



การเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าในเซลล์ประสาทไตรเจมินัลแองเกลียนที่เกิดภาวะพร่อง ซีโรโทนินและคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชัน

An Alteration of Membrane Potential in Trigeminal Ganglion Neurons of Serotonin Depletion and Cortical Spreading Depression

นาอีมะฮ์ หะฮือฮาซา* เสกข์ แทนประเสริฐสุข² และ ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี²

Naemah Haji-a-sa^{1*} Sekh Thanprasertsuk² and Saknan Bongsebandhu-phubhakdi²

¹ สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

¹ Medical Science Program, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

*Corresponding author, E-mail: naemah021@gmail.com

บทคัดย่อ

การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในร่างกายส่งผลกระทบต่อระบบประสาท ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของซีโรโทนินที่ลดต่ำลงจะส่งผลกระทบต่อเซลล์ประสาทไตรเจมินัล นอกจากนี้แล้วการเกิดคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชันก็มีผลด้วยเช่นกัน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือเพื่อศึกษาคุณสมบัติทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาทไตรเจมินัลแองเกลียนที่เกิดภาวะซีโรโทนินต่ำ และการเกิดคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชัน โดยศึกษาในหนูแรทสายพันธุ์ Wistar เพศผู้ แบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุม, กลุ่ม 5HT depleted, กลุ่ม CSD และกลุ่ม Combine โดยหนูแรททั้งหมดจะถูกการุณฆาตและทำการแยกเซลล์ไตรเจมินัลแองเกลียนออกมา จากนั้นนำไปศึกษาคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้าโดยใช้เครื่องมือแพชแคแลมป์ ผลการศึกษาพบว่าค่า Total spikes หรือ จำนวน AP ที่เซลล์สร้างขึ้นนั้นมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม CSD และกลุ่ม Combine เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม p -value = 0.04, 0.025 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม 5HT depleted ก็พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p -value = 0.034, 0.021 ตามลำดับ จากผลการศึกษาสามารถอธิบายได้ว่าซีโรโทนินต่ำและการเกิดคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชันส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของจำนวน Total spike ในเซลล์ประสาทไตรเจมินัลแองเกลียน

คำสำคัญ: ไมเกรน ภาวะพร่องซีโรโทนิน คอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชัน สรีรวิทยาไฟฟ้า



Abstract

An alteration of neurotransmitters in the body affects the nervous system. A decrease in serotonin might predispose trigeminal ganglion (TG) neurons. Moreover, the cortical spreading depression (CSD) leads to the stimulation of TG as well. Therefore, the objective of this study was to explore the electrophysiological properties of TG neuron in 5HT depleted rats and CSD rats. Male Wistar rats were used and divided into 4 groups: control, 5HT depleted, CSD, and a combination of 5HT depleted and CSD. TG was sacrificed and removed from all rats in order to isolate their primary cells. Electrophysiological patch-clamp setting was used for recording parameters. This study revealed a significant difference in the total number of spikes between CSD and the combination of 5HT depleted and CSD (p -value = 0.04, 0.025, respectively) compared to the control group. Moreover, the study found a significant difference between CSD and the combination of 5HT depleted and CSD was found (p -value = 0.034, 0.021, respectively) when compared to 5HT depleted. In conclusion, 5HT depleted and CSD altered the total number of spikes in trigeminal ganglion neurons.

Keywords: *Migraine, Serotonin depletion, Cortical spreading depression, Electrophysiology*

1. บทนำ

ภาวะพร่องซีโรโทนินส่งผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย เช่นระบบประสาท โดยซีโรโทนินมีผลในการปรับการกระตุ้นกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาท (El Manira, Zhang, Svensson, & Bussieres, 1997) ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะพร่องซีโรโทนินในสัตว์ทดลองพบว่า ภาวะพร่องซีโรโทนินมีผลทำให้การทำงานของหลอดเลือดเกิดการขยายตัวขึ้น (Srikiatkachorn, Anuntasethakul, Phansuwan-Pujito, Patumraj, & Kasantikul, 2001) ส่งผลให้มีการหลั่งของสาร Calcitonin gene-related peptide (CGRP) หรือ Substance P (SP) ซึ่งไปกระตุ้นต่อตัวรับสัญญาณที่บริเวณไตรเจมินัลแกนเกลียน จากนั้นสัญญาณประสาทจะส่งต่อไปประมวลผลที่ระบบประสาทส่วนกลาง หรือสมอง (Iyengar, Johnson, Ossipov, & Aurora, 2019) ไตรเจมินัลแกนเกลียนเป็นปมประสาทขนาดใหญ่ที่มีทั้งเส้นประสาทชนิดสั่งการ (Motor) และรับความรู้สึก (Sensory) โดยจะประกอบไปด้วย 3 แขนงด้วยกัน คือ แขนง ophthalmic, แขนง maxillary และแขนง mandibular ซึ่งเส้นใยจากทั้ง 3 แขนงนี้จะรวมกันเป็นปมประสาทไตรเจมินัล จากนั้นจะเส้นประสาทชนิดนี้จะทอดยาวไปยังส่วนของก้านสมอง ขึ้นยังสมองส่วนทาลามัส และสมองส่วนคอร์เทกซ์ การเกิดคลื่นไฟฟ้าที่บริเวณผิวสมอง หรือคอร์เทกซ์นั้นจะส่งผลกระทบต่อไตรเจมินัลด้วยเช่นกัน ซึ่งคลื่นไฟฟ้าที่เกิดขึ้นนั้นเรียกว่า คอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรสชัน (Cortical spreading depression; CSD) เมื่อความเข้มข้นของโพแทสเซียมที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เกิด Depolarizations จนเกิดคลื่นไฟฟ้าเป็นระลอกๆที่บริเวณผิวสมอง เมื่อผ่านไประยะเวลาหนึ่งสัญญาณจะถูกระงับ และไปกระตุ้นต่อเส้นใยประสาทส่วนของไตรเจมินัลส่งสัญญาณกระตุ้นมายังไตรเจมินัลแกนเกลียน (Noseda & Burstein, 2013) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า Trigeminal nucleus caudalis (TNC) มีการแสดงออกของโปรตีนชนิด Fos ที่เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่มีภาวะพร่องซีโรโทนิน และกลุ่มที่เกิด CSD (Saengjaroenham, Supornsilpchai, Ji-Au, Srikiatkachorn,



& Maneesri-le Grand, 2015; Supornsilpchai, Sanguanrangsirikul, Maneesri, & Srikiatkachorn, 2006) จากการค้นคว้าข้างต้นพบว่าภาวะพร่องซีโรโทนินและ CSD มีผลต่อระบบประสาทชนิดไทรเจมินัล แต่ไม่มีรายงานการศึกษาที่อธิบายถึงการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ของไทรเจมินัลแองเกลียน ดังนั้นจึงทำการศึกษาภาวะพร่องซีโรโทนินและคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชันต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาทไทรเจมินัลแองเกลียน

2. วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของคุณสมบัติทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาทไทรเจมินัลแองเกลียนที่เกิดภาวะซีโรโทนินต่ำ และการเกิดคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชัน

3. วิธีดำเนินการวิจัย

a. การเตรียมสัตว์ทดลองและการออกแบบการทดลอง

การศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นไปตามมาตรฐานและข้อกำหนดที่ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมและมาตรฐานการเลี้ยงและใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ศสท.019/2561) งานวิจัยนี้ศึกษาในหนูแรทสายพันธุ์วิสตาเรฟส์ น้ำหนัก 200-300 กรัม จากศูนย์ทดลองบริษัทโนมูระสยาม อินเตอร์เนชันแนล กรุงเทพฯ สัตว์ทดลองได้รับอาหารมาตรฐานและน้ำดื่มที่เพียงพอตลอดเวลาก่อนทำการทดลอง โดยสัตว์ทดลองถูกเลี้ยงในห้องเลี้ยงสัตว์ควบคุมอุณหภูมิที่ 22 ± 3 °C และแสงสว่าง 12 ชั่วโมง/วัน โดยแบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม (Control) กลุ่มที่ 2 กลุ่มซีโรโทนินต่ำ (5HT depleted) กลุ่มที่ 3 กลุ่มคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชัน (CSD) กลุ่มที่ 4 กลุ่มซีโรโทนินต่ำร่วมกับคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชัน (Combine) ในกลุ่มที่เกิดซีโรโทนินต่ำกระทำโดยการฉีดสาร Parachloro-L-phenylalanine (PCPA) ขนาด 100 มก./กก.ต่อน้ำหนักตัวโดยฉีดผ่านช่องท้อง (i.p) เป็นระยะเวลา 3 วันต่อเนื่อง ในกลุ่มที่ทำให้เกิดคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชันกระทำโดยการผ่าเปิดกะโหลกศีรษะ จากนั้นทำการเจาะรูบริเวณกะโหลกและนำเอาเปลือกโพแทสเซียมคลอไรด์น้ำหนัก 3 มก. มาวางไว้เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง กลุ่มที่ 4 จะทำโดยการฉีดสาร PCPA ขนาด 100 มก./กก.ต่อน้ำหนักตัว ฉีดผ่านช่องท้องเป็นระยะเวลา 3 วัน จากนั้นหนูแรทจะถูกนำเข้าสู่กระบวนการทำให้เกิดคอร์ติคัลสเปรดคิงดีเพรชชันต่อไป หนูแรททุกตัวในแต่ละกลุ่มจะถูกการุณยฆาตโดยใช้ยา Thiopental ขนาด 70 มก./กก. จากนั้นนำเอาไทรเจมินัลแองเกลียนทั้งสองข้างเข้าสู่กระบวนการเลี้ยงเซลล์ (Primary cell cultured)

b. ขั้นตอนการเลี้ยงเซลล์ (Primary cell cultured)

หลังจากผ่าไทรเจมินัลแองเกลียนทั้งสองข้างเรียบร้อยแล้ว นำไปแช่ใน Hank's Balance Salt Solution (HBSS) ที่ผสมกับ Penicillin/streptomycin จากนั้นนำมีดผ่าตัด คัดชิ้นส่วนของแองเกลียนให้มีขนาดเล็กที่สุด นำเอาชิ้นส่วนใส่ลงในหลอดทดลอง จากนั้นทำการดูดสาร HBSS ที่ เดิมเอนไซม์ Collagenase/dispase ลงไปผสมกับเนื้อเยื่อ นำไปแช่ในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (Water bath) เป็นเวลา 20 นาที อุณหภูมิ 37 °C เมื่อครบระยะเวลาแล้วนำไปปั่นในเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอน (Centrifuge) ที่ 400g เป็นเวลา 1 นาที จากนั้นดูดสารใส (supernatant) ที่ เดิมเอนไซม์ Papain ลงไป



นำไปแช่ในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิเป็นเวลา 20 นาที อุณหภูมิ 37 °C เดิมสาร L-15 ปริมาณ 2 มล. จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอนเป็นเวลา 7 นาที เมื่อครบกำหนดแล้ว ดูดเอาสารใสทิ้งแล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ F-12 ปริมาณ 300 μ l แล้วใส่ลงในจานเพาะเลี้ยง นำไปใส่ในตู้เพาะเลี้ยงเซลล์และเนื้อเยื่อ (CO₂ 5%, 37 °C) เป็นเวลา 3 ชั่วโมงและทำการเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเชื้อ จากนั้นนำเข้าสู่ตู้เพาะเลี้ยงเซลล์และเนื้อเยื่ออีกครั้งเป็นระยะเวลา 18-24 ชั่วโมง ก่อนนำไปศึกษาคุณสมบัติทางไฟฟ้าต่อไป

c. การศึกษาคุณสมบัติทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาท

การศึกษาคูณสมบัติทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาทโดยใช้เครื่องมือแพชท์แคลมป์ (Electrophysiological patch-clamp) เครื่องมือชนิดนี้อาศัยหลักการเคลื่อนที่ของไอออน โดยจะนำจานเพาะเซลล์มาวางใต้กล้องจุลทรรศน์ (Olympus BX51 WI, Olympus, Japan) จากนั้นนำสาร External solution เปิดให้ไหลเข้าออกภายในจานเพาะเซลล์ โดยอัตราความเร็วอยู่ที่ 1 มล./นาที ที่อุณหภูมิ 25°C สาร external solution จะประกอบไปด้วย 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM D-glucose และ 10% HEPES, pH=7.4, osmolality = 320±5 mOsm/kg แท่งแก้วที่ใช้จะมีขนาด outer diameter = 1.5 มม. และ inner diameter = 0.86 มม. (Sutter Instruments, Navato, CA, USA) ซึ่งภายในแท่งแก้วจะบรรจุสาร Internal solution ที่ประกอบไปด้วย 140 mM K-gluconate, 1 mM CaCl₂, 10 mM EGTA, 10 mM HEPES และ 10 mM ATP, osmolality = 290±5 mOsm/kg จากนั้นนำแท่งแก้วต่อกับขั้วไฟฟ้า (Electrode) จากนั้นปรับแท่งแก้วโดยให้ปลายสัมผัสกับผิวของเซลล์ และทำการกระตุ้นไฟฟ้าโดยใช้เครื่องมือ Axopatch 200B amplifier (Axon instruments, CA, USA) กำหนดค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าระยะพัก (Resting membrane potential) มากกว่า -40 mV บันทึกผลดังนี้ ขนาดของเซลล์, ค่า Threshold, ค่า Rheobase, และจำนวน Total spikes โดยใช้ซอฟต์แวร์ clampex 10.2 software (Molecular devices, CA, USA) ในการประมวลผลทดลอง

d. การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษานี้ใช้ซอฟต์แวร์ IBM SPSS (ver. 22) ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ซึ่งใช้สถิติ One-way ANOVA ในการคำนวณหาระดับนัยสำคัญทางสถิติ และใช้สถิติ Turkey's test ในการคำนวณหาความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value <0.05

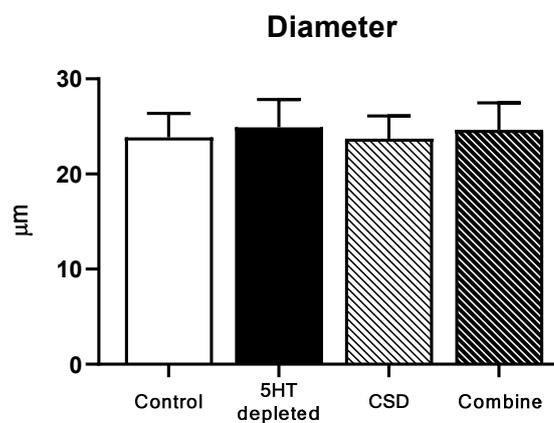
4. ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาคูณสมบัติทางไฟฟ้าในเซลล์ประสาทไตรเจมินัลแกงเกลีย โดยศึกษาในเซลล์ที่มีขนาดไม่เกิน 30 μ m โดยขนาดของเซลล์ในแต่ละกลุ่มเป็นดังนี้ จากตารางที่ 1 ขนาดของเซลล์ในแต่ละกลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยที่น้อยกว่า 30 μ m เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.706$ ดังแสดงในรูปที่ 1

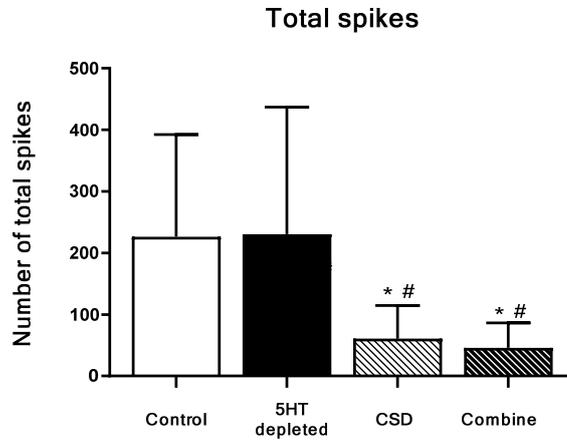


ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดเซลล์ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่ม	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (n)	ขนาดของเซลล์ (Mean±SD)
กลุ่มที่ 1	9	23.85±2.52
กลุ่มที่ 2	9	24.91±2.91
กลุ่มที่ 3	11	23.70±2.38
กลุ่มที่ 4	10	24.63±2.86

รูปที่ 1 แสดงขนาดของเซลล์ไทรเจมินัลแกงเกลียในแต่ละกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.706$

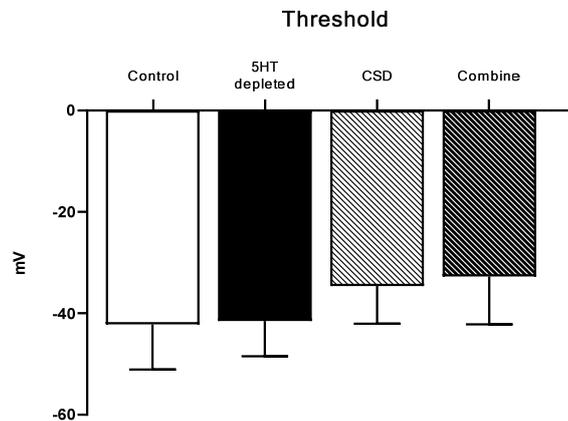
จากการศึกษาพบว่าคุณสมบัติของเซลล์ประสาทไทรเจมินัลแกงเกลียมีการเปลี่ยนแปลงของค่า Total spikes หรือจำนวน Action potential ที่เซลล์สร้างได้ โดยมีจำนวน Total spikes ในกลุ่มที่ 1 = 226.22 ± 166.06 , กลุ่มที่ 2 = 230.44 ± 206.61 , กลุ่มที่ 3 = 61.00 ± 53.60 และกลุ่มที่ 4 = 46.00 ± 40.61 ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ในกลุ่มที่ 3 และ 4 มีจำนวน Total spikes ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 1 ค่า $p=0.040$, 0.025 ตามลำดับ และยังพบว่ามีการลดลงของจำนวน Total spikes ในกลุ่มที่ 3, 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 โดยค่า p ในกลุ่มที่ 3 และ 4 เท่ากับ 0.034 , 0.021 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2



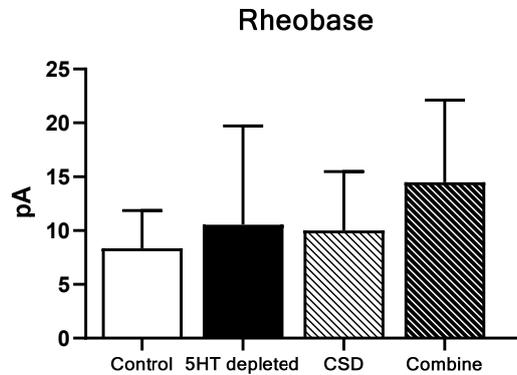
รูปที่ 2 กราฟแสดงจำนวน Total spikes โดยกราฟแสดงค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ 3 และ 4

กำหนด * $p < 0.005$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
 # $p < 0.005$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม 5HT depleted

ค่า Threshold และ Rheobase ในการศึกษานี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม โดยค่า p -value > 0.05



รูปที่ 3 แสดงค่า Threshold ของเซลล์ ในแต่ละกลุ่มไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 4 แสดงค่า Rheobase ในแต่ละกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5. การอภิปรายผล

จากผลการศึกษาภาวะพร่องซีโรโทนินและคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันนั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างของเซลล์รวมไปถึงขนาดของเซลล์ในแต่ละกลุ่มที่มีขนาด <math><30\ \mu\text{m}</math> เมื่อส่องภายใต้กล้องจุลทรรศน์ แสดงให้เห็นว่าสภาวะดังกล่าวไม่ได้มีผลทำให้โครงสร้างทางระบบประสาทเปลี่ยนแปลงไป เช่นเดียวกับการศึกษาในอาสาสมัครที่สามารถตรวจจับสัญญาณที่บ่งชี้ว่าการทำงานของสมองมีการเปลี่ยนแปลง แต่ไม่พบการเปลี่ยนของโครงสร้างโดยการใช้อุปกรณ์ positron emission tomography หรือ PET (Alstadhaug, 2009) ผลการศึกษาในเซลล์พบการสร้าง Action potential ในกลุ่มที่เกิดคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันและกลุ่มที่เกิดทั้งสองภาวะมีจำนวน action potential ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้วิจัยสันนิษฐานว่าคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันมีผลทำให้ลดความไวต่อการตอบสนองของเซลล์ ทำให้เซลล์มีการสร้างกระแสไฟฟ้าที่ลดน้อยลง ซึ่งไม่พบในกลุ่มที่เกิดภาวะพร่องซีโรโทนิน เนื่องจากเมื่อเกิดคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชัน ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง จะเกิดการปรับตัวของระบบประสาทจนทำให้การกระตุ้นซ้ำ ๆ เป็นไปได้ยากขึ้น (Borsook & Hargreaves, 2010) การสร้างกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทจะต้องมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นซึ่งในงานวิจัยนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับการตอบสนอง (Threshold) แต่ในกลุ่มที่เกิดภาวะพร่องซีโรโทนินนั้นมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นจึงทำให้ง่ายต่อการสร้างกระแสไฟฟ้า ในขณะที่การเกิดคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันนั้นผลทำให้ระดับการตอบสนองที่ลดลงส่งผลให้การสร้างกระแสไฟฟ้าลดลงตามไปด้วย จากผลการวิจัยสะท้อนให้เห็นถึงระดับการตอบสนองของเซลล์นั้นมีขีดจำกัดของการตอบสนองที่จำกัด จึงทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกันในแต่ละภาวะ รวมไปถึงความแรงที่ใช้ในการกระตุ้น (Rheobase) ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนเช่นเดียวกัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแรงกระตุ้นที่เซลล์จะสามารถสร้างกระแสไฟฟ้าได้นั้นต้องมีความแรงมากพอเซลล์จะสามารถสร้างกระแสไฟฟ้าได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงในแบบจำลองดังกล่าว จากผลการศึกษาทั้งหมดคาดว่าภาวะพร่องซีโรโทนินที่เกิดขึ้นนั้นอาจเป็นภาวะแฝงที่ส่งผลให้มีการทำงานของเซลล์เพิ่มมากขึ้นจึงทำให้ไม่สามารถตรวจวัดได้อย่างชัดเจนในเชิงสรีรวิทยาไฟฟ้า ส่วนการเกิดคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันที่เกิดขึ้นนั้น ดังการศึกษาท่อนหน้าพบว่าเกิดการกระตุ้นคอร์ติคัลสปรดคั้งดีเพรชชันจนเกินระดับการ



ตอบสนองที่มีผลทำให้การไหลเวียนของเลือดลดลง ที่พบการตอบสนองในช่วงแรกของการกระตุ้น และจะเกิดการระงับการตอบสนองเมื่อผ่านไประยะเวลาหนึ่ง ส่งผลให้การตอบสนองของ TG นั้นลดลง (Charles & Baca, 2013; Dodick, 2018) เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบของการเปลี่ยนแปลงในระดับ TNC พบว่ามีการแสดงออกของ Fos โปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นใน TNC ที่เกิดภาวะพร่องซีโรโทนินและเกิดคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชัน ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ Fos โปรตีนที่ยังคงอยู่นั้นอาจเป็นกลไกทางระบบประสาทที่เกิดการปรับตัวจนเกิดการตอบสนองที่ลดลงของเซลล์ประสาทไตรเจมินัลแกนเกลีย (Saengjaroenatham et al, 2015; Supornsilpchai et al, 2006)

6. บทสรุป

การเกิดภาวะพร่องซีโรโทนินและคอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรชชันมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนต่อไตรเจมินัลแกนเกลีย ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของจำนวน Total spike ที่เซลล์สามารถสร้างขึ้นซึ่งการเกิดสภาวะดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับเซลล์ประสาทไตรเจมินัล ที่เป็นเซลล์ประสาทลำดับแรกที่จะรับสัญญาณประสาท โดยเซลล์ชนิดนี้ตอบสนองต่อการรับความรู้สึก และรับความเจ็บปวด อีกทั้งยังการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกๆที่ศึกษาใน primary cell cultured

7. กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากแหล่งทุนดังนี้ Chulalongkorn University; Government Budget GB-B_62_006_30_03, Chulalongkorn University GB-CU-61-24-30-14, และ Ratchadapiseksompotch Fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, grant number RA61/046 and RA60/050 และขอขอบคุณนางสาวภัศรา วิจิต ที่คอยให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ขอขอบคุณศูนย์สัตว์ทดลองคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เอื้อเพื่อสถานที่ตลอดจนควบคุม ดูแล และจัดระเบียบการใช้สัตว์ทดลอง

8. เอกสารอ้างอิง

- Alstadhaug, K. B. (2009). Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia*, 29(8), 809-817. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01814.x
- Borsook, D., & Hargreaves, R. (2010). Brain imaging in migraine research. *Headache*, 50(9), 1523-1527. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01761.x
- Charles, A. C., & Baca, S. M. (2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*, 9(11), 637-644. doi:10.1038/nrneurol.2013.192
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4-16. doi:10.1111/head.13300



- El Manira, A., Zhang, W., Svensson, E., & Bussieres, N. (1997). 5-HT inhibits calcium current and synaptic transmission from sensory neurons in lamprey. *J Neurosci*, *17*(5), 1786-1794.
- Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, *59*(5), 659-681. doi:10.1111/head.13529
- Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, *154 Suppl 1*. doi:10.1016/j.pain.2013.07.021
- Saengjaroentharn, C., Supornsilpchai, W., Ji-Au, W., Srikiatkachorn, A., & Maneesri-le Grand, S. (2015). Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway. *Int J Neurosci*, *125*(2), 130-139. doi:10.3109/00207454.2014.908876
- Srikiatkachorn, A., Anuntasethakul, T., Phansuwan-Pujito, P., Patumraj, S., & Kasantikul, V. (2001). Effect of serotonin depletion on nitric oxide induced cerebrovascular nociceptive response. *Neuroreport*, *12*(5), 967-971. doi:10.1097/00001756-200104170-00021
- Supornsilpchai, W., Sanguanrangsirikul, S., Maneesri, S., & Srikiatkachorn, A. (2006). Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*, *46*(1), 34-39. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00310.x