

Interesting Topic

เรื่อง **Neurobiology of Memory Related in PTSD**

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

วันอังคารที่ 8 มีนาคม 2548 เวลา 13.30 น.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิริไชย หงษ์สงวนศรี ประธาน

แพทย์หญิงรุ่งรัตน์ ดอกไม้วัฒนา ผู้เสนอรายงาน

Introduction

แม้ว่าโดยส่วนใหญ่ผู้ที่ประสบเคราะห์กรรมจะไม่ได้เกิดปัญหาด้านสุขภาพจิตในระยะยาว แต่มีบางส่วนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PTSD , depression หรือ alcohol or substance abuse อัตราการเกิด PTSD ภายหลังประสบเคราะห์กรรมนั้นแตกต่างกัน ขึ้นกับเหตุการณ์ที่ประสบและเพศดังตารางที่ 1(1)

TABLE 2. PREVALENCE OF TRAUMATIC EVENTS AND RATES OF PTSD IN RESPONSE TO SUCH EVENTS AMONG MEN AND WOMEN.

TRAUMATIC EVENT	PREVALENCE OF EVENT		RATE OF PTSD IN RESPONSE TO EVENT	
	MEN	WOMEN	MEN	WOMEN
	percent			
Rape*	0.7	9.2	65.0	45.9
Molestation*	2.8	12.3	12.2	26.5
Physical assault*	11.1	6.9	1.8	21.3
Accident*	25.0	13.8	6.3	8.8
Natural disaster*	18.9	15.2	3.7	5.4
Combat*	6.4	0.0	38.8	—
Witnessed death or injury†	40.1	18.6	9.1	2.8
Learned about a traumatic event†	63.1	61.8	1.4	3.2
Sudden death of loved one†	61.1	59.0	12.6	16.2
Any traumatic event*	60.7	51.2	8.1	20.4
Any traumatic event†	92.2	87.1	6.2	13.0

*Data are from Kessler et al.⁴

†Data are from Breslau et al.^{16,17}

ได้มีการศึกษาที่ตั้งข้อสังเกตถึงความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ที่กระทบกระเทือนใจอย่างรุนแรงกับการเปลี่ยนแปลงของระบบความจำ มีรายงานผู้ป่วย PTSD มีความบกพร่องใน declarative memory , fragmentation of memories และ trauma-related amnesia ดังตารางที่ 2(2)

Table 1
Major neural structures thought to underlie memory dysfunction in PTSD

Brain structure	Memory function	Memory deficits in PTSD
Hippocampus	Declarative memory Integration in space and time	Declarative memory ↓ Fragmentation of memories Trauma-related amnesia
Amygdala	Fear conditioning Emotional memory	Conditioning ↑ + sensitization ↑ Enhanced traumatic memories
Prefrontal cortex	Inhibition of irrelevant stimuli and responses Working memory Inhibition of activation of the amygdala Sustained attention	Failure to inhibit irrelevant cognitions Working memory ↓ Inhibition of emotions ↓, intrusions ↑ Deficits in attention/concentration

Memory สามารถแบ่งได้หลายแบบ ในที่นี้แบ่งเป็น declarative (explicit) และ non-declarative (implicit) memory โดย declarative memory เป็นความสามารถจดจำในจิตสำนึก และ nondeclarative memory เป็นความจำที่เกิดจาก affective และ behavioral knowledge เช่น learning skills ,priming และ conditioning ผู้ป่วย PTSD มีความจำที่เปลี่ยนแปลง ดังรูป(2)

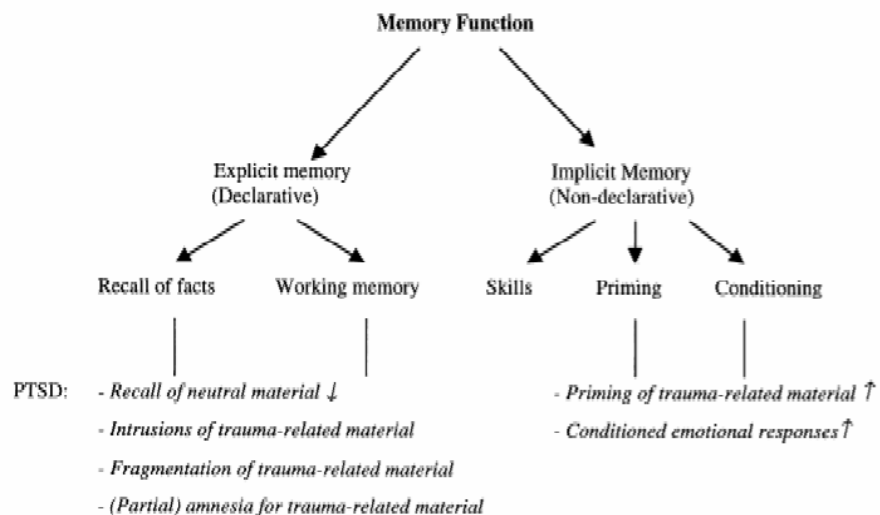


Fig. 1. Schematic diagram of the functional organization of memory based on Squire and Zola-Morgan (1991). Memory related disturbances in PTSD have been indicated in italics.

The Neurobiology of Memory Functioning in PTSD

1. บทบาทของ noradrenergic system และ amygdala(2)

Noradrenergic systems รับผิดชอบ rapid response ต่อ stress รวมทั้ง fight or flight response นอกจากนี้ยังเพิ่มพูนความจำที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ที่กระทบความรู้สึก มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเหตุการณ์ที่กระทบความรู้สึกนั้นเพิ่มพูนความจำโดยผ่านการกระตุ้นจาก B- adrenergic activity ภายใน amygdala complex ผู้ป่วยที่ถูกทำลายเฉพาะ amygdala complex จะมีความบกพร่องในความจำที่เกี่ยวข้องกับความรู้สึก ในขณะที่ความจำที่ไม่เกี่ยวกับความรู้สึกยังปกติ ดังนั้น Noradrenergic system อาจมีบทบาทที่สำคัญในการขยายการประมวลผลความจำที่เกี่ยวข้องกับเคราะหกรรมของผู้ป่วย PTSD นอกจากนี้เมื่อความจำที่เกี่ยวข้องกับเคราะหกรรมถูกดึงกลับมาจะทำให้หลัง adrenaline ทำให้เกิด positive feedback loop ก่อให้เกิดความจำที่ฝังลึกยิ่งขึ้น

มีหลายการศึกษาที่สนับสนุนบทบาทของ noradrenaline ใน intrusive memory ของ PTSD การฉีด lactate หรือ Yohimbine (สารกระตุ้น noradrenergic system) จะก่อให้เกิด intrusive memories และ flashbacks ในทหารผ่านศึกที่เป็น PTSD รวมถึง emotional numbing และ Panic attacks นอกจากนี้พบว่าทหารผ่านศึก และหญิงที่มีประวัติ Child – abuse-related PTSD มี 24 hr urinary excretion ของ noradrenaline สัมพันธ์กับ intrusive traumatic memories โดยการวัดด้วย IES (Impact of Event Scale) และพบว่า plasma noradrenaline จะสูงขึ้นในทหารผ่านศึกที่เป็น PTSD หลังจากได้ยินเสียงที่ทำให้หวนรำลึกถึงการต่อสู้ การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า adrenaline สัมพันธ์กับ intrusive memories ของผู้ป่วย PTSD

Amygdala มีบทบาทสำคัญในสภาวะกลัว (fear conditioning) เมื่อมีสภาวะกลัวจะเกิดการ ทำงานของ amygdala เห็นได้จากการวัดโดย Functional magnetic resonance imagery ผู้ป่วยที่ทำ Unilateral temporal lobectomy รวมทั้งตัด amygdala จะบกพร่องต่อความกลัวเมื่อเทียบกับกลุ่ม Control ในขณะที่ explicit memory ไม่แตกต่างกัน

2. The prefrontal cortex(2)

Amygdala ติดต่อกับ prefrontal cortex (PFC) โดยไปที่ medial และ orbital area ของ PFC ดังรูปที่ 3(2)

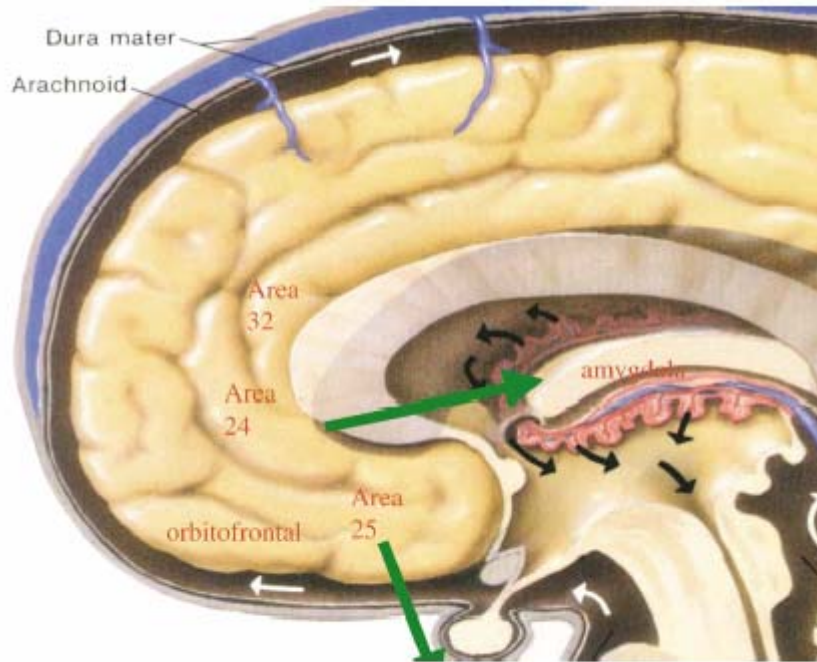


Fig. 2. Brain structures related to the prefrontal cortex. Areas of medial prefrontal cortex including anterior cingulate (Brodmann's areas 32, or the 'Stroop' area, Brodmann's area 24 ('subgenual cortex') and area 25 (subcallosal gyrus), as well as orbitofrontal cortex, have inhibitory projects to the amygdala, as well as outputs to activation of the peripheral stress response.

PFC จะยับยั้ง Cognitive และ emotional response ที่ไม่เหมาะสมหรือเบี่ยงเบนจากสิ่งเร้าเพื่อช่วยเกิดการวางแผนและเกิดพฤติกรรมที่เป็นประโยชน์ ในขณะที่ Noradrenaline จะออกฤทธิ์ตรงข้ามกันตามแต่ receptor โดย alpha 1 receptor จะทำให้ PFC ทำงานบกพร่อง และ alpha 2 จะเพิ่มความสามารถของ PFC เนื่องจาก noradrenaline มี higher affinity ต่อ alpha 2 มากกว่า alpha 1 ดังนั้นถ้ามี noradrenaline ระดับต่ำจะมีผลของ alpha 2 ในขณะที่ระดับสูงจะเป็นผลของ alpha 1 มีผลทำให้ PFC ทำงานบกพร่อง นอกจากนี้ Dopamine ระดับสูงมีผลให้ PFC ทำงานบกพร่องได้เช่นเดียวกัน Lesion ที่ PFC สัมพันธ์กับการทำงานผิดปกติของ emotional regulation และไม่สามารถเชื่อมโยงในสถานทางสังคม ที่ต้องการตีความที่ถูกต้องของการแสดงอารมณ์จากอื่นๆ neuroimaging studies แสดงให้เห็นว่า medial PFC dysfunction อาจมีส่วนในการล้มเหลวที่จะระงับความกลัว ผู้ป่วย PTSD ที่เกิดจาก childhood sexual abuse และผู้ผ่านการต่อสู้ แสดงถึงการกระตุ้นที่ลดลงของ medial PFC เมื่อต้องเผชิญหน้าต่อเครื่องเตือนความจำต่อ trauma (รูป 3)(2) การกระตุ้นที่ลดลงใน PFC สามารถบ่งบอกถึงความสัมพันธ์ต่อความไม่สามารถยับยั้ง intrusive memories ของผู้ป่วย PTSD ได้

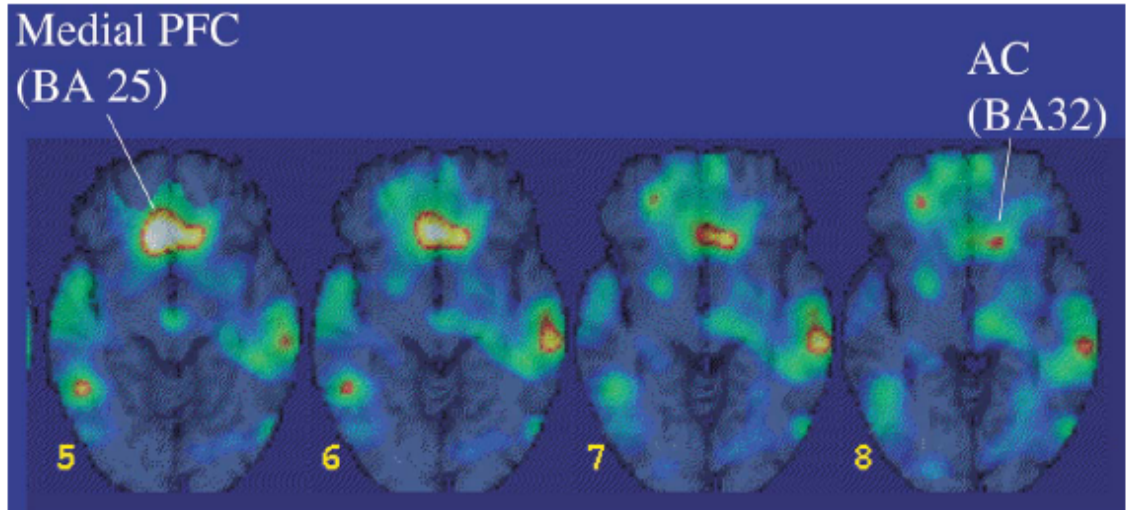


Fig. 3. Area of decreased blood flow with exposure to traumatic combat-related slides and sounds in patients with combat-related PTSD relative to veterans without PTSD. Yellow area shows decreased blood flow in medial prefrontal cortex with traumatic exposure.

3. Serotonergic system (5-HT)(3)

มี 2 เหตุผลที่แสดงให้เห็นว่า 5-HT มีความเกี่ยวข้องกับ pathophysiology ของ cognitive impairments ใน PTSD คือ

- 1. 5-HT ergic system มีผลใน anxiety regulation
- 2. มีหลักฐานหลายประการที่สนับสนุนว่าการรบกวน 5-HT ergic มีส่วนใน pathophysiology ของ depression และ PTSD

Serotonin receptor 2 ชนิดที่แสดงบทบาทที่สำคัญในการเกิด anxiety คือ 5 HT_{1A} และ 5 HT_{2C} receptor. Serotonergic pathway ของ amygdala และ hippocampus จาก median raphe nuclei ผ่าน 5 HT_{1A} receptor เป็น anxiolytic effects ในขณะที่ ถ้าจาก dorsal raphe ผ่าน 5 HT₂ receptor เป็น anixogenic effects. เมื่อ 5 HT_{2C} ถูกกระตุ้นจะเกิด anxiety ทำให้มีอาการ hyperactive ร่วมกับ panic disorder .

มีหลายการศึกษาที่พิสูจน์ว่าการทำงานของ serotonin ของผู้ป่วย PTSD ผิดปกติไป มีการศึกษาพบว่าเมื่อให้ d-fenfluramine ซึ่งเป็น 5-HT releaser และ uptake inhibitor ไม่สามารถทำให้ prolactin ระดับสูงขึ้นได้ การตอบสนองนี้ผ่าน 5 HT_{1A} receptor ดังนั้น แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของ 5 HT_{1A} receptor function. ในขณะเดียวกัน PTSD จะรบกวน 5 HT_{2C} receptor ด้วย โดย m-chlorophenylpiperazine (mcpp) เป็น selective 5 HT_{2C} receptor agonist กระตุ้นให้เกิด Panic attack 31% และ flashbacks 36% ในผู้ป่วย PTSD ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่พบปรากฏการณ์ดังกล่าว ดังนั้นดูเหมือนว่าสำหรับผู้ป่วย PTSD แล้วจะมี 5 HT_{1A} receptor ทำงานน้อยลง และ 5 HT_{2C} receptor ทำงานมากขึ้น ก่อให้เกิดอาการ hyperarousal, fearfulness, psychological และ physiological overaction ต่อ (trauma – related) stimuli. นอกจากนี้ serotonin system อาจมีผลทางอ้อมต่อความจำ โดยผ่าน anxiety และ mood แต่อาจมีผลโดยตรงด้านการเรียนรู้ และด้านความจำเช่นกัน แต่การศึกษาด้านนี้ ยังคงมีความซับซ้อนมาก และผลการศึกษายังไม่แน่นอน

4. The cortical system and the hippocampus(2)

เหตุการณ์ที่กระทบจิตใจยาวนานนั้นสัมพันธ์กับจากเพิ่มอย่างมากต่อการหลั่ง stress hormone cortisol จาก adrenal ในระบบ HPA axis. Hippocampus เป็นโครงสร้างของสมองที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ และความจำโดยเฉพาะ declarative (explicit) memory ความจำจะเริ่มต้นเก็บใน hippocampus และ reorganized ภายหลังหลายสัปดาห์ เพื่อเก็บไปสู่สมองส่วนอื่นรวมถึง neocortex บทบาทอีกอย่างของ hippocampus คือการนำส่วนของความจำจาก neocortex area ไปเป็น explicit memory ซึ่งเป็นพื้นฐานของความแตกต่างระหว่าง declarative memory และ non-declarative memory ซึ่งเกิดในโครงสร้างอื่นนอก hippocampus มีการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายชนิดพบว่า การสัมผัสต่อ glucocorticoid โดยตรงมีผลในการสูญเสีย neurons ใน hippocampus. ในการลด dendritic branching และเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ synaptic terminal และยับยั้งการสร้างใหม่ของ neuron . ปริมาตรของ hippocampus ใน ทหารผ่านศึกเวียดนามที่มี PTSD และผู้ใหญ่ที่มี PTSD ที่เกิดจาก severe childhood abuse มีขนาดเล็กกว่ากลุ่มควบคุม (รูปที่ 4)(2) มีการศึกษาในระยะหลังพบว่าปริมาตรของ hippocampus ที่ลดลงสัมพันธ์กับความบกพร่องใน short term memory .

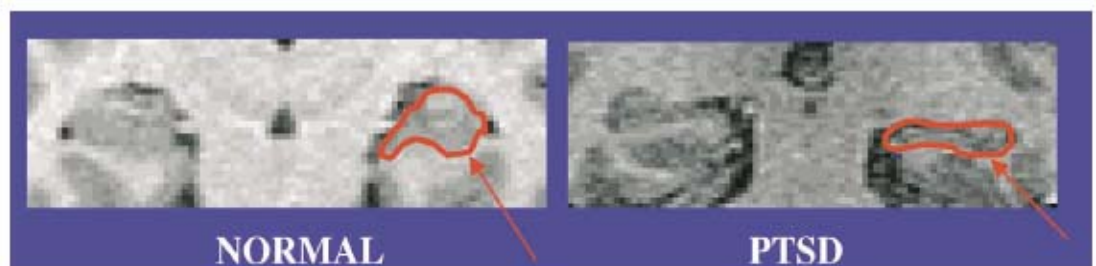


Fig. 4. Magnetic resonance imaging scan of a patient with PTSD and a normal control showing a visible reduction in volume of the hippocampus (arrow) in PTSD. Overall there was a 12% reduction of the left hippocampal volume in abuse-related PTSD relative to controls.

มีบางการศึกษาพบว่าการตอบสนองของ cortisol level ของ คนปกติ ผู้ป่วย Major Depressive disorder และ ผู้ป่วย PTSD ใน HPA Axis แตกต่างกันดังรูป(1)

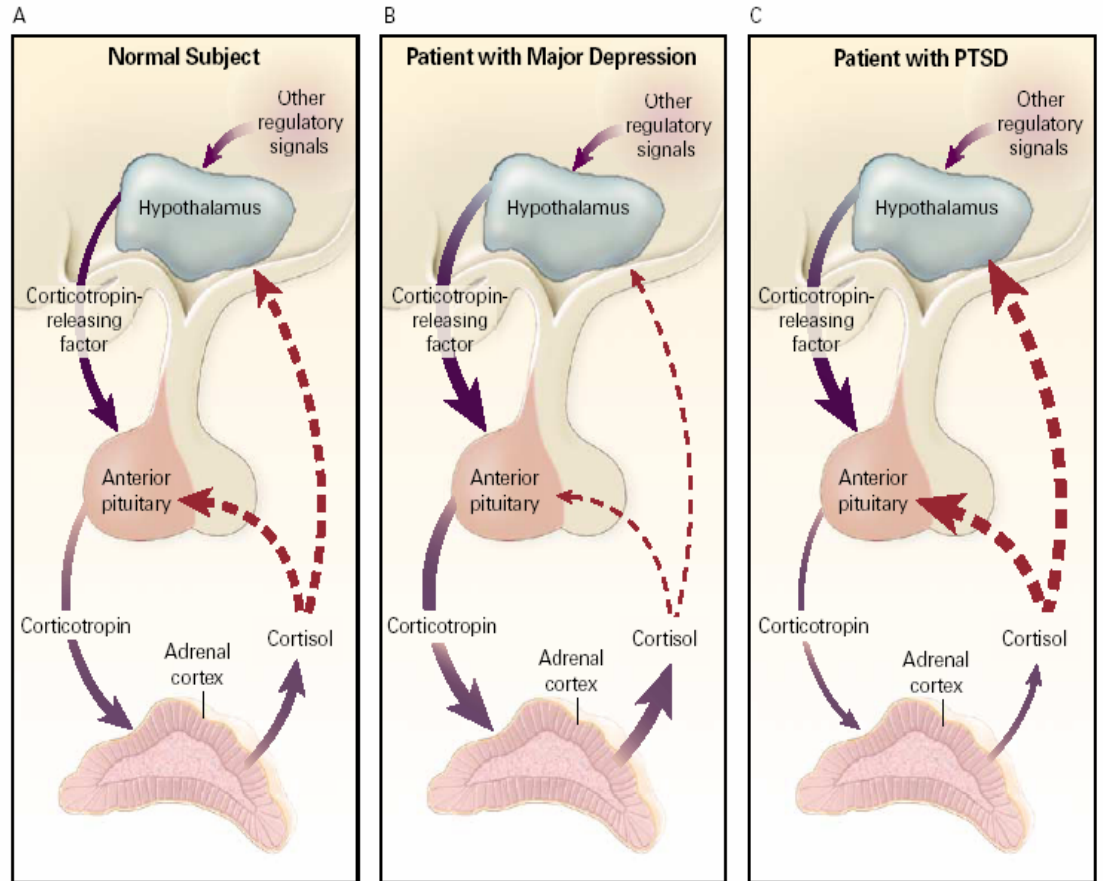


Figure 1. Response to Stress in a Normal Subject (Panel A), a Patient with Major Depressive Disorder (Panel B), and a Patient with PTSD (Panel C).

In normal subjects (Panel A) and in patients with major depression (Panel B), brief or sustained periods of stress are typically associated with increased levels of both cortisol and corticotropin-releasing factor. In each panel the thickness of the interconnecting arrows denotes the magnitude of the biologic response. Corticotropin-releasing factor stimulates the production of corticotropin, which in turn stimulates the production of cortisol. Cortisol inhibits the release of corticotropin from the pituitary and the release of corticotropin-releasing factor from the hypothalamus. It is also responsible for the containment of many stress-activated biologic reactions. In patients with PTSD (Panel C), levels of cortisol are low and levels of corticotropin-releasing factor are high. In addition, the sensitivity of the negative-feedback system of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is increased in patients with PTSD rather than decreased, as often occurs in patients with major depression.³¹

5. Vasopressin(3)

Arginine vasopressin (AVP) เป็น peptide ที่เกิดจาก hypothalamic ที่เป็นทั้ง endocrine และ neurotransmitter/ neuromodulator function . มีการศึกษาพบว่า plasma level ของ AVP เพิ่มขึ้นใน major depressive แต่ข้อมูลของ PTSD ยังไม่แน่นอน ในขณะที่มุมมองของ high arousal level นั้น ทำให้คาดเดาว่า PTSD น่าจะมี AVP สูง ในสัตว์ทดลอง AVP จะขยาย declarative memory โดยช่วยให้เกิด Consolidation และ retrieval แต่ในมนุษย์ยังไม่เห็นชัดเจน

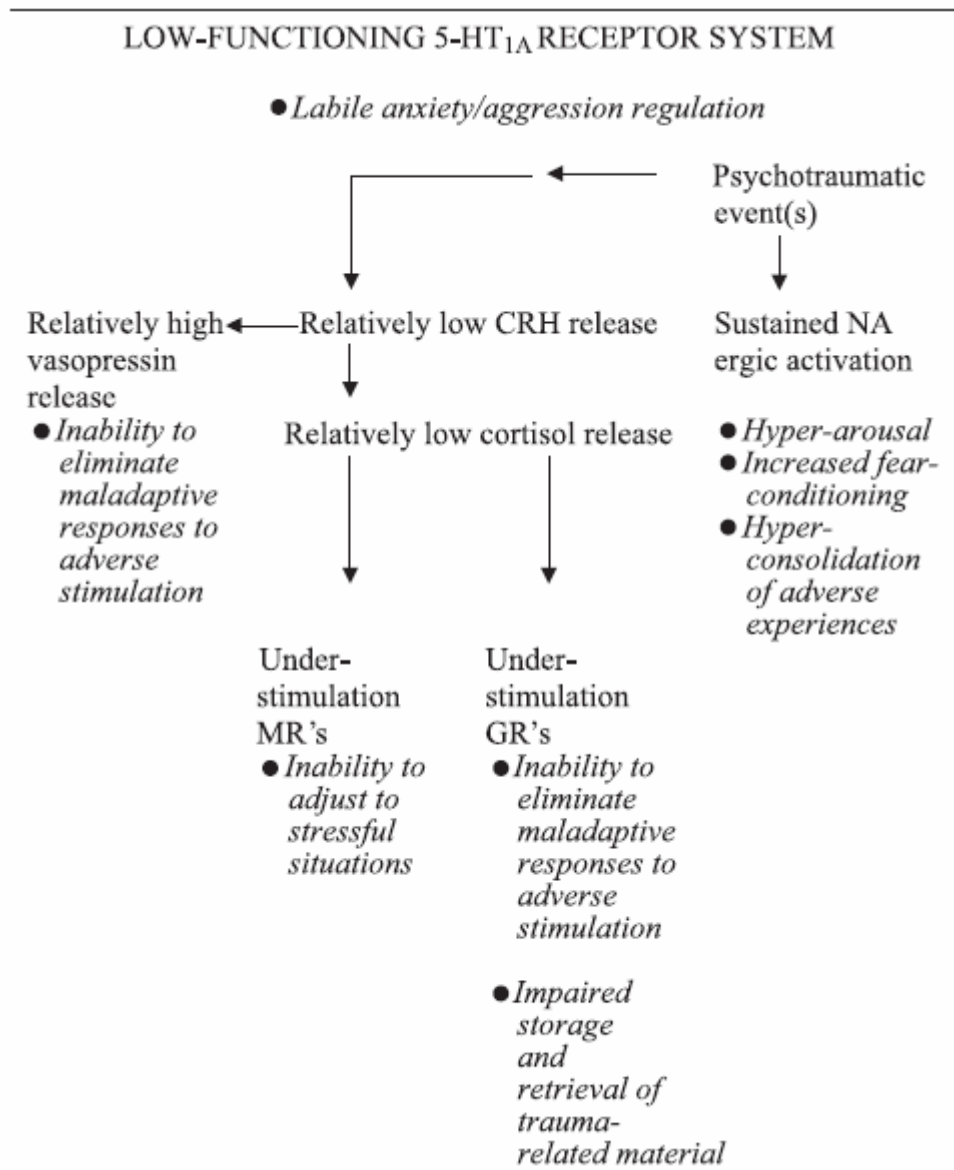
Psychoneurological model for memory disturbance in PTSD(2)

1. เมื่อเกิด trauma จะเกิด rapid reaction โดยการหลั่ง (nor)adrenaline ทำให้เกิด emotional memory traces และ เพิ่ม fear conditioning แต่การย้อนหลังกลับมาของ traumatic memory มักสัมพันธ์กับระดับของ adrenaline ดังนั้นจึงเกิดการฝังลึกของความจำทุกครั้งที่มี retrieved เมื่อเป็นเช่นนี้ intrusive memory จะคมชัดขึ้น และเกิดเป็น conditioning

reaction การทำงานที่ผิดปกติของ medial PFC (โครงสร้างที่ปกติจะยับยั้งการกระตุ้นของ amygdala) มีผลให้ amygdala ทำงานผิดปกติทำให้เกิดส่วนประกอบด้านอารมณ์เพิ่มขึ้น และเพิ่มความถี่ของ intrusive memories ในขณะที่ amygdala ถูกกระตุ้นร่วมกับ prefrontal dysfunction ทำให้เกิดความไวต่อ stress และมีผลพัฒนาให้เกิดเป็น PTSD

Cortisol ที่หลั่งในระหว่าง acute (but reversible) hippocampal dysfunction มีผลให้ verbal, declarative memory บกพร่อง ในขณะที่ non-hippocampus mediated memory ไม่มีผล การหลั่ง cortisol เรื้อรังมีผลให้เกิดการสูญเสียถาวร หรือ atrophy ของ hippocampal cell มีผลทำให้เกิดบกพร่องใน declarative memory ของผู้ป่วย PTSD

2. The cognitive paradox in PTSD : a biological hypothesis(3)



MR : Mineralocorticoid receptor

GR : Glucocorticoid receptor

References

1. Yehuda R, Current concepts Post – traumatic stress disorder. Review article, The New England Journal of Medicine , Vol 346, No.2 . January 10, 2002 : 108-114.
2. Elzinga B.M. Brenner J.D., Are the neuron substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD). Review, Journal of Affective disorder 70 (2002) : 1-17.
3. Van Praag H.M., The cognitive paradox in posttraumatic stress disorder : a hypothesis. Review article, Progress in Neuro – Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28 (2004): 923 – 935.