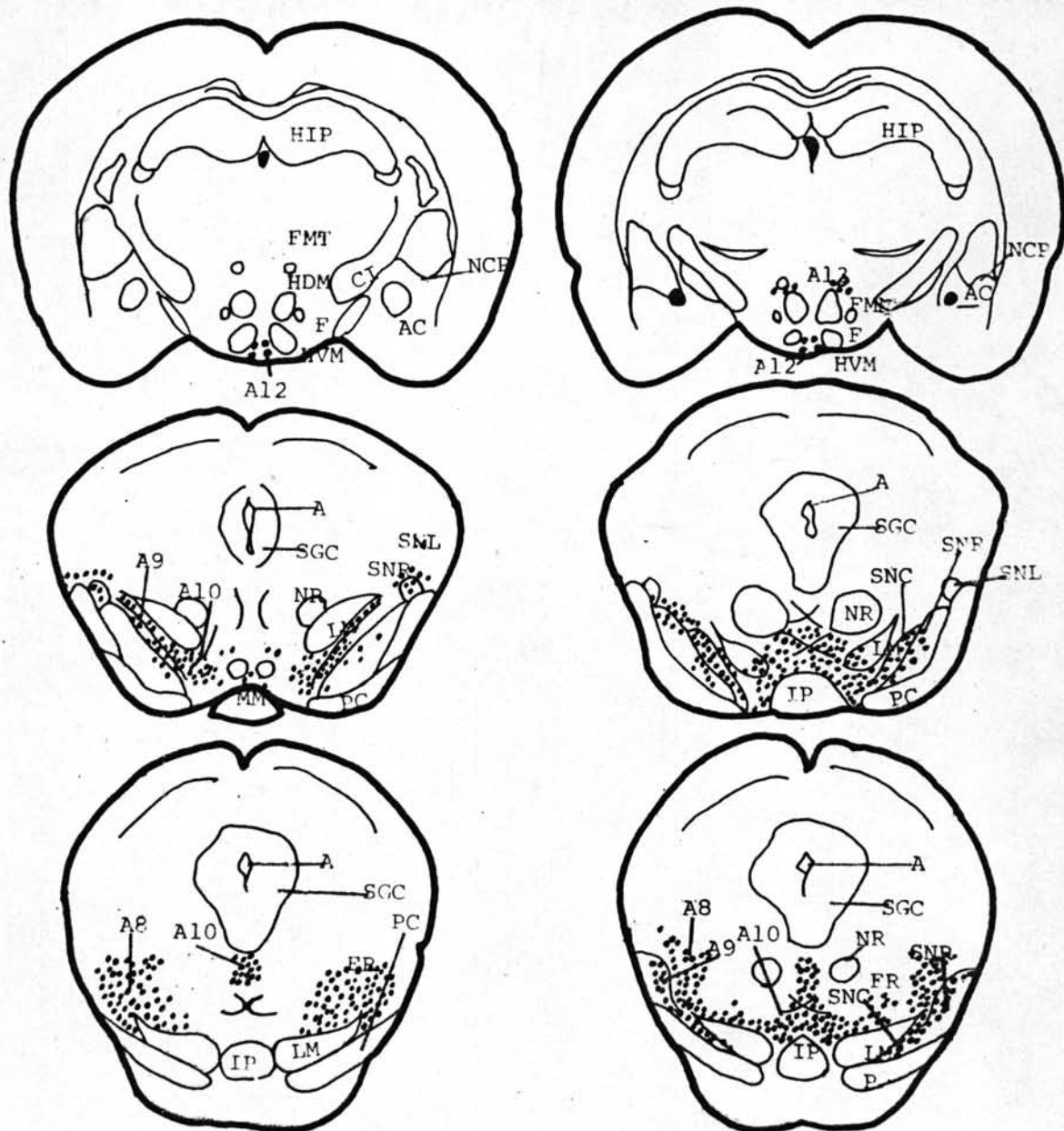
โดปามีน (dopamine) เป็นสารเคมีที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าอาจเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ตัวหนึ่ง^(๓) สารเคมีนี้มีบทบาทสำคัญหลายประการในการทำงานของสมอง เช่น มีหลักฐานสนับสนุนว่าสารนี้เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย โดยระบบ extrapyramidal นอกจากนี้ ความเชื่อปัจจุบันกล่าวกันว่า โดปามีนยังอาจมีบทบาทในการควบคุมพฤติกรรมปกติของร่างกาย ควบคุมสภาวะจิตและการทำงานของระบบต่อมไร้ท่ออีกด้วย ซึ่งเมื่อการทำงานของระบบวิถีประสาทโดปามีนในสมองผิดปกติ ก็จะทำให้เกิดอาการผิดปกติต่าง ๆ ขึ้นในร่างกาย

๑.๒ ระบบโดปามีนในสมอง

ในปี ๑๙๖๔ Dahlstrom และ Fuxe^(๔) ได้ศึกษาการกระจายตัวทางกายวิภาคของเซลล์ที่สร้างและใช้โดปามีนเป็นสารสื่อประสาท (dopamine cell) ในสมองด้วยวิธี fluorescent histochemistry และพบว่าโดปามีนเซลล์อยู่กระจายเป็นกลุ่ม ๆ ใน mid brain โดยแบ่งได้เป็น ๔ กลุ่ม ซึ่งนักวิจัยทั้งสองได้เรียกว่า กลุ่ม A8, A9, A10, A12 และ A13 ดังแสดงไว้ในรูปที่ ๑ เซลล์ของกลุ่ม A8 กระจายอยู่ในบริเวณ reticular formation เซลล์กลุ่มนี้มีขนาดปานกลาง (๑๒ - ๒๔ μm) เป็นส่วนมาก และขนาดเล็ก (เล็กกว่า ๑๒ μm) เป็นส่วนน้อย เซลล์กลุ่ม A9 กระจายอยู่ในบริเวณ substantia nigra โดยส่วนใหญ่อยู่ในชั้น zona compacta ของ nucleus นี้ของสมอง เซลล์กลุ่มนี้มีขนาดใหญ่ (๒๔ - ๓๔ μm) กลุ่ม A10 จะมีเซลล์กระจายบริเวณกว้างที่สุดตั้งแต่ basal medial ไปจนถึง interpeduncular nucleus เซลล์กลุ่มนี้มีทั้งขนาดเล็ก (เล็กกว่า ๑๒ μm) และขนาดกลาง (๑๒ - ๒๔ μm) แต่ส่วนใหญ่เป็นพวกขนาดเล็ก กลุ่ม A12 เป็นกลุ่มเซลล์ที่อยู่ใน nucleus arcuatus และกลุ่ม A13 กระจายอยู่ใน nucleus dorso-medialis hypothalami, pardorsalis และ fascicular mamillo-thalamic

การศึกษาเกี่ยวกับวิถีประสาท (pathway) จากกลุ่มโดปามีนเซลล์ไปยังบริเวณต่าง ๆ ของสมองในหนูขาว ได้รายงานไว้โดย Ungerstedt^(๕) ในปี ๑๙๗๑ โดยอาจสรุปได้ว่ามี ๓ วิธด้วยกัน ซึ่งแต่ละวิธีมีบทบาทต่อร่างกายต่าง ๆ กันดังนี้

๑.๒.๑ Nigro-striatal pathway จะมีกลุ่มโดปามีนเซลล์อยู่ที่ substantia nigra บริเวณ zona compacta (กลุ่ม A9) เซลล์เหล่านี้จะไปสิ้นสุดที่ corpus striatum (caudate nucleus และ putamen) ดังแสดงไว้ในรูปที่ ๒ และ ๓ วิถีประสาทนี้เป็นวิถีโดปามีนวิถีแรกที่นักกายวิภาครู้จัก และมีข้อมูลต่าง ๆ สนับสนุนชัดเจนที่สุดจนเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน หลักฐานทาง pathology และ experimental pathology บ่งชี้ว่า เมื่อมีความผิดปกติของวิถีนี้ทำให้เกิดอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหว ดังที่พบในผู้ป่วยทั้งหลายที่ extrapyramidal system เช่น ถูกทำลาย ในกรณีของโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)^(๖)



รูปที่ ๑ แสดงบริเวณต่าง ๆ ในสมองของหนูที่พบกลุ่มโดปามีนเซลล์ A8, A9, A10, A12 และ A13 ตามที่ได้อธิบายไว้โดย Dahlstrom (๔)

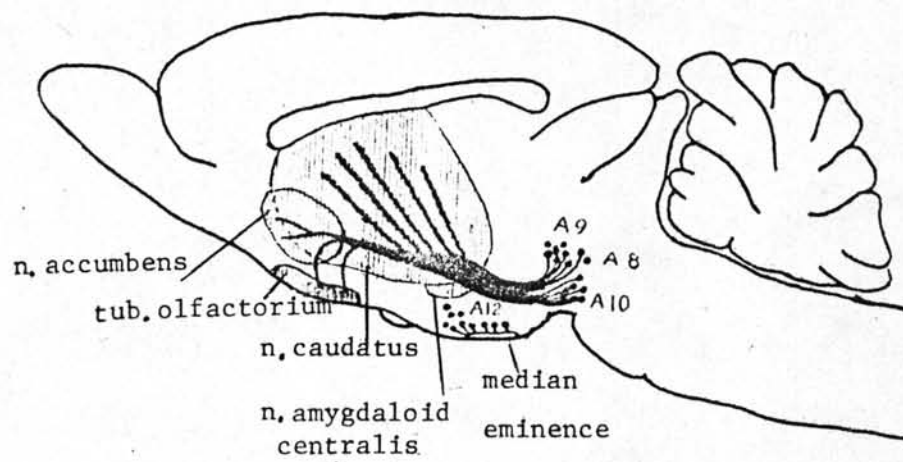
๑.๒.๒ Tubero-infundibula pathway มีกลุ่มโดปะมินเซลล์อยู่ที่ hypothalamus บริเวณ nucleus arcuatus (กลุ่ม A12) เซลล์เหล่านี้ส่งวิธีประสาทสั้น ๆ ไปสิ้นสุดบนผนังเส้นเลือดที่อยู่ชั้นนอกของ median eminence ซึ่งเชื่อมระหว่าง hypothalamus กับต่อมใต้สมอง (hypophysis) ดังแสดงไว้ในรูปที่ ๒ และ ๓ คาดว่าวิธีประสาทนี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อ

๑.๒.๓ Meso-limbic pathway มีกลุ่มโดปะมินเซลล์กระจายอยู่เป็นบริเวณกว้างขวางภายใน mid brain จนไม่อาจกำหนดตำแหน่งได้แน่ชัด แต่เซลล์เหล่านี้จะส่งปลายประสาทไปสิ้นสุดที่ nucleus accumben, tuberculum olfactorium และ interstitial nucleus ของ stria terminalis ดังแสดงไว้ในรูปที่ ๒ และ ๓ การทำงานที่ผิดปกติของวิธีนี้ คาดว่าอาจมีบทบาทต่อการเกิดอาการ schizophrenia

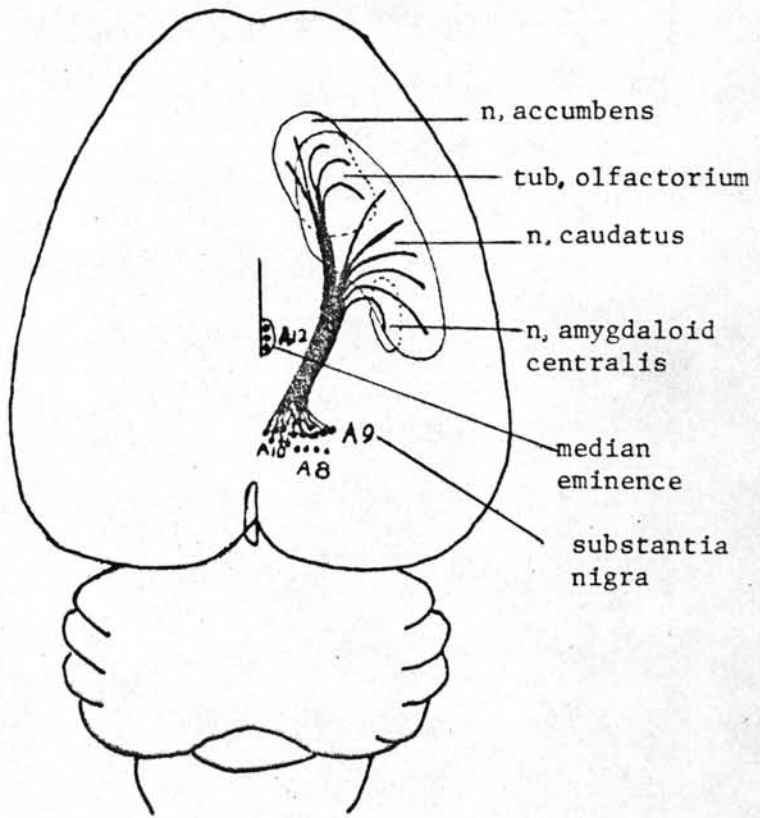
ต่อมาในปี ๑๙๗๔ Lindvall และ Bjorkland^{(๗)(๘)} ได้ศึกษาริธีโดปะมินในสมองของหนูขาวเพิ่มเติม โดยใช้วิธี glyoxylic acid fluorescence method ได้สันนิษฐานว่า meso-limbic pathway อาจส่งปลายประสาทไปถึง frontal cortex, anterior limbic cortex และ olfactory bulb ดังแสดงไว้ในรูปที่ ๔ และคาดว่าวิธีประสาทที่ไปยัง frontal cortex มาจากเซลล์กลุ่ม A10 ส่วนวิธีที่ส่งไปยัง anterior limbic cortex มาจากกลุ่ม A9 บริเวณด้านข้างของ substantia nigra ดังนั้นจึงอาจเรียกริธีนี้ได้ชื่อว่า meso-cortical pathway และ/หรือ nigro-cortical pathway

๑.๓ โดปะมินกับอาการโรคจิต

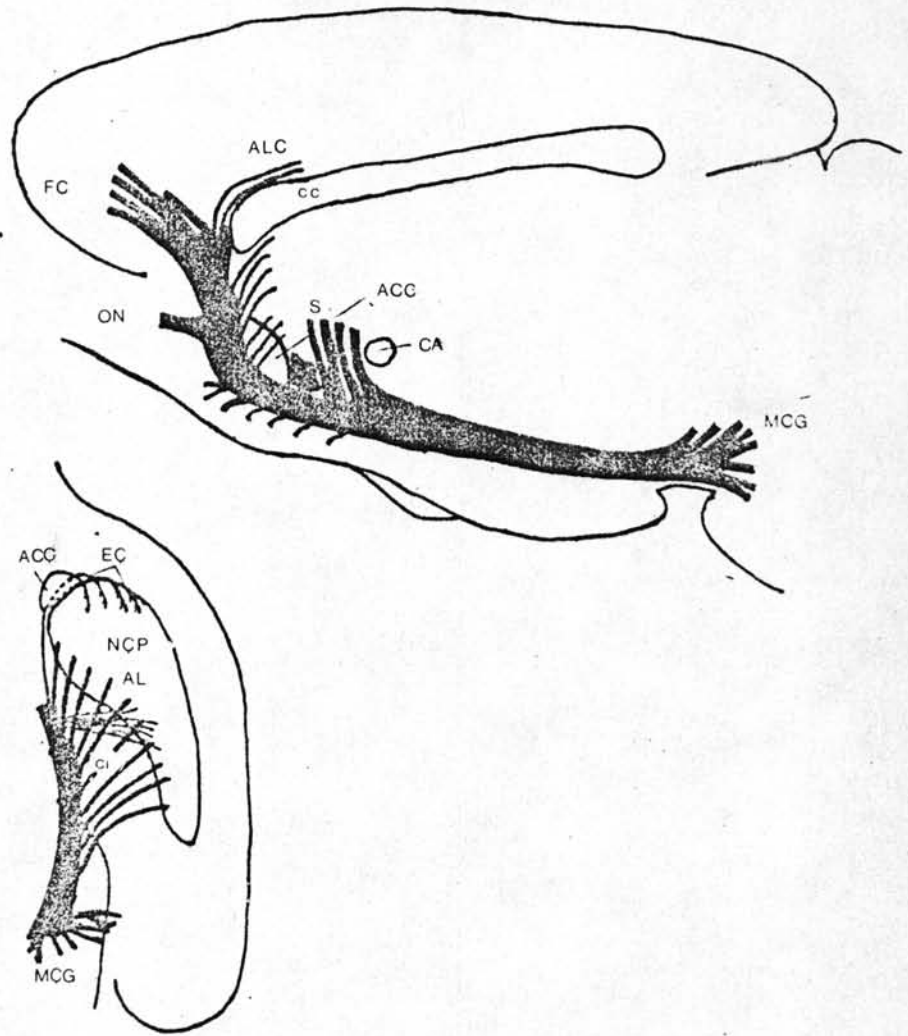
โดยมีผู้เสนอสมมุติฐานว่าอาการ schizophrenia ในคนอาจจะเนื่องมาจากความผิดปกติของกลไกโดปะมิน (dopaminergic mechanism) ในวิธีประสาทโดปะมิน (dopaminergic pathway) ซึ่งไปสู่เปลือกสมองส่วนหน้า (frontal cortex)^(๙) ซึ่งสมมุติฐานนี้มีพื้นฐานมาจากการค้นคว้าและศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา amphetamine และ phenothiazine^{(๙)(๑๐)(๑๑)} amphetamine เป็นยาประเภท psychomotor stimulant



รูปที่ ๒ แผนภูมิตัดตามยาว (midsagittal plane) ของสมองหนูเพื่อแสดง mesolimbic pathway, tubero infundibular pathway and nigro-striatal pathway (ตาม Ungerstedt^(๕))



รูปที่ ๓ แผนภูมิซึ่งตัดตามแนวนอน (horizontal plane) ของสมองเพื่อแสดง mesolimbic pathway, tubero infundibular pathway และ nigro-striatal pathway (ตาม Ungerstedt (๕))



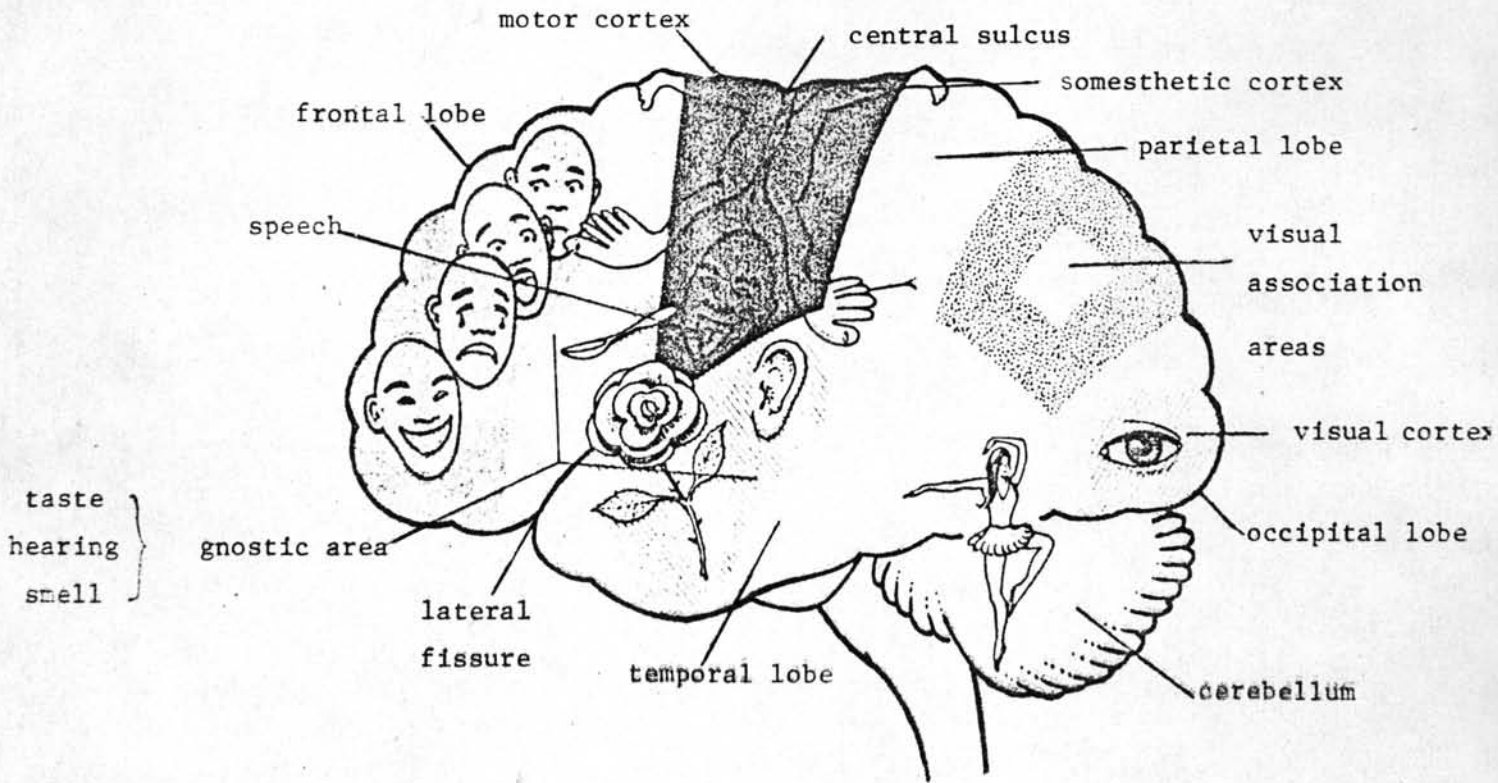
รูปที่ ๔. แผนภูมิซึ่งตัดตามยาว (midsagittal plane) และตัดตามแนวนอน (horizontal plane) ของสมองเพื่อแสดง meso-cortical pathway และ nigro-cortical pathway (ตาม Lindvall และ Bjorkland^(๗))

ในคนที่ได้รับยาในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดอาการทางจิต คล้ายกับผู้เป็นโรคจิต schizophrenia ในทางกลวิธานการออกฤทธิ์ระดับเซลล์นั้น amphetamineจะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของโดปะมีน ออกมาจากปลายประสาทมากขึ้น นอกจากนั้นยังได้ปรากฏอีกว่า คนไข้ที่เป็นโรค schizophrenia อย่างอ่อน ๆ จะมีอาการรุนแรงขึ้น หรือคนไข้ที่หายจากเป็นโรคนี้อาจมีอาการทางจิตกลับคืนมาได้ เมื่อได้รับ amphetamine เป็นจำนวนมาก หลักฐานสนับสนุนอีกประการหนึ่ง คือ ยาพวกที่ใช้แก้ อาการทางจิตได้ผลดีทั้งหลาย เช่น phenothiazine จะออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ โดยแย่งที่มิให้ โดปะมีนเดินทางเข้าสู่แหล่งรับ (receptor site) ในเซลล์ประสาทตัวที่สอง (postsynaptic neurone) ได้หลังจากที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเซลล์ประสาทตัวแรก (presynaptic neurone) (๑๑)

๑.๔ ความสำคัญของ prefrontal cortex ต่อการควบคุมภาวะทางจิต

prefrontal cortex เป็นบริเวณส่วนหน้าของเปลือกสมองที่มีการติดต่อกับ nucleus mediodorsalis thalami อย่างมาก (๑๒) หลักฐานทางสรีรวิทยาบ่งว่าสมองส่วนนี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ อารมณ์ บุคลิกภาพ และความลึกซึ้งของความรู้สึกของบุคคล (๑๓) ดังอาจแสดงเป็นแผนภูมิได้ เช่นในรูปที่ ๔ prefrontal cortex แต่ละข้างมีความสามารถในการทดแทนการทำงานให้แก่อีกข้างหนึ่งสูง และมีการติดต่อกันอย่างกว้างขวาง ฉะนั้น เมื่อมีการทำลาย prefrontal cortex เพียงข้างเดียวจะไม่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น แต่ถ้าถูกทำลายทั้งสองข้าง คนไข้จะมีอารมณ์ และบุคลิกภาพ เปลี่ยนไป ที่เห็นได้ชัดคือ มีความพอใจในตัวเองมาก ทำให้ไม่พิศพิศใน เรื่องการแต่งตัว การ แต่งหน้า เป็นต้น (๑๔)

ในการแพทย์สมัยสิบกว่าปีที่แล้วมานี้ ได้มีผู้ผ่าตัดเพื่อทำลาย prefrontal cortex (frontal lobotomy) หรือผ่าตัดเส้นประสาทจาก thalamus ที่ขึ้นไปเลี้ยง prefrontal cortex (frontal leucotomy) (๑๕) (๑๕) เพื่อรักษาคนไข้โรคจิต พบว่าการผ่าตัดสามารถทำให้ อารมณ์กังวลและเศร้าหมอง (anxiety และ depression) หายไปได้ การผ่าตัดจะต้องทำสองข้าง เสมอ นอกจากผ่าตัดเพื่อรักษาโรคจิตแล้ว ศัลยแพทย์ก็อาจจะทำผ่าตัด prefrontal cortex ในคนไข้ที่มีความปวดมากจากเนื้อร้าย ในกรณีนี้หลังผ่าตัดคนไข้ก็ยังคงมีความปวดอยู่ แต่ปฏิกิริยาต่ออาการ ปวดนั้นไม่มีเลย คนไข้ไม่สนใจเองเขาก็สบายขึ้น แต่สมัยปัจจุบันไม่นิยมทำ เพราะใช้การรักษาด้วย ยาได้ดีกว่า



รูปที่ ๔ แผนภูมิการแบ่งส่วนต่าง ๆ ของเปลือกสมองตามหน้าที่ในคน
 ในแผนภูมินี้จะเห็นได้ว่าสมองส่วน frontal ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมอารมณ์

๑.๕ ขอบเขตของปัญหาสำหรับการศึกษาในนิพนธ์ฉบับนี้

จนถึงปัจจุบันนี้ เราทราบแต่ข้อมูลของผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อกลไกโดปามีนที่มีต่อ schizophrenia เท่านั้น ส่วนการที่โดปามีนจะทำหน้าที่แน่นอนอย่างไร หรือวิธีประสาทวิถีใด เป็นวิธีรับผิดชอบในการควบคุมจิตและประสาทอย่างแน่นอนั้น มีผู้ศึกษาค้นคว้ากันอย่างมากในปัจจุบัน แม้ว่าจะมีเหตุผลชี้แนะว่าระบบ meso-cortical และ meso-limbic อาจจะเป็นระบบที่มีหน้าที่ รับผิดชอบ ในกรณีนี้การที่จะเข้าใจกลไกของการเกิดอาการจิตจรตได้นั้น ควรที่จะได้มีการศึกษา ประสาทกายวิภาคและสรีรวิทยาของวิถีประสาทโดปามีนอย่างถี่ถ้วน ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้พยายาม ศึกษาประสาทกายวิภาคของวิถีประสาทโดปามีน โดยเลือกเอาวิถี nigro-cortical pathway เป็นวิธีสำหรับการศึกษาว่ามีอยู่จริงหรือไม่ โดยกระทำในหนูขาว วัตถุประสงค์สำคัญคือต้องการให้ผล การทดลองนี้เป็นพื้นฐานนำไปสู่ความเข้าใจถึงความผิดปกติของการทำงานของร่างกาย อันเนื่องมาจาก ความเสียหายที่เกิดขึ้นกับวิถีประสาทนี้ ซึ่งการเข้าถึงปัญหาด้วยวิธีเช่นนี้ ได้มีการกระทำมาแล้ว อย่างได้ผลในหลาย ๆ กรณี เช่น ในกรณีของการศึกษาสาเหตุของการเกิด parkinsonism ซึ่งพบว่า เกิดจากความผิดปกติของวิถีประสาทโดปามีนจาก substantia nigra ไปสู่ striatum (nigro-striatal pathway) (๖) (๑๖) (๑๗) (๑๘) (๑๙) (๒๐) ดังนั้นจึงอาจเป็นที่หวังได้ว่า การศึกษาวัดวิถีประสาท nigro-cortical ในหนูขาวจะเป็นประโยชน์ต่อความเข้าใจเรื่อง schizophrenia เช่นกัน

การศึกษาระบบโดปามีนซึ่งไปสู่เปลือกสมองส่วนหน้าของหนูขาวนี้ ได้มีผู้เริ่มทำมาบ้างแล้ว เล็กน้อย ในปี ๑๙๗๖ Berger และคณะ (๒๑) ได้ศึกษาเกี่ยวกับการกระจายตัวของวิถีประสาท โดปามีนในสมองหนูขาว โดยวิธี fluorescent histochemistry พบว่า มีการกระจายของ วิถีประสาทโดปามีนไปยัง prefrontal cortex ในบริเวณ medial anterior cortex และบริเวณเหนือ genu of the corpus callosum ต่อมาขณะที่ผู้วิจัยได้เริ่มทำการศึกษาด้าน นิพนธ์ฉบับนี้ได้มีรายงานโดย Lindvall และคณะในปี ๑๙๗๗ (๒๒) จากการศึกษาโดยใช้ horseradish peroxidase (HRP) technique ร่วมกับวิธี fluorescent histochemistry สรุปได้ว่า โดปามีนเซลล์จากกลุ่ม A9 และ A10 จะส่งวิถีประสาทไปยัง prefrontal cortex และในบริเวณ prefrontal cortex ที่โดปามีนเซลล์ส่งวิถีประสาทมานี้ จะมีกลุ่มเซลล์ nucleus mediodorsalis thalami ส่งปลายประสาทมาเช่นกัน แต่ข้อมูลต่าง ๆ นี้ยังไม่สมบูรณ์และไม่ชัดเจนนัก ผู้วิจัยจึง

ดำเนินการวิจัยต่อมาเพื่อหารายละเอียดเพิ่มเติม

๑.๖ วิธีศึกษาวิธีประสาทในสมอง

สำหรับการศึกษาเพื่อสำรวจหาวิธีประสาทต่าง ๆ ในสมอง มีวิธีการที่นักวิจัยต่าง ๆ ใช้อยู่หลายวิธีด้วยกัน ตัวอย่างเช่น ในสมัยก่อนได้ใช้วิธีทำลาย neurone หรือ axon ส่วนปลาย ซึ่งทำให้เกิดการสลายตัวชนิด anterograde และ/หรือ retrograde แล้วย้อมสีเพื่อดูเซลล์หรือปลายประสาทที่สลายตัวไป ก็จะทำให้สามารถติดตามร่องรอยการกระจายตัวของวิธีประสาทต่าง ๆ ในสมองได้

ในระยะไม่กี่ปีมานี้ ได้มีผู้ใช้วิธีขนส่งย้อนกลับของ horsedarich peroxidase (retrograde transport of HRP) ในการสำรวจหาวิธีประสาทต่าง ๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง (๒๓)(๒๔)(๒๕)(๒๖)(๒๗) horsedarich peroxidase (HRP) เป็นโปรตีนที่ปลายประสาทสามารถจับเข้าไปภายใน cytosol ได้โดยวิธี pinocytosis หลังจากนั้นจึงจะถูกขนส่งย้อนกลับ (retrograde axonal transport) ไปภายใน axon เพื่อไปสู่ตัวเซลล์ประสาทบริเวณ perikaryon นับว่าเพื่อนำ HRP นี้ไปทำลายที่บริเวณนี้ ความเร็วในการขนส่งจะมีค่า ๓-๕ มิลลิเมตร/ชั่วโมง ในขณะที่อนุพันธ์ของ HRP ปรากฏอยู่ที่ตัวเซลล์ เราอาจย้อมให้เห็นเมล็ดของอนุพันธ์นี้ได้อย่างชัดเจน ซึ่งจะปรากฏให้เห็นเป็นสีในแถบน้ำตาล ในที่สุดอนุพันธ์ของ HRP ภายใน cell จะสลายตัวไปภายใน ๓-๕ วัน ในขณะที่หนูขาวมีชีวิตอยู่ (๒๘)(๓๐)(๓๑)

Lavail และ Lavail (๒๓) เป็นผู้ริเริ่มใช้ HRP technique ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยฉีด HRP เข้าดวงตาและ optic tectum ของลูกไก่ พบว่า HRP จะไปสะสมอยู่ที่ตัว neurone ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่า เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ axon ที่อยู่ในบริเวณที่ฉีด

ต่อมาได้มีผู้นำเทคนิคนี้มาใช้กับปลา (๒๖); หนูถีบจักร (๒๔); หนูขาว (๒๕) และได้ทำการทดลองในสัตว์ที่มีอายุต่าง ๆ กันด้วย (๒๓) ปรากฏว่าวิธีนี้ใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับการสำรวจวิธีประสาทในสมองได้ผลดี (๒๓)(๒๔)(๒๕)(๒๖)(๒๗)(๒๘) เพราะว่า HRP จะจำกัดอยู่รอบ ๆ บริเวณที่ฉีดเท่านั้น ทำให้สามารถกำหนดบริเวณที่ต้องการศึกษาได้แน่นอน พบ anterograde transport ที่อาจเกิดขึ้นได้ แต่เพียงน้อย

ในการวิจัยครั้งนี้ ได้เลือกใช้วิธีขนส่งย้อนกลับของ HRP ในการสำรวจวิถีประสาทโดปามีน จาก substantia nigra ไปยัง cerebral cortex (nigro-cortical dopaminergic pathway)

๑.๗ วัตถุประสงค์

เพื่อสำรวจวิถีประสาทระหว่าง substantia nigra กับเปลือกสมองว่ามีอยู่หรือไม่ โดยใช้วิธี retrograde axonal transport ของ horseradish peroxidase (HRP) ในหนูขาว ถ้ามีวิถีประสาทนี้ จะมีการกระจายตัว (distribution) อย่างไร และมีความสัมพันธ์กับกลุ่มโดปามีนเซลล์ใน mid brain อย่างไร

๑.๘ วิธีดำเนินการวิจัย

๑.๘.๑ ฉีด ๓๐% HRP ลงใน prefrontal cortex ตาม HRP technique ที่ขั้นตอนของเทคนิคในภาคผนวก

๑.๘.๒ ศึกษา histology โดยละเอียดจาก serial section ในหนู ๒๗ ตัว

๑.๘.๓ สร้างแผนผังความสัมพันธ์ระหว่าง cell ใน substantia nigra กับแหล่งสิ้นสุดของ cell เหล่านี้ใน prefrontal cortex แล้วแปลความหมายและวิจารณ์ผล