ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์จากโปรตอนเอ็มอาร์เอสและปริมาตรสมอง โดยใช้เทคนิคแมกเนติกเรโซแนนซ์ ในผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน

The relationship between metabolite from 1H-MRS and brain volume by magnetic resonance technique in methamphetamine users

ณัฐวดี อินต๊ะชัย[1] อาทิตย์ รอดคง[1] นภาพร ไศละสูต[2] อภินันท์ อร่ามรัตน์[3] กนก อุตวิชัย[4] เมฆขลา ทอมสัน[5] บังอร ศิริโรจน์[6]

Nuttawadee Intachai[1] Artit Rodkong[1] Napapon Sailasuta[2] Apinun Aramrattana[3] Kanok Uttawichai[4] Mekkla Thompson[5] Bangorn Sirirojn[6]

ดาราลักษณ์ ถาวรประสิทธิ์[6] สินีนาถ แต่เจริญกุล[6] กมลระวี สินธุพัทร์[6] วิกเตอร์ แวลคูล[7] โรเบิร์ต พอล[8] สุวิทย์ แซ่โค้ว[1,9]

Daralak Thavornprasit[6] Sineenart Taejaroenkul[6] Kamolrawee sintupat[6] Victor Valcour[7] Robert Paul[8] Suwit Saekho[1,9*]

[1]ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

[1]Department of Radiological Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

[2]สถาบันวิจัยทางการแพทย์ฮันติงตัน รัฐแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา

[2]Huntington Medical Research Institute, California, USA

[3]ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

[3]Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

[4]โรงพยาบาลธัญญารักษ์ จังหวัดเชียงใหม่

[4]Thanyarak Hospital, Chiang Mai Province, Thailand

[5]บริษัทเวสแตท รัฐแมริแลนด์ สหรัฐอเมริกา

[5]Westat Inc., Maryland, USA

[6]สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

[6]Research Institute for Health Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai Province, Thailand

[7]ภาควิชาประสาทวิทยา มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก รัฐแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา

[7]Department of Neurology, University of California San Francisco, California, USA

[8]ภาควิชาวิทยาศาสตร์จิตวิทยา มหาวิทยาลัยมิสซูรี-เซนต์หลุยส์ รัฐมิสซูรี สหรัฐอเมริกา

[8]Department of Psychological Sciences, University of Missouri-St. Louis, Missouri, USA

[9]ศูนย์วิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

[9]Biomedical Engineering Center, Faculty of Engineering, Chiang Mai University, Thailand

* ผู้รับผิดชอบบทความ (Email: saekho@yahoo.com)

* Corresponding author (Email: saekho@yahoo.com)

Received June 2017

Accepted as revised July 2017

Abstract

Background: Methamphetamine (MA) is a highly addictive stimulant causes neurotoxicity. Changes of brain metabolites and brain volumes in MA abusers have been documented. However, the relationship between changes of brain metabolites at a selected brain location and changes of brain volumes at the same location has never been reported.

Objectives: To explore the relationship between brain metabolites and brain volumes from the same locations in MA users.

Materials and methods: Ten MA users and 14 Healthy control (HC). For the brain volumes, T1-weighted high resolution images were acquired using 3D FFE pulse sequence. FreeSurfer version 5.3 was applied for brain volumes analysis. Single voxel MRS was acquired in 4 voxel locations and using PRESS pulse sequence for scanning. TARQUIN version 4.3.5 was applied for brain metabolites. Pearson correlations was used to analyze the correlation between brain metabolites and brain volumes in MA users.

Results: MA users showed significantly reduced NAA (p=0.023) and NAA/Cho (p=0.05) in left FWM, compared with HC group. In left BG region, MA user group showed significantly reduced NAA/Cho (p=0.042) and increased Cho (p=0.05), compared with HC group. MA user group showed significantly reduced FGM volume (p=0.043). For the analysis of relationship between metabolites and brain volume, it was found that there are significant correlations between reducing of NAA at FGM region and FGM volume (n=10, r=0.635, p=0.049), and significant negative correlations between reducing of Cr at PGM region and OGM volume (n=10, r= -0.741, p=0.022).

Conclusion: Significant correlations between brain metabolites and brain volumes at FGM and PGM regions.

Journal of Associated Medical Sciences 2017; 50(3): 424-434. Doi: 10.14456/jams.2017.59

Keywords: Methamphetamine, magnetic resonance spectroscopy, brain volumes

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ: เมทแอมเฟตามีนเป็นสารเสพติดที่มีฤทธิ์กระตุ้นรุนแรง เป็นสาเหตุให้เซลล์ประสาทเกิดความเป็นพิษ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงสารเมแทบอไลท์กับการเปลี่ยนแปลงปริมาตรสมองที่ตำแหน่งเดียวกันในสมอง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์ในสมองและปริมาตรสมองที่ตำแหน่งเดียวกันในผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน

วัสดุและวิธีการ: กลุ่มตัวอย่างประกอบด้วยกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน (กลุ่ม MA) จำนวน 10 ราย และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี (กลุ่ม HC) จำนวน 14 ราย สร้างภาพเอ็มอาร์ด้วยลำดับพัลส์ 3D FFE และวิเคราะห์ข้อมูลภาพเพื่อหาปริมาตรสมองด้วยโปรแกรม FreeSurfer รุ่น 5.3 ใช้ Single voxel MRS วางที่ 4 ตำแหน่งในสมอง และสแกนด้วยลำดับพัลส์ PRESS จากนั้นวิเคราะห์ปริมาณสารเมแทบอไลท์ด้วยโปรแกรม TARQUIN รุ่น 4.3.5 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองในกลุ่ม MA โดยใช้สหสัมพันธ์แบบเพียร์สัน

ผลการศึกษา: พบว่าตำแหน่งสมองส่วน left FWM ในกลุ่ม MA มีปริมาณสาร NAA และ NAA/Cho ลดลงกว่ากลุ่ม HC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.023 และ 0.05 ตามลำดับ) และตำแหน่งสมองส่วน left BG ในกลุ่ม MA เมื่อเทียบกับกลุ่ม HC มีการลดลงของ NAA/Cho (p=0.042) และการเพิ่มขึ้นของ Cho อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.05) และพบว่า สมองส่วน FGM ในกลุ่ม MA มีปริมาตรเล็กกว่ากลุ่ม HC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.043) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองพบว่า การลดลงของ NAA ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM สัมพันธ์กับการลดลงของปริมาตรสมองส่วน FGM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (n=10, r=0.635, p=0.049) และยังพบความสัมพันธ์ในทิศทางตรงกันข้ามระหว่างการลดลงของ Cr ที่ตำแหน่งสมองส่วน PGM และปริมาตรสมองส่วน OGM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (n=10, r= -0.741, p=0.022)

สรุปผลการศึกษา: พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างปริมาณสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองในกลุ่ม MA ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM และ PGM

Journal of Associated Medical Sciences 2560; 50(3): 424-434. Doi: 10.14456/jams.2017.59

คำสำคัญ: เมทแอมเฟตามีน เอ็มอาร์สเปคโตรสโคปี ปริมาตรสมอง

บทนำ

ปัญหายาเสพติดเป็นหนึ่งในปัญหาหลักของประเทศ[1] เมทแอมเฟตามีนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของยาเสพติดที่เรียกว่ายาบ้า โดยสารเมทแอมเฟตามีนเป็นสารกระตุ้นที่อยู่ในกลุ่มแอมเฟตามีน มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และสารสื่อประสาท (neurotransmitter) โดยเฉพาะโดปามีน (dopamine) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับสมองส่วนควบคุมอารมณ์และความรู้สึก[2] กล่าวคือ เมื่อเสพเมทแอมเฟตามีนเข้าสู่ร่างกายแล้ว เมทแอมเฟตามีนจะถูกดูดซึมเข้าสู่สมอง และยับยั้งการคืนกลับโดปามีนเข้าสู่เซลล์ประสาท (dopamine reuptake) ณ ตำแหน่งโดปามีน ทรานสปอร์ตเตอร์ ทำให้หลั่งโดปามีนมากกว่าปกติ ดังนั้นจึงเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท (neurotoxicity) การเสพเมทแอมเฟตามีนจะส่งผลไปยังตำแหน่งหลักของสมองที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งโดปามีน (brain reward circuit) ได้แก่ พรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ (Prefrontal cortex) แอนทีเรียร์ ซิงกูเลตคอร์เทกซ์ (Anterior cingulate cortex) และ เบซัลแกงเกลีย (basal ganglia)[2,3] เมทแอมเฟตามีนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการต่างๆ ภายในเซลล์ประสาท เช่น เซลล์ประสาทเกิดสภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ (mitochondrial dysfunction) และเซลล์ตายจากกระบวนการเอ็กไซโททอกซิก (excitotoxicity) เป็นต้น[4]

การศึกษาผลการเสพเมทแอมเฟตามีนต่อสมองของมนุษย์ด้วยเทคนิคโปรตอนสเปกโทรสโกปีเอ็มอาร์ หรือโปรตอนเอ็มอาร์เอส (1H-Magnetic resonance spectroscopy: 1H-MRS) ที่ผ่านมา มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารเมแทบอไลท์ (metabolite concentrations) พบว่ากลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน มีการลดลงของ N-acetylaspartate (NAA) ที่ตำแหน่งสมองส่วน frontal white matter (FWM) และ frontal gray matter (FGM) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[5,6] และพบการเพิ่มขึ้นของ Choline (Cho) ที่ตำแหน่งสมองส่วน FWM, FGM[7] และ basal ganglia (BG)[5] นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาตรสมอง (brain volumes) ระหว่างกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี พบว่ากลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีปริมาตรสมองส่วน FWM มากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี[8] และปริมาตรสมองส่วน medial prefrontal gray matter[9] และ BG[10] มีปริมาตรน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี

อย่างไรก็ตาม แม้มีรายงานที่สนับสนุนผลจากการเสพเมทแอมเฟตามีนดังที่กล่าว แต่ยังไม่มีการศึกษาใด ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารเมแทบอไลท์ในสมองและปริมาตรสมองที่ตำแหน่งเดียวกัน ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารเมแทบอไลท์ในสมอง และปริมาตรสมองที่ตำแหน่งเดียวกัน ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน เทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์ในสมองและปริมาตรสมองที่ตำแหน่งเดียวกันในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มอาสาสมัคร

อาสาสมัครจำนวน 2 กลุ่ม แบ่งเป็น กลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน จำนวน 10 ราย และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี จำนวน 14 ราย การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ แล้ว (ศธ 6393(25)/3303)

กลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน คัดเลือกอาสาสมัครจากโรงพยาบาลธัญญารักษ์เชียงใหม่ และคลินิกจิตเวชโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ มีเกณฑ์การคัดเข้าคือ 1) มีอายุระหว่าง 19-35 ปี 2) ผ่านเกณฑ์การประเมินตามคู่มือการวินิจฉัยและสถิติสำหรับความผิดปกติทางจิตฉบับที่ 4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV: DSM-IV) เพื่อประเมินว่าอาสาสมัครติดเมทแอมเฟตามีน 3) มีประวัติใช้เมทแอมเฟตามีนเป็นประจำในช่วง 12 เดือนก่อนการเข้าร่วมงานวิจัย 4) ใช้เมทแอมเฟตามีนเป็นสารเสพติดหลัก และใช้ครั้งสุดท้ายไม่เกิน 1 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย 5) ตรวจปัสสาวะพบเมทแอมเฟตามีนเป็นบวก 6) ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี 7) ไม่พบเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus: HIV) เกณฑ์การคัดออก คือ 1) มีประวัติการเจ็บป่วยทางจิตที่ไม่เกี่ยวกับการใช้สารเสพติด เช่น โรคจิตเภท (schizophrenia) ภาวะซึมเศร้า (major depression) เป็นต้น 2) มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ 3) มีภาวะกลัวการอยู่ที่แคบ 4) มีประวัติการผ่าตัดใส่อุปกรณ์โลหะในร่างกาย เช่น ใส่เครื่องช่วยกระตุ้นหัวใจ (cardiac pacemaker) ผ่าตัดติดคลิปอุดหลอดเลือดในหลอดเลือดโป่งพอง (aneurysm clips) ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (artificial cardiac valve) เป็นต้น

กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีคัดเลือกจากอาสาสมัครที่ไม่มีประวัติการเสพยาเสพติด มีอายุและการศึกษา เทียบเคียงกับกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีเกณฑ์การคัดเข้า คือ 1) มีอายุระหว่าง 19-35 ปี 2) สุขภาพดี และไม่ได้รับประทานยารักษา

โรคใดๆ 3) ไม่มีประวัติการใช้สารเสพติด 4) ตรวจปัสสาวะไม่พบสารเสพติดเมทแอมเฟตามีน 5) ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี 6) ไม่พบเชื้อเอชไอวี เกณฑ์การคัดออกพิจารณาเช่นเดียวกับกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องเอ็มอาร์ไอ ยี่ห้อฟิลิปส์ (Philips) ความแรงของสนามแม่เหล็ก 1.5 เทสลา รุ่น Achieva, Netherland
2. ขดลวดรับสัญญาณ Quadrature Head coil
3. โปรแกรมวิเคราะห์ปริมาณสารเมแทบอไลท์ TARQUIN รุ่น 4.3.5
4. โปรแกรมวิเคราะห์ปริมาตรสมอง Freesurfer รุ่น 5.3
5. โปรแกรมคำนวณทางสถิติ SPSS รุ่น 10

ขั้นตอนการศึกษา

ข้อมูลภาพเอ็มอาร์

สร้างภาพเอ็มอาร์สมอง โดยใช้ลำดับพัลส์ 3D Fast Field Echo (3D FFE) ด้วยพารามิเตอร์ดังนี้ Repetition time (TR) = 20 ms, Echo time (TE) = 4.6 ms, Flip angle = 30º, Slice thickness = 1 mm, Field of view = 240×240×163 mm, Acquisition matrix = 256×255, Number of signal averages (NSA) = 1, Pixel bandwidth = 217 Hz/pixel จากนั้นนำข้อมูลภาพที่ได้มาวิเคราะห์หาปริมาตรของสมองใน 4 ตำแหน่ง ได้แก่ Left frontal white matter (left FWM), frontal gray matter (FGM), occipital gray matter (OGM) และ Left basal ganglia (left BG) ด้วยโปรแกรม Freesurfer รุ่น 5.3

ข้อมูลเอ็มอาร์เอส

ในการเก็บข้อมูลเอ็มอาร์สเปคตรัมจะใช้ลำดับพัลส์ point resolved spectroscopy (PRESS) ด้วยพารามิเตอร์ดังนี้ repetition time (TR) = 2000 ms, echo time (TE) = 35 ms, flip angle = 90º, acquisition matrix = 256×255, number of signal averages (NSA) = 192, voxel size = 20×20×20 โดยวาง voxel ใน 4 ตำแหน่งของสมอง ดังนี้ left FWM, frontal gray matter (FGM), left BG, posterior gray matter (PGM) (รูปที่ 1) จากนั้นนำเอ็มอาร์สเปคตรัมที่ได้มาวิเคราะห์ค่าปริมาณสารเมแทบอไลท์ในแต่ละตำแหน่งสมอง ด้วยโปรแกรม TARQUIN รุ่น 4.3.5 โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณ NAA, Creatine (Cr), และ NAA/Cho ซึ่ง NAA, Cr และ Cho จะพบค่าเคมิคัลชิฟต์ (chemical shift) ที่ตำแหน่ง 2.02 parts per million (ppm), 3.02 ppm และ 3.32 ppm ตามลำดับ (รูปที่ 2)

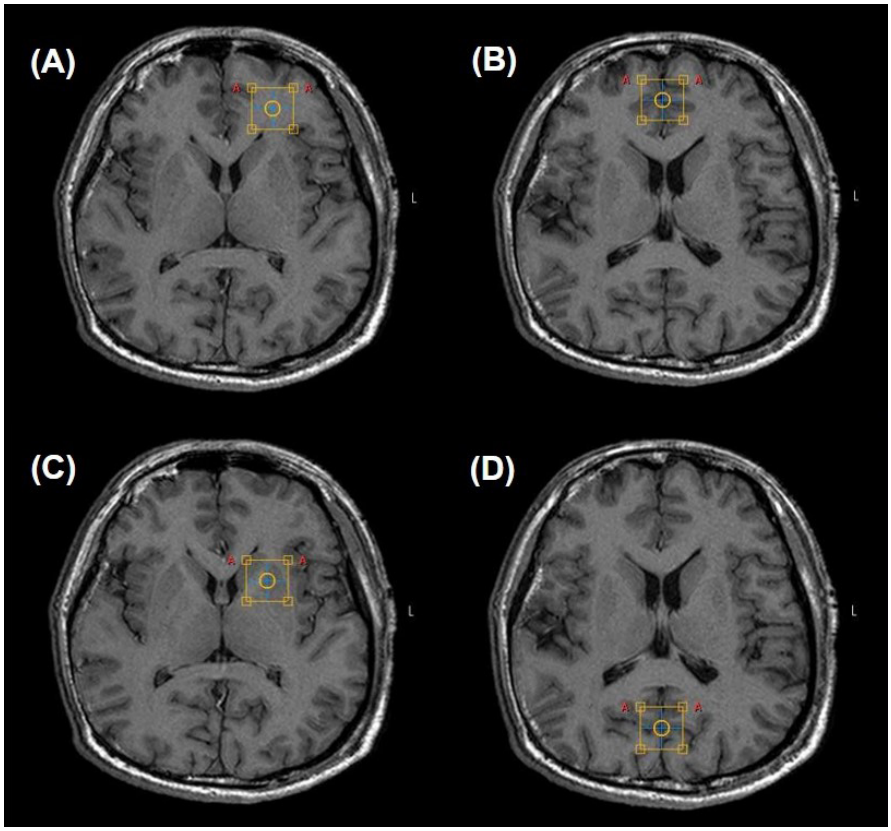

Figure 1: *Voxel placements at (A), Left frontal white matter; (B), frontal gray matter; (C), Left basal ganglia; (D), posterior gray matter.*

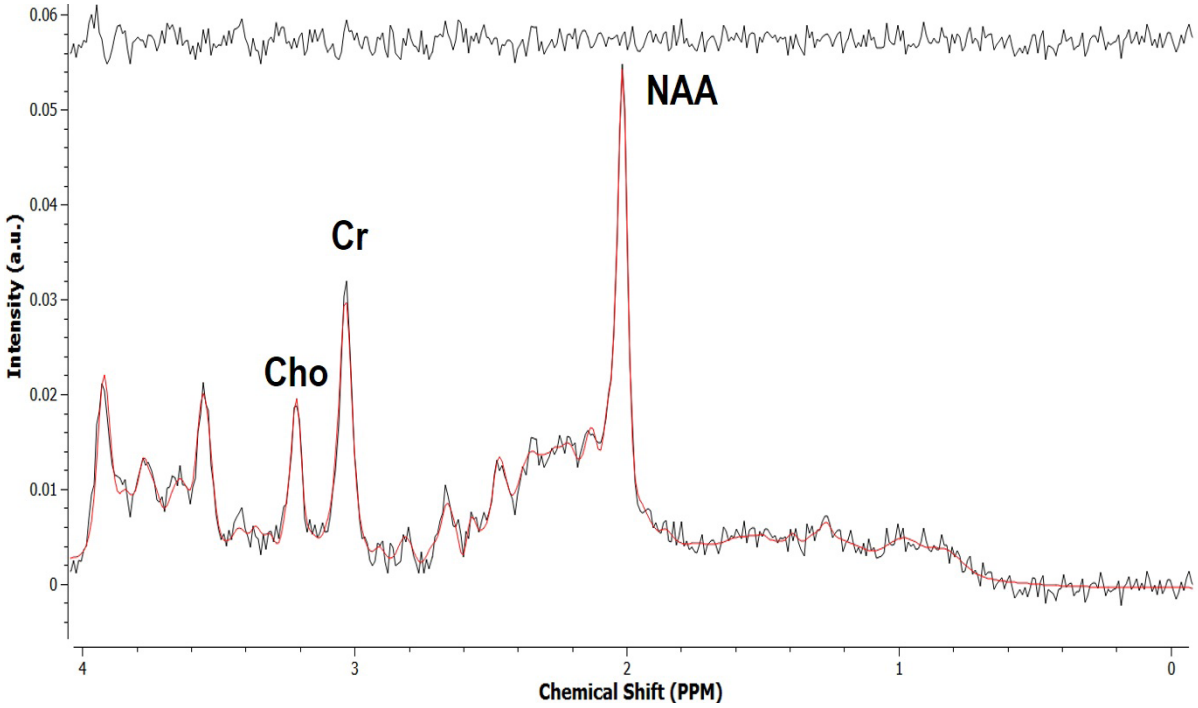

Figure 2: *Typical proton magnetic resonance spectrum; shows N-acetylaspartate (NAA) at 2.02 parts per million (ppm), creatine (Cr) at 3.02 ppm and choline (Cho) at 3.23 ppm.*

สถิติที่ใช้

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของสารเมแทบอไลท์และค่าเฉลี่ยของปริมาตรสมองระหว่างกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีกับกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน โดยใช้ unpaired samples T-test และทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์ กับปริมาตรสมองในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน โดยใช้สหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson correlations) โดยทดสอบสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หรือค่า $p<0.05$ และการศึกษาความสัมพันธ์นี้จะศึกษาในตำแหน่งสมองส่วนที่ใกล้เคียงกัน ได้แก่ สารเมแทบอไลท์ที่ตำแหน่งสมองส่วน left FWM กับปริมาตรสมองส่วน left FWM, สารเมแทบอไลท์ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM กับปริมาตรสมองส่วน FGM, สารเมแทบอไลท์ที่ตำแหน่งสมองส่วน PGM กับปริมาตรสมองส่วน OGM และ สารเมแทบอไลท์ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG กับปริมาตรสมองส่วน left BG

ผลการศึกษา

1. ผลของปริมาณสารเมแทบอไลท์

จากการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยปริมาณสารเมแทบอไลท์ ในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน จำนวน 10 ราย และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี จำนวน 14 ราย พบว่า ตำแหน่งสมองส่วน left FWM ของกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีค่าเฉลี่ยปริมาณสาร NAA (รูปที่ 3A) และ NAA/Cho (รูปที่ 3B) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.023 และ 0.05 ตามลำดับ) นอกจากนี้ ตำแหน่งสมองส่วน left BG ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีค่าเฉลี่ยปริมาณสาร Cho (รูปที่ 3C) มากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.05) และพบว่า ปริมาณสาร NAA/Cho (รูปที่ 3D) ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.042) แต่ที่ตำแหน่งสมอง FGM และ PGM ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

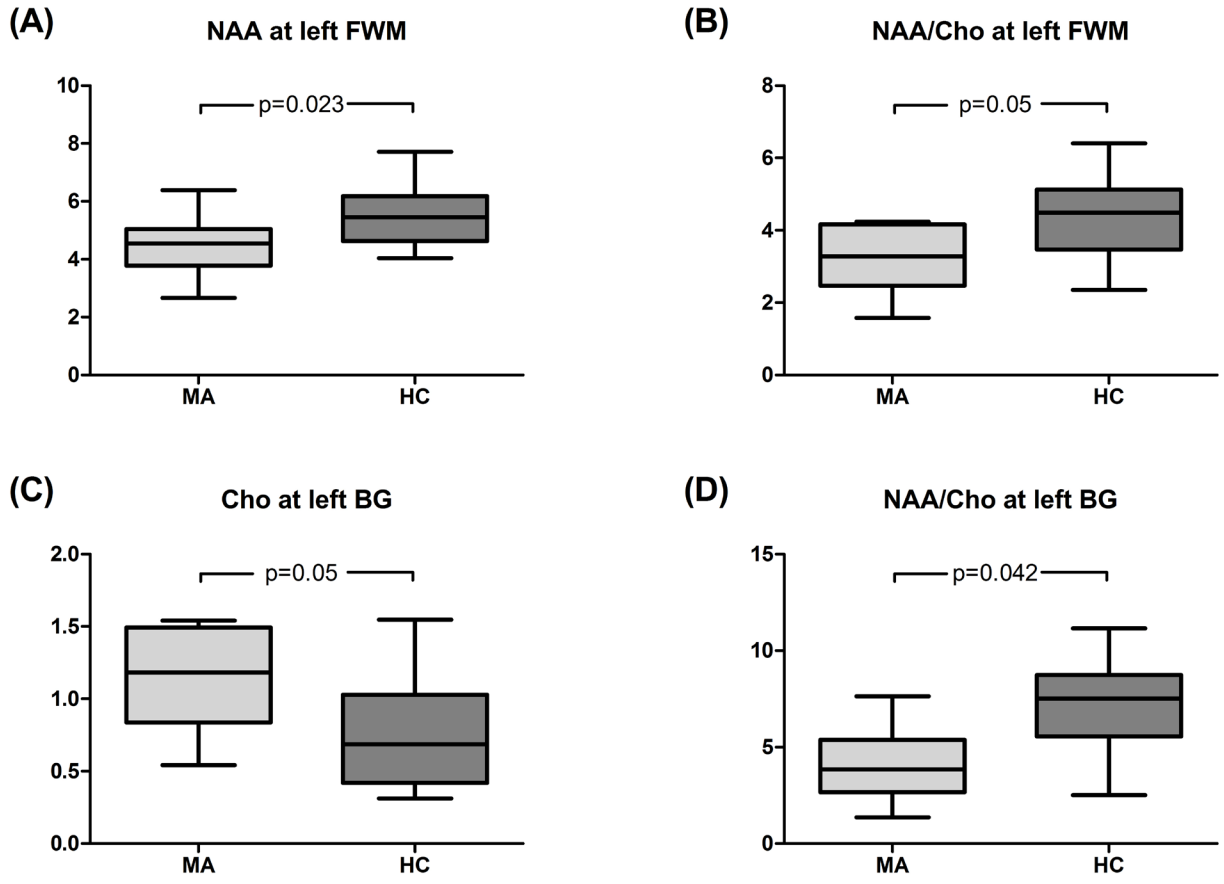

Figure 3: *Boxplots of statistical significance between Methamphetamine users (MA) and Healthy controls (HC): (A), N-acetylaspartate (NAA) at left frontal white matter (left FWM); (B), NAA/Choline (Cho) at left FWM; (C), Cho at left basal ganglia (left BG); (D), NAA/Cho at left BG.*

Table 1 Metabolite concentrations of Methamphetamine users (MA) and Healthy controls (HC) in 4 voxel placements.

	MA (n=10)		HC (n=14)		*p* value
	Mean (mM)	SD	Mean (mM)	SD	
Left FWM					
NAA	4.50	1.10	5.55	1.00	0.023 *
Cho	1.29	0.56	1.38	0.47	0.70
NAA/Cho	3.22	0.99	4.40	1.18	0.05 *
Cr	3.46	1.17	3.64	1.74	0.78
FGM					
NAA	4.14	1.51	4.44	1.47	0.63
Cho	0.89	0.36	0.98	0.47	0.62
NAA/Cho	6.21	4.82	6.15	5.51	0.98
Cr	3.24	1.11	3.15	1.56	0.88

Table 1 Metabolite concentrations of Methamphetamine users (MA) and Healthy controls (HC) in 4 voxel placements. (continues)

	MA (n=10)		HC (n=14)		*p* value
	Mean (mM)	SD	Mean (mM)	SD	
PGM					
NAA	6.18	1.10	6.07	1.24	0.84
Cho	0.89	0.15	0.90	0.24	0.88
NAA/Cho	7.20	2.02	7.22	2.46	0.74
Cr	2.62	0.90	2.76	0.91	0.73
Left BG					
NAA	4.29	1.32	4.33	1.13	0.94
Cho	1.15	0.36	0.77	0.41	0.05 *
NAA/Cho	4.13	1.93	7.46	3.93	0.042 *
Cr	4.19	1.78	4.86	1.76	0.37

** Significantly different; p<0.05 by Independent unpaired t-test*

2. ผลของปริมาตรสมอง

จากตารางที่ 2 พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาตรสมองส่วน FGM ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีปริมาตรน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.043) และในทางเดียวกัน ค่าเฉลี่ยปริมาตรสมองกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนในตำแหน่งสมองส่วน left FWM, OGM และ left BG มีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (3%, 7% และ 1%) ตามลำดับ

Table 2 Brain volumes of Methamphetamine users (MA) and Healthy controls (HC).

	MA (n=10)		HC (n=14)		*p* value
	Mean (mm^3)	SD	Mean (mm^3)	SD	
Left FWM	73585.21	5055.306	75564.657	5253.164	0.365
FGM	164052	12343.62	177363.21	16529.85	0.043 *
OGM	44663.5	4073.109	47748.79	4804.502	0.113
Left BG	11045.05	513.798	11145.21	798.344	0.732

** Significantly different; p<0.05 by Independent unpaired t-test*

3. ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมอง

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีน จำนวน 10 ราย พบว่าการลดลงของ NAA ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM มีความสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาตรสมองส่วน FGM ในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (n=10, r=0.635, p=0.049) (รูปที่ 4) นอกจากนี้ ยังพบความสัมพันธ์ในทิศทางตรงกันข้ามระหว่าง Cr ที่ตำแหน่งสมองส่วน PGM และปริมาตรสมองส่วน OGM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (n=10, r= -0.741, p=0.022) (รูปที่ 5)

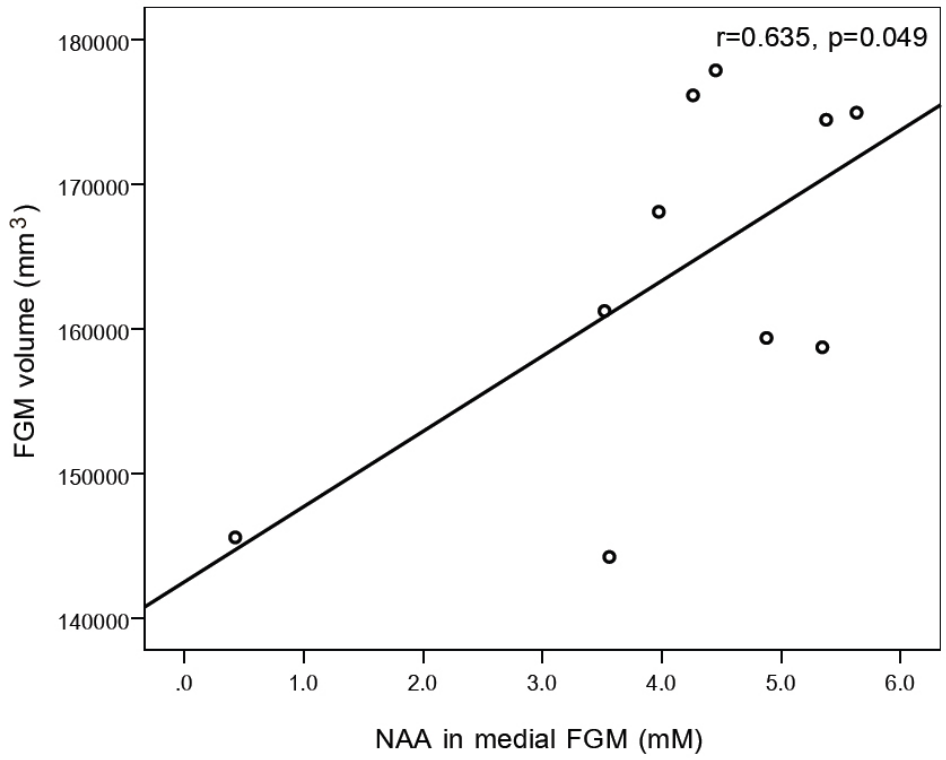

Figure 4: *Correlations between frontal grey matter volume (FGM volume) and N-acetylaspartate (NAA) in frontal grey matter (FGM).*

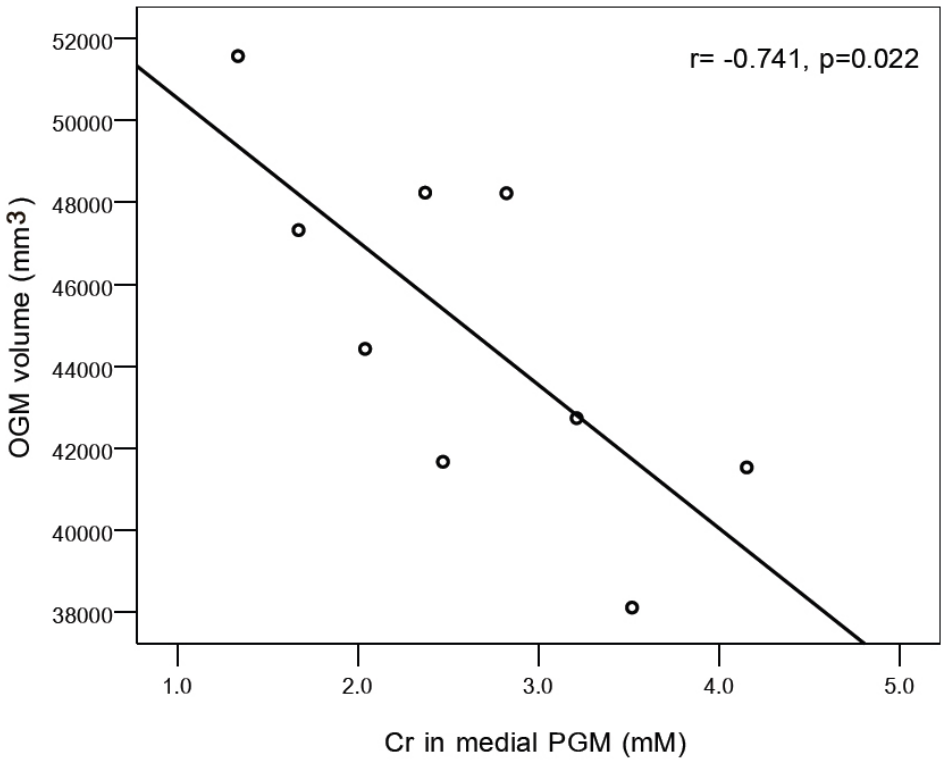

Figure 5: *Correlations between occipital gray matter volume (OGM volume) and creatine (Cr) in posterior gray matter (PGM).*

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากการศึกษา เปรียบเทียบความแตกต่างปริมาณสารเมแทบอไลท์ ระหว่างกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน และกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี พบว่าตำแหน่งสมองส่วน left FWM ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีปริมาณสาร NAA และ NAA/Cho น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.023 และ 0.05 ตามลำดับ) สอดคล้องกับการศึกษาของ Silasuta และคณะ[11] ที่พบว่ากลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน ที่เสพมาเป็นระยะเวลา 3-8 สัปดาห์ และมากกว่า 20 สัปดาห์ มีปริมาณสาร NAA น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี ถึง 12% และ 16% ตามลำดับ และการลดลงของ NAA ในตำแหน่ง FWM นี้ยังสอดคล้องกับอีกการศึกษาของ Ernst และคณะ[5] ที่พบว่าปริมาณสาร NAA ในกลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีปริมาณน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก NAA เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีในสมองส่วนกลางมาก จึงถูกนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดปริมาณเซลล์สมอง (neuronal marker) และบอกถึงความหนาแน่น (density) และความอยู่รอด (viability) ของเซลล์ประสาท[12] ดังนั้น การลดลงของ NAA จึงสะท้อนให้เห็นว่า เซลล์ประสาทที่ตำแหน่ง FWM มีปริมาณเซลล์ประสาทและความหนาแน่นที่ลดลง ขณะเดียวกันการศึกษานี้ยังพบว่า กลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีปริมาตรสมองส่วน left FWM น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี สอดคล้องกับงานวิจัยของ Schlaepfer และคณะ[13] ที่พบว่ากลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีปริมาตรสมองส่วน FWM ลดลง แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารเมแทบอไลท์ และปริมาตรสมอง ณ ตำแหน่ง FWM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ยังพบว่า กลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีการเพิ่มขึ้นของ Cho ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Chang และคณะ[7] ที่พบว่าตำแหน่งสมองส่วน BG ในกลุ่มผู้เสพสารเมทแอมเฟตามีนมีปริมาณ Cho เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน เนื่องจาก Cho ในสมองเป็นสารบ่งชี้กระบวนการหมุนเวียนทางสรีรวิทยา บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane turnover)[14] ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของ Cho จึงสะท้อนว่ามีกระบวนการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มขึ้น (cell proliferation) อีกทั้งยังสะท้อนถึงการบาดเจ็บ (injury) และอักเสบของเซลล์ประสาท กล่าวคือ สารเมทแอมเฟตามีนที่ดูดซึมเข้าสู่เซลล์ประสาทจะส่งผลให้เซลล์เกลีย (glial cell) ที่อยู่ในเซลล์ประสาทมีปริมาณเพิ่มขึ้น และเนื่องจากเซลล์ประสาทเกิดการบาดเจ็บและอักเสบ ดังนั้น เซลล์เกลียจึงเพิ่มปริมาณเพื่อเก็บกินเซลล์ที่บาดเจ็บและตาย (phagocytosis)[15] นอกจากนี้ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG ยังพบการลดลงของ NAA/Cho อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sekine และคณะ[16] ที่พบว่ากลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีน มีการลดลงของ NAA/Cho ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG ซึ่งบ่งชี้ได้ว่าเซลล์ประสาทที่ตำแหน่งสมองส่วน BG นั้นเกิดเซลล์ประสาทพิษ (neurotoxicity) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาตรสมองในบริเวณสมองส่วนนี้

นอกจากความผิดปกติที่พบในสมองส่วน FWM และ BG ดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบความผิดปกติในตำแหน่งสมองส่วน FGM และ PGM ซึ่งการศึกษานี้พบว่า กลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของ NAA ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM และการลดลงของปริมาตรสมองส่วน FGM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.043) และเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาตรสมองส่วน both FGM พบว่ากลุ่มผู้เสพเมทแอมเฟตามีนมีปริมาตรน้อยกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Daumann และคณะ[17] ที่พบในทำนองเดียวกันว่า มีการลดลงของปริมาตรสมองส่วน prefrontal gray matter นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่าง Cr ที่ตำแหน่งสมองส่วน PGM และปริมาตรสมองส่วน OGM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารเมแทบอไลท์และปริมาตรสมองที่พบนี้ สังเกตได้ว่าเป็นความสัมพันธ์ที่พบในตำแหน่งสมองเนื้อเทา (gray matter) ทั้งสองตำแหน่ง โดยสมองเนื้อเทาเป็นส่วนที่มีเซลล์ประสาท (neuron) แตกต่างจากสมองเนื้อขาว (white matter) ที่มีปลายประสาท (axon) และไม่มีเซลล์ประสาท[18] ดังนั้น การพบความสัมพันธ์นี้ จึงสะท้อนได้ว่าสารเมทแอมเฟตามีนเป็นเหตุให้เซลล์ประสาทเกิดความเสียหาย และเป็นพิษ

สรุปผล

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ที่ตำแหน่งสมองส่วน left FWM มีปริมาณ และความหนาแน่นของเซลล์ประสาทลดลง เนื่องจากพบการลดลงของ NAA และปริมาตรสมองส่วน left FWM นอกจากนี้ยังพบการบาดเจ็บและอักเสบของเซลล์ประสาท ที่ตำแหน่งสมองส่วน left BG เนื่องจากพบการลดลงของ NAA/Cho และเพิ่มขึ้นของ Cho และยังพบว่าเซลล์ประสาทเกิดความเสียหายที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM และ PGM เนื่องจากพบความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของ NAA ที่ตำแหน่งสมองส่วน FGM กับการลดลงของปริมาตรสมองส่วน FGM และพบความสัมพันธ์ในทิศทางตรงกันข้ามระหว่าง Cr ที่ตำแหน่งสมองส่วน PGM กับปริมาตรสมองส่วน OGM ดังนั้น จึงสามารถอธิบายได้ว่าเมทแอมเฟตามีนเป็นสารที่เป็นอันตรายต่อระบบประสาทและสมอง การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทด้วยเทคนิคโปรตรอนเอ็มอาร์เอส และเทคนิคแมกเนติกเรโซแนนซ์นี้อาจนำไปสู่การพัฒนารักษาผู้เสพเมทแอมเฟตามีนในอนาคตต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก National Institute on Drug Abuse (NIDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา (R21 DA033024-01A1) ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้การสนับสนุน และส่งต่ออาสาสมัคร และขอขอบพระคุณ ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สำหรับสถานที่และเครื่องมือในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Office of the Narcotics Control Board. The results of the national narcotics suppression of the year 2015: Bangkok; 2016: 23-31 [in Thai].
2. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry. 2002;159(10):1642-52.
3. Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. Addict Behav. 2010;35(6):593-8.
4. Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. Brain Res Rev. 2009;60(2):379-407.
5. Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, Speck O. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. Neurology. 2000;54(6):1344-9.
6. Nordahl TE, Salo R, Natsuaki Y, Galloway GP, Waters C, Moore CD, et al. Methamphetamine users in sustained abstinence: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(4):444-52.
7. Chang L, Ernst T, Speck O, Grob CS. Additive effects of HIV and chronic methamphetamine use on brain metabolite abnormalities. Am J Psychiatry. 2005;162(2):361-9.
8. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. J Neurosci. 2004;24(26):6028-36.
9. Daumann J, Koester P, Becker B, Wagner D, Imperati D, Gouzoulis-Mayfrank E, et al. Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. Neuroimage. 2011;54(2):794-801.
10. Chang L, Smith LM, LoPresti C, Yonekura ML, Kuo J, Walot I, et al. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. Psychiatry Res. 2004;132(2):95-106.
11. Sailasuta N, Abulseoud O, Hernandez M, Haghani P, Ross BD. Metabolic Abnormalities in Abstinent Methamphetamine Dependent Subjects. Subst Abuse. 2010;2010(4):9-20.
12. Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O. Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(10):1843-9.
13. Schlaepfer TE, Lancaster E, Heidbreder R, Strain EC, Kosel M, Fisch HU, et al. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(2):147-53.

14. Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. Clin Radiol. 2009;64(1):12-21.
15. Fernandes NC, Sriram U, Gofman L, Cenna JM, Ramirez SH, Potula R. Methamphetamine alters microglial immune function through P2X7R signaling. J Neuroinflammation. 2016;13(1):91.
16. Sekine Y, Minabe Y, Kawai M, Suzuki K, Iyo M, Isoda H, et al. Metabolite alterations in basal ganglia associated with methamphetamine-related psychiatric symptoms. A proton MRS study. Neuropsychopharmacology. 2002;27(3):453-61.
17. Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Chung A, Hoon Sung Y, Kim J, et al. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(2):221-8.
18. Ian F. Difference Between Grey and White Matter [Internet]. [Place unknown]: DifferenceBetween.net; 2010 [cited 2016 November 17]. Available from: http://www.differencebetween.net/science/health/difference-between-grey-and-white-matter/.