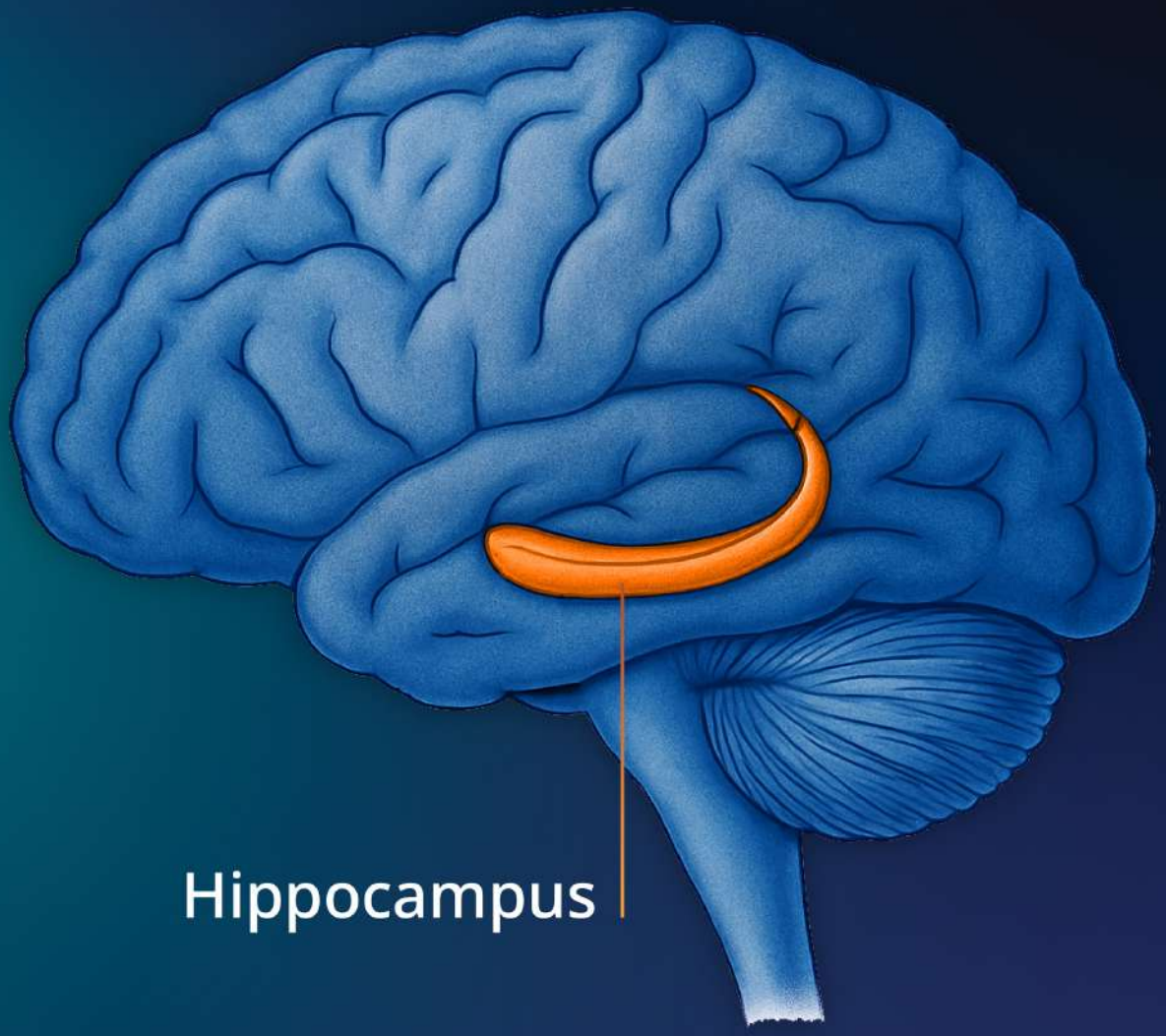
ฮิปโปแคมปัส

จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ



ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์

ฮิปโปแคมปัส

จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ

รองศาสตราจารย์ ดร. ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์

สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์

คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประพันธ์และจัดรูปเล่ม: ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์
หน้าปก: ปรัชพร สกุลสม
ภาพประกอบ: ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์
ธนิดา ตรีรัตนกุลพร
ภูวนัย ศรีโกศักดิ์
สร้างขึ้นโดยปัญญาประดิษฐ์ภายใต้แนวคิดและการออกแบบของผู้ประพันธ์

ฮิปโปแคมปัส: จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ

รองศาสตราจารย์ ดร. ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์
กลุ่มวิชากายวิภาคศาสตร์ สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
จำนวน 200 เล่ม

ลิขสิทธิ์ของรองศาสตราจารย์ ดร. ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์ และ
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537
ห้ามคัดลอก ดัดแปลง ทำซ้ำ หรือเผยแพร่ส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้ โดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์.
ฮิปโปแคมปัส: จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ.--ชลบุรี : [ม.ป.พ.], 2569.
209 หน้า.

1. สมอง -- กายวิภาค. 2. ประสาทวิทยาศาสตร์. I. ภูวนัย ศรีโกศักดิ์, ผู้วาดภาพประกอบ. II. ธนิดา ตรีรัตนกุลพร, ผู้วาดภาพประกอบร่วม. III. ปรัชพร สกุลสม, ผู้วาดภาพประกอบร่วม. IV. ชื่อเรื่อง.

611.8
ISBN 978-616-636-107-0

คำนำ

ความสนใจในกลไกของสมองที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ ได้เริ่มต้นขึ้นตั้งแต่ผู้เขียนเป็นนักศึกษาระดับปริญญาเอก และได้ดำเนินการศึกษาวิจัยในหัวข้อนี้อย่างต่อเนื่องเรื่อยมา รวมระยะเวลากว่า 20 ปีที่ได้ติดตามความก้าวหน้าทางประสาทวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับความจำ ทั้งในเชิงโครงสร้าง วงจรประสาท และกลไกระดับเซลล์และโมเลกุล โดยเฉพาะอย่างยิ่ง “ฮิปโปแคมปัส” ซึ่งเป็นโครงสร้างขนาดเล็กที่ซ่อนตัวอยู่ภายในกลีบขมับ แต่มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการเรียนรู้และความจำของมนุษย์

แม้ว่างานวิจัยด้านนี้จะมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องในระดับสากล แต่หนังสือหรืองานเขียนที่ถ่ายทอดความรู้เหล่านี้ในบริบทของภาษาไทยกลับยังมีอยู่อย่างจำกัด ทั้งในแง่ของความทันสมัยและการสังเคราะห์องค์ความรู้จากหลากหลายระดับของการทำงานของสมอง ผู้เขียนจึงตั้งใจเรียบเรียงหนังสือเล่มนี้ขึ้น โดยรวบรวมข้อมูลที่ครอบคลุมจากงานวิจัยในระดับนานาชาติ สอดแทรกด้วยการสังเคราะห์จากประสบการณ์วิจัยของผู้เขียนเอง เพื่ออธิบายกลไกเบื้องหลังการสร้างความจำ ตั้งแต่ระดับโครงสร้างของเซลล์ประสาทไปจนถึงระบบความจำที่ซับซ้อนในมนุษย์

หนังสือ *“ฮิปโปแคมปัส: จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ”* ประกอบด้วยเนื้อหา 7 บท เริ่มตั้งแต่ประวัติการค้นพบและโครงสร้างของฮิปโปแคมปัส วงจรประสาทและชนิดของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส กลไกระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับซินแนปติกพลาสติกซิตี้ ระบบความจำในมนุษย์ เส้นทางการประมวลผลข้อมูลในฮิปโปแคมปัส การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัส และปัจจัยทางชีวภาพที่ส่งเสริมและกำกับการทำงานของความจำ

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่ศึกษาและทำวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ รวมถึงผู้ที่สนใจทำความเข้าใจกลไกของสมองที่อยู่เบื้องหลังการเรียนรู้และความจำของมนุษย์อย่างลึกซึ้ง ด้วยจุดเริ่มต้นจากโครงสร้างเล็ก ๆ ที่มีอิทธิพลต่อความสามารถในการเรียนรู้ ซึ่งเป็นรากฐานสำคัญของชีวิตมนุษย์ในทุกมิติ

ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์

มิถุนายน 2569

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอแสดงความขอบคุณอย่างยิ่งต่อคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา สำหรับการสนับสนุนด้านวิชาการ ตลอดจนการจัดสภาพแวดล้อมที่เอื้อต่อการศึกษา ค้นคว้า และการจัดทำหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณคณะกรรมการผู้อ่านและผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านสำหรับข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ ซึ่งช่วยให้หนังสือมีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น รวมทั้งขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัย นักศึกษาระดับปริญญาโทและปริญญาเอก ตลอดจนนิสิตในที่ปรึกษาทุกคน ที่มีส่วนสำคัญในการร่วมสร้างองค์ความรู้และผลงานวิจัยซึ่งเป็นพื้นฐานของเนื้อหาที่ได้นำมาเรียบเรียงในหนังสือเล่มนี้

ท้ายที่สุด ผู้เขียนหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ศึกษาและผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ รวมถึงช่วยส่งเสริมความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของสมองและความจำในมิติต่าง ๆ ต่อไป

ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์

มิถุนายน 2569

ประวัติ

รองศาสตราจารย์ ดร. ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์

ติดต่อ:
กลุ่มวิชากายวิภาคศาสตร์
สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

อีเมล:
siripornc@buu.ac.th

การศึกษา

ปร.ด. (กายวิภาคศาสตร์และชีววิทยาโครงสร้าง) พ.ศ. 2552
มหาวิทยาลัยมหิดล

วท.ม. (กายวิภาคศาสตร์) พ.ศ. 2549
มหาวิทยาลัยมหิดล

วท.บ. (วิทยาศาสตร์การแพทย์) พ.ศ. 2547
มหาวิทยาลัยบูรพา

ประสบการณ์การทำงาน

อาจารย์ ระดับปริญญาเอก คณะสหเวชศาสตร์
ตุลาคม 2552

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาประสาทวิทยาศาสตร์
คณะสหเวชศาสตร์
มิถุนายน 2556

รองศาสตราจารย์ สาขาประสาทวิทยาศาสตร์
คณะสหเวชศาสตร์
สิงหาคม 2561

กรรมการบริหารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ไทย
(วาระ พ.ศ. 2566-2568)

รางวัลและเกียรติยศ (SELECTED AWARDS)

รางวัลนักวิจัยดีเด่น (รุ่นกลาง) ประจำปี พ.ศ. 2566
มหาวิทยาลัยบูรพา กลุ่มสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

รางวัลนักวิจัยกายวิภาคศาสตร์รุ่นใหม่ดีเด่น พ.ศ. 2568
สมาคมกายวิภาคศาสตร์แห่งประเทศไทย

สารบัญ

บทที่		หน้า
1.	**ประวัติการค้นพบและโครงสร้างทางกายวิภาคของฮิปโปแคมปัส**	
	การค้นพบและพัฒนาการทางประวัติศาสตร์ของฮิปโปแคมปัส	2
	การเปลี่ยนแปลงแนวคิดเกี่ยวกับบทบาทของฮิปโปแคมปัส	7
	ตำแหน่งและโครงสร้างพื้นฐานของฮิปโปแคมปัส	9
2.	**วงจรประสาทและชนิดของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส**	
	การเชื่อมต่อของฮิปโปแคมปัส	22
	การจัดเรียงตัวระดับเซลล์ภายในฮิปโปแคมปัส	25
	อินเตอร์นิวรอนในฮิปโปแคมปัส	43
3.	**กลไกระดับโมเลกุลของ synaptic plasticity ในการเรียนรู้และความจำ**	
	แนวคิด ทฤษฎี และรากฐานการศึกษากลไกการเรียนรู้และความจำ	50
	โครงสร้างและองค์ประกอบของซินแนปส์	52
	กลไกระดับโมเลกุลที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์	68
	การศึกษาวงจรความจำด้วยเทคนิค engram labeling	78
4.	**ระบบความจำของมนุษย์: ประเภท ระยะ และกระบวนการจำ**	
	ระยะ และประเภทของความจำ	90
	กระบวนการเข้ารหัส จัดเก็บ และเรียกคืนความจำ	98
	กลไกการลืม และการเปลี่ยนแปลงของความจำหลังการเรียกคืน	103
5.	**เส้นทางนำเข้าข้อมูลสู่ฮิปโปแคมปัสในการสร้างความจำแบบเหตุการณ์**	
	โครงสร้างพื้นฐานของการสร้างความจำแบบเหตุการณ์	112
	ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุ: บทบาทของ perirhinal cortex	116
	ข้อมูลเกี่ยวกับตำแหน่ง: บทบาทของ parahippocampal cortex	118
	จุดคอขวดของการประมวลผล: บทบาทของ entorhinal cortex	120
	การเข้ารหัสและจัดเก็บความจำ: บทบาทของฮิปโปแคมปัส	123
	การเสริมพลังความจำ: บทบาทของ amygdala	126

สารบัญ (ต่อ)

บทที่		หน้า
6.	**การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัส**	
	ประวัติความเป็นมาของการค้นพบการสร้างเซลล์ประสาท	137
	กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส	139
	วิถีสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส	146
	การศึกษาการทำงานของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ของฮิปโปแคมปัสวัยผู้ใหญ่	152
	บทบาทของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ต่อการประมวลผลข้อมูลของฮิปโปแคมปัส	155
	ปัจจัยที่มีผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทในวัยผู้ใหญ่	158
	ประเด็นถกเถียงเกี่ยวกับการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัสของมนุษย์วัยผู้ใหญ่	159
7.	**ปัจจัยทางชีวภาพที่ส่งเสริมและกำกับการทำงานของความจำ**	
	บทบาทของโภชนาการและสารอาหารต่อการทำงานของสมองและความจำ	168
	การนอนหลับ: ปัจจัยสำคัญต่อการเข้ารหัสและประมวลผลความจำ	178
	ฮอร์โมนเพศและความแตกต่างระหว่างเพศในการทำงานของความจำ	181
	อายุและการเสื่อมของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์: กลไกที่ เชื่อมโยงกับความจำถดถอย	184
	สรุปแนวทางส่งเสริมสุขภาพสมองและความจำในชีวิตประจำวัน	192

ตัวย่อและสัญลักษณ์

mV	Millivolt
MΩ	Megaohm
μm	Micrometer
μm^2	Square micrometer
μm^{-1}	Per micrometer
ADF	Actin-depolymerizing factor
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
Arc	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein
ATP	Adenosine triphosphate
BBB	Blood-brain barrier
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
βHB	β-hydroxybutyrate
BLBP	Brain lipid-binding protein
BLA	Basolateral amygdala
BMP	Bone morphogenetic protein
BrdU	Bromodeoxyuridine
c-Fos	Cellular Fos
CA	Cornu ammonis
CaMK	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase
Ca^{2+}	Calcium ion
COX-2	Cyclooxygenase-2
CREB	cAMP response element-binding protein
DCX	Doublecortin
DG	Dentate gyrus
DHA	Docosahexaenoic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid
Drp1	Dynamin-related protein 1
EC	Entorhinal cortex

EEG	Electroencephalography
E-LTP	Early-phase long-term potentiation
Egr1	Early growth response 1
EPA	Eicosapentaenoic acid
ERβ	Estrogen receptor beta
F-actin	Filamentous actin
fEPSP	Field excitatory postsynaptic potential
FGF	Fibroblast growth factor
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FS BCs	Fast-spiking basket cells
GABA	Gamma-aminobutyric acid
G-actin	Globular actin
GC	granule cell
GCL	Granule cell layer
GFP	Green fluorescent protein
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GPCR	G protein-coupled receptor
GSH	Glutathione
GSK-3	Glycogen synthase kinase-3
H&E	Hematoxylin and Eosin
H3	Hydrogen-3
H.M.	Henry Molaison
HF	Hippocampal formation
Hz	Hertz
IF	Intermittent fasting
IGF	Insulin-like growth factor
iGluRs	Ionotropic glutamate receptors

IL-6	Interleukin 6
IML	Inner molecular layer
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
LDH	Lactate dehydrogenase
L-LTP	Late-phase long-term potentiation
LC-PUFAs	Long-chain polyunsaturated fatty acids
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
MAGUKs	Membrane-associated guanylate kinases
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCI	Mild cognitive impairment
MDA	Malondialdehyde
Mfn1	Mitofusin 1
ML	Molecular layer
mGlu	Metabotropic glutamate receptor
MML	Middle molecular layer
MPP^+	1-methyl-4-phenylpyridinium
MRI	Magnetic resonance imaging
ms	Millisecond
mTOR	Mammalian target of rapamycin
mRNA	Messenger ribonucleic acid
nNOS	Neuronal nitric oxide synthase
NGFCs	Neurogliaform cells
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NMDA	N-methyl-D-aspartate
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
O-LM cells	Oriens-lacunosum moleculare cells
OML	Outer molecular layer
Opa1	Optic atrophy 1

PDZ	PSD-95/discs large/zonula occludens-1 domain
PER	Perirhinal cortex
PHC	Parahippocampal cortex
PI-3K	Phosphoinositide 3-kinase
PL	Polymorphic layer
ppm	Parts per million
PSD	Postsynaptic density
PSA-NCAM	Polysialylated neural cell adhesion molecule
RCTs	Randomized controlled trials
REM	Rapid eye movement
ROS	Reactive oxygen species
S	Serine
SAPAP	Synapse-associated protein associated with PSD-95
SH-SY5Y	Human neuroblastoma cell line
Shh	Sonic hedgehog
SLM	Stratum lacunosum-moleculare
SNAP25	Synaptosomal-associated protein 25
SO	Stratum oriens
SOD	Superoxide dismutase
SOM	Somatostatin
SP	Stratum pyramidale
sLTP	Structural long-term potentiation
SWS	Slow-wave sleep
SynGAP	Synaptic Ras GTPase-activating protein
T	Theronine
TGF	Transforming growth factor
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha
tTA	tetracycline-controlled transactivator
VEGF	Vascular endothelial growth factor

อภิธานศัพท์

Afferent inputs – สัญญาณประสาท “ขาเข้า” ที่เข้าสู่โครงสร้างเป้าหมาย

Alveus – ชั้นแอกซอนของเซลล์พีระมิดที่อยู่ด้านบนของฮิปโปแคมปัส

Amygdala – โครงสร้างที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลอารมณ์ อยู่หน้าต่อฮิปโปแคมปัส

Apical dendrite – เดนไดรต์ส่วนยอด

Archicortex – เปลือกสมองยุคเริ่มแรกที่มีโครงสร้างแบบสามชั้น พบได้ในฮิปโปแคมปัส

Basal dendrite – เดนไดรต์ส่วนฐาน

Basolateral amygdala – กลุ่มนิวเคลียส (lateral, basal, accessory basal) ที่เป็นศูนย์กลางการประเมินอารมณ์และสนับสนุนความจำ

Blood–brain barrier – แนวกั้นเลือดและสมอง

Collateral axon – แอกซอนแขนงข้าง

Competitive learning – กลไกการเรียนรู้แบบแข่งขัน ช่วยให้เกิดการคัดเลือกตัวแทนข้อมูลที่มีความจำเพาะ

Cornu ammonis – โครงสร้างภายในฮิปโปแคมปัส มี 4 เขตหลักคือ CA1–CA4

Declarative memory – ความจำแบบรู้ตัว

Dendritic spine – ส่วนยื่นเล็ก ๆ บนเดนไดรต์ ซึ่งเป็นจุดรับสัญญาณซินแนปส์

Dentate gyrus – ส่วนหนึ่งของฮิปโปแคมปัสที่มีลักษณะเป็นรอยหยักคล้ายฟันเลื่อย

Digitationes hippocampi – รอยหยักเล็ก ๆ ของ hippocampal head

Dorsal hippocampus – ฮิปโปแคมปัสส่วนหลัง เด่นด้านความจำเชิงพื้นที่

Efferent outputs – สัญญาณประสาท “ขาออก” ที่ถูกส่งออกจากโครงสร้างนั้น ๆ

Encoding – กระบวนการเข้ารหัสข้อมูลเข้าสู่ระบบความจำ

Entorhinal cortex – คอร์เทกซ์เอนโทรไรนัล ประตูหลักของข้อมูลเข้า–ออกฮิปโปแคมปัส

Episodic memory – ความจำแบบเหตุการณ์

Explicit memory – ความจำแบบรู้ตัว

Field excitatory postsynaptic potential – สัญญาณไฟฟ้าที่วัดได้จากการรวมศักย์โพสต์ซินแนปส์แบบกระตุ้นของเซลล์ประสาทหลายเซลล์ ใช้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของประสิทธิภาพซินแนปส์

Fimbria – กลุ่มเส้นใยนำออกจากฮิปโปแคมปัสไปสู่ fornix

Fornix – มัดเส้นใยประสาทสีขาวหลักที่ลำเลียงสัญญาณออกจากฮิปโปแคมปัสไปยังโครงสร้างลิมบิก

Glutamate receptors – ตัวรับกลูตาเมต เช่น NMDA receptor, AMPA receptor

Granule cell – เซลล์แกรนูล ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทหลักของ dentate gyrus

Grid cells – เซลล์ประสาทที่เข้ารหัสตำแหน่งในพื้นที่เป็นลักษณะคล้ายกริด

Hebbian theory – ทฤษฎีที่กล่าวว่าซินแนปส์จะถูกเสริมแรงเมื่อเซลล์ประสาทก่อนและหลังซินแนปส์กระตุ้นพร้อมกัน

Hippocampal arc – ส่วนโค้งของฮิปโปแคมปัสตามแนวยาว

Hippocampal body – ส่วนกลางของฮิปโปแคมปัส

Hippocampal fissure – รอยแยกบริเวณขอบเขตของฮิปโปแคมปัส

Hippocampal formation – กลุ่มโครงสร้างที่รวมฮิปโปแคมปัส DG CA1–CA3 และ subiculum

Hippocampal head – ส่วนหัวด้านหน้าของฮิปโปแคมปัส

Hippocampal tail – ส่วนปลายด้านท้ายของฮิปโปแคมปัส

Hippocampus proper – ส่วนหลักของฮิปโปแคมปัส ได้แก่ CA1–CA3

Homocysteine – กรดอะมิโนที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและภาวะสมองเสื่อม

Implicit memory – ความจำแบบไม่รู้ตัว

Lateral entorhinal cortex – ส่วนด้านข้างของ EC รับข้อมูล “วัตถุ/สิ่งเร้า” จาก perirhinal cortex

Limbic system – ระบบสมองที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์และความจำ

Long-term depression – การลดศักย์ระยะยาว

Long-term potentiation (LTP) – การเสริมศักย์ระยะยาว

Mammillary bodies – โครงสร้างในระบบลิมบิกที่รับสัญญาณจากฮิปโปแคมปัสผ่าน fornix

Medial entorhinal cortex – ส่วนด้านในของ EC รับข้อมูลเชิงพื้นที่จาก PHC และส่งเข้าสู่ฮิปโปแคมปัส

Medial temporal lobe – กลีบขมับด้านใน

Memory consolidation – กระบวนการทำให้ความจำคงทนจากระยะสั้นสู่ระยะยาว

Middle temporal area (MT/V5) – บริเวณการมองเห็นที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับการเคลื่อนไหว

Mossy fibers – เส้นใยแอกซอนจากเซลล์ granule ของ DG ไปยังเซลล์พีระมิดใน CA3

Neural stem cell – เซลล์ต้นกำเนิดประสาท

Neuroblast – เซลล์ประสาทระยะแรกก่อนเจริญเต็มที่

Neurogenesis – การสร้างเซลล์ประสาทใหม่

Neurogenic niche – สภาพแวดล้อมเฉพาะที่สนับสนุนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่

Oxidative stress – ภาวะเครียดออกซิเดชัน

Papez circuit – วงจรประสาทที่เชื่อมโยงฮิปโปแคมปัสกับโครงสร้างอื่นของระบบลิมบิก

Parahippocampal cortex – คอร์เทกซ์พาราฮิปโปแคมปัส (มักหมายถึง posterior PHC)

Parahippocampal gyrus – รอยนูนรอบๆ ฮิปโปแคมปัส

Pattern separation – กระบวนการ “แยกแยะรูปแบบ” ของข้อมูลใกล้เคียงให้ห่างกันมากขึ้น (เด่นที่ DG)

Perforant pathway – เส้นทางแอกซอนจาก EC เจาะผ่าน subiculum เข้าสู่ DG/CA3/CA1

Perirhinal cortex – คอร์เทกซ์เพอริไรนัล ศูนย์รวมข้อมูลเชิงวัตถุ (object-related)

Pes hippocampi – กลุ่มรอยหยักของ hippocampal head รวมกัน

Postsynaptic density – โครงสร้างที่มีความหนาแน่นของโปรตีนใต้เยื่อหุ้มเซลล์โพสต์ซินแนปส์

Pyramidal neuron – เซลล์ประสาทพีระมิด

Recurrent collateral – แขนงแอกซอนย้อนกลับ

Recurrent connections – การเชื่อมต่อซ้ำภายในเครือข่าย (หนาแน่นใน CA3)

Retrieval – กระบวนการเรียกคืนข้อมูลจากความจำ

Rhinal sulcus – ร่องไรนัล หมุดอ้างอิงทางกายวิภาคสำหรับ PRC/EC โดยเฉพาะในไพรเมต

Scaffolding proteins – โปรตีนที่ช่วยยึดตัวรับและโมเลกุลส่งสัญญาณให้คงตำแหน่งใน PSD

Schaffer collaterals – แอกซอนคอลแลทเทอรัลจาก CA3 ส่งไปยัง CA1

Septal nuclei – กลุ่มนิวเคลียสบริเวณ septum ปลายทางหนึ่งของสัญญาณจากฮิปโปแคมปัสผ่าน fornix

Slow-wave sleep – การนอนหลับคลื่นช้า

Splenium – ส่วนปลายด้านหลังของคอร์ปัสคาโลซัม

Subgranular zone – ชั้นซับแกรนูลาร์ ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดเซลล์ประสาทใหม่

Subiculum – โครงสร้างปลายทางหลักของฮิปโปแคมปัส

Synaptic plasticity – ความสามารถของซินแนปส์ในการเปลี่ยนแปลงความแรงของการส่งสัญญาณ

Systems consolidation – กระบวนการควบรวมความจำในระดับระบบประสาท (จากฮิปโปแคมปัสสู่คอร์เทกซ์)

TF / TH fields – เขต TF และ TH ใน PHC ตามลักษณะ cytoarchitecture

Temporal lobe – กลีบขมับของสมอง

Thorny excrescence – ปุ่มยื่นรูปหนามบนเดนไดรต์ของ CA3

Theta rhythm – จังหวะคลื่นธีตา

Trisynaptic circuit – วงจรไตรซินแนปส์

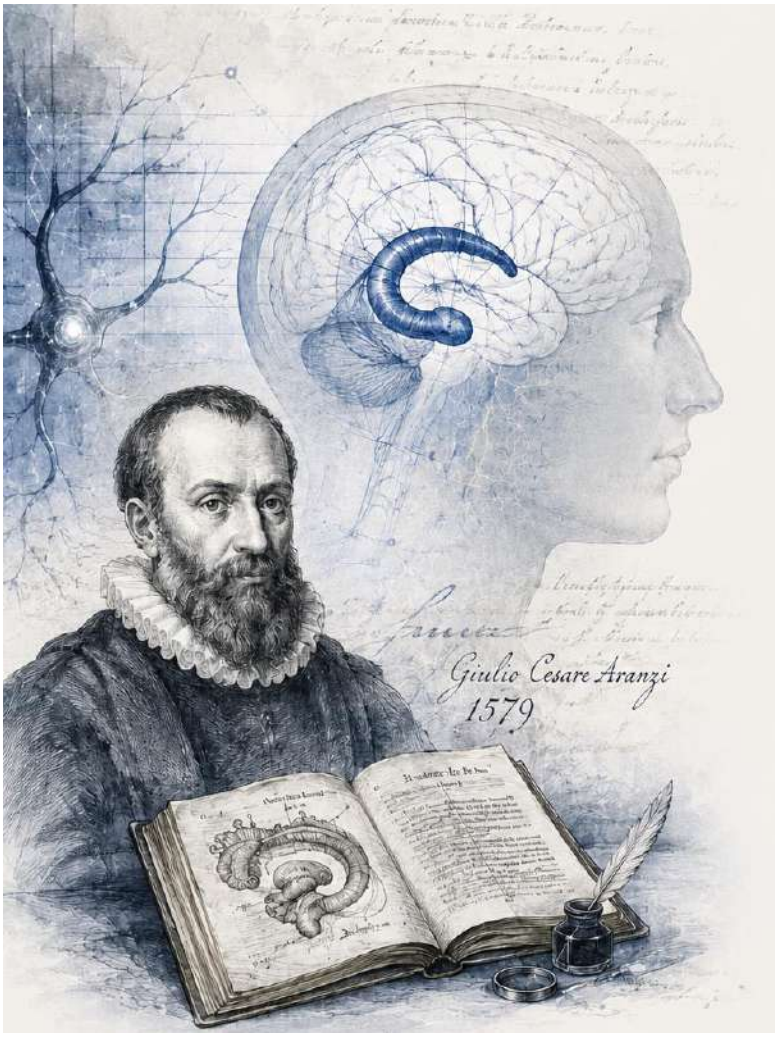
Uncus – โครงสร้างส่วนหน้าของ parahippocampal gyrus ที่โค้งกลับ

V1, V2, V3 – พื้นที่การมองเห็นขั้นต้น/ขั้นรองในกลีบท้ายทอย

V5 / MT – พื้นที่การมองเห็นเกี่ยวข้องกับการประมวลผลการเคลื่อนไหว

Ventral hippocampus – ฮิปโปแคมปัสส่วนหน้าของหนู เด่นด้านอารมณ์/ความวิตกกังวล/แรงจูงใจ

Working memory – ความจำขณะทำงาน หรือความจำเพื่อใช้งาน



บทที่ 1

ประวัติการค้นพบและโครงสร้างทางกายวิภาค ของฮิปโปแคมปัส

ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) เป็นโครงสร้างสำคัญในสมองกลีบขมับ (temporal lobe) และเป็นส่วนหนึ่งของระบบลิมบิก (limbic system) ที่มีบทบาทสำคัญในการเรียนรู้ ความจำ และการรับรู้เชิงพื้นที่ โดยเกี่ยวข้องกับการเข้ารหัส การรวม และการเรียกคืนความจำระยะยาว รวมถึงการจดจำเส้นทางและการเชื่อมโยงประสบการณ์เข้ากับบริบทของความทรงจำ การศึกษาเกี่ยวกับฮิปโปแคมปัสได้รับความสนใจมากขึ้นจากกรณีผู้ป่วย Henry Molaison ซึ่งได้รับการผ่าตัดสมองกลีบขมับด้านในเพื่อรักษาโรคลมชัก (epilepsy) และส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการสร้างความจำใหม่อย่างเด่นชัด หลักฐานดังกล่าวชี้ให้เห็นบทบาทสำคัญของฮิปโปแคมปัสในการสร้างความจำ (Scoville & Milner, 1957)

ในวรรณกรรมทางประสาทวิทยาศาสตร์ คำว่า “ฮิปโปแคมปัส” อาจใช้ในความหมายที่แตกต่างกัน โดยในความหมายแคบหมายถึง ฮิปโปแคมปัสพรอเพอร์ (hippocampus proper) หรือเขตคอร์นูแอมโมนิส (cornu ammonis; CA) ขณะที่ในความหมายกว้าง คำว่า “ฮิปโปแคมปัส” อาจใช้แทน “ฮิปโปแคมปัลฟอร์เมชัน” (hippocampal formation) ซึ่งรวมถึงเดนเทตไจรัส (dentate gyrus), ซับบิคูลัม (subiculum) และโครงสร้างที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ

ในบทนี้ ผู้เขียนใช้คำว่า “ฮิปโปแคมปัส” เพื่อหมายถึงโครงสร้างหลักของระบบดังกล่าว เว้นแต่จะระบุเป็นอย่างอื่น ทั้งนี้ รายละเอียดเชิงโครงสร้างของฮิปโปแคมปัลฟอร์เมชันจะอธิบายเพิ่มเติมในบทที่ 2

1. การค้นพบและพัฒนาการทางประวัติศาสตร์

ฮิปโปแคมปัสเป็นโครงสร้างในระบบลิมบิกของสมองมนุษย์ที่มีบทบาทสำคัญต่อความจำระยะยาว การเรียนรู้ รวมถึงพฤติกรรมทางอารมณ์ ในประวัติศาสตร์ทาง

การแพทย์ มีนักวิจัยมากมายที่ทุ่มเทชีวิตในการศึกษาและขยายองค์ความรู้ด้านประสาทวิทยาศาสตร์ Giulio Cesare Aranzi นักกายวิภาคศาสตร์และศัลยแพทย์ชาวอิตาลี เป็นหนึ่งในผู้บุกเบิกที่มีผลงานค้นพบสำคัญในกายวิภาคศาสตร์ของมนุษย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เขาเป็นผู้ค้นพบฮิปโปแคมปัสในสมองมนุษย์ การศึกษาของ Aranzi ได้ส่งผลให้เกิดการค้นพบใหม่ ๆ มากมายในสาขากายวิภาคศาสตร์ของมนุษย์ นอกจากฮิปโปแคมปัสแล้ว Aranzi ยังมีผลงานด้านการศึกษาดวงตา เปลือกตา ทารกในครรภ์ และโครงสร้างของหัวใจ (Bir et al., 2015) โดยในบทนี้จะมุ่งเน้นการค้นพบฮิปโปแคมปัสของเขา ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อความเข้าใจสมอง

Giulio Cesare Aranzi หรือที่รู้จักในชื่อ Giulio Cesare Arantius ในภาษาละติน Arantius เริ่มต้นเส้นทางวิชาการที่มหาวิทยาลัยโบโลญญา (University of Bologna) ขณะยังเป็นนักศึกษาเขาได้เข้าร่วมการศึกษาและการผ่าตัดในโรงละครกายวิภาคศาสตร์ของ Archiginnasio ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่รู้จักในชื่อ La Biblioteca dell'Archiginnasio ต่อมาเมื่อ Arantius ได้รับตำแหน่งอาจารย์ที่มหาวิทยาลัยโบโลญญา เขาได้สาธิตกายวิภาคผ่านการผ่าร่างมนุษย์ต่อสาธารณชน แม้ในช่วงแรกจะเผชิญอุปสรรคในการดำเนินการ เนื่องจากในขณะนั้นมหาวิทยาลัยยังไม่มีภาควิชากายวิภาคศาสตร์ที่แยกออกมาอย่างเป็นทางการ ภายหลัง Arantius ได้รับตำแหน่งศาสตราจารย์และหัวหน้าภาควิชาศัลยกรรมและกายวิภาคศาสตร์ เขาได้ก่อตั้งภาควิชากายวิภาคศาสตร์ ให้เป็นสาขาหลักของการแพทย์เป็นครั้งแรกทำให้ง่ายต่อการสอนกายวิภาคศาสตร์

ความเชี่ยวชาญและความทุ่มเทของ Arantius ทำให้เขาสามารถแยกแยะโครงสร้างต่าง ๆ ของสมอง รวมถึงฮิปโปแคมปัสได้สำเร็จ (Arantius, 1578) อย่างไรก็ตาม Arantius ไม่ได้ตีพิมพ์ภาพประกอบหรือคำอธิบายรายละเอียดของกระบวนการดังกล่าว ดังนั้นมุมมองที่ Arantius มองเห็นฮิปโปแคมปัสเป็นรูปม้าน้ำจึงยังไม่ทราบแน่ชัด ต่อมา Félix Vicq d'Azyr และ Gustav Retzius ผ่าตัดผ่านคอร์เทกซ์พาราฮิปโปแคมปัส (parahippocampal cortex) และเนื้อเยื่อขาวใต้เปลือกสมอง ทำให้เห็นพื้นผิว

ด้านล่างของ dentate gyrus และเผยลักษณะของฮิปโปแคมปัสที่คล้ายม้าน้ำอย่างชัดเจน เป็นไปได้ว่า Arantius อาจใช้เทคนิคการผ่าตัดที่คล้ายคลึงกัน แม้ว่าเขาจะไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้อย่างชัดเจนในงานของเขาก็ตาม (Bir et al., 2015)

ตลอดหลายศตวรรษที่ผ่านมา มีการใช้คำศัพท์จากสัตววิทยา เช่น ม้าน้ำ หนอนไหม แกะ เต่า และฮิปโปโปเตมัส เพื่ออธิบายโครงสร้างทางประสาทกายวิภาค ซึ่งระบบการตั้งชื่อของ Arantius ก็น่าจะได้รับอิทธิพลจากแนวทางนี้เช่นกัน มีหลักฐานที่แสดงถึงอิทธิพลของสัตววิทยาให้เห็นจากการที่เขาใช้คำว่า "ฮิปโปแคมปัส" หรือ "ม้าน้ำ" หลังจากที่ได้สังเกตเห็นรูปร่างที่ม้วนงอของโครงสร้างภายในโพรงสมองที่มีลักษณะคล้ายกับม้าน้ำ ในปี ค.ศ. 1579 Arantius ได้เผยแพร่หนังสือ "Observationes Anatomicae" ซึ่งรวบรวมประสบการณ์และข้อมูลจากการสังเกต และการทดลองทางกายวิภาคของมนุษย์ (รูปที่ 1-1) และในฉบับต่อมา “Observationes Anatomicae: De Humano Foetu” ในปี 1587 Arantius ได้ใช้คำว่า "ม้าน้ำ" หรือ "ฮิปโปแคมปัส" อธิบายโครงสร้างเล็ก ๆ ในโพรงสมองข้างส่วนล่าง (inferior horn of lateral ventricle) และได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางว่าเป็น**ผู้บุกเบิกการค้นพบและตั้งชื่อฮิปโปแคมปัส** อย่างไรก็ตาม คำที่เขาใช้เดิมหมายถึงเพียงบางส่วนของโครงสร้าง ไม่ครอบคลุมทั้งหมดเช่นปัจจุบัน ทำให้คำว่า "ฮิปโปแคมปัส" กลายเป็นปริศนาในหมู่นักวิชาการรุ่นต่อมา (Bir et al., 2015)

แม้ว่าการค้นพบและบทบาทของฮิปโปแคมปัสจะได้รับการศึกษาและทบทวนอย่างต่อเนื่อง แต่ต้นกำเนิดของชื่อและความหมายของคำว่า “ฮิปโปแคมปัส” กลับมีการบันทึกไว้อย่างจำกัด ในช่วงแรก Arantius ได้ตั้งชื่อให้กับโครงสร้างนี้ว่า "หนอนไหมสีขาว" (Bombycinus vermis candidus) ก่อนจะเปลี่ยนมาใช้คำว่า "ม้าน้ำ" (hippocampus) ในภายหลัง Arantius ได้อธิบายฮิปโปแคมปัสด้วยถ้อยคำของเขาเองในบทแรกของหนังสือ "De Humano Foetu Liber" ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1587 อย่างไรก็ตาม เมื่อหนังสือของเขาเผยแพร่ออกไป แนวคิดเรื่อง "ฮิปโปแคมปัส" ถูกวิพากษ์วิจารณ์จากนักกายวิภาคศาสตร์และนักธรรมชาติวิทยาหลายคน โดยบางคนตีความคำนี้ตามรากศัพท์กรีกว่าอาจหมายถึง "หนอนม้า" (โดยการรวมคำว่า "hippos" ที่แปลว่า ม้า และ "campus" ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ ตัวอ่อนของมอธ หรือ หนอน) เนื่องจาก

ความหมายของคำดังกล่าว นักวิชาการในยุคนั้นจึงไม่เชื่อมโยงฮิปโปแคมปัส กับ ม้าน้ำ อย่างที่ Arantius ตั้งใจไว้ แต่กลับเปรียบเทียบกับสัตว์ในตำนานของกรีกโบราณ ซึ่งมีลักษณะเป็น ม้าที่มีลำตัวส่วนล่างเป็นปลาโลมา และมักถูกกล่าวถึงว่าเป็นพาหนะของเทพเจ้าแห่งท้องทะเล เช่น โพไซดอน ในตำนานกรีกโบราณ (Judaš & Pletikos, 2010; Bir et al., 2015; Engelhardt, 2016) การตีความดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในการใช้คำศัพท์ทางกายวิภาคศาสตร์ในอดีต และเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้การบัญญัติชื่อ "ฮิปโปแคมปัส" เป็นประเด็นที่ถูกถกเถียงและมีการปรับเปลี่ยนมาโดยตลอด

ในช่วงศตวรรษที่ 18 นักกายวิภาคศาสตร์มีความพยายามในการกำหนดชื่อที่เหมาะสมสำหรับโครงสร้างสมองที่รู้จักกันในปัจจุบันว่า ฮิปโปแคมปัส Duvernoy ซึ่งเป็นนักกายวิภาคศาสตร์ชาวเยอรมัน ลังเลระหว่างการเลือกใช้คำว่า "ม้าน้ำ" และ "หนอนไหม" ขณะที่เขากำลังวาดภาพโครงสร้างของฮิปโปแคมปัสเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1729 (Walther, 2002) ต่อมาในปี ค.ศ. 1732 Jacob Winslow นักกายวิภาคศาสตร์ชาวเดนมาร์กได้เสนอชื่อ "เขาแกะ" (ram's horn) สำหรับโครงสร้างนี้ และไม่นานหลังจากนั้น René de Garengeot ศัลยแพทย์ชาวฝรั่งเศส เป็นผู้แนะนำคำว่าคอร์นู แอมโมนิส (cornu ammonis) หรือ เขาของอามุน ซึ่งได้รับแรงบันดาลใจจากเทพเจ้าอียิปต์โบราณ ทั้งนี้คำว่า cornu ammonis ยังคงถูกใช้ในปัจจุบันเพื่ออ้างถึงบางส่วนของโครงสร้างฮิปโปแคมปัส (Haines, 2018) ในปี ค.ศ. 1750 Pierre Tarin นักกายวิภาคศาสตร์ชาวฝรั่งเศส ได้แยก dentate gyrus ออกจากส่วนอื่น ๆ ของฮิปโปแคมปัส และตั้งชื่อให้กับโครงสร้างนี้ว่า "fascia dentata หรือ dentate fascia" ซึ่งต่อมาได้กลายเป็นศัพท์ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประสาทกายวิภาคศาสตร์ (Bir et al., 2015)

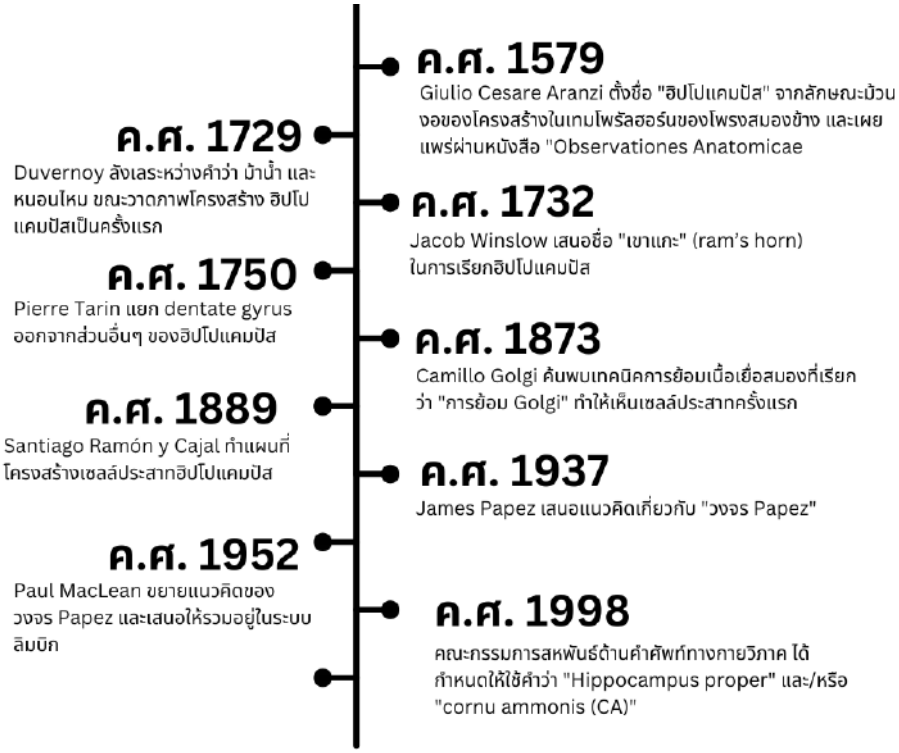
การพัฒนาเทคนิคทางกายวิภาคศาสตร์มีความก้าวหน้าอย่างมากในช่วงศตวรรษที่ 19 โดยในปี ค.ศ. 1873 แพทย์และนักกายวิภาคศาสตร์ชาวอิตาเลียนชื่อ Camillo Golgi ได้พัฒนาเทคนิคการย้อมเนื้อเยื่อสมองซึ่งรู้จักกันในชื่อ Golgi stain เป็นการใช้วิธีการแช่เงิน (silver impregnation method) หรือที่รู้จักกันในชื่อ "ปฏิกิริยาสีดำ" (black reaction) เทคนิคนี้ช่วยให้สามารถสังเกตเซลล์ประสาทเดี่ยว ๆ ได้เป็นครั้งแรก นับเป็นความก้าวหน้าสำคัญที่ปูทางไปสู่การศึกษารายละเอียดของโครงสร้างและหน้าที่

ของระบบประสาท (Bentivoglio et al., 2019) เทคนิคดังกล่าวได้รับการพัฒนาโดย Santiago Ramón y Cajal นักประสาทวิทยาชาวสเปนเจ้าของรางวัลโนเบล ซึ่งใช้ในการศึกษารูปแบบการจัดเรียงของเซลล์ประสาทอย่างละเอียด รวมถึงในฮิปโปแคมปัส ถือเป็นจุดเริ่มต้นของความเข้าใจสถาปัตยกรรมระบบประสาทในระดับเซลล์ และมีอิทธิพลอย่างลึกซึ้งต่อการศึกษาทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของสมองในเวลาต่อมา

ในปี ค.ศ. 1937 James Papez นักกายวิภาคศาสตร์ชาวอเมริกัน ได้เสนอแนวคิดเกี่ยวกับ "วงจร Papez" (Papez circuit) ซึ่งเป็นวงจรของโครงสร้างสมองที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลอารมณ์ โดย Papez ระบุว่า ฮิปโปแคมปัส ทาลามัส และสมองส่วนหน้า ทำงานร่วมกันเป็นเครือข่ายสมองที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลและการแสดงออกทางอารมณ์ (Bhattacharyya, 2017) ต่อมาในปี ค.ศ. 1952 Paul MacLean ได้ขยายแนวคิดของวงจร Papez และเสนอให้รวมอยู่ในระบบลิมบิกซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของการทำงานด้านอารมณ์และความจำของมนุษย์ (MacLean, 1952)

แม้ว่าจะมีการค้นพบและพัฒนาคำศัพท์ทางกายวิภาคศาสตร์ของฮิปโปแคมปัสอย่างต่อเนื่อง แต่ยังคงมีความคลุมเครือในชื่อเรียกและคำอธิบายที่ถูกต้องของโครงสร้างนี้ ในช่วงปลายศตวรรษที่ 19 Frederic T. Lewis ได้วิพากษ์วิจารณ์การตั้งชื่อของ Arantius โดยระบุว่าเป็นความผิดพลาดที่ Arantius ใช้ชื่อที่แตกต่างกันถึงสองชื่อสำหรับโครงสร้างเดียวกัน โดยไม่ได้ให้คำอธิบายที่ชัดเจน นอกจากนี้ Lewis ยังตั้งข้อสังเกตว่าการเปรียบเทียบ ฮิปโปแคมปัส กับ ม้าน้ำ โดย Arantius อาจไม่มีวันได้รับการพิสูจน์อย่างแน่ชัด อย่างไรก็ตามในวรรณกรรมทางกายวิภาคศาสตร์ คำว่า "ฮิปโปแคมปัส" ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางและถูกใช้มาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน แม้จะมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับต้นกำเนิดของคำศัพท์ แต่ Arantius ก็ยังได้รับการยอมรับว่าเป็นผู้ที่ริเริ่มใช้คำนี้ในบริบทของกายวิภาคศาสตร์ ในปี ค.ศ. 1998 คณะกรรมการสหพันธ์ด้านคำศัพท์ทางกายวิภาค (Federative Committee on Anatomical Terminology) ได้กำหนดให้ใช้คำว่าฮิปโปแคมปัสพรอเพอร์ (hippocampus proper) และ/หรือ คอร์นู แอมโมนิส (cornu ammonis) เพื่ออ้างถึงโครงสร้างของฮิปโปแคมปัสในสมอง คำเหล่านี้

มักใช้ในงานกายวิภาคศาสตร์และประสาทวิทยาศาสตร์เพื่อระบุโครงสร้างเฉพาะที่มีบทบาทสำคัญต่อความจำและอารมณ์ (Bir et al., 2015; El-Falougy & Benuska, 2006)



รูปที่ 1-1 แผนภาพแสดงลำดับเหตุการณ์สำคัญในการค้นพบและพัฒนาความรู้เกี่ยวกับฮิปโปแคมปัส (ออกแบบและจัดทำโดยผู้ประพันธ์ โดยใช้โปรแกรม Canva)

2. การเปลี่ยนแปลงแนวคิดเกี่ยวกับบทบาทของฮิปโปแคมปัส

ความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของฮิปโปแคมปัสเคยจำกัดอยู่ที่บทบาทด้านการดมกลิ่น จนถึงต้นศตวรรษที่ 20 เมื่อนักประสาทวิทยาชาวฝรั่งเศส Paul Broca ระบุว่าโครงสร้างฮิปโปแคมปัสเป็นส่วนหนึ่งของกลีบลิมบิก และ James Papez ได้อธิบายวงจร

Papez ในปี 1937 ทำให้บทบาทของฮิปโปแคมปัสในฐานะตัวควบคุมพฤติกรรมทางอารมณ์ได้รับการสำรวจอย่างกว้างขวาง (Pessoa & Hof, 2015) อย่างไรก็ตามในปี 1953 จากการผ่าตัดทดลองที่เอาฮิปโปแคมปัสทั้งสองข้างออก พบว่าฮิปโปแคมปัสมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการจำและการเรียนรู้ โดยในปี ค.ศ. 1952 Brenda Milner ได้พบผู้ป่วยสองรายที่มีอาการสูญเสียความทรงจำอย่างรุนแรงหลังจากการผ่าตัดเอาโครงสร้างด้านในของกลีบขมับซ้ายออกด้านเดียว เพื่อรักษาโรคลมชัก (Penfield และ Milner, 1958) ผลลัพธ์นี้เป็นสิ่งที่คาดไม่ถึง จึงมีการสันนิษฐานว่าอาจมีภาวะฝ่อของโครงสร้างภายในกลีบขมับของสมองซีกตรงข้าม ซึ่งมีอยู่ก่อนแล้วแต่ยังไม่ถูกตรวจพบ ต่อมา William Scoville ศัลยแพทย์ระบบประสาทได้รายงานกรณีผู้ป่วย Henry Molaison (H.M.) ซึ่งเกิดภาวะบกพร่องด้านความจำภายหลังการผ่าตัด (Squire, 2009; Augustinack et al., 2014) โดยมีรายละเอียดดังนี้

H.M. ประสบอุบัติเหตุจากรถจักรยานเมื่ออายุ 7 ปี (บางรายงานระบุว่าอายุ 9 ปี) เริ่มมีอาการชักเล็กน้อยเมื่ออายุ 10 ปี และมีอาการชักรุนแรงมากขึ้นหลังอายุ 16 ปี เขาทำงานในสายการผลิตอยู่ระยะหนึ่งแต่สุดท้ายในปี 1953 เมื่ออายุ 27 ปี เขามีอาการชักที่รุนแรงขึ้นจนยากจะใช้ชีวิตตามปกติ แม้จะรับยาต้านการชักในปริมาณสูง Scoville เสนอการรักษาด้วยการผ่าตัดทดลองที่เขาเคยทำในผู้ป่วยจิตเภทมาก่อน และการผ่าตัดนี้ได้รับการอนุมัติจาก H.M. และครอบครัวของเขา ภายหลังการผ่าตัด อาการชักของเขาได้รับการควบคุม อย่างไรก็ตาม ความบกพร่องด้านความจำกลับรุนแรงขึ้นอย่างมาก โดยพบว่าเขาไม่สามารถจดจำเหตุการณ์ใหม่ในชีวิตประจำวันได้ (anterograde amnesia) ขณะที่ความสามารถทางสติปัญญาและการรับรู้ทั่วไปยังคงอยู่ เขามักประเมินอายุของตนต่ำกว่าความเป็นจริง ลืมชื่อของบุคคลที่เพิ่งแนะนำตัว และบรรยายสภาวะของตนว่า **“เหมือนตื่นจากความฝัน...ทุกวันเหมือนเป็นวันที่อยู่เพียงลำพัง...”** (Scoville & Milner, 2000) งานศึกษานี้นับเป็นหนึ่งในบทความที่มีการอ้างอิงสูงในสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ H.M. ยังคงได้รับการศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 5 ทศวรรษ เขาเสียชีวิตเมื่อวันที่ 2 ธันวาคม ค.ศ. 2008 ขณะอายุ 82 ปี (Corkin, 2002; Annese et al., 2014)

กรณีศึกษาของ H.M. นับเป็นจุดเริ่มต้นของยุคใหม่ในการวิจัยด้านความจำ ก่อนหน้านี้เชื่อว่าการทำงานด้านความจำกระจายอยู่ทั่วสมองส่วนคอร์เทกซ์ และสัมพันธ์กับการทำงานด้านสติปัญญาและการรับรู้ การค้นพบจาก H.M. ได้สร้างหลักการสำคัญว่าความจำเป็นการทำงานของสมองที่แยกจากกัน สามารถแยกออกจากการทำงานด้านการรับรู้และการคิดเชิงปัญญา และระบุได้ว่าส่วนด้านในของกลีบขมับมีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างความจำ ในระยะแรก การค้นพบจากกรณี H.M. ได้รับการต่อต้านเนื่องจากยากต่อการแสดงความบกพร่องลักษณะเดียวกันในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามความพยายามในการพัฒนาแบบจำลองสัตว์ได้ดำเนินอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับการศึกษาทางประสาทกายวิภาคศาสตร์ ทำให้สามารถระบุองค์ประกอบของระบบความจำในกลีบขมับด้านใน ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า **medial temporal lobe memory system** (Squire, 2009; van Staalduinen & Zeineh, 2022) ประกอบด้วยฮิปโปแคมปัสและบริเวณรอบ ๆ ได้แก่ parahippocampal cortex ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าโครงสร้างใดมีความสำคัญในการทำความเข้าใจภาวะบกพร่องความจำ ต่อมาได้มีการบรรยายรายละเอียดของรอยโรคในสมองของ H.M. ที่แม่นยำขึ้นด้วยการสร้างภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (magnetic resonance imaging: MRI) (Corkin et al., 1997) พบข้อเท็จจริงสำคัญว่า รอยโรคในสมองมีขอบเขตแคบกว่าที่เคยรายงาน โดยขยายจากขั้วกลีบขมับไปทางด้านหลังเพียงเล็กน้อย (น้อยกว่า 5 ซม.) ไม่ใช่ 8 ซม. ตามที่ศัลยแพทย์เคยระบุ ส่งผลให้ส่วนหลังของ parahippocampal cortex ยังคงสภาพดี ขณะที่ความเสียหายเกิดขึ้นแบบสองข้างครอบคลุมทั้งฮิปโปแคมปัสและ parahippocampal cortex ด้านหน้า (Scoville & Milner, 2000)

3. ตำแหน่งและโครงสร้างพื้นฐานของฮิปโปแคมปัส

โครงสร้างภายนอกฮิปโปแคมปัส: ฮิปโปแคมปัสเป็นส่วนหนึ่งของระบบลิมบิก ซึ่งตั้งอยู่ภายในกลีบขมับ บริเวณเยื่อสีเทาด้านในของรอยนูนพาราฮิปโปแคมปัส

(parahippocampal gyrus) ซึ่งอยู่ในตำแหน่งด้านล่างของโพรงสมองข้างส่วนล่าง (Haines, 2018; Siegel & Sapru, 2011)

ฮิปโปแคมปัสมีความยาวประมาณ 5 ซม. โดยทอดตัวจากบริเวณส่วนหน้าที่อยู่ใกล้กับอะมิกดาลา (amygdala) ไปจนถึงส่วนท้ายซึ่งอยู่ใกล้กับสพลีเนียม (splenium) ของคอร์ปัสคาโลซัม (corpus callosum; รูปที่ 1-2) โครงสร้างนี้สามารถแบ่งออกได้เป็นสองส่วนตามแนวกึ่งกลาง–ด้านข้าง (Furtak et al., 2007) ได้แก่

1. ส่วนที่อยู่ภายในโพรงสมอง (intraventricular portion)
2. ส่วนที่อยู่นอกโพรงสมอง (extraventricular portion)

นอกจากนี้ ยังสามารถแบ่งออกตามแนวหัว-ท้าย ได้เป็นสามส่วนหลัก (Furtak et al., 2007) ได้แก่

1. ส่วนหัว (hippocampal head) เป็นส่วนที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของฮิปโปแคมปัส โดยบริเวณด้านหน้าและส่วนตรงกลางของ hippocampal head มักจะเชื่อมต่อและหลอมรวมกับ amygdala ซึ่งอยู่ในตำแหน่งด้านหน้า โครงสร้างภายในโพรงสมองของ hippocampal head ประกอบด้วยส่วนที่เรียกว่า ดิจิตาเตียนส์ ฮิปโปแคมไพ (digitationes hippocampi) ซึ่งสามารถสังเกตได้ในระดับมหภาค โดยมีลักษณะเป็นปุ่มนูนเล็ก ๆ (lobules) ที่แยกจากกันด้วยร่องตื้น (sulci) ซึ่งเมื่อพิจารณาโดยรวมเรียกว่า พีส ฮิปโปแคมไพ (*pes hippocampi*; รูปที่ 1-2)

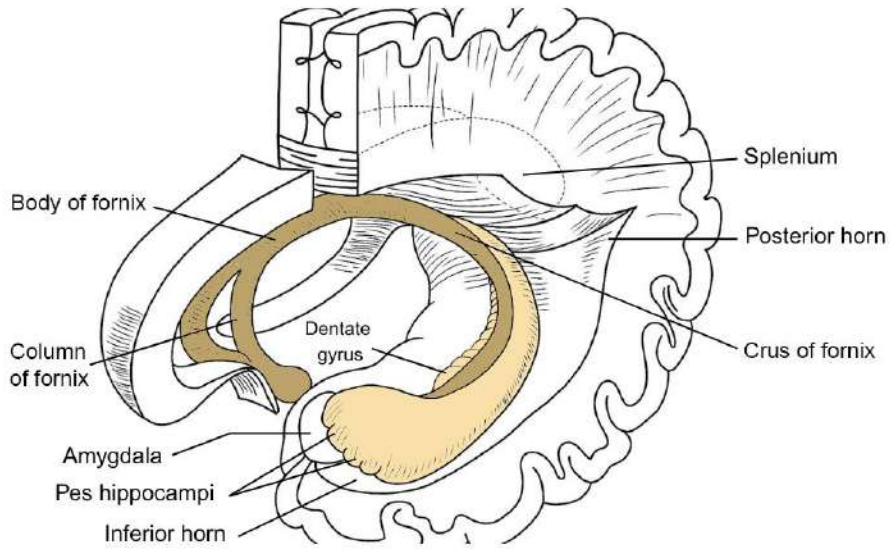
ทางด้านข้างของส่วนหัวมีการเชื่อมต่อกับส่วนท้ายของอันคัส (uncus) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่เกิดจากการม้วนกลับของ parahippocampal gyrus โดยบริเวณที่อยู่ปลายสุดของ uncus เรียกว่าส่วนยอด (uncal apex) บริเวณด้านหน้าของโครงสร้างนี้ถูกจำกัดขอบเขตด้วยแถบเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเป็นรอยหยักคล้ายฟันเลื่อย ซึ่งเรียกว่า fascia dentata (ภาษาละติน) หรือ dentate gyrus ในศัพท์กายวิภาคสมัยใหม่ โครงสร้าง dentate gyrus ในบริเวณนี้มีการเรียงตัวในแนวตั้งตลอดพื้นผิวของ uncus

2. ส่วนลำตัว (hippocampal body) มีการจัดเรียงตัวตามแนวซาจิททัล (sagittal) โดยส่วนที่อยู่ภายในโพรงสมองปรากฏเป็นโครงสร้างที่ยื่นออกมาอย่างเด่นชัด

เข้าไปในพื้นของ lateral ventricle ในขณะที่ส่วนที่อยู่นอกโพรงสมอง จะมีขนาดเล็กลง และถูกจำกัดให้อยู่เฉพาะบริเวณของ dentate gyrus และ ฟิมเบรีย (fimbria) ซึ่งเป็นแถบของเส้นใยประสาทที่ทอดตัวตามแนวยาวไปตามขอบด้านบนของฮิปโปแคมปัส ทำหน้าที่เป็นทางผ่านหลักของแอกซอนที่ส่งออกจากฮิปโปแคมปัสเข้าสู่ฟอร์นิกซ์ (fornix) และโครงสร้างอื่นในระบบลิมบิก

ในมนุษย์ dentate gyrus สามารถมองเห็นได้บนพื้นผิวของกลีบขมับ มีลักษณะเป็นโครงสร้างคล้ายฟัน (toothed appearance) ลักษณะของฟันที่เกิดจากการเรียงตัวของ dentate gyrus จะค่อย ๆ ลดขนาดลงเมื่อเคลื่อนที่ไปทางด้านหลังของสมอง (Furtak et al., 2007) ซึ่งสะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างฮิปโปแคมปัสตามแนวแกนหัว-ท้าย

3. ส่วนหาง (hippocampal tail) คือ ส่วนแนวโค้งของฮิปโปแคมปัส (hippocampal arc) สามารถจำแนกออกเป็นสามส่วนหลัก ได้แก่ ส่วนต้น (initial segment) ซึ่งอยู่ต่อเนื่องจาก hippocampal body ส่วนกลาง (middle segment) และส่วนปลายสุด (terminal segment) ที่วางตัวอยู่ใต้บริเวณ splenium ของ corpus callosum (Tilney, 1939) ในบริเวณส่วนต้นของ hippocampal tail ยังคงพบลักษณะของ dentate gyrus ที่มีร่องหยักขนาดเล็กอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม เมื่อลำดับโครงสร้างเปลี่ยนผ่านเข้าสู่ส่วนกลางลักษณะหยักของ dentate gyrus จะค่อย ๆ เรียบและแคบลงอย่างต่อเนื่อง



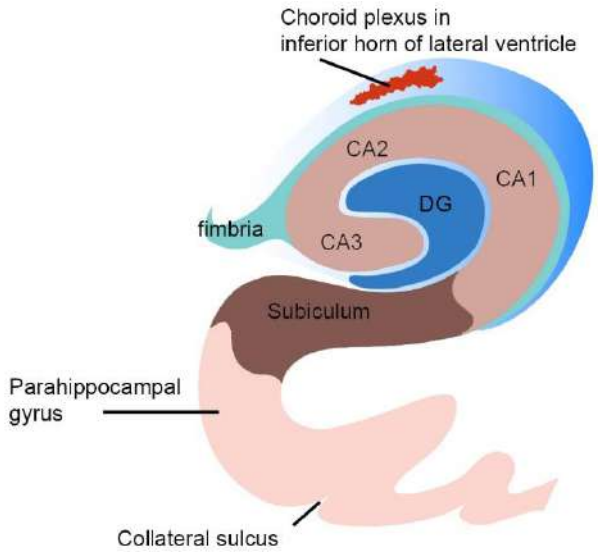
รูปที่ 1-2 แผนภาพแสดงโครงสร้างของฮิปโปแคมปัสและส่วนที่เกี่ยวข้อง (ดัดแปลงจาก Walther, 2002; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

โครงสร้างภายในของฮิปโปแคมปัส: ฮิปโปแคมปัสเป็นแผ่นเนื้อเยื่อคอร์เทกซ์ที่มีลักษณะโค้งและพับลึกเข้าไปบริเวณพื้นผิวด้านในของกลีบขมับ (Carpenter, 1991; Waxman, 2013; Furtak et al., 2007) โดยแบ่งออกเป็นสามเขตหลัก ได้แก่ dentate gyrus (DG), cornu ammonis (CA) และ subiculum (รูปที่ 1-3)

1. **Dentate gyrus** เป็นแถบเนื้อเยื่อสีเทาของคอร์เทกซ์ที่มีสามชั้น มีลักษณะเป็นรอยหยัก สังเกตได้ชัดเจนที่สุดในส่วนกึ่งกลางของโครงสร้างฮิปโปแคมปัส โดยบริเวณนี้เห็นเป็นโครงสร้างรูปตัว C แยกออกจากเขต CA1 ของฮิปโปแคมปัสและ subiculum ทางด้านล่างด้วยรอยแยกของฮิปโปแคมปัส (hippocampal fissure)
2. **Cornu ammonis (CA)** เป็นส่วนภายในของฮิปโปแคมปัสที่มีลักษณะคล้ายม้าน้ำหรือเขาแกะ ทำหน้าที่สำคัญในการประมวลผลข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ โดยสามารถแบ่งออกเป็นสี่บริเวณหลัก ได้แก่ CA1, CA2,

CA3 และ CA4 อย่างไรก็ตาม ในตำราประสาทวิทยาสมัยใหม่ มักละเว้นการใช้คำว่า CA4 และแทนที่ด้วยคำว่าฮิลัส (hilus) ซึ่งอยู่บริเวณภายในของ dentate gyrus

3. **Subiculum** มาจากภาษาละติน แปลว่า "การรองรับ" เป็นบริเวณของคอร์เทกซ์ที่อยู่ถัดจาก CA1 ของฮิปโปแคมปัส ทำหน้าที่เป็นจุดเชื่อมต่อระหว่างฮิปโปแคมปัสกับโครงสร้างอื่น ๆ เช่น เอนโทไรนัลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex) และ ทาลามัส (thalamus) จึงถือเป็นส่วนสำคัญในวงจรการประมวลผลและส่งต่อข้อมูลจากฮิปโปแคมปัสไปยังสมองส่วนอื่น



รูปที่ 1-3 แผนภาพแสดงส่วนประกอบย่อยภายในฮิปโปแคมปัส (ดัดแปลงจาก Walther, 2002; วาดโดยภูวนัย ศรีโกศักดิ์ ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

การเชื่อมต่อและทางออกของสัญญาณจากฮิปโปแคมปัส: ฮิปโปแคมปัสมีระบบการเชื่อมต่อภายในที่ซับซ้อน ทำหน้าที่ประมวลผลและถ่ายทอดข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ โดยประกอบด้วยเส้นใยประสาทที่นำสัญญาณเข้าและออกจากฮิปโป

แคมปัส ไปยังโครงสร้างสมองส่วนอื่น โดยโครงสร้างหลักที่เกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณออกจากฮิปโปแคมปัส ได้แก่ fimbria, อัลเวียส (alveus) และ fornix

1. **Fimbria** ทำหน้าที่เป็นทางผ่านเริ่มต้นของเส้นใยประสาทที่ส่งออกจากฮิปโปแคมปัส โดยเส้นใยเหล่านี้จะรวมตัวกันต่อไปเป็น fornix
2. **Alveus** เป็นชั้นผิวด้านบนของฮิปโปแคมปัส ประกอบด้วยแอกซอนของเซลล์ประสาทจำนวนมาก และถูกปกคลุมด้วยเซลล์เอเพ็นไดมอล (ependymal cell) ซึ่งเป็นเซลล์บุพื้นผิวโพรงสมองด้านใน เส้นใยประสาทเหล่านี้จะรวมตัวกันเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า fimbria ซึ่งวางตัวอยู่บริเวณผนังด้านในของโพรงสมองด้านข้าง และทำหน้าที่เป็นจุดเริ่มต้นของ fornix
3. **Fornix** เป็นมัดเส้นใยประสาทหลักที่ทำหน้าที่ลำเลียงสัญญาณจากฮิปโปแคมปัสไปยังโครงสร้างต่าง ๆ ภายในระบบลิมบิก โดย fornix จะโค้งผ่านรอบทาลามัส โครงสร้างของ fornix สามารถแบ่งย่อยออกได้เป็น 3 ส่วน ได้แก่ ครูซ (crus), บอดี้ (body) และ คอลัมน์ (column) ซึ่งมีหน้าที่เชื่อมต่อและส่งผ่านข้อมูลจากฮิปโปแคมปัสไปยังโครงสร้างเป้าหมายต่าง ๆ เช่น เซปทัลนิวเคลียส (septal nuclei) แมมมิลลารีบอดี้ (mammillary bodies) และ นิวเคลียสด้านหน้าของทาลามัส (anterior nucleus of thalamus)

ฮิปโปแคมปัสเชื่อมต่อกับโครงสร้างสมองส่วนอื่นผ่านเครือข่ายเส้นใยประสาทที่ซับซ้อน ซึ่งทำหน้าที่ส่งผ่านและประมวลผลข้อมูลไปยังบริเวณต่าง ๆ ของสมอง หนึ่งในเส้นทางการเชื่อมต่อที่สำคัญคือ **วงจร Papez** ซึ่งเป็นวงจรประสาทหลักที่เชื่อมโยงฮิปโปแคมปัสกับโครงสร้างสำคัญของระบบลิมบิก (Chen et al., 2006; Li et al., 2025) และมีบทบาทในการบูรณาการการทำงานระหว่างความจำและอารมณ์อย่างใกล้ชิด โดยมีลำดับการส่งสัญญาณในวงจร Papez ดังนี้

1. **ฮิปโปแคมปัส**

   ส่งสัญญาณประสาทผ่านทาง fornix ไปยัง mammillary bodies ของไฮโพทาลามัส

2. **Mammillary bodies**

   ถ่ายทอดสัญญาณประสาทผ่านทางเดินแมมมิลโลทาลามิก (mammillothalamic tract) ไปยังนิวเคลียสด้านหน้าของทาลามัส

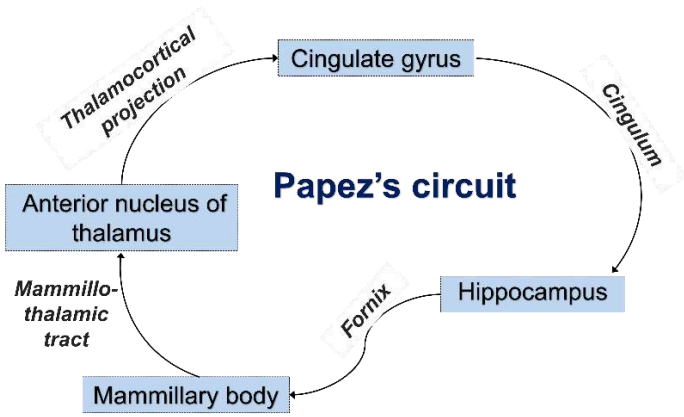
3. **นิวเคลียสด้านหน้าของทาลามัส**

   ถ่ายทอดสัญญาณผ่านทาง internal capsule ไปยังซิงกูเลตไจรัส (cingulate gyrus)

4. **Cingulate gyrus**

   ส่งสัญญาณกลับไปยังฮิปโปแคมปัสผ่านทาง cingulum ซึ่งเป็นมัดใยประสาทที่เชื่อมต่อกับ entorhinal cortex ก่อนเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสอีกครั้ง

วงจรนี้ทำหน้าที่เป็นระบบปิด ที่ส่งเสริมการหมุนเวียนและการคงอยู่ของข้อมูลในระบบลิมบิก และมีบทบาทสำคัญในการรวมกระบวนการรับรู้ ความจำ และอารมณ์เข้าไว้ด้วยกันอย่างเป็นระบบ



รูปที่ 1-4 แผนภาพแสดงวงจร Papez (จัดทำโดยผู้ประพันธ์ ด้วยโปรแกรม PowerPoint)

บทสรุป

บทนี้นำเสนอภาพรวมของฮิปโปแคมปัส ทั้งในเชิงประวัติศาสตร์ โครงสร้าง และหน้าที่ เริ่มต้นจากการค้นพบและการตั้งชื่อโดย Arantius ในศตวรรษที่ 16 ซึ่งเรียกโครงสร้างนี้ว่า "ฮิปโปแคมปัส" หรือ "ม้าน้ำ" ตามรูปลักษณ์ทางกายวิภาค ต่อมาการศึกษากรณีผู้ป่วย H.M. ซึ่งได้รับความเสียหายของฮิปโปแคมปัสและบริเวณข้างเคียงจากการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก ได้เปิดเผยบทบาทสำคัญของฮิปโปแคมปัสในการสร้าง การรวม และการเรียกคืนความจำระยะยาว

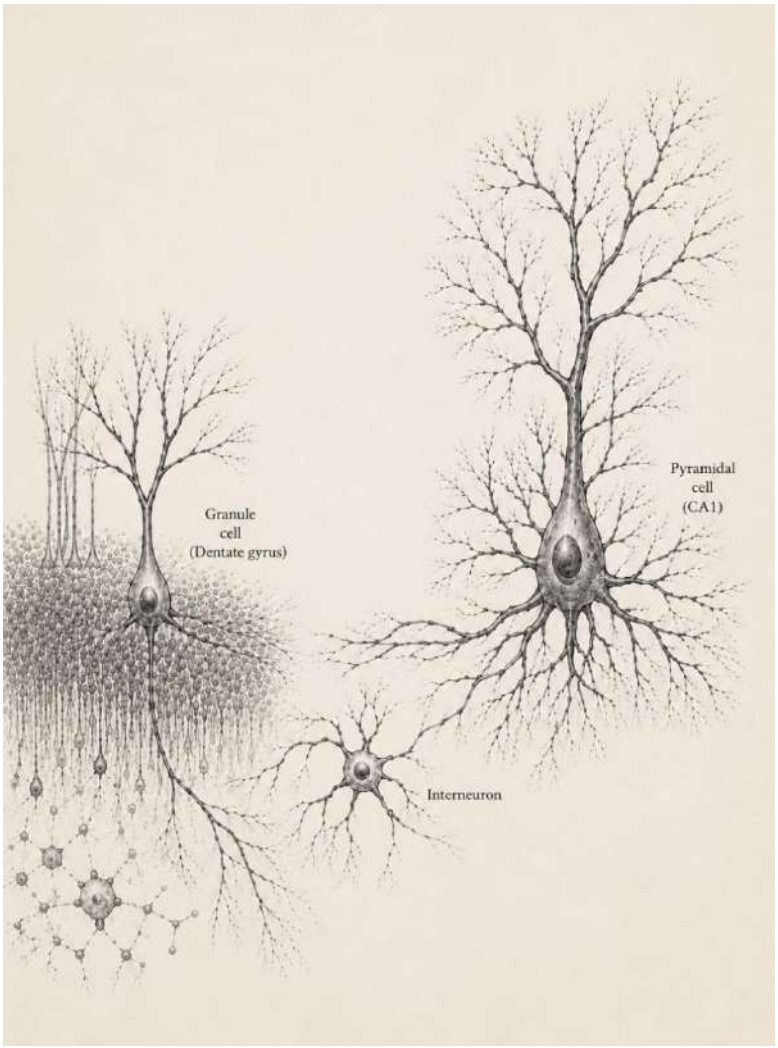
ในส่วนโครงสร้าง บทนี้ได้อธิบายลักษณะภายนอกและภายในของฮิปโปแคมปัส รวมถึงเส้นใยประสาทขาออกหลัก เช่น fornix ซึ่งทำหน้าที่ส่งสัญญาณจากฮิปโปแคมปัสไปยังโครงสร้างอื่น ๆ ในระบบลิมบิก และนำไปสู่การอธิบายวงจร Papez ซึ่งเป็นเครือข่ายประสาทสำคัญที่เชื่อมโยงฮิปโปแคมปัสกับทาลามัส ซิงกูเลตไจรัส และโครงสร้างลิมบิกอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเรียนรู้ ความจำ และการประมวลผลอารมณ์ นอกจากนี้ฮิปโปแคมปัสยังมีบทบาทสำคัญในการเชื่อมโยงข้อมูลเชิงบริบทกับความทรงจำทางอารมณ์ร่วมกับอะมิกดะลา ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการประมวลผลอารมณ์ เนื้อหาในบทนี้จึงเป็นรากฐานสำคัญสำหรับความเข้าใจบทบาทของฮิปโปแคมปัสในการเรียนรู้ ความจำ และการเชื่อมโยงประสบการณ์กับบริบททางอารมณ์ในสมอง

เอกสารอ้างอิง

1. Annese, J., Schenker-Ahmed, N. M., Bartsch, H., Maechler, P., Sheh, C., Thomas, N., Kayano, J., Ghatan, A., Bresler, N., Frosch, M. P., Klaming, R., & Corkin, S. (2014). Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nature Communications, 5*, 3122.
2. Arantius, J. C. (1578). De humano foetu liber tertio editus, ac recognitus. Anatomicarum observationum liber, ac de tumoribus secundum locos affectos liber (pp. 41–46). Apud Iacobum Brechtanum.
3. Augustinack, J. C., van der Kouwe, A. J., Salat, D. H., Benner, T., Stevens, A. A., Annese, J., Fischl, B., Frosch, M. P., & Corkin, S. (2014). H.M.'s contributions to neuroscience: A review and autopsy studies. *Hippocampus, 24*(11), 1267–1286.
4. Bentivoglio, M., Cotrufo, T., Ferrari, S., Tesoriero, C., Mariotto, S., Bertini, G., Berzero, A., & Mazzarello, P. (2019). The original histological slides of Camillo Golgi and his discoveries on neuronal structure. *Frontiers in Neuroanatomy, 13*, Article 3.
5. Bhattacharyya, K. B. (2017). James Wenceslaus Papez, his circuit, and emotion. *Annals of Indian Academy of Neurology, 20*(3), 207–210.
6. Bir, S. C., Ambekar, S., Kukreja, S., & Nanda, A. (2015). Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: History behind the discovery. *Journal of Neurosurgery, 122*(4), 971–975.
7. Carpenter, M. B. (1991). Core text of neuroanatomy (4th ed.). Williams & Wilkins.
8. Chen, X. J., Kovacevic, N., Lobaugh, N. J., Sled, J. G., Henkelman, R. M., & Henderson, J. T. (2006). Neuroanatomical differences between mouse strains as shown by high-resolution 3D MRI. *NeuroImage, 29*(1), 99–105.

9. Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? Nature Reviews *Neuroscience, 3*(2), 153–160.
10. Corkin, S., Amaral, D. G., González, R. G., Johnson, K. A., & Hyman, B. T. (1997). H.M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience, 17*(10), 3964–3979.
11. Duvernoy, H. M., Cattin, F., & Risold, P.-Y. (2005). *The human hippocampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI* (3rd ed.). Springer.
12. El-Falougy, H., & Benuska, J. (2006). History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratislavské Lekárske Listy, 107*(4), 103–106.
13. Engelhardt, E. (2016). Hippocampus discovery: First steps. Dementia & *Neuropsychologia, 10*(1), 58–62.
14. Furtak, S. C., Wei, S. M., Agster, K. L., & Burwell, R. D. (2007). Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: The perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus, 17*(9), 709–722.
15. Haines, D. E. (2018). *Neuroanatomy: An atlas of structures, sections, and systems* (7th ed.). Wolters Kluwer.
16. Judaš, M., & Pletikos, M. (2010). A note on the sea-horse in the human brain. *Translational Neuroscience, 1*(4), 335–337.
17. Lewis, F. T. (1923). The significance of the term hippocampus. *Journal of Comparative Neurology, 35*, 213–230.
18. Li, L. L., Ma, J., Wu, J. J., Xue, X., Zheng, M. X., Hua, X. Y., Guo, Q. H., & Xu, J. G. (2025). Impact of effective connectivity within the Papez circuit on episodic memory: Moderation by perivascular space function. *Alzheimer's Research & Therapy, 17*(1), 66.
19. MacLean, P. D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 4*(4), 407–418.

20. Pessoa, L., & Hof, P. R. (2015). From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *Journal of Comparative Neurology, 523*(17), 2495–2500.
21. Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions (1957). *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12*(1), 103–113.
22. Siegel, A., & Sapru, H. N. (2011). *Essential neuroscience* (2nd ed.). Wolters Kluwer.
23. Squire, L. R. (2009). The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron, 61*(1), 6–9.
24. Tilney, F. (1939). The hippocampus and its relations to the corpus callosum. *Journal of Nervous and Mental Disease, 89*, 433–513.
25. van Staalduinen, E. K., & Zeineh, M. M. (2022). Medial temporal lobe anatomy. *Neuroimaging Clinics of North America, 32*(3), 475–489.
26. Walther, C. (2002). Hippocampal terminology: Concepts, misconceptions, origins. Endeavour, 26(2), 41–44.
27. Waxman, S. G. (2013). *Clinical neuroanatomy* (27th ed.). McGraw-Hill.



บทที่ 2

วงจรประสาทและ
ชนิดของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส

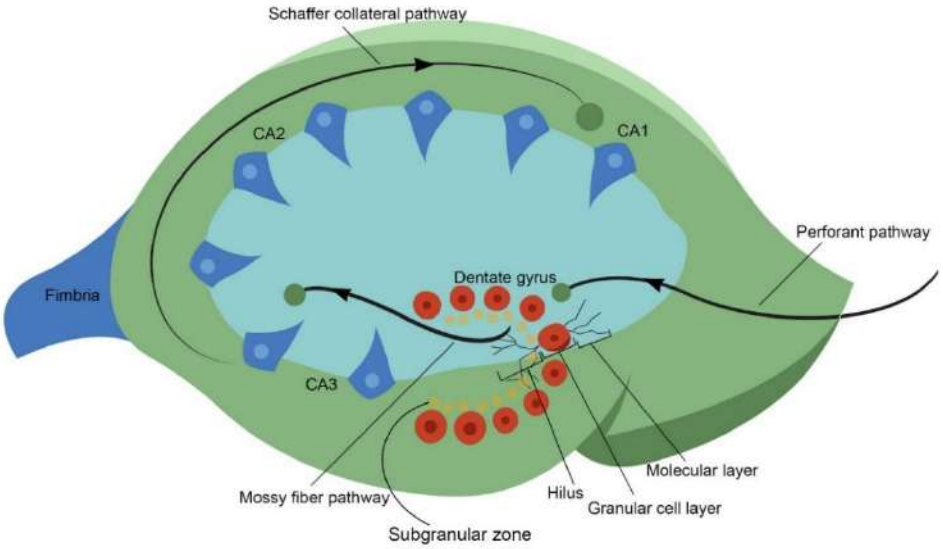
ฮิปโปแคมปัสประกอบด้วยโครงสร้างและวงจรประสาทที่มีการจัดระเบียบอย่างเป็นระบบ ซึ่งเอื้อต่อการประมวลผลข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ วงจรประสาทหลักที่สำคัญ ได้แก่ วงจรไตรซินแนปส์ (trisynaptic circuit) ซึ่งทำหน้าที่เป็นเส้นทางหลักในการรับและถ่ายทอดสัญญาณประสาทภายในฮิปโปแคมปัส การศึกษารูปแบบและการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท เช่น เซลล์แกรนูล (granule cell) ใน dentate gyrus และเซลล์พีระมิด (pyramidal neuron) ในเขต cornu ammonis (CA) รวมถึงอินเตอร์นิวรอน (interneurons) ชนิดต่าง ๆ มีความสำคัญต่อความเข้าใจกลไกพื้นฐานของการเข้ารหัสความจำและกระบวนการทางประสาทที่เกี่ยวข้อง ในบทนี้จะนำเสนอการจัดระเบียบของวงจรประสาทและลักษณะจำเพาะของเซลล์ประสาทแต่ละชนิด รวมถึงบทบาทของอินเตอร์นิวรอนในการควบคุมสมดุลของเครือข่ายประสาท เพื่ออธิบายกลไกการทำงานของฮิปโปแคมปัสในเชิงลึก

1. การเชื่อมต่อของฮิปโปแคมปัส

การเชื่อมต่อของวงจรประสาทฮิปโปแคมปัส มีการส่งสัญญาณตามลำดับที่เฉพาะเจาะจงโดยเริ่มจาก dentate gyrus ซึ่งทำหน้าที่เป็นจุดรับสัญญาณประสาทจาก entorhinal cortex และส่งต่อสัญญาณไปยังเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 ⟶ CA2 ⟶ CA1 จากนั้นสัญญาณจะส่งออกจากฮิปโปแคมปัสผ่านทาง subiculum ไปยัง parahippocampal gyrus การเชื่อมต่อของเซลล์ประสาทภายในฮิปโปแคมปัสส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นการเชื่อมต่อแบบทิศทางเดียว (unidirectional path) และถูกจัดระเบียบเป็นวงจรที่เรียกว่า **trisynaptic circuit** ซึ่งเป็นโครงสร้างพื้นฐานของการประมวลผลข้อมูลในฮิปโปแคมปัส วงจรดังกล่าวประกอบด้วย 3 ลำดับการเชื่อมต่อหลัก ได้แก่ (1) การส่งสัญญาณจาก entorhinal cortex ไปยัง dentate gyrus ผ่านทางเพอร์โฟแรนต์ (perforant pathway) (2) จาก dentate gyrus ไปยัง CA3 ผ่านเส้นใยมอสซี (mossy

fibers) และ (3) จาก CA3 ไปยัง CA1 ผ่านแอกซอนแขนงของชาฟเฟอร์ (Schaffer collaterals) (รูปที่ 2–1) รายละเอียดของเส้นทางการเชื่อมต่อดังกล่าว สามารถอธิบายได้ดังนี้ (Chauhan et al., 2021; Amaral et al., 2007)

1. สัญญาณจาก entorhinal cortex โดยเฉพาะจากเซลล์ชั้นที่ 2 ถูกส่งเข้าสู่เซลล์แกรนูลใน dentate gyrus ผ่าน perforant pathway ซึ่งเป็นทางผ่านหลักของข้อมูลเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสและเป็นจุดเริ่มต้นของการประมวลผลข้อมูลในฮิปโปแคมปัส
2. Dentate gyrus ส่งสัญญาณไปยัง CA3 ผ่าน mossy fibers ซึ่งเป็นแอกซอนของเซลล์แกรนูลที่ทอดยาวไปเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 การเชื่อมต่อนี้เป็นการส่งสัญญาณแบบกระตุ้น (excitatory) โดยใช้กลูตาเมตเป็นสารสื่อประสาทหลัก มีความจำเพาะสูงระหว่างเซลล์ทั้งสอง ส่งผลให้เกิดการตอบสนองที่ชัดเจนและมีประสิทธิภาพในเซลล์ประสาทเป้าหมายภายใน CA3 และเป็นกลไกสำคัญของการเข้ารหัสและส่งผ่านข้อมูลในวงจรฮิปโปแคมปัส
3. เซลล์พีระมิดใน CA3 จะส่ง Schaffer collaterals ไปยังเซลล์พีระมิดใน CA1 จากนั้น CA1 ส่งสัญญาณต่อไปยัง subiculum ซึ่งทำหน้าที่เชื่อมฮิปโปแคมปัสกับสมองส่วนอื่น โดยสัญญาณบางส่วนย้อนกลับไปยัง entorhinal cortex (ชั้นที่ 5) (Pak et al., 2022)



รูปที่ 2-1 แผนภาพแสดงโครงสร้างและการส่งสัญญาณใน trisynaptic circuit ของฮิปโปแคมปัส (วาดโดยภูวนัย ศรีโกศักดิ์ ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; ออกแบบและคำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

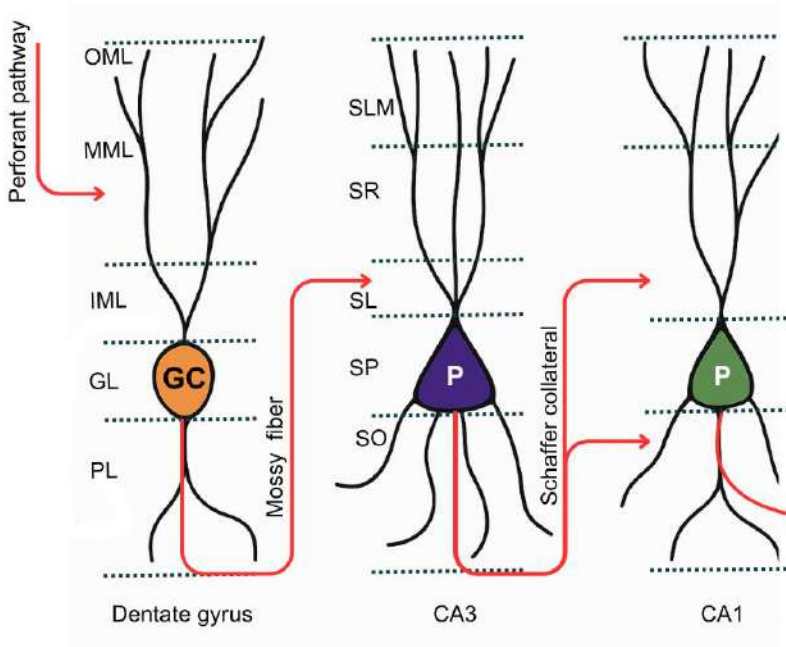
แม้ว่ารูปแบบ trisynaptic circuit จะเป็นโครงสร้างหลักที่ใช้อธิบายการทำงานของฮิปโปแคมปัส แต่การศึกษาล่าสุดพบว่าการส่งสัญญาณประสาทในฮิปโปแคมปัสมีความซับซ้อนกว่าที่เคยเข้าใจ โดยมีการเชื่อมโยงแบบคู่ขนาน (lamellae connection) ที่ไม่ได้ผ่านวงจรสามซินแนปส์ดังกล่าว เช่น มีหลักฐานว่าข้อมูลจาก entorhinal cortex สามารถส่งตรงไปยัง CA3 และ CA1 โดยไม่ผ่าน dentate gyrus นอกจากนี้ ยังพบการเชื่อมโยงกันเองภายในเซลล์ประสาทของ CA3 และการส่งสัญญาณย้อนกลับจาก CA3 ไปยัง dentate gyrus อีกด้วย (Pak et al., 2022) อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับการเชื่อมต่อในแนวนี้ยังมีข้อจำกัดด้านเทคนิคในการตรวจจับ เนื่องจากแอกซอนมีขนาดเล็กและระบุได้ยากจากการย้อมสีและการศึกษาทางอิเล็กโทรฟิสิโอโลยี (electrophysiology)

2. การจัดเรียงตัวระดับเซลล์ภายในฮิปโปแคมปัส

ภายในโครงสร้างฮิปโปแคมปัส เซลล์ประสาทมีการจัดเรียงอย่างเป็นระเบียบตามตำแหน่งและหน้าที่ โดยสามารถแบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลัก ได้แก่ dentate gyrus, hippocampus proper (CA1–CA3) และ subiculum ในเชิงกายวิภาค คำว่า “ฮิปโปแคมปัส” มักใช้ในความหมายกว้างเพื่อหมายถึง hippocampal formation ซึ่งรวมโครงสร้างย่อยเหล่านี้ และทำงานร่วมกันเป็นวงจรสามซินแนปส์

โดยทั่วไป dentate gyrus มีเซลล์แกรนูลเป็นเซลล์หลัก ทำหน้าที่รับอินพุตจาก entorhinal cortex ผ่าน perforant pathway และส่งต่อสัญญาณไปยัง CA3 ผ่าน mossy fibers ขณะที่ hippocampus proper ซึ่งประกอบด้วย CA3, CA2 และ CA1 มีเซลล์พีระมิดเป็นเซลล์หลัก โดยเซลล์ใน CA3 ส่งแอกซอนผ่าน Schaffer collaterals ไปยัง CA1 (รูปที่ 2–2) จากนั้นสัญญาณจะถูกถ่ายทอดไปยัง subiculum ซึ่งทำหน้าที่เป็นทางออกหลักของ hippocampal formation และส่งต่อข้อมูลไปยัง entorhinal cortex, นีโอคอร์เทกซ์ (neocortex) และโครงสร้างใต้เปลือกสมอง (subcortical structures) อื่น ๆ

Dentate gyrus: เป็นองค์ประกอบสำคัญของวงจรประสาทในฮิปโปแคมปัส ถือว่าเป็น "ประตูเข้าสู่ฮิปโปแคมปัส" เนื่องจากทำหน้าที่กรองข้อมูลขาเข้าที่มาจาก neocortex ซึ่งมีบทบาทอย่างยิ่งในการประมวลผลข้อมูลด้านความจำ โดยเฉพาะความจำเชิงเหตุการณ์และความจำเชิงพื้นที่ อีกทั้งยังมีหน้าที่สำคัญในกลไกการแยกรูปแบบ (pattern separation) ซึ่งช่วยให้สมองสามารถแยกแยะประสบการณ์ที่คล้ายคลึงกันออกเป็นหน่วยความจำที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน (Ngwenya et al., 2015; Schmidt et al., 2012)



รูปที่ 2-2 แผนภาพแสดงการเชื่อมต่อของเซลล์แกรนูล (granule cell: GC) ใน dentate gyrus และเซลล์พีระมิด (pyramidal neuron: P) ใน hippocampus proper ซึ่งแสดงให้เห็นการจัดเรียงตัวตามลำดับชั้นของเนื้อเยื่อประสาท (OML = outer molecular layer; MML = middle molecular layer; IML = inner molecular layer; GL = granular layer; PL = polymorphic layer; SLM = stratum lacunosum-moleculare; SR = stratum radiatum; SL = stratum lucidum; SP = stratum pyramidale; SO = stratum oriens) (ออกแบบและจัดทำโดยผู้ประพันธ์ ด้วยโปรแกรม Canva)

ชื่อ "dentate" สะท้อนลักษณะรูปร่างภายนอกของโครงสร้างซึ่งคล้ายกับฟันเลื่อยหรือเม็ดลูกปัดเรียงต่อกัน เมื่อสังเกตจากชิ้นตัดเนื้อเยื่อหรือแผ่นสไลด์จะเห็นว่า dentate gyrus มีลักษณะโค้งคล้ายรูปตัว V ตัว U หรือพระจันทร์เสี้ยว โดยโอบล้อมบริเวณปลายของเซลล์พีระมิดในเขต CA3 (รูปที่ 2-1) โครงสร้างนี้วางตัวตามแนวแกนเซปโตเทมโพรัล (septo-temporal axis) โดยมีด้านหน้าเชื่อมต่อกับ septal nuclei และด้านหลังเชื่อมต่อกับ temporal cortex ลักษณะการจัดเรียงของเซลล์ใน dentate gyrus

มีความต่อเนื่องและใกล้เคียงกันตลอดความยาวของแกนดังกล่าว จึงไม่มีการแบ่งส่วนย่อยตามแบบ hippocampal proper อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางสัณฐานวิทยายังคงแตกต่างกันในแต่ละบริเวณ โดยด้าน septal มักมีลักษณะโค้งคล้ายตัว “V” ขณะที่ด้าน temporal มีลักษณะโค้งคล้ายตัว “U” จากลักษณะที่คล้ายแถบสองเส้นมาบรรจบกัน ทำให้ dentate gyrus สามารถจำแนกออกเป็นสองส่วน ได้แก่ เส้นบน (suprapyramidal blade) และ เส้นล่าง (infrapyramidal blade) โดยทั้งสองส่วนนี้โอบล้อมบริเวณ *hilus* ที่อยู่ตรงกลาง (Amaral et al., 2007)

ลักษณะทางจุลกายวิภาคของ *dentate gyrus* สามารถแบ่งออกเป็น 3 ชั้นหลัก โดยเรียงจากด้านนอกเข้าสู่ด้านใน ได้แก่ ชั้นโมเลกุล ชั้นแกรนูล และชั้นโพลีมอร์ฟิก (Scharfman, 2016) โดยเซลล์แกรนูลมีการเรียงตัวหนาแน่นเป็นแถบต่อเนื่อง ซึ่งสามารถสังเกตได้อย่างชัดเจนจากการศึกษาทางจุลกายวิภาคในสัตว์ทดลอง รวมถึงงานศึกษาก่อนหน้าที่แสดงให้เห็นว่าลักษณะโครงสร้างของ *dentate gyrus* สามารถคงสภาพได้ดีภายใต้สภาวะการทดลองต่าง ๆ (ปุณณ์ณิษา และคณะ, 2566) รายละเอียดของแต่ละชั้นมีดังนี้

1. **ชั้นโมเลกุล (molecular layer; ML)** ประกอบด้วยเดนไดรต์ของเซลล์แกรนูลเป็นโครงสร้างหลัก ซึ่งยื่นขึ้นจากตัวเซลล์ในชั้นแกรนูลเพื่อรับสัญญาณประสาทจากแหล่งต่าง ๆ ทั้งภายในและภายนอกฮิปโปแคมปัส ชั้นนี้มีเซลล์ประสาทอยู่น้อย และอยู่ถัดออกไปจากชั้นแกรนูล (granular layer) ชั้นโมเลกุลสามารถแบ่งออกเป็น 3 ชั้นย่อยตามแหล่งกำเนิดของสัญญาณนำเข้า (afferent input) ที่เชื่อมต่อกับเดนไดรต์ของเซลล์แกรนูล โดยแต่ละชั้นมีลักษณะเฉพาะดังนี้:

   1.1 ชั้นโมเลกุลชั้นนอก (outer molecular layer: OML) เป็นชั้นนอกสุดของชั้นโมเลกุล ทำหน้าที่รับสัญญาณนำเข้าจากเซลล์ชั้นที่ 2 ของ entorhinal cortex ผ่าน perforant pathway และถ่ายทอดข้อมูลจาก neocortex เข้าสู่วงจรของฮิปโปแคมปัส

   1.2 ชั้นโมเลกุลชั้นกลาง (middle molecular layer: MML) เป็นชั้นกลางของชั้นโมเลกุล ทำหน้าที่รับสัญญาณจากเซลล์ชั้นที่ 3 ของ entorhinal cortex

ร่วมกับใยประสาทจากอินเตอร์นิวรอนภายในฮิปโปแคมปัส และปลายแอกซอนจากเซลล์พีระมิดบางส่วนใน CA1 และ subiculum เพื่อประสานการทำงานระหว่างข้อมูลนำเข้าจากภายนอกและภายในระบบลิมบิก

1.3 ชั้นโมเลกุลชั้นใน (inner molecular layer: IML) เป็นชั้นในสุดของชั้นโมเลกุล อยู่ติดกับชั้นแกรนูล ทำหน้าที่รับสัญญาณจากปลายแอกซอนของเซลล์มอสซี และอินเตอร์นิวรอนภายในบริเวณ hilus โดยเฉพาะอินเตอร์นิวรอนที่หลั่งสารยับยั้ง GABA เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์แกรนูลผ่านกลไกการยับยั้งทั้งแบบป้อนกลับล่วงหน้า (feedforward inhibition) และแบบย้อนกลับ (feedback inhibition)

2. **ชั้นแกรนูล (granular layer; GL)** ประกอบด้วยเซลล์แกรนูลเป็นโครงสร้างหลัก ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทชนิดหลักเพียงชนิดเดียวในชั้นนี้ เซลล์มีลักษณะเด่นคือมีเดนไดรต์เพียงข้างเดียว (unipolar dendritic tree) ยื่นขึ้นไปยังชั้นโมเลกุลด้านบนเซลล์มีขนาดเล็กจำนวนมาก และเรียงตัวอย่างหนาแน่นและสม่ำเสมอ นอกจากนี้เซลล์แกรนูลบางส่วนยังทำหน้าที่เป็นเซลล์เอนแกรมของความจำ (memory engram cells) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจัดเก็บความจำระยะยาว
3. **ชั้นโพลีมอร์ฟิก (polymorphic layer; PL) หรือฮิลัส (hilus)** เป็นชั้นที่อยู่ถัดจากชั้นแกรนูลไปทางด้านใน และถูกล้อมรอบด้วยชั้นโมเลกุลและชั้นแกรนูล โดยมีโครงสร้างซับซ้อนและประกอบด้วยเซลล์ประสาทหลายชนิด ชั้นนี้มีบทบาทสำคัญในการประมวลผลและปรับสัญญาณภายใน dentate gyrus ทั้งนี้ ในเชิงการจัดจำแนก มีข้อถกเถียงว่าบริเวณ hilus ควรถูกจัดเป็นส่วนหนึ่งของ dentate gyrus หรือเป็นเขตอิสระใน hippocampus proper ซึ่งบางครั้งถูกระบุว่าเป็นบริเวณ CA4 อย่างไรก็ตาม หลักฐานทางกายวิภาคสนับสนุนว่าชั้นโพลีมอร์ฟิกควรถูกจัดรวมเป็นส่วนหนึ่งของ dentate gyrus (Scharfman & Myers, 2013)

หมายเหตุ: บริเวณรอยต่อระหว่างชั้นแกรนูลและชั้นโพลีมอร์ฟิก เรียกว่า **subgranular zone (SGZ)** ซึ่งเป็นบริเวณของสมองที่ยังคงเกิดกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ (adult neurogenesis; เนื้อหานี้จะกล่าวถึงเพิ่มเติมในบทถัดไป)

เซลล์หลักใน dentate gyrus ได้แก่ เซลล์แกรนูล และเซลล์มอสซี

1. เซลล์แกรนูล เป็นเซลล์ประสาทหลักของบริเวณนี้ โดยมีลักษณะของเซลล์บอดี้เป็นรูปไข่ ขนาดโดยเฉลี่ยกว้างประมาณ 10 ไมโครเมตร และสูงประมาณ 18 ไมโครเมตร เซลล์บอดี้เรียงตัวชิดกันอย่างหนาแน่นภายในชั้นแกรนูล โดยไม่พบเซลล์เกลียแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ประสาทเหล่านี้ ซึ่งสะท้อนถึงลักษณะการจัดเรียงที่เป็นระเบียบและความจำเพาะของชั้นนี้ Seress (1988) รายงานว่า dentate gyrus ในสมองมนุษย์ มีจำนวนเซลล์แกรนูล ประมาณ 9×10^6 เซลล์ (Seress, 1988) อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่อมาที่ใช้เทคนิค unbiased stereology ซึ่งให้ค่าที่แม่นยำและเชื่อถือได้มากกว่าพบว่าเซลล์แกรนูล ในชั้นแกรนูลของ dentate gyrus มีจำนวนเซลล์มากถึงประมาณ 15×10^6 เซลล์ (West & Gundersen, 1990) ที่น่าสนใจคือมีการพบว่ามีความไม่สมมาตรระหว่างซีกสมองขวาและซ้าย โดยพบว่าเซลล์แกรนูลในซีกขวามีจำนวนมากกว่าประมาณร้อยละ 20 (Sá et al., 1999; Schmill et al., 2023)

จำนวนเซลล์แกรนูลแตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างชนิดของสัตว์ โดยในหนูแรทมีจำนวนประมาณ 1 ล้านเซลล์ ขณะที่ในลิงมีมากกว่าหนูแรทประมาณ 10 เท่า และในมนุษย์มีมากกว่าหนูแรทถึงประมาณ 15 เท่า แสดงให้เห็นถึงความซับซ้อนและขีดความสามารถที่เพิ่มขึ้นของระบบประมวลผลใน dentate gyrus ตามระดับวิวัฒนาการของสัตว์แต่ละชนิด (Ngwenya et al., 2015) นอกจากนี้ จำนวนเซลล์แกรนูลมีความสัมพันธ์เชิงสัดส่วนกับเซลล์พีระมิดใน CA3 โดยสัดส่วนดังกล่าวเปลี่ยนแปลงตามแนว septo-temporal ของฮิปโปแคมปัส กล่าวคือ บริเวณ septal มีอัตราส่วนเซลล์แกรนูลต่อเซลล์พีระมิดใน CA3 ประมาณ 12:1 ขณะที่บริเวณ temporal อยู่ที่ประมาณ 2:3 สะท้อนความหนาแน่นของการเชื่อมต่อที่สูงกว่าในบริเวณ septal เมื่อเทียบกับ

temporal (Amaral et al., 2007) ความแตกต่างดังกล่าวบ่งชี้ถึงการจัดระเบียบของวงจรที่ไม่สม่ำเสมอตามแกน septo-temporal และอาจมีนัยสำคัญต่อการประมวลผลข้อมูลในการเรียนรู้และความจำที่ไวต่อบริบทและลำดับเหตุการณ์

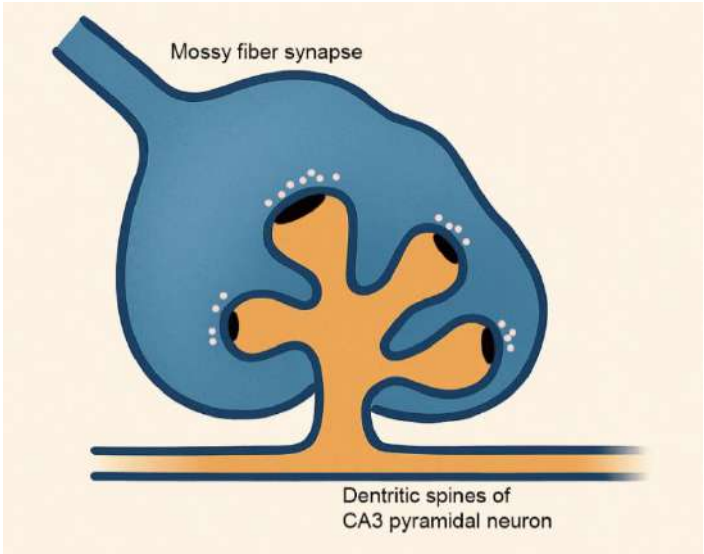
เซลล์แกรนูลมีเดนไดรต์ยื่นออกจากขั้วด้านบนของเซลล์ และแตกแขนงเป็นพุ่มรูปทรงกรวยแผ่เข้าสู่ชั้นโมเลกุล การย้อมแบบ Golgi ในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าเดนไดรต์ในชั้นนี้มี spines ปกคลุมตลอดแนว ยกเว้นบริเวณใกล้โคนเดนไดรต์ระยะประมาณ 20–30 ไมโครเมตร โดยมีความหนาแน่นเฉลี่ยประมาณ 1.3–1.6 spines ต่อไมโครเมตร หรือคิดเป็นประมาณ 3,400–5,600 spines ต่อเซลล์แกรนูลหนึ่งเซลล์ (Amaral et al., 2007) ทั้งนี้ spines เหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการรับสัญญาณจากเส้นใยประสาทขาเข้า เช่น perforant pathway

แอกซอนของเซลล์แกรนูล จะยื่นจากฐานเซลล์บอดี้ผ่าน hilus และกลายเป็นเส้นใยมอสซีซึ่งเป็นแอกซอนชนิดไม่มีเยื่อไมอีลิน (unmyelinated axons) ทำหน้าที่ส่งสัญญาณแบบกระตุ้นไปยังเซลล์พีระมิดเฉพาะในเขต CA3 ของ hippocampus proper โดยสิ้นสุดที่บริเวณ stratum lucidum (SL; รูปที่ 2-2) ซึ่งเป็นชั้นบางที่อยู่เหนือชั้นพีระมิดของ CA3 และไม่มีการแผ่เข้าสู่เขตอื่น เช่น CA2 ทำให้เส้นทางนี้มีความจำเพาะสูงต่อการเชื่อมระหว่าง dentate gyrus และ CA3 ลักษณะจำเพาะดังกล่าวสามารถใช้เป็นเกณฑ์ทางจุลกายวิภาคเพื่อแยกเขตแดนระหว่าง CA3 และ CA2 ได้อย่างชัดเจน

คำว่าเส้นใยมอสซีถูกบัญญัติขึ้นจากการสังเกตด้วยกล้องจุลทรรศน์แสง โดยพบว่าปลายแอกซอนจากเซลล์แกรนูลมีลักษณะรวมตัวเป็น presynaptic boutons ขนาดใหญ่ คล้ายเส้นใยมอสส์ที่ปกคลุมเดนไดรต์ในเขต CA3 การตั้งชื่อนี้เสนอโดย Santiago Ramón y Cajal (รูปที่ 2-3) ต่อมาการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนได้เปิดเผยว่า boutons เหล่านี้มีขนาดใหญ่ ภายในมีถุงซินแนปส์ (synaptic vesicles) จำนวนมาก และสร้างซินแนปส์กับบริเวณกิ่งเดนไดรต์ส่วนต้นด้านบน (proximal apical dendrites) ของเซลล์พีระมิดใน CA3 ซึ่งบริเวณนี้ประกอบด้วยเดนไดรติกสไปน์ (dendritic spines) ที่ซับซ้อน เรียกว่า thorny excrescences หรือ complex spines ลักษณะคล้ายหนามของ thorny excrescences นี้มีบทบาทสำคัญในการรับสัญญาณ

จากเส้นใยมอสซี แม้ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างก่อนซินแนปส์ (presynaptic) หรือหลังซินแนปส์ (postsynaptic) โดยตรง (Nicoll & Schmitz, 2005)

นอกจากเส้นใยมอสซีจะเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 แล้ว ยังพบว่ามีแอกซอนสาขาย่อย (collateral axons) บางส่วนแผ่เข้าสู่บริเวณ hilus ของ dentate gyrus ซึ่งเป็นเขตที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวงจรประสาทภายในผ่านกลไกการส่งสัญญาณแบบย้อนกลับ (feedback inhibition)



รูปที่ 2-3 แผนภาพแสดงโครงสร้างของ mossy fiber synapse (ดัดแปลงจาก Nicoll & Schmitz, 2005; ภาพร่างต้นแบบโดยผู้ประพันธ์ และพัฒนาเป็นภาพดิจิทัลโดยใช้เครื่องมือปัญญาประดิษฐ์; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

เพื่อทำความเข้าใจโครงสร้างและการเชื่อมต่อนี้อย่างถูกต้อง จำเป็นต้องกล่าวถึงบริเวณ hilus ซึ่งเป็นพื้นที่ที่อยู่ระหว่างชั้นแกรนูล และเขต CA3 บริเวณดังกล่าวเคยถูกเรียกว่า H5, CA4, หรือ polymorphic zone อย่างไรก็ตาม ข้อถกเถียงเชิงกายวิภาคในปัจจุบันสนับสนุนว่า hilus ควรจัดเป็นส่วนหนึ่งของ dentate gyrus มากกว่าที่จะเป็นเขตย่อยของ CA ดังนั้นคำว่า hilus จึงได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง ขณะที่คำว่าชั้น

โพลีมอร์ฟิกยังคงใช้อย่างเหมาะสมในบริบทของการจัดลำดับชั้นของ dentate gyrus ซึ่งประกอบด้วย ชั้นโมเลกุล ชั้นแกรนูล และชั้นโพลีมอร์ฟิก

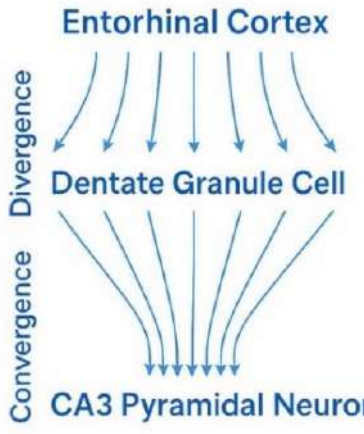
การศึกษาทางจุลกายวิภาคพบว่าเส้นใยมอสซี จากเซลล์แกรนูล มักแตกแขนงให้ collateral axons ประมาณ 7 เส้นเข้าสู่ hilus โดยแต่ละแขนงสามารถสร้างซินแนปส์กับเซลล์ประสาทแทรกชนิดแกบาเออร์จิก (GABAergic interneurons) ชนิดต่าง ๆ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการยับยั้งกิจกรรมของวงจรภายใน dentate gyrus และรักษาสมดุลของการส่งสัญญาณประสาทในระบบแบบวงจรปิด โดยปกติการแผ่แขนงของ collateral axons มักจำกัดอยู่ภายใน hilus อย่างไรก็ตาม ในบางกรณีอาจพบว่ามีแอกซอนบางส่วนแทรกเข้าสู่ชั้นแกรนูล และ ชั้นโมเลกุลได้ ซึ่งลักษณะนี้มักสัมพันธ์กับภาวะพยาธิสภาพโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคลมชักกลีบขมับ (temporal lobe epilepsy) ที่พบการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างและรูปแบบการเชื่อมต่อของวงจรภายใน dentate gyrus อย่างชัดเจน (Scharfman, 2016)

การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างซินแนปส์เหล่านี้ สะท้อนถึงความยืดหยุ่นของวงจรประสาท (synaptic plasticity) และอาจเป็นตัวแทนของสิ่งที่เรียกว่า ร่องรอยทางกายภาพของความทรงจำ (memory engrams) ความก้าวหน้าในการศึกษากลไกเหล่านี้ช่วยเสริมความเข้าใจเชิงลึกว่า คุณสมบัติของไซแนปส์ในระดับจุลกายวิภาคส่งผลต่อกระบวนการประมวลผลข้อมูลในระดับเครือข่ายของสมองได้อย่างไรบ้าง

เซลล์แกรนูลทำหน้าที่สำคัญในการกรองและเข้ารหัสข้อมูลที่รับมาจาก entorhinal cortex โดยมีลักษณะเฉพาะคือมีอัตราการยิงศักย์ไฟฟ้าต่ำ (firing rate ต่ำ) ซึ่งเป็นกลไกที่ช่วยลดสัญญาณรบกวน และเพิ่มความแม่นยำในการประมวลผลข้อมูลขาเข้าโดยหน้าที่นี้ส่งเสริมความสามารถในการแยกแยะข้อมูลที่คล้ายคลึงกัน (pattern separation) ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในความจำเชิงเหตุการณ์และเชิงพื้นที่

จากข้อมูลด้านการเชื่อมต่อของเซลล์แกรนูล สะท้อนให้เห็นลักษณะการทำงานที่ประกอบด้วยการกระจายสัญญาณ (divergence) จาก entorhinal cortex ไปยังเซลล์แกรนูลจำนวนมาก และตามด้วยการรวมสัญญาณ (convergence) จากเซลล์เหล่านี้เข้าสู่เซลล์พีระมิดใน CA3 (รูปที่ 2-4) กลไกนี้เป็นพื้นฐานของการแยกรูปแบบของข้อมูลขาเข้า

ให้กลายเป็นความจำที่มีความจำเพาะเจาะจง ซึ่งสามารถเรียกคืนได้อย่างแม่นยำในภายหลัง ลักษณะเฉพาะนี้สะท้อนให้เห็นผ่านข้อมูลเชิงปริมาณในหนูแรท โดยพบว่าเซลล์หลักในชั้นที่ 2 ของ entorhinal cortex มีประมาณ 112,000 เซลล์ ขณะที่เซลล์แกรนูลใน dentate gyrus มีจำนวนมากถึง 1,200,000 เซลล์ และในลำดับถัดไปเซลล์พีระมิดใน CA3 ที่รับสัญญาณจากเซลล์แกรนูลผ่านทางเส้นใยมอสซีมีจำนวนประมาณ 250,000 เซลล์ ภายใต้โครงสร้างเช่นนี้เซลล์แกรนูล แต่ละเซลล์จะสร้าง ซินแนปส์กับเซลล์พีระมิดใน CA3 เพียงบางส่วนเท่านั้น ไม่ได้เชื่อมต่ออย่างครอบคลุมทุกเซลล์ ส่งผลให้เกิดระบบการส่งข้อมูลที่มีความแม่นยำสูง โดยข้อมูลที่ได้รับการกรองและแยกจาก dentate gyrus จะถูกส่งต่ออย่างมีประสิทธิภาพไปยังเครือข่ายประสาทลำดับถัดไปในวงจรของฮิปโปแคมปัส (Lim et al., 1997)



รูปที่ 2-4 แผนภาพแสดงลักษณะการเชื่อมต่อแบบ divergence และ แบบ convergence ของเซลล์แกรนูล (ออกแบบและจัดทำโดยผู้ประพันธ์ ด้วยโปรแกรม Canva)

2. เซลล์มอสซี นอกจากเซลล์แกรนูลบริเวณ dentate gyrus ยังมีเซลล์มอสซี ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทชนิดกระตุ้นที่พบมากใน hilus และมีบทบาทสำคัญในการประมวลผลข้อมูล การศึกษาด้วยเทคนิคการย้อม Golgi ในสมองหนูแรทพบว่า เซลล์

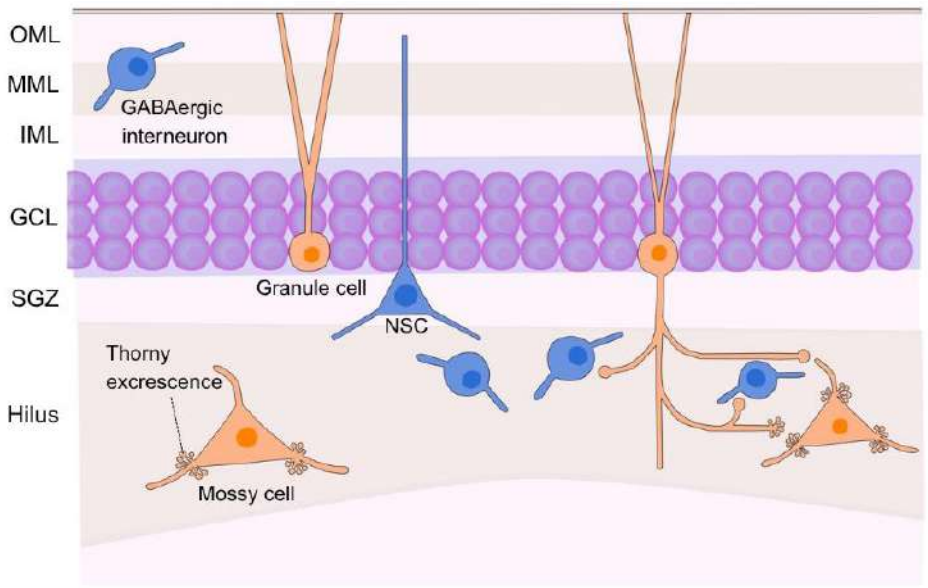
มอสซีเป็นเซลล์ที่พบมากที่สุดและมีลักษณะโดดเด่นที่สุดในบริเวณนี้ (Nicoll & Schmitz, 2005; Pernia-Andrade & Jonas, 2014; รูปที่ 2-5)

หลักฐานจากงานวิจัยชี้ว่าเซลล์มอสซีซึ่งอยู่ในบริเวณ hilus ของ dentate gyrus มีบทบาทสำคัญในระดับเครือข่ายประสาท โดยสามารถสร้างซินแนปส์ได้ทั้งกับเซลล์แกรนูล และ GABAergic interneurons ที่อยู่ในบริเวณเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าเซลล์เหล่านี้ส่งผลต่อการทำงานของวงจรประสาทได้ทั้งทางตรงในลักษณะกระตุ้น และทางอ้อมผ่านการยับยั้งอินเตอร์นิวรอน แอกซอนของเซลล์มอสซีเชื่อมต่อกับเซลล์แกรนูลโดยสิ้นสุดที่ชั้น IML ซึ่งแตกต่างจากเส้นใยประสาทขาเข้าอื่น ๆ เช่น perforant pathway ที่สิ้นสุดในชั้น OML และ MML (Scharfman, 2016) แสดงให้เห็นว่าเซลล์มอสซีมีรูปแบบการเชื่อมต่อที่แตกต่างจากข้อมูลนำเข้าหลักซึ่งมาจาก entorhinal cortex และบ่งชี้ว่าเซลล์มอสซีอาจมีบทบาทส่งเสริมการกระตุ้นของเซลล์แกรนูล รวมถึงมีส่วนสำคัญในการควบคุมจังหวะและเสถียรภาพของการประมวลผลข้อมูลในฮิปโปแคมปัส (Ratzliff et al., 2004)

ผลจากงานวิจัยในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาได้นำไปสู่ข้อถกเถียงเกี่ยวกับบทบาทของเซลล์มอสซี ว่าโดยรวมแล้วทำหน้าที่เป็นเซลล์กระตุ้นหรือยับยั้งในวงจรของ dentate gyrus มีหลักฐานบางประการบ่งชี้ว่า เซลล์มอสซีเป็นเซลล์ประสาทชนิดกลูตาเมอร์จิก (glutamatergic) ซึ่งทำหน้าที่ปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมต ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นโดยรวมภายในวงจร เมื่อมีการบันทึกสัญญาณไฟฟ้าแบบคู่ระหว่างเซลล์มอสซีและเซลล์แกรนูลที่เชื่อมต่อกันโดยตรง พบว่าการกระตุ้นเซลล์มอสซีสามารถกระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้าหลังซินแนปส์ชนิดกระตุ้น (excitatory postsynaptic potentials; EPSPs) ในเซลล์แกรนูลได้ แต่เฉพาะในกรณีที่มีการยับยั้งการทำงานของ GABAergic interneurons ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งวงจรปกติอยู่เดิม ข้อนี้ชี้ให้เห็นว่าภายใต้สภาพแวดล้อมตามธรรมชาติ ผลรวมสุทธิของการกระตุ้นเซลล์มอสซี อาจมีลักษณะเป็นการยับยั้งมากกว่ากระตุ้น

ในทางกลับกัน ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าเซลล์มอสซีอาจไม่ได้มีบทบาทหลักในการยับยั้งเสมอไป เช่น การทดลองตัดเซลล์มอสซีออกจากชิ้นเนื้อสมองในหนูแบบ

เฉียบพลันไม่ได้ทำให้เกิดการกระตุ้นที่มากผิดปกติใน dentate gyrus แต่อย่างใด สะท้อนว่าอาจไม่มีผลโดยตรงต่อการควบคุมกิจกรรมของเครือข่ายประสาทในระยะสั้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดยใช้เทคนิค Cre-LoxP เพื่อลบเซลล์มอสซี พบว่า ภายหลังการลบในระยะเวลา 4–11 วัน เซลล์แกรนูลมีความไวต่อการกระตุ้นเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน แต่ผลดังกล่าวหายไปในช่วง 6–8 สัปดาห์ถัดมา ซึ่งแสดงให้เห็นว่า เซลล์มอสซีอาจมีบทบาทต่อการควบคุมความตื่นตัวของวงจรประสาทเฉพาะในระยะสั้นเท่านั้น (Jinde et al., 2012) โดยสรุป แม้จะมีการศึกษาคุณภาพสูงจำนวนมาก แต่บทบาทที่แท้จริงของเซลล์มอสซีต่อการควบคุมวงจรประสาทใน dentate gyrus โดยเฉพาะในสมองที่มีสุขภาพดี ยังคงเป็นประเด็นที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมและยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในปัจจุบัน



รูปที่ 2-5 แผนภาพแสดงการจัดเรียงชั้นเนื้อเยื่อและเซลล์ประสาทหลักในบริเวณ dentate gyrus (OML = outer molecular layer; MML = middle molecular layer; IML = inner molecular layer; GCL = granule cell layer; SGZ = subgranular zone; ดัดแปลงจาก Scharfman, 2016; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

Cornu ammonis: เป็นส่วนหนึ่งของฮิปโปแคมปัส จัดอยู่ในกลุ่มคอร์เทกซ์ดั้งเดิม (archicortex) ซึ่งมีจำนวนชั้นของเนื้อเยื่อน้อยกว่าคอร์เทกซ์แบบใหม่ (neocortex) โดยมีเซลล์พีระมิดเป็นเซลล์หลักและมีการจัดเรียงโครงสร้างอย่างเป็นระบบ แม้ว่าในเชิงวิวัฒนาการจะถือว่าเป็นคอร์เทกซ์แบบ 3 ชั้น แต่จากการศึกษาทางจุลกายวิภาคสามารถจำแนกออกได้เป็น 6 ชั้นย่อย (รูปที่ 2-2) โดยแต่ละชั้นมีการกระจายของเดนไดรต์ แอกซอน และอินเตอร์นิวรอนที่แตกต่างกัน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. **Alveus** เป็นชั้นที่ประกอบด้วยเส้นใยประสาทขาออก (efferent fibers) ที่เกิดจากแอกซอนของเซลล์พีระมิด เส้นใยเหล่านี้จะรวมตัวกันเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า alveus และมุ่งหน้าไปยัง fimbria–fornix system เพื่อนำสัญญาณออกจากฮิปโปแคมปัส ในขณะที่แอกซอนบางส่วนยังแตกแขนงกลับเข้าไปในฮิปโปแคมปัสเป็นแขนงย้อยกลับ (recurrent collaterals) เพื่อเชื่อมโยงกับเซลล์พีระมิดใกล้เคียง
2. **Stratum oriens (SO)** เป็นชั้นที่อยู่ใต้ชั้น pyramidal ประกอบด้วยอินเตอร์นิวรอนชนิดตะกร้า (basket cells) และส่วนของแอกซอนรวมถึงเดนไดรต์ของเซลล์พีระมิด โดยแอกซอนของเซลล์พีระมิดสามารถแตกแขนงเป็น recurrent collaterals ภายในวงจรเดียวกัน และบางส่วนแผ่ข้ามไปยังซีกสมองตรงข้ามเป็น commissural fibers เส้นใยเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกิจกรรมของเซลล์พีระมิด
3. **Stratum pyramidale (SP)** เป็นชั้นหลักที่มีความหนาแน่นของเซลล์พีระมิด ซึ่งมีจำนวนประมาณ 10–30 ชั้น เซลล์พีระมิดมีเดนไดรต์ยื่นออกทั้งจากฐาน (basal dendrites) และปลายยอด (apical dendrites) โดยเดนไดรต์จากฐานจะแตกแขนงใน stratum oriens และรับสัญญาณนำเข้าจาก commissural fibers ที่มาจากฮิปโปแคมปัสฝั่งตรงข้าม ในบริเวณ CA3 เดนไดรต์ปลายยอดของเซลล์พีระมิดจะรับสัญญาณจากใยมอสซี (mossy fibers) ของเซลล์แกรนูล

ใน dentate gyrus ขณะที่ในบริเวณ CA1 สัญญาณนำเข้าหลักมาจาก Schaffer collaterals ของเซลล์พีระมิดในเขต CA3

4. **Stratum lucidum (SL)** เป็นชั้นย่อยที่พบเฉพาะในบริเวณ CA3 โดยอยู่ระหว่าง stratum pyramidale และ stratum radiatum ซึ่งเป็นบริเวณที่เส้นใยมอสซีจากเซลล์แกรนูลของ dentate gyrus สิ้นสุดและสร้างซินแนปส์กับ apical dendrites ของเซลล์พีระมิด (รูปที่ 2-2) จึงถือเป็นบริเวณสำคัญในการส่งผ่านข้อมูลจาก dentate gyrus
5. **Stratum radiatum (SR)** ชั้นนี้ประกอบด้วยกิ่งเดนไดรต์จากปลายยอดของเซลล์พีระมิด ซึ่งทำหน้าที่รับสัญญาณเข้าจากเส้นใย Schaffer collaterals ที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์พีระมิดในเขต CA3 นอกจากนี้ ยังพบอินเตอร์นิวรอนชนิดสเตลเลต (stellate interneurons) กระจายอยู่ในชั้นนี้บางส่วน
6. **Stratum lacunosum-moleculare (SLM)** เป็นชั้นบนสุดของ hippocampal proper โดยเฉพาะในบริเวณ CA1 มีบทบาทสำคัญในการรับสัญญาณนำเข้าโดยตรงจากเซลล์ชั้นที่ 3 ของ entorhinal cortex ผ่านทางเทมโปโรแอมโมนิก (temporoammonic pathway) ซึ่งแตกต่างจากอินพุตที่มาจาก CA3 รวมทั้งยังรับข้อมูลจากระบบลิมบิกอื่น ๆ โดยมีอินเตอร์นิวรอนจำนวนมาก และเป็นบริเวณสำคัญของการบูรณาการสัญญาณประสาท

   SLM เป็นชั้นที่เกิดจากการรวมตัวกันอย่างต่อเนื่องของสองชั้นย่อยที่อยู่ติดกัน ได้แก่ stratum lacunosum ซึ่งอยู่ถัดจากชั้น stratum radiatum และ stratum moleculare ซึ่งอยู่ถัดออกไปทางด้านนอก แม้ในทางจุลกายวิภาคจะสามารถแยกสองชั้นนี้ได้ในบางบริเวณ แต่โดยทั่วไปแล้วทั้งสองชั้นมีโครงสร้างที่ต่อเนื่องกันและแยกจากกันได้ยาก จึงมักถูกรวมเรียกว่า stratum lacunosum-moleculare

Cornu ammonis นอกจากการจำแนกเป็นชั้นต่าง ๆ ตามการกระจายตัวของเซลล์ประสาท แขนงเดนไดรต์ และแอกซอนแล้ว ฮิปโปแคมปัสยังสามารถแบ่งออกเป็น 4 บริเวณหลัก ตามลักษณะทางจุลกายวิภาคและการเชื่อมต่อของเซลล์พีระมิด ได้แก่ **CA1, CA2, CA3 และ CA4** (รูปที่ 2-1) โดยแต่ละบริเวณมีคุณลักษณะเฉพาะด้านการจัดเรียงของเซลล์ ความหนาแน่นของอินเตอร์นิวรอน และเส้นทางการเชื่อมต่อกับโครงสร้างสมองส่วนอื่น ดังนี้

1. **CA1** เป็นบริเวณที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในบรรดาเขตย่อยของ cornu ammonis โดยมีขอบด้านข้างติดต่อกับ subiculum และขอบด้านในติดต่อกับ CA2 ภายในชั้นนี้พบว่าเซลล์ประสาทประมาณร้อยละ 90 เป็นเซลล์พีระมิดซึ่งใช้กลูตาเมทเป็นสารสื่อประสาท ในขณะที่อีกร้อยละ 10 เป็นอินเตอร์นิวรอนซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลและการทำงานของวงจรประสาทภายในบริเวณดังกล่าว CA1 ทำหน้าที่เป็นเส้นทางออกหลักของฮิปโปแคมปัส โดยรับสัญญาณประสาทจากเซลล์พีระมิดในเขต CA3 ผ่านทาง Schaffer collaterals และส่งต่อไปยัง subiculum และ entorhinal cortex ซึ่งเป็นจุดเชื่อมโยงกลับไปยังส่วนอื่นของสมอง การเชื่อมต่อภายใน CA1 ส่วนใหญ่เป็นการถ่ายทอดข้อมูลในทิศทางเดียว โดยพบการเชื่อมต่อย้อนกลับเพียงเล็กน้อย ซึ่งช่วยส่งเสริมความจำเพาะของข้อมูลในกระบวนการเรียนรู้และความจำ นอกจากนี้ ในหนูแรทบริเวณ CA1 มีเซลล์พีระมิดประมาณ 250,000 เซลล์ (Shi et al., 2023) ซึ่งสะท้อนถึงความหนาแน่นและความสำคัญของบริเวณนี้ในโครงสร้างโดยรวมของ hippocampal formation
2. **CA2** เป็นบริเวณขนาดเล็กที่ตั้งอยู่ระหว่าง CA1 และ CA3 แม้จะมีขนาดเล็กและมักถูกละเลยในการอภิปรายเกี่ยวกับโครงสร้างของฮิปโปแคมปัสในอดีต แต่ปัจจุบันพบว่า CA2 มีคุณสมบัติเฉพาะที่โดดเด่น โดยเซลล์พีระมิดใน CA2 รับสัญญาณนำเข้าจากทั้งบริเวณซูปรามัมมิลลารีของไฮโปทาลามัส (supramammillary region of the hypothalamus) และจาก entorhinal

cortex ชั้นที่ 2 ผ่าน perforant pathway อย่างไรก็ตาม ลักษณะสำคัญที่ใช้ในการจำแนก CA2 ออกจาก CA3 คือ เซลล์พีระมิดใน CA2 ไม่ได้รับสัญญาณจากเส้นใยมอสซีที่มาจากเซลล์แกรนูล ของ dentate gyrus ซึ่งเป็นสัญญาณนำเข้าหลักของ CA3 นอกจากนี้ ลักษณะของเซลล์พีระมิดใน CA2 ยังมีความคล้ายคลึงกับเซลล์ใน CA3 มากกว่า CA1 ทั้งในแง่ของรูปร่างและการเชื่อมต่อทางเครือข่ายประสาท ที่น่าสนใจคือ CA2 เป็นเขตย่อยของฮิปโปแคมปัสที่แสดงความทนทานต่อการบาดเจ็บทางระบบประสาทได้มากกว่าบริเวณอื่น ซึ่งทำให้บริเวณนี้ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในงานวิจัยด้านการปกป้องระบบประสาท (neuroprotection) และโรคทางระบบประสาทในปัจจุบัน (Shi et al., 2023)

3. **CA3** เป็นเขตย่อยที่ตั้งอยู่ใกล้กับบริเวณ hilus ของ dentate gyrus และมีขอบเขตด้านในติดกับ CA2 จุดเด่นของ CA3 คือการเป็นจุดรับสัญญาณหลักจากเส้นใยมอสซีซึ่งเป็นแอกซอนของเซลล์แกรนูลจาก dentate gyrus โดยเดนไดรต์ด้านยอดของเซลล์พีระมิดใน CA3 จะเป็นตำแหน่งที่ซินแนปส์กับเส้นใยมอสซี นอกจากการรับสัญญาณจากวงจรภายในฮิปโปแคมปัสแล้วบริเวณ CA3 ยังได้รับอินพุตจากแหล่งอื่น ได้แก่ มีเดียลเซปตัม (medial septum), แถบไดแอกอนัลของโบรคา (diagonal band of Broca) และฮิปโปแคมปัสด้านตรงข้าม (contralateral hippocampus) เป็นต้น

เซลล์พีระมิดใน CA3 มีลักษณะพิเศษที่แตกต่างจากเขตย่อยอื่น ๆ ของ cornu ammonis คือ มีการแตกแขนงของแอกซอนแบบ recurrent collaterals จำนวนมาก ซึ่งเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดข้างเคียงในบริเวณเดียวกัน ทำให้ CA3 มีลักษณะของเครือข่ายภายในที่หนาแน่นและมีการส่งสัญญาณภายในตัวเองอย่างมีประสิทธิภาพ แอกซอนของเซลล์พีระมิดจาก CA3 ส่วนหนึ่งจะส่งออกไปยังโครงสร้างต่าง ๆ เช่น alveus, fimbria และ fornix เพื่อส่งสัญญาณต่อไปยังสมองส่วนอื่น ขณะที่อีกส่วนหนึ่งจะส่ง collateral axons ไปยัง CA1 และ CA2 ผ่านทาง Schaffer collaterals นอกจากนี้ยังมีแอกซอน

บางส่วนที่ส่งกลับไปยัง hilus อีกด้วย (Li et al., 1994) จากลักษณะการเชื่อมต่อและการทำงานที่โดดเด่น CA3 จึงได้รับการขนานนามว่าเป็น **"เครื่องกำเนิดจังหวะ" (pacemaker)** ของฮิปโปแคมปัส เนื่องจากการยิงสัญญาณแบบซิงโครนัส (synchronous bursting) ซึ่งสัมพันธ์กับคลื่นไฟฟ้าลักษณะอีพิเลปติฟอร์ม (epileptiform activity[1]) มักเกิดจาก recurrent collaterals ภายในบริเวณนี้ ดังนั้น CA3 จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกิจกรรมดังกล่าวในระดับเครือข่ายประสาทของฮิปโปแคมปัส

นอกจากนี้ บริเวณ CA3 ของฮิปโปแคมปัสยังมีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนกระบวนการเติมเต็มแบบแผน (pattern completion) ซึ่งเป็นกลไกที่ช่วยฟื้นคืนข้อมูลหรือความทรงจำทั้งหมดจากเบาะแสเพียงบางส่วน ทำให้สามารถสร้างภาพ หรือความทรงจำที่สมบูรณ์ขึ้นได้แม้ได้รับข้อมูลไม่ครบถ้วน งานวิจัยในปี 2024 ใช้เทคนิคขั้นสูง เช่น การใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสามมิติ (3D electron microscopy) และการบันทึกสัญญาณไฟฟ้าหลายตำแหน่ง (multipatch electrophysiology) เพื่อวิเคราะห์การเชื่อมต่อของเครือข่ายเซลล์ประสาทในบริเวณ CA3 ทั้งในแง่โครงสร้างและการทำงาน ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า เซลล์พีระมิดใน CA3 มีอัตราการเชื่อมต่อกันเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 11.2 ซึ่งถือว่าเพียงพอต่อการรองรับกระบวนการ pattern completion ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังสามารถบันทึกสัญญาณไฟฟ้าจากเซลล์ประสาทพร้อมกันถึง 8 เซลล์ ซึ่งเป็นหลักฐานยืนยันถึงการเชื่อมต่อแบบทำงานร่วมกันจริง (functional connectivity) ภายในวงจรประสาทบริเวณนี้

บริเวณ CA3 ของฮิปโปแคมปัสสามารถจำแนกออกเป็น 3 ส่วนย่อยในเชิงสัณฐานวิทยา ได้แก่ CA3c, CA3b และ CA3a โดยอิงตามตำแหน่งและ

[1] **Epileptiform activity** หมายถึง รูปแบบของการปล่อยคลื่นไฟฟ้าผิดปกติที่มีลักษณะคล้ายการชัก ซึ่งสามารถพบได้จากการ (electroencephalography; EEG) และเป็นลักษณะเด่นของวงจรประสาทที่มีความไวต่อการเกิดภาวะชักหรือโรคลมชัก

ลักษณะทางกายวิภาคของเซลล์พีระมิด (Jinde et al., 2012) ซึ่งเรียงตัวตามแนวแกน proximodistal จากบริเวณที่อยู่ใกล้ dentate gyrus และ hilus (CA3c) ไปยังบริเวณที่อยู่ใกล้ CA2 (CA3a) การแบ่งย่อยนี้มีความสัมพันธ์กับรูปแบบการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท และบทบาทเฉพาะของแต่ละส่วนในวงจรภายในฮิปโปแคมปัส

CA3 ส่วนต้น (proximal CA3; CA3c)

บริเวณ CA3c ซึ่งอยู่ใกล้กับ hilus และ dentate gyrus มีลักษณะเด่นด้านการเชื่อมต่อ คือการมี recurrent collateral จำนวนมากภายในซับฟิลด์ (subfield) เดียวกัน แอกซอนของเซลล์ในบริเวณนี้มักส่งไปยัง hilus ชั้นในสุดของชั้นโมเลกุลของ dentate gyrus, stratum radiatum ของ CA1 และในบางกรณีอาจเชื่อมถึง subiculum นอกจากนี้ยังพบเซลล์ที่มีโครงสร้าง thorny excrescences จำนวนมาก

CA3 ส่วนกลาง (middle CA3; CA3b)

มีตำแหน่งอยู่ระหว่าง CA3a และ CA3c ลักษณะเด่นคือ เซลล์พีระมิดในบริเวณนี้มีแอกซอนที่แผ่กระจายไปยังทั้ง CA3a และ CA1 มีความหลากหลายในรูปแบบของการเชื่อมต่อ ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางในการกระจายสัญญาณไปยัง CA1 และส่วนอื่น ๆ ของ CA3

CA3 ส่วนปลาย (distal CA3; CA3a)

มีตำแหน่งอยู่ใกล้กับบริเวณ fimbria และติดกับ CA2 ลักษณะเด่นคือแอกซอนของเซลล์ส่วนใหญ่ส่งไปยัง basal dendrites ของเซลล์พีระมิดบริเวณ CA1 ใน stratum oriens และส่ง commissural fibers ไปยังฮิปโปแคมปัสฝั่งตรงข้าม และพบการแผ่แอกซอนแบบกระจุกตัวใน CA1 มากกว่า CA3

4. **CA4** บางครั้งเรียกว่า hilus เนื่องจากเซลล์พีระมิดในบริเวณนี้ไม่มีรูปร่างตามแบบฉบับของ CA อื่น ๆ จึงมักไม่ถูกจัดรวมอยู่ในโครงสร้างของ cornu ammonis และมักถูกจัดให้อยู่ในส่วนของ dentate gyrus แทน โดยเฉพาะเมื่อ

พิจารณาจากตำแหน่งทางกายวิภาคและคุณสมบัติของวงจรประสาทที่เชื่อมโยงกันอย่างใกล้ชิดกับ hilus (Sammons et al., 2024)

Subiculum: เป็นโครงสร้างที่ทำหน้าที่เป็นทางส่งออกหลักของ hippocampal formation โดยมีการจัดเรียงเป็นเนื้อเยื่อสมอง 3 ชั้น ได้แก่ ชั้นโพลีมอร์ฟิก ชั้นพีระมิด และชั้นโมเลกุล ซึ่งมีความต่อเนื่องกับ stratum lacunosum-moleculare ของ CA1

Subiculum สามารถจำแนกจาก CA1 ได้โดยดูจากลักษณะของชั้นเซลล์ พีระมิด ซึ่งมีการจัดเรียงแบบหลวมกว่าและพบการขยายกว้างของชั้นกลางอย่างเด่นชัด บริเวณรอยต่อกับ CA1 ชั้นเซลล์หลักของ subiculum ประกอบด้วยเซลล์พีระมิดขนาดใหญ่ซึ่งมีเดนไดรต์ด้านฐานแผ่เข้าสู่ชั้นโพลีมอร์ฟิก และเดนไดรต์ด้านยอดยื่นเข้าสู่ชั้นโมเลกุล เซลล์เหล่านี้มีรูปร่างใหญ่และสม่ำเสมอโดยผลการศึกษาทางไฟฟ้าสรีรวิทยาชี้ว่ามีเซลล์พีระมิดสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเซลล์ที่มีลักษณะการยิงศักย์ไฟฟ้าแบบปกติ (regular-spiking) มักพบในบริเวณที่อยู่ตื้นของชั้นเซลล์พีระมิด ขณะที่กลุ่มเซลล์ที่มีการยิงศักย์ไฟฟ้าแบบเป็นชุด (bursting) มักพบในตำแหน่งที่ลึกกว่า แม้ทั้งสองกลุ่มเป็นเซลล์ส่งออกแต่มีข้อเสนอว่าเฉพาะกลุ่ม bursting เท่านั้นที่ส่งสัญญาณไปยัง entorhinal cortex

Subiculum รับข้อมูลจำนวนมากจากเขต CA1 ตามแผนผังการเชื่อมต่อที่ค่อนข้างเป็นระเบียบ โดยส่วนต้น CA1 ส่งแอกซอนไปยัง subiculum ส่วนท้าย ในขณะที่ส่วนท้ายของ CA1 เชื่อมกับ subiculum ส่วนต้น อย่างไรก็ตามแผนผังนี้ไม่เป็น lamellar อย่างสมบูรณ์ เพราะแต่ละบริเวณของ CA1 สามารถกระจายแอกซอนตามแนวแกนเซปโตเทมโพรัล (septo-temporal axis) ได้ราวหนึ่งในสามของความยาวทั้งหมด ส่งผลให้เกิดเครือข่ายป้อนกลับที่ซับซ้อน ซึ่งเอื้อต่อการประมวลผลข้อมูลเชิงพื้นที่และความจำอย่างมีประสิทธิภาพ (Tzilivaki et al., 2023)

3. อินเตอร์นิวรอนในฮิปโปแคมปัส

ในปัจจุบัน การศึกษาด้วยเทคนิค single-cell RNA sequencing[2] ช่วยให้สามารถจำแนกชนิดย่อยของอินเตอร์นิวรอนได้ละเอียดมากยิ่งขึ้น และเผยให้เห็นความหลากหลายทั้งในระดับโมเลกุลและหน้าที่ของเซลล์เหล่านี้ภายในวงจรฮิปโปแคมปัส อินเตอร์นิวรอนในฮิปโปแคมปัสจัดเป็นเซลล์ประสาทชนิดยับยั้งที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของการประมวลผลสัญญาณประสาท โดยสามารถจำแนกออกได้หลายกลุ่มตามการแสดงออกของโปรตีนหรือโมเลกุลเฉพาะ ได้แก่ พาร์วาลบูมิน (parvalbumin), นิวโรเปปไทด์วาย (neuropeptide Y), โซมาโตสแตติน (somatostatin), แคลไบน์ดิน (calbindin), แคลเรตินิน (calretinin), โคเลซิสโตไคนิน (cholecystokinin), วาโซแอกทีฟอินเทสทินอลเปปไทด์ (vasoactive intestinal peptide) และนิวรอนนัลไนตริกออกไซด์ซินเตส (neuronal nitric oxide synthase; nNOS) (Li et al., 1994) อินเตอร์นิวรอนแต่ละชนิดมีรูปแบบการเชื่อมต่อและหน้าที่เฉพาะที่ช่วยควบคุมกิจกรรมของเซลล์พีระมิดและเซลล์แกรนูลอย่างมีประสิทธิภาพไม่เพียงแต่ทำหน้าที่กำหนดจังหวะของการยิงศักย์ไฟฟ้าเท่านั้น แต่ยังมีบทบาทสำคัญในการกำหนดรูปแบบของ synaptic plasticity การเข้ารหัสบริบท (context encoding) และการสร้างคลื่นสมองเฉพาะ เช่น จังหวะคลื่นธีตา (theta rhythm) และคลื่นแหลมแบบริปเปิล (sharp-wave ripples) ล้วนเป็นองค์ประกอบสำคัญของกระบวนการเรียนรู้และการรวมความจำให้มั่นคง ภายในฮิปโปแคมปัส (Tzilivaki et al., 2023)

อินเตอร์นิวรอนในฮิปโปแคมปัสมีลักษณะเฉพาะที่หลากหลายและแสดงบทบาทเฉพาะเจาะจงในวงจรประสาท ตัวอย่างเช่น เซลล์ oriens-lacunosum-moleculare (O-LM cells) ซึ่งพบในชั้น stratum oriens และส่งแอกซอนไปยังชั้น stratum lacunosum-moleculare มีหน้าที่สำคัญในการยับยั้งเดนไดรต์ยอดของเซลล์พีระมิดส่งผลต่อการ

[2] single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) คือเทคนิคที่ใช้ศึกษาการแสดงออกของยีนในระดับเซลล์เดี่ยว ช่วยให้สามารถวิเคราะห์ความแตกต่างของเซลล์แต่ละชนิดภายในเนื้อเยื่อได้อย่างละเอียด

ประมวลผลของสัญญาณรับจาก entorhinal cortex อีกตัวอย่างหนึ่งของอินเตอร์นิวรอนที่มีลักษณะเฉพาะ คือ bistratified cells ซึ่งมีแอกซอนกระจายอยู่ในชั้น stratum oriens และ stratum radiatum มักมีการแสดงออกของโปรตีน parvalbumin และ somatostatin (SOM) ทำหน้าที่ยับยั้งเดนไดรต์ของเซลล์พีระมิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในขณะที่ axo-axonic cell หรือที่รู้จักในชื่อ chandelier cell มีเป้าหมายอยู่ที่บริเวณเริ่มต้นของแอกซอน (axon initial segment) ของเซลล์พีระมิด และมีการแสดงออกของ parvalbumin อย่างเด่นชัด

นอกจากนี้ ยังมีเซลล์อีกชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญคือ fast-spiking basket cells (FS BCs) ซึ่งสามารถยิงศักย์ไฟฟ้าได้อย่างรวดเร็วและสร้างซินแนปส์กับเซลล์บอดี้และเดนไดรต์ส่วนต้นของเซลล์พีระมิด ทำหน้าที่ควบคุมการยิงศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เหล่านี้โดยตรง ในขณะที่ ivy cells และ neurogliaform cells (NGFCs) ซึ่งแสดงออกของ Lamp5 และ nNOS ทำหน้าที่ยับยั้งแบบแพร่กระจาย ผ่านตัวรับ GABA-A และ GABA-B และเป็นแหล่งปลดปล่อย GABA ที่สำคัญในสภาพแวดล้อมของซินแนปส์ ช่วยควบคุมจังหวะของกิจกรรมเครือข่ายในลักษณะที่ละเอียดอ่อนและกระจายทั่วถึง โดยรวม อินเตอร์นิวรอนมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของวงจรฮิปโปแคมปัส และกำหนดรูปแบบการประมวลผลข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ

บทสรุป

บทนี้นำเสนอภาพรวมของโครงสร้างฮิปโปแคมปัส โดยเน้นการจัดลำดับและการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาทหลักใน trisynaptic circuit ซึ่งเป็นวงจรสำคัญในการประมวลผลข้อมูลความจำ โดยเริ่มจากเซลล์แกรนูลใน dentate gyrus ที่มีการแบ่งชั้นชัดเจน ส่งแอกซอนไปยังเซลล์พีระมิดใน CA3 จากนั้นส่งต่อไปยัง CA1 ตามลำดับ การแบ่งชั้นของเขต CA มีความโดดเด่นโดยเฉพาะ CA3 ซึ่งสามารถแยกย่อยออกเป็น subregions ได้แก่ CA3a, CA3b และ CA3c ที่มีลักษณะทางโครงสร้างและการเชื่อมต่อแตกต่างกัน ความแตกต่างระหว่าง CA1–CA3 ยังสะท้อนให้เห็นถึงหน้าที่ที่หลากหลายภายในระบบความจำ นอกจากเซลล์หลักแล้ว ยังมีเซลล์อื่นที่มีบทบาทสำคัญ เช่น GABAergic interneurons ซึ่งช่วยควบคุมจังหวะการทำงานของเครือข่าย และเซลล์มอสซีใน hilus ที่มีบทบาทในการส่งเสริมหรือยับยั้งการทำงานของเซลล์แกรนูล ผ่านการควบคุมทางอ้อม บทนี้จึงวางรากฐานความเข้าใจเกี่ยวกับโครงสร้างและการจัดลำดับการทำงานของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสซึ่งเป็นหัวใจของกระบวน การเรียนรู้และความจำ

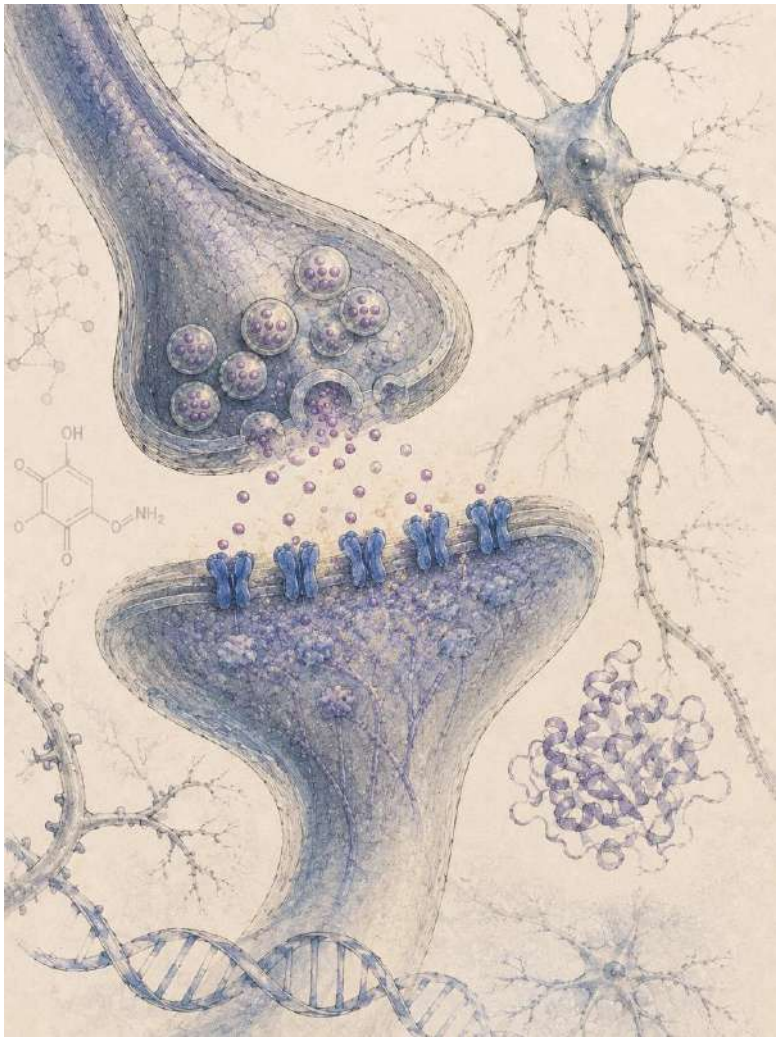
เอกสารอ้างอิง

1. Amaral, D. G. (1978). A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *Journal of Comparative Neurology, 182*(5), 851–914.
2. Amaral, D. G., Scharfman, H. E., & Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: Fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Progress in Brain Research, 163*, 3–22.
3. Byrne, J. H. (Ed.). (2008). *Learning and memory: A comprehensive reference*. Academic Press.

4. Chauhan, P., Jethwa, K., Rathawa, A., Chauhan, G., & Mehra, S. (2021). The anatomy of the hippocampus. In R. Pluta (Ed.), *Cerebral ischemia* (Chapter 2). Exon Publications.
5. Goncerzewicz, A., Bonda-Ostaszewska, E., Lipiec, M., Knapska, E., & Konarzewski, M. (2025). Evolution of cellular architecture and function of the hippocampus: Insights from the artificial selection experiment. *Biology Letters, 21*(4), 20240617.
6. Hernández-Frausto, M., & Vivar, C. (2024). Entorhinal cortex–hippocampal circuit connectivity in health and disease. *Frontiers in Human Neuroscience, 18*, 1448791.
7. Jinde, S., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Pickel, J., Kohno, K., Belforte, J. E., Nakazawa, K. (2012). Hilar mossy cell degeneration causes transient dentate granule cell hyperexcitability and impaired pattern separation. *Neuron, 76*(6), 1189–1200.
8. Kecskés, A., Czéh, B., & Kecskés, M. (2022). Mossy cell of the dentate gyrus: Drivers or inhibitors of epileptic seizures? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research, 1869*(9), 119279.
9. Li, X.-G., Somogyi, P., Ylinen, A., & Buzsáki, G. (1994). The hippocampal CA3 network: An in vivo intracellular labeling study. *The Journal of Comparative Neurology, 339*(2), 181–208.
10. Lim, C., Blume, H. W., Madsen, J. R., & Saper, C. B. (1997). Connections of the hippocampal formation in humans: I. The mossy fiber pathway. *Journal of Comparative Neurology, 385*(3), 325–351.
11. Ngwenya, L. B., Heyworth, N. C., Shwe, Y., Moore, T. L., & Rosene, D. L. (2015). Age-related changes in dentate gyrus cell numbers, neurogenesis, and associations with cognitive impairments in the rhesus monkey. *Frontiers in Systems Neuroscience, 9*, 102.
12. Nicoll, R. A., & Schmitz, D. (2005). Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nature Reviews Neuroscience, 6*(11), 863–876.

13. Pak, S., Jang, D., Lee, J., Choi, G., Shin, H., Yang, S., & Yang, S. (2022). Hippocampal interlamellar cell–cell connectome that counts. *Journal of Cellular Physiology, 237*(12), 4706–4717.
14. Pernia-Andrade, A. J., & Jonas, P. (2014). Theta-gamma-modulated synaptic currents in hippocampal granule cells in vivo define a mechanism for network oscillations. *Neuron, 81*(1), 140–152.
15. Ratzliff, A. H., Howard, A. L., Santhakumar, V., Osapay, I., & Soltesz, I. (2004). Rapid deletion of mossy cells does not result in a hyperexcitable dentate gyrus: Implications for epileptogenesis. *The Journal of Neuroscience, 24*(9), 2259–2269.
16. Rolls, E. T. (2025). Hippocampal discoveries: Spatial view cells, connectivity, and computations for memory and navigation, in primates including humans. *Hippocampus, 35*, e23666.
17. Sá, M. J., Pereira, A., Paula-Barbosa, M. M., & Madeira, M. D. (1999). Anatomical asymmetries in the human hippocampal formation. *Acta Stereologica, 18*(2), 161–176.
18. Sammons, R. P., Vezir, M., Moreno-Velasquez, L., Cano, G., Orlando, M., Sievers, M., Grasso, E., Metodieva, V. D., Kempter, R., Schmidt, H., & Schmitz, D. (2024). Structure and function of the hippocampal CA3 module. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 121*(6), e2312281120.
19. Scharfman, H. E. (2016). The enigmatic mossy cell of the dentate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience, 17*(9), 562–575.
20. Scharfman, H. E., & Myers, C. E. (2013). Hilar mossy cells of the dentate gyrus: A historical perspective. *Frontiers in Neural Circuits, 6*, 106.
21. Schmidt, B., Marrone, D. F., & Markus, E. J. (2012). Disambiguating the similar: The dentate gyrus and pattern separation. *Behavioural Brain Research, 226*(1), 56–65.

22. Schmill, L. P., Bohle, K., Röhrdanz, N., Fendt, M., & Kulik, A. (2023). Regional and interhemispheric differences of neuronal representations in dentate gyrus and CA3 inferred from expression of zif268. *Scientific Reports, 13*, 18443.
23. Seress, L. (1988). Interspecies comparison of the hippocampal formation shows increased emphasis on the regio superior in the Ammon's horn of the human brain. *Journal für Himforschung, 29*(3), 335–340.
24. Shi, H. J., Wang, S., Wang, X. P., Zhang, R. X., & Zhu, L. J. (2023). Hippocampus: Molecular, cellular, and circuit features in anxiety. *Neuroscience Bulletin, 39*(6), 1009–1026.
25. Tzilivaki, A., Tukker, J. J., Maier, N., Poirazi, P., Sammons, R. P., & Schmitz, D. (2023). Hippocampal GABAergic interneurons and memory. *Neuron, 111*(20), 3154–3175.
26. West, M. J., & Gundersen, H. J. (1990). Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *Journal of Comparative Neurology, 296*(1), 1–22.
27. ปุณณ์ณิษา กุลวงษ์, ปัณฑิตา แตงพันธ์, ศิริประภา บุญมี, ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์. (2566). ผลของสารสกัดจากเมล็ดกระทงลาย (*Celastrus paniculatus* Willd.) ต่อการมีชีวิตของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสและซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ในหนูแรทเพศผู้. *Burapha Journal of Medicine*. *10*(2):77–90.



บทที่ 3

กลไกระดับโมเลกุลของ synaptic plasticity ในการเรียนรู้และความจำ

ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำเป็นคุณลักษณะพื้นฐานที่สำคัญของระบบประสาท ซึ่งมีรากฐานมาจากกระบวนการที่เรียกว่า พลาสติกซิตีของซินแนปส์ (synaptic plasticity) หรือความยืดหยุ่นของซินแนปส์ กระบวนการนี้สะท้อนถึงความสามารถของซินแนปส์ (synapse) ในการปรับเปลี่ยนความแรงของการส่งสัญญาณตอบสนองต่อประสบการณ์หรือกิจกรรมทางไฟฟ้าและเคมีที่ผ่านมา การศึกษากลไกของ synaptic plasticity ในระดับโมเลกุลจึงเป็นกุญแจสำคัญในการทำความเข้าใจพื้นฐานทางชีวภาพของการเรียนรู้และความจำ บทนี้จะเริ่มต้นด้วยการสำรวจแนวคิดทางทฤษฎีและประวัติศาสตร์ ของการศึกษากลไกการเรียนรู้และความจำ ตามด้วยการอธิบายโครงสร้างและองค์ประกอบของซินแนปส์ ซึ่งเป็นจุดเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สำคัญในการถ่ายทอดสัญญาณ จากนั้นจะกล่าวถึงกลไกระดับโมเลกุลที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ ทั้งในแง่โครงสร้างและการทำงาน

1. แนวคิด ทฤษฎี และรากฐานการศึกษากลไกการเรียนรู้และความจำ

การสร้างความจำ เป็นกระบวนการพื้นฐานที่ช่วยให้สมองสามารถบันทึกประมวลผล และจัดเก็บข้อมูลจากประสบการณ์ที่ผ่านมา กลไกระดับเซลล์ที่อยู่เบื้องหลังกระบวนการนี้ได้รับความสนใจอย่างมากในแวดวงประสาทวิทยาศาสตร์ โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นที่ซินแนปส์ หนึ่งในแนวคิดสำคัญที่ช่วยอธิบายกลไกเหล่านี้คือทฤษฎีของเฮ็บบ์ (Hebb's theory) ซึ่งเสนอขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1949 Hebb ได้ตั้งสมมติฐานว่า “เมื่อแอกซอนของเซลล์ A อยู่ใกล้พอที่จะกระตุ้นเซลล์ B และมีส่วนทำให้เซลล์ B ยิงศักย์ไฟฟ้าอย่างต่อเนื่องหรือเป็นประจำ จะเกิดกระบวนการเจริญเติบโตหรือการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมในเซลล์หนึ่งหรือทั้งสองเซลล์ ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพของ

เซลล์ A ในการกระตุ้นเซลล์ B เพิ่มขึ้น" (Hebb, 1949) หรือ กล่าวได้ว่า เมื่อเซลล์ประสาทเซลล์หนึ่งกระตุ้นอีกเซลล์หนึ่งเป็นประจำ การเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ทั้งสองจะเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ทำให้การส่งสัญญาณมีประสิทธิภาพมากขึ้น คุณสมบัตินี้ในปัจจุบันถูกเรียกว่า **Hebbian synaptic plasticity** เพื่อเป็นเกียรติแก่แนวคิดของเขาที่วางรากฐานทางทฤษฎีไว้

ต่อยอดจากแนวคิดของ Hebb หลักฐานเชิงทดลองที่สนับสนุนแนวคิดนี้ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1973 โดย Bliss และ Lømo ซึ่งนับเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษากลไกความจำในระดับซินแนปส์อย่างเป็นระบบ ในการทดลองกับฮิปโปแคมปัสของกระต่าย พวกเขาพบว่าเมื่อมีการกระตุ้นเส้นใยประสาทที่ส่งเข้าสู่ dentate gyrus อย่างต่อเนื่องด้วยความถี่สูง (high-frequency stimulation หรือ tetanic stimulation[1]) จะทำให้การตอบสนองทางไฟฟ้าของซินแนปส์ถัดไปมีขนาดเพิ่มขึ้นอย่างคงที่และยาวนาน ปรากฏการณ์นี้ถูกเรียกว่า การเสริมศักย์ระยะยาว (long-term potentiation; LTP) (Bliss & Lømo, 1973) ซึ่งนับเป็นหลักฐานสำคัญชุดแรกที่แสดงให้เห็นว่าซินแนปส์สามารถเปลี่ยนแปลงความแข็งแรงของการเชื่อมต่อได้จากประสบการณ์ก่อนหน้า การค้นพบ LTP ไม่เพียงสนับสนุนแนวคิดของ Hebb เท่านั้น แต่ยังปูทางสู่งานวิจัยจำนวนมากในเวลาต่อมา ซึ่งมุ่งศึกษากลไกระดับเซลล์และโมเลกุลเบื้องหลังการเรียนรู้และความจำในสมองของมนุษย์และสัตว์

ดังที่ได้กล่าวไว้ว่า LTP เป็นผลจากการส่งสัญญาณที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ในระดับโมเลกุล และยังมีกลไกที่ช่วยคงสภาพการเปลี่ยนแปลงนั้นไว้ แม้จะมีปัจจัยที่สามารถย้อนกลับการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้ ต่อมาหลายปีหลังจากการค้นพบ LTP นักวิจัยได้พบกระบวนการที่มีทิศทางตรงกันข้าม เรียกว่า การลดศักย์ระยะยาว long-term depression (LTD) ซึ่งหมายถึงการลดลงของประสิทธิภาพในการส่งผ่าน

---

[1] *Tetanic stimulation* หมายถึงการกระตุ้นด้วยคลื่นไฟฟ้าความถี่สูงต่อเส้นใย presynaptic ในระยะเวลาสั้น ๆ โดยทั่วไปอยู่ที่ความถี่ประมาณ 100 Hz ซึ่งใช้ในการเหนี่ยวนำ LTP ในซินแนปส์ของระบบประสาทส่วนกลาง

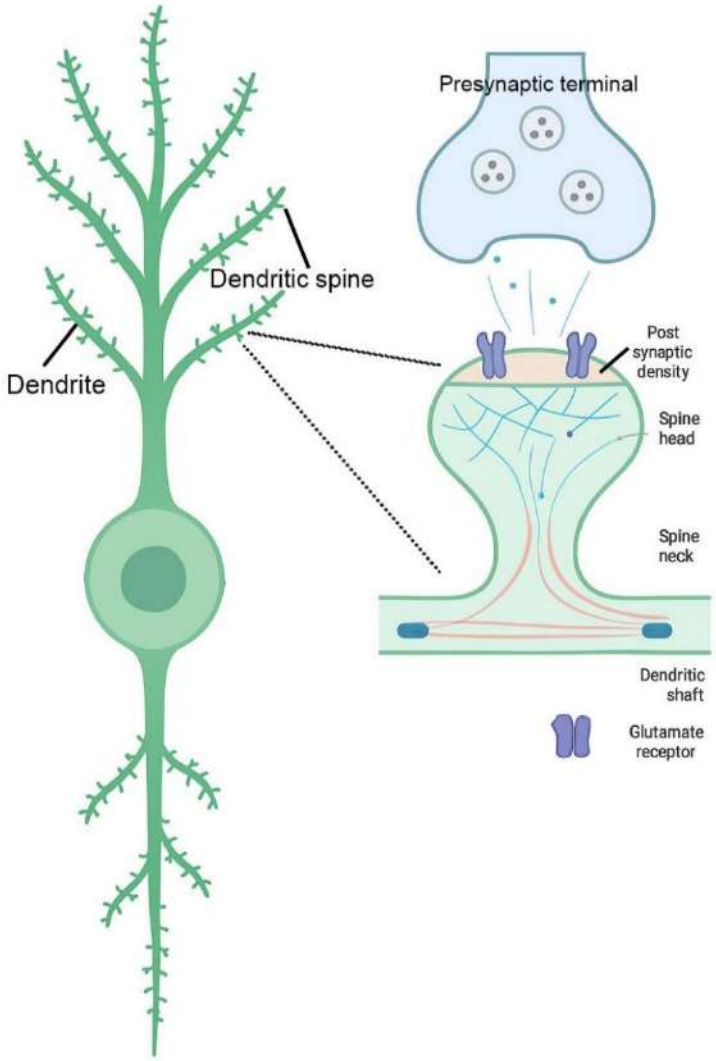
สัญญาณระหว่างซินแนปส์ LTD มีความสำคัญเชิงหน้าที่ไม่ยิ่งหย่อนไปกว่า LTP โดยมีหลักฐานจากงานวิจัยในสมองของหนูทดลองที่แสดงให้เห็นว่า ระหว่างกระบวนการเรียนรู้อาจเกิดทั้งการเพิ่มขึ้น และการลดลงของแอมพลิจูดของการส่งผ่านสัญญาณซินแนปส์ ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่า LTP และ LTD เป็นกลไกสำคัญของความจำ (Lømo, 2024)

เหตุผลที่ควรศึกษากระบวนการสร้างความจำในระดับซินแนปส์ คือ งานวิจัยตลอดหลายทศวรรษได้แสดงให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงความแรงของการส่งสัญญาณที่ซินแนปส์เป็นกลไกหลักของการเข้ารหัสและจัดเก็บข้อมูลเพื่อสร้างความจำ สมองมนุษย์มีความเชื่อมโยงระหว่างเซลล์ประสาทเฉลี่ยกว่า 7,000 ซินแนปส์ต่อเซลล์ (Drachman, 2005) สะท้อนให้เห็นว่า “ซินแนปส์ คือ ศูนย์กลางของความจำ” ทั้งในแง่โครงสร้างและหน้าที่ ข้อเสนอนี้ ได้รับการสนับสนุนอย่างกว้างขวาง โดย Jerzy Konorski เป็นหนึ่งในผู้บุกเบิกที่เสนอว่าการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์สามารถเกิดขึ้นได้ตลอดช่วงชีวิต และได้บัญญัติคำว่า “neuroplasticity” เพื่ออธิบายความสามารถของสมองในการปรับเปลี่ยนการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทอย่างยืดหยุ่นตามประสบการณ์ (Zieliński, 2006) แนวคิดนี้จึงกลายเป็นรากฐานสำคัญของความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเรียนรู้และการสร้างความจำ โดยชี้ให้เห็นว่าประสบการณ์สามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและหน้าที่ของวงจรประสาทได้อย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต

2. โครงสร้างและองค์ประกอบของซินแนปส์

โครงสร้างซินแนปส์แบบกระตุ้น: ในฮิปโปแคมปัส ซินแนปส์ชนิดกระตุ้น (excitatory synapses) พบได้อย่างแพร่หลาย และมีโครงสร้างเฉพาะสำหรับถ่ายทอดสัญญาณระหว่างเซลล์ประสาทอย่างรวดเร็วผ่านสารสื่อประสาทหลัก คือ กลูตาเมต (glutamate) ซึ่งถูกปล่อยจากปลายประสาทก่อนซินแนปส์ (presynaptic terminal; รูปที่ 3-1) เมื่อเกิดการไหลเข้าของแคลเซียม (Ca^{2+}) ที่ถูกกระตุ้นโดยศักย์ไฟฟ้าทำงาน (action potential) จากนั้นกลูตาเมตจะกระจายไปในช่องว่างระหว่างซินแนปส์ (synaptic cleft) และเปิดช่องไอออนที่ตอบสนองต่อสารสื่อประสาท (ligand-gated ion

channels) บนเยื่อหุ้มเซลล์ฝั่งโพสต์ซินแนปส์ ส่งผลให้เกิดกระแสไฟฟ้าแบบกระตุ้นในโพสต์ซินแนปส์ (excitatory postsynaptic currents) การรับและประมวลผลสัญญาณจะเกิดขึ้นที่เดนไดรต์ ซึ่งมักได้รับการติดต่อจากปลายประสาทของเซลล์ประสาทจำนวนมาก โดยซินแนปส์ชนิดกระตุ้นส่วนใหญ่มักอยู่บนเดนไดรติกสไปน์ซึ่งเป็นโครงสร้างเล็ก ๆ รูปร่างคล้ายเห็ดที่ยื่นออกมาจากแกนของเดนไดรต์ (dendritic shaft) สไปน์เหล่านี้ทำหน้าที่เป็นหน่วยเฉพาะที่ สำหรับการประมวลผลสัญญาณจากซินแนปส์แต่ละจุด ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน บริเวณปลายประสาทก่อนซินแนปส์ จะปรากฏเป็นพื้นที่ที่มีความหนาแน่นของถุงบรรจุสารสื่อประสาทสูง ขณะที่ฝั่งโพสต์ซินแนปส์จะพบโครงสร้างหนาแน่นของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ยื่นลึกเข้าไปในไซโตซอลของสไปน์ประมาณ 30 นาโนเมตร ซึ่งเรียกว่า **โพสต์ซินแนปส์ติกเดนซิตี (postsynaptic density: PSD)** โครงสร้างนี้ครอบคลุมพื้นที่ประมาณร้อยละ 10 ของผิวสไปน์ และอยู่ในตำแหน่งที่ตรงกับบริเวณที่ปลดปล่อยสารสื่อประสาทอย่างแม่นยำ โครงสร้าง PSD ได้รับความสนใจอย่างมากในวงการประสาทชีววิทยามาตั้งแต่ทศวรรษ 1950 เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่ตัวรับสารสื่อประสาท ได้แก่ ตัวรับกลูตาเมต (glutamate receptor) เชื่อมต่อกับโครงสร้างภายในเซลล์ และเป็นจุดเริ่มต้นของการประมวลผลสัญญาณ



รูปที่ 3-1 แผนภาพแสดงเดนไดรต์ของเซลล์ประสาทที่มี dendritic spines หนาแน่น โดยบริเวณปลาย spine มีโครงสร้าง postsynaptic density (ดัดแปลงจาก Voglewede & Zhang, 2022; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

โครงสร้างของเดนไดรติกสไปน์: เดนไดรติกสไปน์ เป็นส่วนยื่นขนาดเล็กจากเดนไดรต์ของเซลล์ประสาท มีลักษณะคล้ายปุ่มหรือหนามกระจายอยู่ตลอดแนวของเดน

ไดรต์ ทำหน้าที่เป็นจุดรับสัญญาณจากปลายประสาทก่อนซินแนปส์โดยทั่วไปมีรูปร่างและขนาดที่หลากหลาย โดยมีปริมาตรตั้งแต่ต่ำกว่า 0.01 ไมโครเมตรลูกบาศก์ (μm^3) จนถึงประมาณ 0.8 μm^3 พบได้ในหลายบริเวณของสมอง โดยเฉพาะในพื้นที่ที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ สไปน์แต่ละอันประกอบด้วยสองส่วนหลัก ได้แก่ หัวสไปน์ (spine head) บริเวณที่ขยายออกคล้ายทรงกลมทำหน้าที่รับสัญญาณ และ คอสไปน์ (spine neck) ซึ่งเป็นส่วนที่คอดเชื่อมระหว่างหัวกับแกนเดนไดรต์ (รูปที่ 3-1) ทำหน้าที่จำกัดการแพร่ของสัญญาณชีวเคมีภายในเซลล์ เดนไดรติกสไปน์อุดมไปด้วยโปรตีนแอกติน (actin) ซึ่งเป็นโครงร่างหลักของสไปน์ และมีบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของสไปน์ที่สัมพันธ์กับกระบวนการ synaptic plasticity มีรายงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า ขนาดหัวของเดนไดรติกสไปน์มีความสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของ PSD จำนวนตัวรับสารสื่อประสาทบนฝั่งโพสต์ซินแนปส์ และจำนวนถุงบรรจุสารสื่อประสาท ที่อยู่ในบริเวณปลายประสาทก่อนซินแนปส์ ดังนั้นการเจริญเติบโตของหัวสไปน์ จึงมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของประสิทธิภาพในการส่งสัญญาณซินแนปส์ และทำให้ขนาดของ PSD ถูกใช้เป็นเครื่องหมายหรือตัวบ่งชี้สำคัญของกระบวนการ synaptic plasticity ในงานวิจัยจำนวนมาก (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009; 2010; Kim & Sheng, 2009; Thongon et al., 2026)

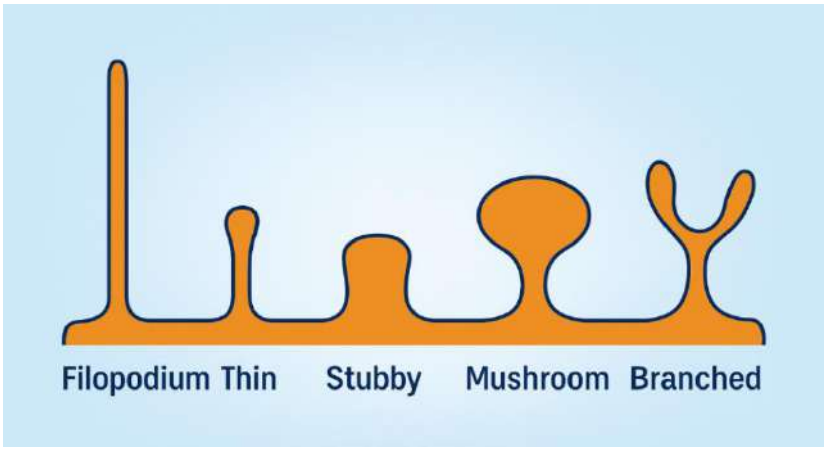
เดนไดรติกสไปน์มีบทบาทสำคัญในการควบคุมความเข้มข้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ในบริเวณเฉพาะ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อการส่งสัญญาณภายในเซลล์ประสาทและการเหนี่ยวนำกระบวนการ synaptic plasticity เช่น LTP ความสามารถนี้เกิดจากลักษณะทางกายภาพของสไปน์ ซึ่งถูกแยกออกจากแกนเดนไดรต์หลักด้วยส่วนคอที่มีลักษณะเรียวและยาว ทำให้เดนไดรติกสไปน์สามารถทำหน้าที่เป็น ห้องเคมีกึ่งอิสระ โดยจำกัดการแพร่กระจายของโมเลกุลและไอออนภายในสไปน์จากส่วนอื่นของเซลล์ ช่วยให้เกิดการแปรสัญญาณที่มีความจำเพาะและแม่นยำในระดับซินแนปส์ นอกจากนี้โครงสร้างของคอสไปน์นี้สามารถควบคุมพลวัต (kinetics) และขนาดของการตอบสนองของ Ca^{2+} ในโพสต์ซินแนปส์ได้ โดยพบว่าสไปน์ที่มีคอยาวมีระยะเวลาการตอบสนองเริ่มต้นสั้นกว่า

และมีการสลายตัวของสัญญาณช้ากว่า เมื่อเปรียบเทียบกับสไปน์ที่มีคอสั้น แสดงให้เห็นว่าลักษณะทางโครงสร้างของสไปน์ส่งผลต่อไดนามิกของแคลเซียมภายในเซลล์ นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงความยาวของคอสไปน์ในระหว่างที่สไปน์มีการเคลื่อนไหว (spine motility) ยังสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการแพร่ระหว่างเดนไดรต์และสไปน์ รวมถึงพลวัตของ Ca^{2+} ภายในสไปน์ด้วย ดังนั้นเดนไดรติกสไปน์จึงสามารถทำหน้าที่เป็นพื้นที่เฉพาะสำหรับควบคุม Ca^{2+} (Konur & Ghosh, 2005) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างสไปน์ในลักษณะแบบพลวัตนี้ มีความสำคัญต่อการควบคุมการสื่อสารระหว่างซินแนปส์กับเดนไดรต์ภายในร่างกาย (*in vivo*) หรือไม่

การจำแนกประเภทของเดนไดรติกสไปน์: จากลักษณะทางสัณฐานวิทยา เดนไดรติกสไปน์ สามารถจำแนกออกได้เป็น 5 ประเภทหลัก (รูปที่ 3-2) ได้แก่

1. **ฟิโลโพเดียม (filopodium)** – มีลักษณะเรียวยาว ส่วนปลายไม่มีการขยายเป็นหัว พบในช่วงพัฒนาการของเซลล์ประสาทหรือระยะของการสร้างซินแนปส์ใหม่
2. **เดนไดรติกสไปน์ชนิดบาง (thin spine)** – มีส่วนคอบางยาว และส่วนหัวเล็ก มีความยืดหยุ่นสูง มักพบในซินแนปส์ที่มีความไม่คงที่ และเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ที่เกิดขึ้นใหม่
3. **เดนไดรติกสไปน์ชนิดป้อม (stubby spine)** – มีส่วนคอสั้นหรือแทบไม่มี และส่วนหัวไม่มีลักษณะเด่นชัด มักพบในระยะพัฒนาหรือในสมองที่ยังไม่เจริญเต็มที่
4. **เดนไดรติกสไปน์ชนิดเห็ด (mushroom spine)** – มีส่วนคอบาง และส่วนหัวขนาดใหญ่ มีความคงตัวสูง มักสัมพันธ์กับซินแนปส์ที่แข็งแรงและความจำระยะยาว

5. **เดนไดรติกสไปน์ชนิดแตกแขนง (branched spine)** – มีหลายหัวที่แยกออกจากคอเดียวกัน อาจเกิดจากการเพิ่มจำนวนของซินแนปส์ในตำแหน่งเดียว เป็นลักษณะที่พบไม่บ่อยและอาจเกิดจากการปรับตัวเฉพาะทาง



รูปที่ 3-2 แผนภาพแสดงรูปร่างของเดนไดรติกสไปน์แบบต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Hering & Sheng, 2001; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

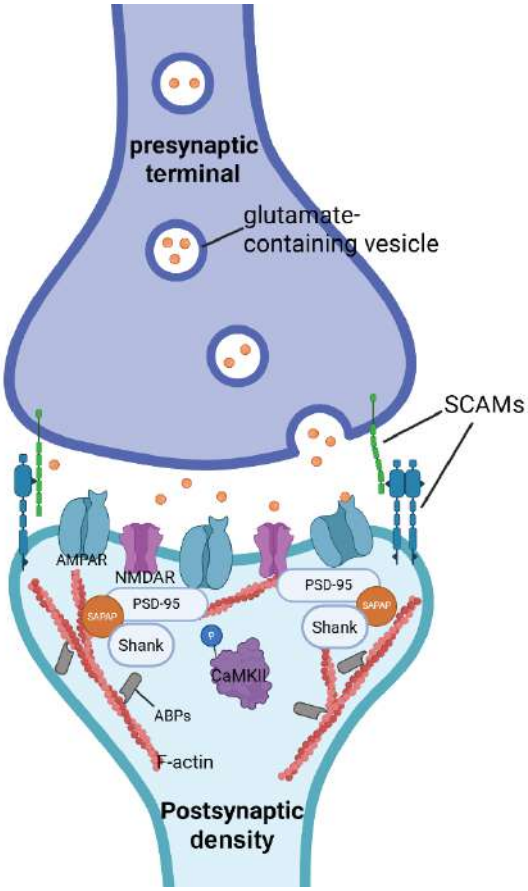
โดยทั่วไปซินแนปส์ส่วนใหญ่มี PSD แบบแผ่นเดียวต่อหนึ่งเดนไดรติกสไปน์ (simple PSD) อย่างไรก็ตามบางซินแนปส์มีลักษณะ PSD ไม่ต่อเนื่อง (perforated PSD) ซึ่งหมายถึงการแบ่ง PSD ออกเป็นหลายส่วนภายในสไปน์เดียว มีข้อเสนอว่า perforated PSD อาจสะท้อนถึงกระบวนการเจริญของซินแนปส์ เช่น การแบ่งตัวของซินแนปส์ และบางรายงานระบุว่าซินแนปส์ลักษณะนี้อาจเกี่ยวข้องกับการหมุนเวียนของตัวรับ (receptor turnover) ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งพบได้ในระหว่างการเกิด LTP (Hering & Sheng, 2001)

แม้ว่าสไปน์จะถูกจัดประเภทตามลักษณะรูปร่างดังกล่าว แต่การจำแนกนี้เป็นเพียงแนวทางเชิงสมมุติ เนื่องจากเดนไดรติกสไปน์มีความแปรผันของรูปร่างอย่างต่อเนื่องและซับซ้อน การจำแนกเชิงสัณฐานวิทยาเป็นหมวดหมู่ที่ตายตัวอาจทำให้เข้าใจว่าสไปน์มี

โครงสร้างคงที่ ทั้งที่การถ่ายภาพสดแสดงให้เห็นว่าเดนไดรติกสไปน์มีความพลวัตสูง ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงทั้งขนาดและรูปร่างได้ภายในช่วงเวลาตั้งแต่วินาที จนถึงระดับชั่วโมงหรือแม้กระทั่งหลายวัน ดังนั้นโครงสร้างที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนอาจเป็นเพียงภาพนิ่งของสไปน์ที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยาเท่านั้น (Hering & Sheng, 2001)

ลักษณะและการเปลี่ยนแปลงของสไปน์สะท้อนถึงความยืดหยุ่นของซินแนปส์ในการตอบสนองต่อประสบการณ์และสิ่งเร้า ซึ่งเป็นพื้นฐานสำคัญของการเรียนรู้และความจำ การเปลี่ยนแปลงของสไปน์ในลักษณะของ structural plasticity ได้แก่ การเกิดใหม่ การสลายตัว การขยายตัว และการฝ่อลีบ ล้วนสัมพันธ์กับการจัดเรียงใหม่ของโครงร่างเซลล์ที่มีแอกตินเป็นองค์ประกอบหลัก ทำให้สไปน์ถูกมองว่าเป็นศูนย์กลางการทำงานของซินแนปส์ ความผิดปกติของสไปน์ไม่เพียงส่งผลต่อรูปร่าง แต่ยังส่งผลต่อการส่งผ่านสัญญาณในซินแนปส์ และพบได้ในภาวะเสื่อมตามอายุ รวมถึงโรคทางระบบประสาทต่าง ๆ เช่น โรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์กินสัน เป็นต้น (Weerasinghe-Mudiyanselage, 2022)

โมเลกุลภายในเดนไดรติกสไปน์: เดนไดรติกสไปน์เป็นจุดรับสัญญาณจากซินแนปส์ของเซลล์ประสาทอื่น โดยเฉพาะบริเวณปลายหัวของสไปน์จะมี PSD ซึ่งเป็นแหล่งรวมของโมเลกุลสำคัญหลายชนิด (รูปที่ 3-3) ได้แก่ ตัวรับสารสื่อประสาท โปรตีนยึดเกาะโปรตีนโครงร่าง เอนไซม์ถ่ายทอดสัญญาณ และส่วนประกอบของโครงร่างเซลล์ (Kim & Sheng, 2009)



รูปที่ 3-3 แผนภาพแสดงซินแนปส์และโมเลกุลภายในเดนไดรติกสไปน์ (ดัดแปลงและจัดทำโดยผู้ประพันธ์โดยใช้โปรแกรม BioRender)

1. **ตัวรับกลูตาเมท (glutamate receptor):** ซินแนปส์แบบกลูตาเมเทอร์จิกใช้กลูตาเมตเป็นสารสื่อประสาทหลักในการส่งสัญญาณกระตุ้น โดยตัวรับกลูตาเมตพบสะสมเด่นในเซลล์โพสต์ซินแนปส์ และปัจจุบันมีการค้นพบตัวรับกลูตาเมตมากกว่า 12 ชนิด ซึ่งสามารถจำแนกออกเป็น 2 กลุ่มหลักตามกลไกการทำงาน ได้แก่ ***1)* ตัวรับแบบไอโอโนโทรปิก (ionotropic glutamate receptors; iGluRs)** เป็นช่องไอออนที่เปิดด้วยตัวกระตุ้น (ligand-gated ion channels) ซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อย ๆ ที่รวมตัวกันเป็นช่องผ่านไอออน เมื่อกลูตาเมตจับ

กับตัวรับ ช่องนี้จะเปิดและอนุญาตให้ไอออนประจุบวกไหลเข้าสู่เซลล์ นำไปสู่การเกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) อย่างรวดเร็วของเยื่อหุ้มเซลล์โพสต์ซินแนปส์ iGluRs สามารถจำแนกออกเป็นหลายชนิด โดยกลุ่มที่มีความสำคัญและได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ได้แก่ **ตัวรับ AMPA** (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ประกอบด้วยหน่วยย่อยหลัก 4 ชนิด ได้แก่ GluA1, GluA2, GluA3 และ GluA4 ซึ่งสามารถรวมตัวกันเป็นโครงสร้างไตรเมอร์หรือเตตระเมอร์ ทำหน้าที่รับและถ่ายทอดสัญญาณกระตุ้นพื้นฐาน (basal excitatory transmission) อย่างรวดเร็ว โดยตอบสนองต่อกลูตาเมตผ่านการเปิดช่องไอออนเพื่อให้โซเดียม (Na^+) และโพแทสเซียม (K^+) ไหลผ่าน ทำให้เกิดกระแสโพสต์ซินแนปส์แบบกระตุ้น (excitatory postsynaptic currents; EPSCs) อย่างฉับพลัน และ **ตัวรับ NMDA** (N-methyl-D-aspartate) เป็นตัวรับที่มีโครงสร้างเป็นเฮเทอโรเตตระเมอร์ (heterotetramer) ประกอบด้วยหน่วยย่อยหลัก 7 ชนิด ได้แก่ GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A และ GluN3B ตัวรับชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเรียนรู้และการสร้างความจำ โดยทำหน้าที่เป็นเครื่องตรวจจับความพร้อมเพียงกันของสัญญาณ ซึ่งจะตอบสนองต่อกลูตาเมตได้เมื่อมีการกระตุ้นซ้ำ (repetitive stimulation) ร่วมกับภาวะดีโพลาไรเซชันของเยื่อหุ้มโพสต์ซินแนปส์ในระดับเพียงพอ ภายใต้สภาวะปกติ ช่องไอออนของตัวรับ NMDA จะถูกอุดไว้ด้วยแมกนีเซียมไอออน (Mg^{2+}) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวปิดกั้นแบบแรงดันไฟฟ้า (voltage-dependent block) เมื่อเซลล์โพสต์ซินแนปส์ถูกกระตุ้นจนเกิดดีโพลาไรเซชัน Mg^{2+} จะหลุดออกจากช่อง ทำให้ตัวรับ NMDA เปิดและอนุญาตให้ Ca^{2+} ไหลเข้าสู่เซลล์ การเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์โพสต์ซินแนปส์เป็นสัญญาณสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เกิด LTP ผ่านการกระตุ้นเส้นทางส่งสัญญาณภายในเซลล์ ***2)* ตัวรับแบบเมตาโบโทรปิก (metabotropic glutamate receptors: mGluRs)** ตัวรับชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม

ของ ตัวรับที่จับกับโปรตีน G (G-protein-coupled receptor: GPCR) ซึ่งไม่ได้เปิดช่องไอออนโดยตรง แต่จะกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์ผ่านโมเลกุลสื่อกลางทุติยภูมิ (secondary messengers) มีบทบาทหลากหลายในการควบคุมการส่งสัญญาณระยะยาวและการปรับความไวของซินแนปส์ อย่างไรก็ตาม ในหนังสือเล่มนี้จะ ไม่กล่าวถึงรายละเอียดของ mGluRs โดยตรง เนื่องจากบทบาทของตัวรับกลุ่มนี้มีความซับซ้อน และยังต้องอาศัยการวิเคราะห์เชิงโมเลกุลขั้นสูง ซึ่งอยู่นอกเหนือขอบเขตของเนื้อหานี้

2. **โมเลกุลยึดเกาะของซินแนปส์ (synaptic cell adhesion molecules; SCAMs):** ซินแนปส์ที่สมบูรณ์ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 3 ส่วน ได้แก่ ปลายประสาทก่อนซินแนปส์ ช่องว่างระหว่างซินแนปส์ และส่วนโพสต์ซินแนปส์ ซึ่งล้วนมีบทบาทสำคัญในการประมวลผลและถ่ายทอดข้อมูลทางประสาท การคงอยู่ของโครงสร้างซินแนปส์ต้องอาศัยโมเลกุลยึดเกาะของซินแนปส์ ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่ฝังตัวอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์บริเวณซินแนปส์ (รูปที่ 3-3) โมเลกุลดังกล่าวสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กันได้ทั้งในรูปแบบโฮโมฟิลิก ซึ่งเกิดระหว่างโมเลกุลชนิดเดียวกัน และเฮเทอโรฟิลิก ซึ่งเกิดระหว่างโมเลกุลต่างชนิดกัน โดยการจับกันนี้มักเกิดขึ้นระหว่างปลายประสาทก่อนและหลังซินแนปส์ ปฏิสัมพันธ์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อความแม่นยำของการส่งสัญญาณประสาท การก่อรูปและการจำแนกประเภทของซินแนปส์ การพัฒนาและคงอยู่ของเดนไดรติกสไปน์ รวมถึงการควบคุม synaptic plasticity ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเรียนรู้และความจำ (Bai et al., 2024) โมเลกุล SCAMs สามารถจัดจำแนกได้เป็นหลายกลุ่ม ได้แก่ immunoglobulin (Ig) superfamily, cadherins, neuroligins และ neurexins ซึ่งแต่ละกลุ่มมีบทบาทเฉพาะในกระบวนการก่อตัวและควบคุมซินแนปส์ เช่น โปรตีนในกลุ่ม neurexins เป็นโมเลกุลสำคัญที่มักพบในฝั่งก่อนซินแนปส์ และมีบทบาทในการควบคุมและจัดระเบียบการสร้างซินแนปส์อย่างมีประสิทธิภาพ ในขณะที่โปรตีนในกลุ่ม **neuroligins** เป็น SCAMs ที่อยู่ฝั่งหลัง

ซินแนปส์ และทำหน้าที่ประสานการส่งสัญญาณข้ามซินแนปส์ผ่านการจับกับ neurexins โดยเฉพาะอย่างยิ่ง neuroligin-1 พบอยู่ที่ส่วนหลังซินแนปส์ของซินแนปส์ชนิดกระตุ้น ซึ่งสามารถจับกับ neurexins และโปรตีนโครงร่างภายในเซลล์ เช่น PSD-95 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการจัดระเบียบโครงสร้างบริเวณ PSD ในขณะที่ neuroligin-3 มีการแสดงออกทั้งในซินแนปส์ชนิดกระตุ้นและชนิดยับยั้ง โดยสามารถจับกับ neurexins แบบ trans-synaptically ซึ่งสะท้อนถึงบทบาทที่กว้างขวางในการควบคุมสมดุลของการส่งสัญญาณประสาท (Taylor et al., 2020)

3. **โปรตีนโครงร่าง (scaffold proteins):** ทำหน้าที่เชื่อมตัวรับ NMDA และ AMPA กับโปรตีนถ่ายทอดสัญญาณและโครงร่างภายในเซลล์ตามลำดับ การจัดเรียงโปรตีนเหล่านี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการถ่ายทอดสัญญาณและความยืดหยุ่นของซินแนปส์ (Zhu, 2017) นอกจากนี้พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนที่เข้ารหัสโปรตีนโครงร่างใน PSD มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติหลายชนิด โดยเฉพาะภาวะบกพร่องความจำ (Lee, 2014) กลุ่มโปรตีน membrane-associated guanylate kinases (MAGUKs) ในตระกูล PSD-95 ได้แก่ PSD-95, PSD-93, SAP102 และ SAP97 เป็นโปรตีนโครงร่างที่พบมากที่สุดภายใน PSD โดย **PSD-95** สามารถจับโดยตรงกับ SAPAP ซึ่ง SAPAP จะจับต่อกับโปรตีนในกลุ่ม Shank ก่อให้เกิดโครงสร้างแกนกลางของ PSD ที่เรียกว่า PSD-95/SAPAP/Shank core complex (รูปที่ 3-3) ซึ่งโครงสร้างแกนกลางนี้มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาและการส่งผ่านสัญญาณของซินแนปส์ (Zhu, 2017)

หลักฐานจากหลากหลายการศึกษาชี้ให้เห็นว่าโปรตีนในกลุ่ม MAGUKs โดยเฉพาะ PSD-95 มีความจำเป็นต่อการเคลื่อนที่และการตรึงตัวของตัวรับกลูตาเมตในซินแนปส์ (Chen et al., 2015) นอกจากนี้ งานวิจัยก่อนหน้ารวมถึงการศึกษาของเราเองยังรายงานว่า การเพิ่มขึ้นของ PSD-95 มีความสัมพันธ์กับการเสริมสร้าง

synaptic plasticity และการทำงานด้านความจำ (Thongon et al., 2026) ในทางตรงกันข้าม การสูญเสีย PSD-95 หรือโปรตีน MAGUKs อื่น ๆ ในกลุ่มนี้ส่งผลให้จำนวนซินแนปส์ที่มีตัวรับกลูตาเมตลดลง และก่อให้เกิดความผิดปกติของการส่งผ่านสัญญาณผ่านตัวรับ AMPA และ NMDA ขณะเดียวกัน การลบ SAPAP หรือ Shank ออกจากระบบยังนำไปสู่การสูญเสียซินแนปส์ที่มีตัวรับ AMPA และการลดลงของประสิทธิภาพในการส่งผ่านสัญญาณซินแนปส์ (Levy et al., 2015)

ที่ผ่านมา มีรายงานว่าตัวโปรตีน PSD-95 สามารถจับกับหน่วยย่อยของตัวรับ NMDA ได้โดยตรง โดยเฉพาะหน่วยย่อย GluN2B ผ่านทาง PDZ domain (Watanabe, 2004; Dore, 2021) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากงานวิจัยล่าสุดได้เปิดเผยภาพที่มีความละเอียดสูงซึ่งแสดงให้เห็นว่า โปรตีนโครงร่างหลักของซินแนปส์ เช่น PSD-95 และ SAPAP ไม่ได้จำกัดบทบาทไว้เพียงการเชื่อมโยงกับตัวรับ NMDA เท่านั้น แต่ยังสามารถจัดเรียงตัวร่วมกับตัวรับ AMPA ในรูปแบบของ นาโนโดเมน (nanodomains) ภายใน PSD ได้ด้วย (Nair et al., 2013) โดยการเปลี่ยนแปลงระดับของ PSD-95 มีผลต่อจำนวนและขนาดพื้นที่ของตัวรับ AMPA nanodomains ตลอดจนการส่งผ่านสัญญาณในซินแนปส์ ซึ่งบ่งชี้ว่า PSD-95 มีบทบาทในเชิงโครงสร้างและการควบคุมการถ่ายทอดสัญญาณที่หลากหลายมากกว่าที่เคยเข้าใจ ที่สำคัญคือ การจัดกลุ่มร่วมกันของ PSD-95 และ ตัวรับ AMPA ภายในซินแนปส์ย่อย (subsynaptic co-clustering) นี้สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามระดับของกิจกรรมทางซินแนปส์ (Migaud et al., 1998; Zhu, 2017) อย่างไรก็ตาม กลไกระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน

4. **โปรตีนไคเนส และเอนไซม์ถ่ายทอดสัญญาณ (protein kinases and signaling enzymes):** การไหลเข้าของ Ca^{2+} เพื่อตอบสนองต่อกิจกรรมของเซลล์ประสาทนำไปสู่การกระตุ้นโปรตีนไคเนส ซึ่งควบคุมพลวัตของการเปลี่ยนแปลงของเดนไดรต์ Ca^{2+} สามารถเข้าสู่เซลล์ผ่านตัวรับกลูตาเมตชนิด

NMDA หรือผ่านช่อง Ca^{2+} ที่เปิดด้วยศักย์ไฟฟ้า จากนั้น Ca^{2+} จะจับกับโปรตีนแคลโมดูลิน (calmodulin) และในรูปที่จับกับ Ca^{2+} จะสามารถกระตุ้นเอนไซม์ในกลุ่ม **calcium/calmodulin-dependent protein kinases (CaMKs)** ผ่านกระบวนการออโตฟอสโฟรีเลชัน โปรตีนในกลุ่ม CaMK หลายชนิดมีรายงานว่ามีบทบาทใน synaptic plasticity โดยอาจทำงานในระดับเฉพาะที่หรือผ่านการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน ในบรรดาโปรตีนเหล่านี้ CaMKII เป็นเอนไซม์ไคเนสที่ได้รับการศึกษามากที่สุด CaMKII มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการ LTP ของซินแนปส์ โดยมีไอโซฟอร์มหลักในสมอง 2 ชนิด ได้แก่ CaMKIIα และ CaMKIIβ ซึ่งมีบทบาทแตกต่างกันตามความสามารถในการจับกับแอกติน (Nicoll & Schulman, 2023)

นอกจาก CaMK แล้ว อีกหนึ่งเส้นทางการส่งสัญญาณที่ถูกกระตุ้นคือ **mitogen-activated protein kinase (MAPK)** ซึ่งในเซลล์พีระมิดของฮิปโปแคมปัส MAPK ตอบสนองต่อการไหลเข้าของ Ca^{2+} และกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ โดยมีบทบาททั้งในระดับการจัดระเบียบโครงสร้างภายในเซลล์และการควบคุมการแสดงออกของยีน นำไปสู่การปรับเปลี่ยนโครงสร้างของเดนไดรต์ (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009)

ทั้งเส้นทางการส่งสัญญาณ CaMK และ MAPK มีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีนที่ตอบสนองต่อกิจกรรมของเซลล์ประสาท ผ่านการฟอสโฟรีเลตของปัจจัยควบคุมการถอดรหัส (transcription factor) เช่น cAMP response element-binding protein (CREB) ซึ่งเป็น transcription factor ตัวหลักในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณจากกิจกรรมของเซลล์ประสาทไปสู่การเปลี่ยนแปลงระดับยีน ซึ่งมีผลต่อการสร้างและคงไว้ซึ่งความจำและพลาสติกซิตีของซินแนปส์ (Nicoll & Schulman, 2023; Asok et al., 2019) นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในไซโทพลาสซึมหลายชนิดหลังการกระตุ้นเซลล์ประสาท โดยบางชนิดมีบทบาทสำคัญในการควบคุมโครงสร้างของ

เดนไดรต์และเดนไดรติกสไปน์ เช่น activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc) (Chamniansawat & Chongthammakun, 2008; Thongon et al., 2026) และ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Su et al., 2023) การศึกษาวิเคราะห์โปรตีนไคเนสที่ถูกกระตุ้นจากกิจกรรมของเซลล์ประสาทอาจช่วยเปิดเผยเส้นทางสัญญาณใหม่ที่ควบคุมการพัฒนาเดนไดรต์ตามกิจกรรมของเซลล์ประสาท

5. **องค์ประกอบโครงร่างเซลล์ (cytoskeletal components):** แอคติน (actin) เป็นโครงสร้างที่มีพลวัตสูง ทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบหลักของโครงร่างภายในเดนไดรติกสไปน์ ในขณะที่ไมโครทูบูลพบได้น้อยมากหรืออาจไม่พบเลยในบริเวณนี้ โดยมีรายงานว่าเดนไดรติกสไปน์มีปริมาณแอกตินสูงกว่าส่วนก้านเดนไดรต์ ถึงประมาณ 6 เท่า (Honkura et al., 2008) แอคตินสามารถพบได้ในสองรูปแบบ ได้แก่ รูปแบบเส้นใยที่เกิดการพอลิเมอไรเซชัน (filamentous actin หรือ **F-actin**) และรูปแบบโมโนเมอร์ที่ละลายน้ำได้ (globular actin หรือ **G-actin**) ภายในเดนไดรติกสไปน์ พบว่า F-actin เป็นองค์ประกอบหลักของแอกตินทั้งหมด ขณะที่ G-actin มีสัดส่วนเพียงประมาณ 12% (Honkura et al., 2008) โครงสร้างของ F-actin มีความหลากหลายตั้งแต่ลักษณะเป็นเครือข่ายเส้นใยที่แตกแขนง ไปจนถึงมัดของเส้นใยขนาดใหญ่ที่เชื่อมประสานกัน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการรองรับและเสริมความมั่นคงให้กับโครงสร้างของเดนไดรต์ การถ่ายทอดสัญญาณระหว่าง F-actin และ G-actin ช่วยให้เดนไดรติกสไปน์เปลี่ยนรูปร่างได้ระหว่างกิจกรรมของซินแนปส์ โดยมีการพอลิเมอไรเซชันและ/หรือดีพอลิเมอไรเซชันของแอกตินเป็นกลไกหลักในการควบคุมการเคลื่อนไหวและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสไปน์ (Dutta et al., 2021)

ในสภาวะสมดุล โครงสร้าง F-actin จะเติบโตที่ปลายด้าน barbed โดยมีการเติมหน่วย G-actin ที่จับกับ ATP และหดตัวที่ปลายด้าน pointed

โดยการปล่อย G-actin ที่จับกับ ADP ออกผ่านกระบวนการ treadmilling ซึ่งสร้างแรงที่จำเป็นต่อการเคลื่อนที่ของเซลล์ สัดส่วนของ G-actin/F-actin ส่งผลต่อรูปร่างของเดนไดรติกสไปน์ในหลายลักษณะ F-actin อาจอยู่ในรูปของเส้นใยตรง หรือโครงข่ายแตกแขนงในบริเวณของเดนไดรต์ โครงสร้างแอกตินมีบทบาทในการคงสภาพของเดนไดรติกสไปน์ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญต่อการสร้างสไปน์ การปรับตัวของสไปน์ และการทำงานของซินแนปส์ (Dutta et al., 2021) การศึกษาโดยใช้แอกตินที่จับกับโปรตีนเรืองแสงสีเขียว (GFP) ซึ่งกระตุ้นด้วยแสงได้ (photoactivatable-GFP-actin) แสดงให้เห็นว่าเดนไดรติกสไปน์ประกอบด้วย F-actin สองชนิด คือ ส่วนที่มีพลวัตสูง ซึ่งมีอัตรา treadmilling เร็ว อยู่บริเวณรอบนอกของสไปน์ และส่วนที่มีความเสถียร ซึ่งอยู่บริเวณฐานของหัวสไปน์ และมีอัตรา treadmilling ช้ากว่า (Honkura et al., 2008)

โครงสร้างของเดนไดรติกสไปน์มีความยืดหยุ่นและเปลี่ยนแปลงได้อย่างมาก ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการจัดเรียงตัวและการเปลี่ยนแปลงของเส้นใยแอกตินภายในสไปน์ ในเดนไดรติกสไปน์มีโปรตีนที่จับกับแอกติน (actin-binding proteins: ABPs; รูปที่ 3-3) หลายชนิด ซึ่งควบคุมพลวัตของแอกตินแตกต่างกันไปตามบริบทของเซลล์ โปรตีน ABPs เหล่านี้ถูกควบคุมอย่างแม่นยำทั้งในเชิงเวลาและพื้นที่โดยโปรตีนส่งสัญญาณและโปรตีนยึดเกาะ (scaffolding protein) ผ่านหลากหลายเส้นทาง โปรตีน ABPs ที่มีบทบาทสำคัญต่อพลวัตของแอกติน ได้แก่ actin-depolymerizing factor (ADF)/cofilin, tropomyosin, formins, Arp2/3, และ profilin โดย formins จะส่งเสริมการพอลิเมอร์ไรซ์ของ F-actin ในแนวตรง ขณะที่ Arp2/3 complex จะกระตุ้นการเริ่มสร้างเส้นใย F-actin จากด้านข้างของเส้นใยที่มีอยู่เดิม เพื่อสร้างโครงข่ายแตกแขนง กลุ่ม **ADF/Cofilin** ซึ่งเป็นโปรตีนที่ศึกษาอย่างแพร่หลายจะทำหน้าที่ตัด F-actin จากปลาย pointed และมีบทบาทสำคัญในการหมุนเวียนของแอกติน (Dutta et al., 2021) การควบคุมการ

ทำงานของ ADF/cofilin ดำเนินผ่านการฟอสโฟรีเลชันและการดีฟอสโฟรีเลชัน ซึ่งเป็นกลไกสำคัญต่อการตอบสนองต่อปัจจัยต่าง ๆ (Pollard, 2016)

ADF/cofilin ไม่เพียงแต่จำเป็นต่อรูปร่างของเดนไดรติกสไปน์ แต่ยังมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงสไปน์ที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการ synaptic plasticity (Borovac et al., 2018) โดยทั่วไปแล้ว การขยายตัวของเดนไดรติกสไปน์มักสัมพันธ์กับการยับยั้งการทำงานของ cofilin และการประกอบของแอกติน ในขณะที่การหดตัวของสไปน์สัมพันธ์กับ การกระตุ้น cofilin และการสลายของแอกติน (Ben Zablah et al., 2020) การศึกษาการแสดงออกของ cofilin พบว่า สถานะการฟอสโฟรีเลชันมีผลต่อโครงสร้างของสไปน์อย่างชัดเจน โดย cofilin ที่ไม่ถูกฟอสโฟรีเลตอย่างต่อเนื่องทำให้ขนาดของสไปน์ลดลงและมีลักษณะยังไม่สมบูรณ์ ในทางตรงกันข้าม cofilin ที่เลียนแบบสถานะถูกฟอสโฟรีเลต สามารถฟื้นฟูหน้าที่ของสไปน์ได้ (Shi et al., 2009) นอกจากนี้ การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนร่วมกับเทคนิคภูมิคุ้มกันพบว่า cofilin สะสมอยู่บริเวณผิวของสไปน์ที่มีแอกตินพลวัตสูง รวมถึงบริเวณ postsynaptic density (PSD) ในชั้น stratum radiatum ของฮิปโปแคมปัสในหนู (Rácz & Weinberg, 2006) จากการศึกษาด้วยการถ่ายภาพสดพบว่าการเพิ่มระดับกิจกรรมของ ADF/cofilin ทำให้การแสดงออกของตัวรับ AMPA ที่ผิวเซลล์เพิ่มขึ้นหลังจากการเหนี่ยวนำ LTP ในขณะที่การยับยั้ง cofilin ทำให้การแทรกตัวของตัวรับ AMPA ลดลง (Gu et al., 2010) อย่างไรก็ตาม กลไกระดับโมเลกุลที่ ADF/cofilin ควบคุมการเคลื่อนที่ของตัวรับ AMPA ยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจน

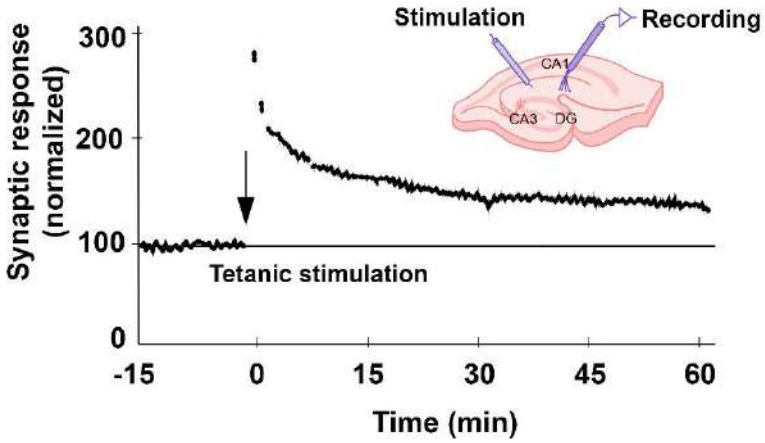
3. กลไกระดับโมเลกุลที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์

สมองมีรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ที่หลากหลาย หนึ่งในรูปแบบที่สำคัญ คือ LTP โดยเฉพาะในบริเวณฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างความจำ LTP แสดงถึงการเพิ่มความแรงในการส่งสัญญาณที่ซินแนปส์ ภายหลังจากการกระตุ้นด้วยคลื่นไฟฟ้าความถี่สูงในระยะสั้น (Dringenberg, 2020) ความก้าวหน้าที่สำคัญในช่วงแรกของการศึกษา LTP คือการพัฒนาเทคนิคการเตรียมแผ่นเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัสเพื่อการทดลองในหลอดทดลอง และการยืนยันว่า LTP สามารถเหนี่ยวนำได้ภายในระบบดังกล่าว (Yamamoto & Chujo, 1978) ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นสำคัญที่เอื้อให้สามารถศึกษากลไกระดับเซลล์และระดับโมเลกุลของการส่งสัญญาณประสาทได้อย่างละเอียด

การเหนี่ยวนำ LTP ในแผ่นเนื้อเยื่อสมองมักใช้การกระตุ้นแสไฟฟ้าแบบเตตานัส (tetanus) หรือการกระตุ้นความถี่สูง ที่แอกซอนของเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 เพื่อกระตุ้นเส้นใย Schaffer collateral ซึ่งเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทใน CA1 จากนั้นจึงบันทึกค่าศักย์ไฟฟ้าโพสซินแนปติกแบบกระตุ้น (field excitatory postsynaptic potential: fEPSP) ที่บริเวณ CA1 เพื่อติดตามการเปลี่ยน แปลงของแรงส่งสัญญาณระหว่างซินแนปส์ ภายหลังการเหนี่ยวนำ LTP ค่าความชันและแอมพลิจูดของ fEPSP เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วประมาณร้อยละ 280 เมื่อเปรียบเทียบกับระดับพื้นฐาน (baseline 100%) แม้จะลดลงเล็กน้อยในเวลาต่อมา แต่ยังคงสูงกว่าระดับ baseline อย่างมีนัยสำคัญต่อเนื่องนานกว่า 60 นาที (รูปที่ 3-4) สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของแรงส่งสัญญาณซินแนปส์ในลักษณะที่ยั่งยืน ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของ LTP (Hayashi, 2022)

โดยทั่วไป กระบวนการ LTP สามารถแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่

1. **ระยะเหนี่ยวนำ (induction)** คือกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการกระตุ้นซินแนปส์ด้วยความถี่สูง
2. **ระยะแสดงออก (expression)** คือผลของการส่งสัญญาณที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ โดยสามารถตรวจวัดได้จากการเพิ่มขึ้นของประสิทธิภาพในการส่งสัญญาณประสาท
3. **ระยะคงอยู่ (maintenance)** เป็นระยะที่การเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ถูกรักษาไว้ในระยะยาวโดยอาศัยการเสริมโครงสร้างซินแนปส์และการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ เพื่อสนับสนุนความคงทนของการเสริมศักย์



รูปที่ 3-4 แผนภาพแสดงการเหนี่ยวนำและการบันทึกศักย์ไฟฟ้าโพสซินแนปติกแบบกระตุ้น (fEPSP) เพื่อประเมิน LTP ในแผ่นเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัส (ดัดแปลงจาก Nicoll, 2017; วาดโดยชนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

คุณสมบัติเฉพาะของการเหนี่ยวนำ LTP: การเหนี่ยวนำการเกิด LTP มีลักษณะเฉพาะสำคัญคือ **ความจำเพาะต่อเส้นทาง (pathway specificity)** หมายความ

ว่า การเสริมศักย์ของซินแนปส์จะเกิดขึ้นเฉพาะในเส้นทางที่ได้รับการกระตุ้นเท่านั้น ขณะที่ซินแนปส์อื่นที่อยู่ใกล้เคียงแต่ไม่ได้รับการกระตุ้นจะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใด ๆ (Nicoll, 2017) อีกหนึ่งคุณสมบัติสำคัญของการเกิด LTP คือ **ความร่วมมือกัน (cooperativity)** ซึ่งหมายถึง การกระตุ้นเส้นใยประสาทเพียงหนึ่งหรือไม่กี่เส้นมักไม่เพียงพอที่จะเหนี่ยวนำให้เกิด LTP ได้ แม้จะใช้การกระตุ้นความถี่สูงก็ตาม กลไกของความร่วมมือนี้อธิบายได้ว่า การกระตุ้นที่แรงขึ้นจะทำให้เกิดดีโพลาไรเซชันของเซลล์โพสต์ซินแนปส์ในระดับที่สูงขึ้น ซึ่งเป็นเงื่อนไขสำคัญสำหรับการเหนี่ยวนำ LTP ในระยะเริ่มต้น ในช่วงแรกนั้นเชื่อกันว่าการเหนี่ยวนำ LTP จำเป็นต้องใช้การกระตุ้นแบบ tetanus หรือสิ่งกระตุ้นความถี่สูงโดยตรงที่เส้นใยก่อนซินแนปส์ ต่อมามีหลักฐานยืนยันว่า LTP แสดงคุณสมบัติของ ความร่วมมือกัน และ **การเชื่อมโยงกัน (associativity)** กล่าวคือ การเหนี่ยวนำ LTP สามารถเกิดขึ้นได้แม้เส้นทางหนึ่งไม่แรงพอจะเหนี่ยวนำ LTP ด้วยตัวเอง หากได้รับการกระตุ้นพร้อมกันกับอีกเส้นทางที่มีความแรงมากกว่า จะเกิดการเหนี่ยวนำ LTP ได้ในทั้งสองเส้นทาง กลไกลักษณะนี้ถือเป็นคุณสมบัติสำคัญของระบบประสาทที่สะท้อนถึงกระบวนการเรียนรู้และการเชื่อมโยงข้อมูลในสมอง (Nicoll & Schulman, 2023)

บทบาทของตัวรับกลูตาเมตในการเหนี่ยวนำ LTP: การเหนี่ยวนำ LTP จำเป็นต้องมีเหตุการณ์สำคัญ 2 ประการเกิดขึ้นในเวลาเดียวกัน ได้แก่ การกระตุ้นจากซินแนปส์และการเกิดภาวะดีโพลาไรเซชันของเซลล์ประสาทในส่วนหลังซินแนปส์ โดยกลไกที่อยู่เบื้องหลังคุณสมบัติเหล่านี้ อาศัยการทำงานของตัวรับกลูตาเมตหลัก 2 ชนิด ได้แก่ ตัวรับ AMPA (AMPAR) และ ตัวรับ NMDA (NMDAR) ภายใต้สภาวะปกติการส่งสัญญาณกระตุ้นที่ซินแนปส์จะเกิดขึ้นผ่านตัวรับ AMPA เป็นหลัก แม้ว่ากลูตาเมตจะสามารถจับกับตัวรับทั้งสองชนิดได้ก็ตาม เนื่องจากช่องไอออนของตัวรับ NMDA ถูกปิดกั้นด้วย Mg^{2+} ในภาวะที่เซลล์อยู่ในสภาพศักย์ไฟฟ้าพัก (resting potential ประมาณ -60 mV) อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น การกระตุ้นแบบ tetanus ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ให้เป็นบวกมากขึ้น (ดีโพลาไรเซชัน

ถึงประมาณ +30 mV) Mg^{2+} จะถูกขับออกจากช่องของตัวรับ NMDA ด้วยแรงไฟฟ้าสถิต ส่งผลให้ช่องดังกล่าวถูกปลดล็อกและเปิดออก ตัวรับ NMDA จึงสามารถนำเข้าไอออน Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ประสาทได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเพิ่มขึ้นของระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ถือเป็นสัญญาณเริ่มต้นที่สำคัญในการเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงซินแนปส์ในรูปแบบของ LTP โดยเฉพาะในบริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับกลไกระดับโมเลกุลของ LTP ที่ขึ้นกับตัวรับ NMDA (NMDA receptor-dependent LTP; รูปที่ 3-5)

หลักฐานสนับสนุนการแสดงออกของ LTP ที่โพสต์ซินแนปส์: หนึ่งในข้อถกเถียงที่มีมาอย่างยาวนาน คือ การแสดงออกของ LTP นั้นเกิดขึ้นที่ส่วนก่อนซินแนปส์หรือส่วนหลังซินแนปส์ โดยมีแนวคิดหนึ่งเสนอว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของการปลดปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมตจากส่วนปลายก่อนซินแนปส์ (Stevens & Wang, 1994) ในทางตรงกันข้าม อีกแนวคิดหนึ่งเสนอว่า การแสดงออกของ LTP เป็นผลจากการเพิ่มความไวของโพสต์ซินแนปส์ต่อกลูตาเมต โดยเฉพาะผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนหรือการทำงานของตัวรับ AMPA ซึ่งสามารถศึกษารายละเอียดระดับโมเลกุลได้ด้วยเทคนิคต่าง ๆ เช่น การถ่ายทอดยีนเข้าสู่เซลล์ประสาทผ่านเวกเตอร์ไวรัสหรือสัตว์ดัดแปลงพันธุกรรม เพื่อควบคุมหรือยับยั้งการแสดงออกของยีนเป้าหมาย รวมถึงการติดตามโมเลกุลด้วยการติดฉลาก (Haas et al., 2001; Malinow et al., 2010) นอกจากนี้ การใช้โปรตีนเรืองแสงสีเขียวร่วมกับกล้องจุลทรรศน์เรืองแสงความละเอียดสูง ทำให้สามารถสังเกตโครงสร้างซินแนปส์ระดับเล็ก ตรวจจับการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล และติดตามกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ synaptic plasticity ได้อย่างแม่นยำ (Getz et al., 2022)

นอกจากนี้ การศึกษาปรากฏการณ์ในซินแนปส์แบบเงียบ (silent synapse) ซึ่งไม่แสดงการตอบสนองผ่านตัวรับ AMPA ก่อนการเหนี่ยวนำ LTP แต่สามารถแสดงการตอบสนองภายหลัง พบว่าการเหนี่ยวนำ LTP กระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนย้ายตัวรับ AMPA เข้าสู่บริเวณโพสต์ซินแนปส์ การเปลี่ยนแปลงนี้ถูกติดตามด้วยการติดแท็กตัวรับ

AMPA ด้วยโปรตีนเรืองแสงสีเขียวในแผ่นเนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง (slice culture) ของฮิปโปแคมปัสและยืนยันเพิ่มเติมด้วยเทคนิคทางสรีรวิทยาไฟฟ้า โดยพบว่ากลไกสำคัญ ได้แก่ การแพร่แบบด้านข้างของตัวรับ (lateral diffusion) และเอกโซไซโทซิส (exocytosis) (Hayashi, 2022; Soares et al., 2017) ข้อมูลทั้งหมดนี้สนับสนุนว่า LTP มีรากฐานจากการเปลี่ยนแปลงในฝั่งโพสต์ซินแนปส์ โดยเฉพาะผ่านกระบวนการควบคุมตัวรับ AMPA

กลไกเชิงลำดับของการเคลื่อนย้ายตัวรับ AMPA: มีการศึกษาลำดับขั้นของการเคลื่อนย้ายตัวรับ AMPA อย่างเป็นระบบ โดยใช้เทคนิคแสงเลเซอร์สองโฟตอน (two-photon uncaging[2]) ซึ่งใช้สำหรับกระตุ้นการปลดปล่อยกลูตาเมตจากโมเลกุลที่ถูกตรึงไว้ (caged-glutamate) ร่วมกับการติดตามโปรตีนฟิวชันที่มีโปรตีนเรืองแสงสีเขียว เพื่อแสดงตำแหน่งของโปรตีนเป้าหมายภายในเดนไดรต์ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการเคลื่อนย้ายโปรตีนเกิดขึ้นเป็นลำดับ ดังนี้ (Hayashi, 2022):

1. **ระยะเริ่มต้น (early phase): การขยายตัวของเดนไดรติกสไปน์**

   โครงร่างเซลล์แอกติน และ โปรตีนควบคุมการจัดเรียงแอกติน จะถูกเคลื่อนย้ายเข้าสู่สไปน์ภายในไม่กี่นาทีหลังจากการเหนี่ยวนำ LTP โดยผลจากเทคนิคการถ่ายโอนพลังงานเรโซแนนซ์แบบเฟิสเตอร์ (Förster resonance energy transfer; FRET[3]) แสดงให้เห็นว่าแอกตินสามารถเคลื่อนเข้าสู่สไปน์ได้ภายในเวลาเพียง 20 วินาที หลังการกระตุ้น ซึ่งแอกตินมีบทบาทเป็นแรงขับในการขยายตัวของสไปน์

[2] Two-photon uncaging เป็นเทคนิคที่ใช้เลเซอร์สองโฟตอนเพื่อปลดปล่อยสารชีวโมเลกุลที่ถูก “cage” ไว้ เช่น glutamate ในตำแหน่งเฉพาะระดับซินแนปส์ ช่วยให้สามารถศึกษาการทำงานของเดนไดรติกสไปน์และ synaptic plasticity ได้อย่างแม่นยำในระดับเซลล์ประสาทเดี่ยว

[3] FRET (Förster resonance energy transfer) เป็นเทคนิคการถ่ายโอนพลังงานระหว่างฟลูออโรฟอร์สองชนิดที่อยู่ใกล้กันในระดับนาโนเมตร ใช้ศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุล การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีน และการส่งสัญญาณภายในเซลล์แบบเวลาจริง

2. **ระยะกลาง (intermediate phase): การเคลื่อนย้ายตัวรับและโมเลกุลส่งสัญญาณ**

   ตัวรับ AMPA โปรตีนที่จับกับแอกติน และ โปรตีนไคเนสต่าง ๆ จะถูกเคลื่อนย้ายตามเข้ามา ในลักษณะที่สัมพันธ์กับกระบวนการขยายตัวของสไปน์ กระบวนการนี้ช่วยเสริมสร้างการแสดงออกของ LTP ในระยะต้น และมีส่วนในการคงอยู่ของการส่งสัญญาณที่ถูกเสริมศักย์

3. **ระยะปลาย (late phase): การเสริมสร้างความมั่นคงของซินแนปส์**

   โปรตีนโครงยึดในบริเวณ PSD เช่น Homer1B และ Shank จะถูกเคลื่อนย้ายมายังซินแนปส์ในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง หลังการเหนี่ยวนำ LTP โดยกระบวนการนี้ขึ้นอยู่กับการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ มีการเสนอว่าการเคลื่อนย้ายที่ล่าช้าของโปรตีนโครงยึดใน PSD อาจเป็นกลไกสำคัญที่สนับสนุนระยะ late-LTP (L-LTP) ซึ่งเป็นระยะที่ต้องพึ่งพาการสังเคราะห์โปรตีน

บทบาทของ Ca^{2+} และ CaMKII ในการแสดงออกของ LTP: การทดลองในระยะแรกพบว่าการเติมอีจีทีเอ (EGTA) ซึ่งเป็นสารคีเลต Ca^{2+} ลงในเซลล์โพสต์ซินแนปส์สามารถยับยั้ง LTP ได้ ซึ่งบ่งชี้ว่า Ca^{2+} เป็นองค์ประกอบที่จำเป็น ต่อการเหนี่ยวนำ LTP การเพิ่มขึ้นของระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ในช่วงเวลานี้จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ขึ้นกับ Ca^{2+} โดยเฉพาะ CaMKII ซึ่งเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณหลักในการเหนี่ยวนำ LTP และได้รับการศึกษาอย่างแพร่หลาย (Nicoll & Schulman, 2023) การเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ในเซลล์โพสต์ซินแนปส์จะกระตุ้นการทำงานของ CaMKII และเมื่อลดการทำงานของเอนไซม์นี้เฉพาะที่ฝั่งโพสต์ซินแนปส์ จะสามารถยับยั้งการเกิด LTP ได้ เช่นเดียวกับการลบยีน CaMKII ด้วยวิธีพันธุวิศวกรรม ซึ่งส่งผลให้เกิดความบกพร่องในการเกิด LTP และการเรียนรู้และความจำ ยิ่งไปกว่านั้น การนำรูปแบบที่ทำงานได้ของ CaMKII เข้าสู่เซลล์สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการส่งสัญญาณซินแนปส์และกระตุ้นการเคลื่อนย้ายตัวรับ AMPA ไปยังตำแหน่งซินแนปส์ได้อีกด้วย (Hayashi,

2022) ข้อมูลเหล่านี้สนับสนุนว่า CaMKII มีความ “จำเป็น” และ “เพียงพอ” สำหรับการเหนี่ยวนำ LTP

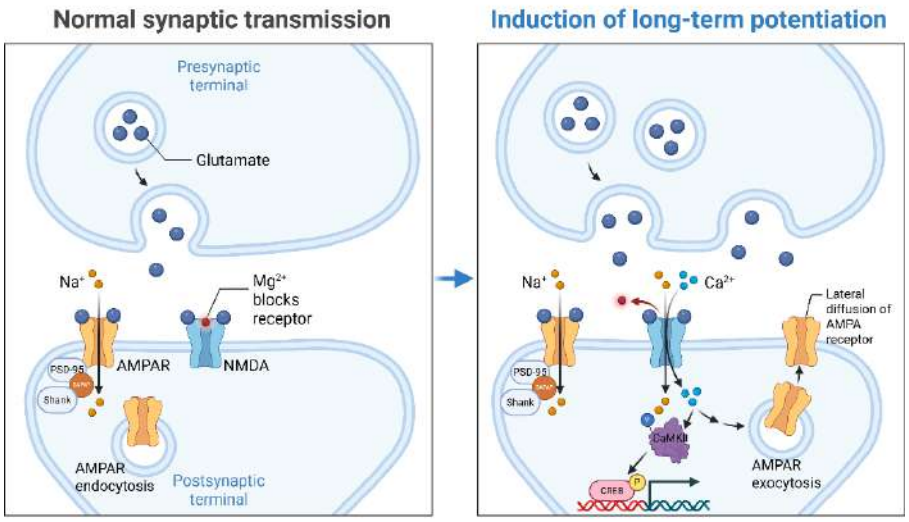
เมื่อ CaMKII ถูกกระตุ้นให้ทำงาน จะสามารถฟอสโฟรีเลตโปรตีนเป้าหมายได้หลากหลายชนิด โดยมีตำแหน่งฟอสโฟรีเลชันมากกว่า 400 ตำแหน่ง (PhosphoSitePlus, https://www.phosphosite.org) ซึ่งหลายตำแหน่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำงานของซินแนปส์ โปรตีนเป้าหมายที่สำคัญ ได้แก่ หน่วยย่อย GluA1 ของตัวรับ AMPA, GluN2A และ GluN2B ของตัวรับ NMDA, โปรตีนยึดเกาะเซลล์ เช่น neuroligins และโปรตีนโครงสร้างซินแนปส์ เช่น Homer, Shank, PSD-95 และ Synaptic Ras GTPase-activating protein (SynGAP) รวมถึงปัจจัยควบคุมการถอดรหัสอย่างเช่น CREB นอกจากนี้ CaMKII ยังสามารถฟอสโฟรีเลตตัวเองที่ตำแหน่งทรีโอนีน (Threonine; Thr) 286 (Thr286) ซึ่งส่งผลให้ส่วนโดเมนยับยั้งตนเอง (autoinhibitory domain) ไม่สามารถยับยั้งโดเมนเร่งปฏิกิริยา (catalytic domain) ได้อีกต่อไป ทำให้เอนไซม์อยู่ในสภาวะที่ทำงานต่อเนื่องโดยไม่ต้องพึ่งพา Ca^{2+}/calmodulin (Rumian et al., 2024)

CaMKII มีบทบาทในการฟอสโฟรีเลตตัวรับ AMPA โดยเฉพาะที่ตำแหน่งเซอรีน (Serine; Ser) หมายเลข 831 และ 845 (Ser831 และ Ser845) ของหน่วยย่อย GluA1 ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มค่าการนำไฟฟ้า (conductance) และการแทรกตัวของตัวรับเข้าสู่ซินแนปส์หลังการเหนี่ยวนำ LTP (Diering et al., 2018) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลล่าสุดชี้ว่าการฟอสโฟรีเลตที่ตำแหน่งเหล่านี้อาจเกิดขึ้นในระดับต่ำ และไม่เพียงพอที่จะอธิบายการเปลี่ยนแปลงของการส่งสัญญาณได้ทั้งหมด แม้การกลายพันธุ์ที่ S831 และ S845 จะส่งผลต่อ LTP และความจำ (Getz, et al., 2022; Thongon et al., 2026) อย่างไรก็ตาม มีข้อเสนอว่าผลดังกล่าวอาจสะท้อนบทบาทของตำแหน่งฟอสโฟรีเลตเหล่านี้ในช่วงพัฒนาการมากกว่าการเป็นกลไกหลักของ LTP ในสมองที่เจริญเต็มที่ ดังนั้น แม้การฟอสโฟรีเลตของตัวรับ AMPA จะเกิดขึ้นใน *in vivo* และมีบทบาทบางประการ

ต่อ synaptic plasticity แต่บทบาทในฐานะกลไกหลักยังคงเป็นประเด็นที่ต้องศึกษาเพิ่มเติม

การศึกษาที่ใช้เซนเซอร์ตรวจวัดกิจกรรมของ CaMKII ระหว่างการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของซินแนปส์พบว่า การทำงานของเอนไซม์นี้มีระยะเวลาสั้น โดยคงอยู่เพียงราว 1 นาทีหลังการกระตุ้น อีกทั้ง การใช้โมเลกุลยับยั้ง CaMKII ที่ตอบสนองต่อแสง (photoactivatable inhibitor) สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อให้ในช่วงเหนี่ยวนำ LTP แต่ไม่มีผลเมื่อให้ในระยะหลังการกระตุ้น ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่า CaMKII มีบทบาทจำกัดอยู่ในระยะเริ่มต้นของการเหนี่ยวนำ LTP มากกว่าการคงสภาพในระยะยาว (Saneyoshi et al., 2019)

แม้ CaMKII จะเป็นที่รู้จักในฐานะโมเลกุลสำคัญในกระบวนการส่งสัญญาณ Ca^{2+} แต่หลักฐานเชิงปริมาณและโครงสร้างชี้ว่า CaMKII อาจมีบทบาทมากกว่านั้น โดยเฉพาะในสมอง ซึ่งพบว่ามีความอุดมสมบูรณ์สูงในบริเวณ PSD ของฮิปโปแคมปัส คิดเป็นราวร้อยละ 10–30 ของโปรตีนทั้งหมดในบริเวณนี้ (Nicoll & Schulman, 2023) ปริมาณที่สูงผิดปกติเมื่อเทียบกับบทบาทของเอนไซม์ทั่วไป บ่งชี้ว่า CaMKII อาจทำหน้าที่เชิงโครงสร้างร่วมด้วย ทั้งนี้ CaMKII ยังสามารถรวมตัวเป็นโอลิโกเมอร์ที่มีสมมาตรแบบหมุน (rotational symmetry) เช่น โดเดคาเมอร์ (dodecamer) หรือเตตระเดคาเมอร์ (tetradecamer) (Myers et al., 2017) ซึ่งสนับสนุนแนวคิดว่ามีบทบาทในการจัดระเบียบและรักษาเสถียรภาพของโครงร่างเซลล์ภายในซินแนปส์



รูปที่ 3-5 แผนภาพแสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการเกิด LTP (ดัดแปลงและจัดทำโดยผู้ประพันธ์โดยใช้โปรแกรม BioRender)

การจำแนกระยะของ LTP: ในการศึกษากลไกของ LTP นักวิจัยมักใช้คำศัพท์หลากหลายในการจำแนกระยะหรือประเภทของ LTP ขึ้นอยู่กับเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณา โดยคำว่า **early LTP** และ **late LTP** มักใช้เพื่อแบ่งช่วงเวลาและกลไกของการคงอยู่ของ LTP ในขณะที่คำว่า **structural LTP (sLTP)** มักใช้ในบริบทที่เน้นการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างของซินแนปส์ ซึ่งสัมพันธ์กับกระบวนการพลาสติกซิตีของซินแนปส์และการจัดเรียงโปรตีนภายในโพสต์ซินแนปส์

การจำแนก LTP ตามช่วงเวลา มักแบ่งออกเป็น 2 ระยะหลัก ได้แก่

1. **Early LTP (E-LTP):** เกิดขึ้นภายในชั่วโมงแรกภายหลังการเหนี่ยวนำ ไม่ขึ้นกับการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ และอาศัยการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ที่มีอยู่เดิม

2. **Late LTP (L-LTP):** เกิดหลังจากชั่วโมงแรก จำเป็นต้องมีการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ และเกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงระยะยาวของซินแนปส์ (Johnstone & Raymond, 2011; Merlo et al., 2024)

อย่างไรก็ตาม มีรายงานบางชิ้นที่ขัดแย้งกับสมมุติฐานเรื่องความจำเป็นของการสังเคราะห์โปรตีนในระยะ late LTP โดยเฉพาะในสัตว์วัยอ่อน เช่น การศึกษาในหนูอายุ 12–20 วันพบว่า LTP ในบริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัสยังคงเสถียรได้นานถึง 4 ชั่วโมง ภายใต้การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนด้วยยาแอนิโซมัยซิน (anisomycin) และนานถึง 8 ชั่วโมงเมื่อใช้ยาเอมีทีน (emetine) โดยทั้งสองตัวยาให้ในช่วง 30 นาทีก่อนถึง 30 นาทีหลังการเหนี่ยวนำ LTP ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เชื่อว่าการสังเคราะห์โปรตีนมีบทบาทสำคัญ (Abbas et al., 2009) ข้อมูลนี้บ่งชี้ว่า ในสมองของสัตว์วัยอ่อนการคงอยู่ของ LTP อาจไม่จำเป็นต้องพึ่งพาการสังเคราะห์โปรตีนที่ถูกกระตุ้นใหม่อย่างที่เคยเชื่อกัน

การค้นพบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเดนไดรติกสไปน์ที่สัมพันธ์กับ LTP หรือที่เรียกว่า sLTP เริ่มต้นจากการศึกษาของ Fifková และคณะ ซึ่งใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนตรวจสอบผลของการกระตุ้นแบบ tetanus ในบริเวณ dentate gyrus ของฮิปโปแคมปัสในสัตว์ทดลองที่ยังมีชีวิต พบว่าเดนไดรติกสไปน์เริ่มขยายตัวภายใน 2 นาทีหลังการกระตุ้น และคงอยู่ได้นานอย่างน้อย 23 ชั่วโมง (Fifková & Anderson, 1981) มีการศึกษาที่ใช้เทคนิค time-lapse imaging[4] เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของเดนไดรติกสไปน์ในเซลล์ประสาทที่ยังมีชีวิต พบว่าหลังการเหนี่ยวนำ LTP แบบเคมี ความยาวของสไปน์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายในระยะเวลา 3 ชั่วโมง (Hosokawa, 1994) นอกจากนี้ การศึกษาในเซลล์ประสาทที่มีการแสดงออกของโปรตีนเรืองแสงสีเขียว ซึ่งช่วยให้มองเห็นโครงสร้างย่อยของเซลล์ได้ชัดเจน พบว่าการกระตุ้นเฉพาะจุด แบบ tetanus สามารถเหนี่ยวนำการสร้างสไปน์ใหม่ และเพิ่มขนาดของสไปน์เดิมได้ (Okamoto et al., 2004) ต่อมาได้มีการพัฒนาเทคนิคแสงเลเซอร์สองโฟตอน ซึ่งใช้

[4] Time-lapse imaging เทคนิคการบันทึกภาพต่อเนื่องตามช่วงเวลาเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงแบบพลวัตของเซลล์

สำหรับกระตุ้นการปลดปล่อยกลูตาเมตจากโมเลกุลที่ถูกตรึงไว้เฉพาะจุด ด้วยความแม่นยำสูง เทคนิคนี้ช่วยให้สามารถกระตุ้นเดนไดรติกสไปน์แต่ละหน่วยได้อย่างเฉพาะเจาะจง และตรวจสอบการเกิด LTP ได้โดยตรงผ่านการบันทึกสัญญาณไฟฟ้าในระดับจุลพิกัด ผลการทดลองพบว่า การกระตุ้นในลักษณะนี้นำไปสู่การเคลื่อนย้ายตัวรับ AMPA และการขยายขนาดของสไปน์ ซึ่งเป็นลักษณะของ sLTP โดยสภาวะดังกล่าวคงอยู่ได้นานหลายชั่วโมง (Asok et al., 2019)

4. การศึกษาวงจรความจำด้วยเทคนิค engram labeling

แม้ว่าการศึกษาระดับซินแนปส์และโมเลกุลจะช่วยอธิบายกลไกพื้นฐานของการเรียนรู้และความจำได้อย่างมาก แต่คำถามสำคัญที่ยังคงได้รับความสนใจคือ “เซลล์ประสาทใดเป็นผู้เก็บรักษาความจำ” แนวคิดเรื่อง memory engram จึงถูกเสนอขึ้นเพื่ออธิบายว่า ความจำอาจถูกเข้ารหัสอยู่ในกลุ่มเซลล์ประสาทเฉพาะที่ถูกกระตุ้นระหว่างการเรียนรู้ และถูกกระตุ้นซ้ำได้ระหว่างการเรียกคืนความจำ แนวคิดนี้ได้รับการพัฒนาต่อจากข้อเสนอของ Richard Semon และ Donald Hebb ซึ่งเสนอว่า การกระตุ้นเซลล์ประสาทพร้อมกันซ้ำ ๆ สามารถเสริมความแข็งแรงของการเชื่อมต่อระหว่างกัน จนนำไปสู่การเกิดเครือข่ายเซลล์ประสาทหรือเครือข่ายเซลล์ประสาท (cell assembly) ที่เกี่ยวข้องกับความจำเฉพาะรูปแบบหนึ่ง การค้นพบปรากฏการณ์ LTP และ LTD ช่วยสนับสนุนแนวคิดดังกล่าว โดยพบว่าความแข็งแรงของซินแนปส์สามารถเปลี่ยนแปลงได้อย่างยั่งยืนหลังการเรียนรู้ นอกจากนี้ยังพบว่าการเรียนรู้สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างของ dendritic spine ซึ่งเป็นตำแหน่งหลักของ excitatory synapse งานวิจัยในระยะต่อมาจึงเสนอว่า engram อาจไม่ได้อยู่ที่เซลล์ประสาทเพียงเซลล์เดียว แต่เกิดจากรูปแบบการเชื่อมต่อของเครือข่ายซินแนปส์ที่ถูกปรับเปลี่ยนระหว่างการเรียนรู้

ความก้าวหน้าสำคัญของวงการประสาทวิทยาศาสตร์เกิดขึ้นเมื่อมีการพัฒนาเทคนิค engram labeling ซึ่งช่วยระบุและติดตามเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นระหว่างการ

เรียนรู้ได้โดยตรง เทคนิคนี้อาศัยการแสดงออกของ immediate early genes (IEGs) เช่น c-fos, Arc และ Egr1 ซึ่งเป็นยีนที่ถูกกระตุ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการทำงานของเซลล์ประสาท เมื่อนำ promoter ของยีนเหล่านี้มาเชื่อมกับ reporter genes หรือโปรตีนที่ตอบสนองต่อแสง นักวิจัยจึงสามารถ “ติดป้าย” เซลล์ประสาทที่ทำงานระหว่างกระบวนการเรียนรู้ได้ เทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ c-fos-tTA system[5] ร่วมกับ optogenetics[6] โดยเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นระหว่างการเรียนรู้จะถูกทำให้แสดงโปรตีนไวต่อแสง เช่น channelrhodopsin เมื่อกระตุ้นเซลล์เหล่านี้ด้วยแสงในภายหลัง จะสามารถกระตุ้นการเรียกคืนความจำเดิมได้ การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นเซลล์ engram ในฮิปโปแคมปัสสามารถกระตุ้นพฤติกรรมการตอบสนองต่อความจำเชิงความกลัวได้โดยตรง ซึ่งเป็นหลักฐานเชิงสาเหตุที่สำคัญว่าเซลล์กลุ่มดังกล่าวมีบทบาทต่อการเก็บและเรียกคืนความจำจริง นอกจากการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์แล้ว งานวิจัยยังเสนอว่าการเก็บรักษาความจำระยะยาวอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับ epigenetic ภายในเซลล์ engram ด้วย เช่น histone acetylation และ DNA methylation ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับ synaptic plasticity และการเรียกคืนความจำ แนวคิดนี้ชี้ให้เห็นว่า memory engram อาจเกี่ยวข้องทั้งการเปลี่ยนแปลงเชิงหน้าที่ของซินแนปส์และการเปลี่ยนแปลงเชิงโมเลกุลภายในนิวเคลียสของเซลล์ประสาท (Poo et al., 2016) ปัจจุบันเทคนิค engram labeling ได้กลายเป็นเครื่องมือสำคัญในการศึกษาวงจรความจำระดับระบบประสาท ช่วยให้นักวิจัยสามารถติดตามการทำงานของ neuronal ensemble ที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ การเก็บรักษา และการเรียกคืนความจำในสมองส่วนต่าง ๆ โดยเฉพาะฮิปโปแคมปัส และ cerebral cortex นอกจากนี้ยังช่วยอธิบายกลไกของโรคที่เกี่ยวข้องกับ

---

[5] c-fos-tTA system ระบบควบคุมการแสดงออกของยีนที่อาศัย c-Fos promoter ร่วมกับ tetracycline-controlled transactivator (tTA)

[6] optogenetics คือเทคนิคที่ใช้ควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทด้วยแสง โดยอาศัยโปรตีนไวต่อแสง (light-sensitive proteins) ที่ถูกแสดงออกในเซลล์เป้าหมาย

ความผิดปกติของความจำ เช่น โรคอัลไซเมอร์ ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ดังนั้นเทคนิค engram labeling จึงเป็นก้าวสำคัญที่เชื่อมองค์ความรู้จากระดับโมเลกุลของ synaptic plasticity ไปสู่ความเข้าใจระดับวงจรประสาทและพฤติกรรม ช่วยอธิบายว่าความจำถูกจัดเก็บ กระจาย และเรียกคืนภายในสมองอย่างไร และถือเป็นหนึ่งในแนวทางสำคัญของงานวิจัยประสาทวิทยาศาสตร์สมัยใหม่

ประเด็นที่ยังต้องศึกษาเพิ่มเติม:

แม้ว่าปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าอย่างมากในการศึกษาร่องรอยความจำ (memory engrams) แต่ยังคงมีคำถามสำคัญหลายประการ เช่น กลไกที่กำหนดว่าเซลล์ประสาทใดจะถูกคัดเลือกเป็นส่วนหนึ่งของ engram วิธีที่ engram เปลี่ยนแปลงตามเวลา และบทบาทของเซลล์เกลียต่อการคงอยู่ของความจำ นอกจากนี้ ยังไม่เป็นที่ชัดเจนว่า engram ของความจำแต่ละประเภทมีการจัดเก็บและกระจายตัวในวงจรประสาทแตกต่างกันอย่างไร ประเด็นเหล่านี้ยังคงเป็นหัวข้อสำคัญในงานวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ปัจจุบัน

บทสรุป

กลไกระดับโมเลกุลของ synaptic plasticity เป็นพื้นฐานสำคัญของการเรียนรู้และความจำ โดยอิงแนวคิดของเฮ็บบ์ที่เสนอว่า การกระตุ้นเซลล์ประสาทซ้ำ ๆ จะเสริมความแข็งแรงของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทั้งเชิงโครงสร้างและหน้าที่ของซินแนปส์อย่างยั่งยืน โดยมีเดนไดรติกสไปน์เป็นโครงสร้างสำคัญของซินแนปส์ทำหน้าที่เป็นจุดรับสัญญาณของเซลล์ประสาท มีความหลากหลายทั้งรูปร่างและหน้าที่ และควบคุมการไหลของสัญญาณในระดับโมเลกุล ภายในสไปน์ประกอบด้วยองค์ประกอบสำคัญ ได้แก่ ตัวรับสารสื่อประสาท, โปรตีนยึดเกาะ, โปรตีนไคเนส เช่น CaMKII และ MAPK รวมถึงแอกติน ซึ่งเป็นโครงร่างหลักที่เปลี่ยนแปลงตามกิจกรรมของซินแนปส์

กระบวนการ LTP ถือเป็นแบบจำลองหลักของ synaptic plasticity โดยสามารถแบ่งออกได้เป็นสองระยะ คือ ระยะเริ่มต้นหรือ early-LTP ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและไม่ต้องพึ่งพาการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ และระยะยาวหรือ late-LTP ซึ่งต้องอาศัยการถ่ายทอดสัญญาณเข้าสู่นิวเคลียส เพื่อนำไปสู่การแสดงออกของยีนและการสร้างโปรตีนใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ในระยะยาว องค์ความรู้เหล่านี้ชี้ให้เห็นว่ากลไกระดับโมเลกุลของ synaptic plasticity มีความซับซ้อนและเป็นระบบ มีบทบาทสำคัญในการควบคุมประสิทธิภาพของการเรียนรู้และการจัดเก็บความจำในสมอง

เอกสารอ้างอิง

1. Abbas, A. K., Dozmorov, M., Li, R., Huang, F. S., Hellberg, F., Danielson, J., Tian, Y., Ekström, J., Sandberg, M., & Wigström, H. (2009). Persistent LTP without triggered protein synthesis. *Neuroscience Research, 63*(1), 59–65.
2. Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., & Kandel, E. R. (2019). Molecular mechanisms of the memory trace. *Trends in Neurosciences, 42*(1), 14–22.

3. Bai, S.-Y., Zeng, D.-Y., Ouyang, M., Zeng, Y., Tan, W., & Xu, L. (2024). Synaptic cell adhesion molecules contribute to the pathogenesis and progression of fragile X syndrome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 1395356.
4. Zablah, Y. B., Merovitch, N., & Jia, Z. (2020). The role of ADF/cofilin in synaptic physiology and Alzheimer's disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8*, 594998.
5. Cell Signaling Technology. (n.d.). PhosphoSitePlus®. Retrieved May 30, 2025, from https://www.phosphosite.org
6. Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (2009). Estrogen stimulates activity-regulated cytoskeleton associated protein (Arc) expression via the MAPK- and PI-3K-dependent pathways in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters, 452*(2), 130–135.
7. Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (2010). Genomic and non-genomic actions of estrogen on synaptic plasticity in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters, 470*(1), 49–54.
8. Chen, X., Levy, J. M., Hou, A., Winters, C., Azzam, R., Sousa, A. A., Leapman, R. D., Nicoll, R. A., & Reese, T. S. (2015). PSD-95 family MAGUKs are essential for anchoring AMPA and NMDA receptor complexes at the postsynaptic density. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112*(50), E6983–E6992.
9. Diering, G. H., & Huganir, R. L. (2018). The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron, 100*(2), 314–329.
10. Dore, K., Carrico, Z., Alfonso, S., Marino, M., Koymans, K., Kessels, H. W., & Malinow, R. (2021). PSD-95 protects synapses from β-amyloid. *Cell Reports, 35*(9), 109194.
11. Drachman, D. A. (2005). Do we have brain to spare? *Neurology, 64*(12), 2004–2005.

12. Dringenberg, H.C. (2020). The history of long-term potentiation as a memory mechanism: Controversies, confirmation, and some lessons to remember. *Hippocampus*, 30(9), 987–1012.
13. Dutta, P., Bharti, P., Kumar, J., & Maiti, S. (2021). Role of actin cytoskeleton in the organization and function of ionotropic glutamate receptors. *Current Research in Structural Biology*, *3*, 277–289.
14. Fifková, E., & Anderson, C. L. (1981). Stimulation-induced changes in dimensions of stalks of dendritic spines in the dentate molecular layer. *Experimental Neurology, 74*(2), 621–627.
15. Getz, A. M., Ducros, M., Breillat, C., Lampin-Saint-Amaux, A., Daburon, S., François, U., Nowacka, A., Fernández-Monreal, M., Hosy, E., Lanore, F., Zieger, H. L., Sainlos, M., Humeau, Y., & Choquet, D. (2022). High-resolution imaging and manipulation of endogenous AMPA receptor surface mobility during synaptic plasticity and learning. *Science Advances, 8*(30), eabm5298.
16. Gu, J., Lee, C. W., Fan, Y., Komlos, D., Tang, X., Sun, C., Yu, K., Hartzell, H. C., Chen, G., Bamburg, J. R., & Zheng, J. Q. (2010). ADF/cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nature Neuroscience, 13*(10), 1208–1215.
17. Haas, K., Sin, W. C., Javaherian, A., Li, Z., & Cline, H. T. (2001). Single-cell electroporation for gene transfer *in vivo*. *Neuron, 29*(3), 583–591.
18. Hayashi, Y. (2022). Molecular mechanism of hippocampal long-term potentiation – Towards multiscale understanding of learning and memory. *Neurosci Res*, 175, 3–15.
19. Hering, H., & Sheng, M. (2001). Dendritic spines: Structure, dynamics and regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(12), 880–888.

20. Honkura, N., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Ellis-Davies, G. C., & Kasai, H. (2008). The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron, 57*(5), 719–729.
21. Hosokawa, T., Bliss, T. V., & Fine, A. (1994). Quantitative three-dimensional confocal microscopy of synaptic structures in living brain tissue. *Microscopy Research and Technique, 29*(4), 290–296.
22. Johnstone, V. P., & Raymond, C. R. (2011). A protein synthesis and nitric oxide-dependent presynaptic enhancement in persistent forms of long-term potentiation. *Learning & Memory, 18*(10), 625–633.
23. Kim, E., & Sheng, M. (2009). The postsynaptic density. *Curr Biol*, 19(17), R723–R724.
24. Konur, S., & Ghosh, A. (2005). Calcium signaling and the control of dendritic development. *Neuron, 46*(3), 401–405.
25. Lee, Y. S. (2014). Genes and signaling pathways involved in memory enhancement in mutant mice. *Molecular Brain, 7*, 43.
26. Levy, J. M., Chen, X., Reese, T. S., & Nicoll, R. A. (2015). Synaptic consolidation normalizes AMPAR quantal size following MAGUK loss. *Neuron*, 87(3), 534–548.
27. Lømo, T. (2024). Long-term potentiation: The accidental discovery. *Hippocampus*, 35(1), e23664.
28. Malinow, R., Mainen, Z. F., & Hayashi, Y. (2010). Genome-specific gene knockdown and imaging in synaptic plasticity. *Neuron*, 65(5), 563–574.
29. Merlo, S. A., Belluscio, M. A., Pedreira, M. E., & Viola, H. (2024). Memory persistence: From fundamental mechanisms to translational opportunities. *Translational Psychiatry, 14*, 98.
30. Migaud, M., Charlesworth, P., Dempster, M., Webster, L. C., Watabe, A. M., Makhinson, M., He, Y., Ramsay, M. F., Morris, R. G., Morrison, J. H., O'Dell, T. J., & Grant, S. G. (1998). Enhanced long-term

potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature,* 396(6710), 433–439.

31. Myers, J. B., Zaegel, V., Coultrap, S. J., Miller, A. P., Bayer, K. U., & Reichow, S. L. (2017). The CaMKII holoenzyme structure in activation-competent conformations. *Nature Communications, 8*, 15742.
32. Nair, D., Hosy, E., Petersen, J. D., Constals, A., Giannone, G., Choquet, D., & Sibarita, J. B. (2013). Super-resolution imaging reveals that AMPA receptors inside synapses are dynamically organized in nanodomains regulated by PSD95. *The Journal of Neuroscience, 33*(32), 13204–13224.
33. Nicoll, R. A. (2017). A brief history of long-term potentiation. *Neuron, 93*, 281–290.
34. Nicoll, R. A., & Schulman, H. (2023). Synaptic memory and CaMKII. *Physiological Reviews, 103*(4), 2877–2925.
35. Okamoto, K., Nagai, T., Miyawaki, A., & Hayashi, Y. (2004). Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nature Neuroscience, 7*(10), 1104–1112.
36. Pollard, T. D. (2016). Actin and actin-binding proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8*(8), a018226.
37. Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., Rudenko, A., Tsai, L. H., Tsien, R. W., Fishell, G., Mullins, C., Gonçalves, J. T., Shtrahman, M., Johnston, S. T., Gage, F. H., Dan, Y., Long, J., Buzsáki, G., & Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biology*, 14, 40.
38. Racz, B., Weinberg, R. J. (2006). Spatial organization of cofilin in dendritic spines. *Neuroscience*, 138(2), 447–456.

39. Reijmers, L. G., Perkins, B. L., Matsuo, N., & Mayford, M. (2007). Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science, 317*(5842), 1230–1233.
40. Rumian, N. L., Barker, C. M., Larsen, M. E., Tullis, J. E., Freund, R. K., Taslimi, A., Coultrap, S. J., Tucker, C. L., Dell'Acqua, M. L., & Bayer, K. U. (2024). LTP expression mediated by autonomous activity of GluN2B-bound CaMKII. *Cell Reports, 43*(10), 114866.
41. Saneyoshi, T., Matsuno, H., Suzuki, A., Murakoshi, H., Hedrick, N. G., Agnello, E., O'Connell, R., Stratton, M. M., Yasuda, R., & Hayashi, Y. (2019). Reciprocal activation within a kinase-effector complex underlying persistence of structural LTP. *Neuron, 102*(6), 1199–1210.e6.
42. Shi, Y., Pontrello, C. G., DeFea, K. A., Reichardt, L. F., & Ethell, I. M. (2009). Focal adhesion kinase acts downstream of EphB receptors to maintain mature dendritic spines by regulating cofilin activity. *The Journal of Neuroscience, 29*(25), 8129–8142.
43. Soares, C., Lee, K. F. H., & Béïque, J. C. (2017). Metaplasticity at CA1 synapses by homeostatic control of presynaptic release dynamics. *Cell Reports, 21*(5), 1293–1303.
44. Stevens, C. F., & Wang, Y. (1994). Changes in reliability of synaptic function as a mechanism for plasticity. *Nature*, 371, 704–707.
45. Su, H., Chen, H., Zhang, X., Su, S., Li, J., Guo, Y., Wang, Q., Xie, C., & Yang, P. (2023). Electroacupuncture ameliorates pain in cervical spondylotic radiculopathy rat by inhibiting the CaMKII/CREB/BDNF signaling pathway and regulating spinal synaptic plasticity. *Brain and Behavior, 13*(10), e3177.
46. Taylor, S. C., Ferri, S. L., Grewal, M., Smernoff, Z., Bucan, M., Weiner, J. A., Abel, T., & Brodkin, E. S. (2020). The role of synaptic cell adhesion molecules and associated scaffolding proteins in social affiliative behaviors. *Biological Psychiatry, 88*(6), 442–451.

47. Thongon N, Phattanakiatsakul T, Chamniansawat S (2026). Enhancement of Memory and Synaptic Plasticity by *Celastrus paniculatus* Seed Extract: Upregulation of pSer831-GluA1 Trafficking and Arc/PSD-95 Expression in the Hippocampus of Male Rats. ScientificWorldJournal, 2026, 5390307.
48. Voglewede MM, Zhang H. (2022). Polarity proteins: Shaping dendritic spines and memory. *Dev Biol,* 488, 68-73. doi: 10.1016/j.ydbio.2022.05.007.
49. Watanabe, Y., Sobue, K., & Inui, M. (2004). Differential modulation of NR1-NR2A and NR1-NR2B subtypes of NMDA receptor. *Journal of Neurochemistry, 89*(1), 100–108.
50. Weerasinghe-Mudiyanselage, P. D. E., Ang, M. J., Kang, S., Kim, J. S., & Moon, C. (2022). Structural plasticity of the hippocampus in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(6), 3349.
51. Yamamoto, C, Chujo T. (1978). Long-term potentiation in thin hippocampal sections. *Experimental Neurology*, *58*(2), 242–250.
52. Zieliński, K. (2006). Jerzy Konorski on brain associations. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 66(1), 75–90.
53. Zhu, J., Zhou, Q., Shang, Y., Li, H., Peng, M., Ke, X., Weng, Z., Zhang, R., Huang, X., Li, S. S. C., Feng, G., Lu, Y., & Zhang, M. (2017). Synaptic targeting and function of SAPAPs mediated by phosphorylation-dependent binding to PSD-95 MAGUKs. *Cell Reports, 21*(13), 3781–3793.

บทที่ 4

ระบบความจำของมนุษย์:

ระยะ ประเภท และกระบวนการจำ

ความจำเป็นกระบวนการทางจิตที่ซับซ้อน ซึ่งช่วยให้มนุษย์สามารถเก็บรักษา และเรียกคืนข้อมูลจากประสบการณ์ที่ผ่านมา เพื่อนำมาใช้ในการเรียนรู้ ตัดสินใจ และปรับตัวต่อสิ่งแวดล้อม ระบบความจำของมนุษย์แบ่งออกเป็นหลายระยะและหลากหลายประเภท โดยแต่ละระยะมีลักษณะเฉพาะด้านระยะเวลา ความจุ และกลไกการทำงาน

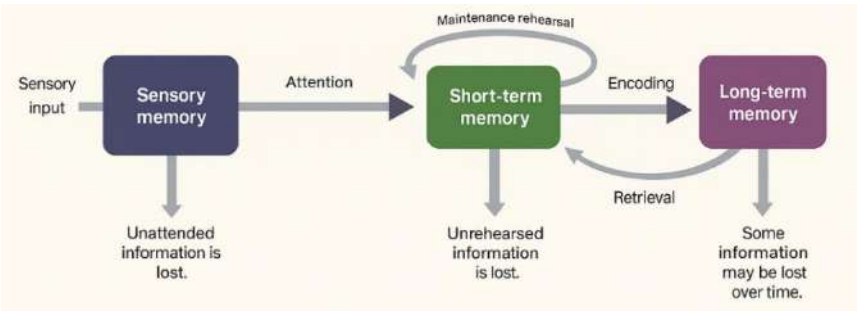
บทนี้มุ่งสำรวจภาพรวมของระบบความจำ ตั้งแต่การจำแนกประเภทและระยะของความจำ เช่น ความจำระยะสั้นและความจำระยะยาว ไปจนถึงกระบวนการสำคัญ ได้แก่ การเข้ารหัส (encoding) การจัดเก็บ (storage) และการเรียกคืนข้อมูล (retrieval) นอกจากนี้ยังกล่าวถึงกลไกการลืม ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการคัดกรองและกำจัดข้อมูลที่ไม่จำเป็น ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของความจำหลังการเรียกคืน ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าความจำมิใช่ข้อมูลที่คงที่ หากแต่อยู่ภายใต้การปรับเปลี่ยนอย่างต่อเนื่องตลอดช่วงชีวิต

1. ระยะ และประเภทของความจำ

โดยปกติ มนุษย์สามารถจดจำข้อมูลในหน่วยความจำระยะสั้นได้ประมาณ 7 รายการ ซึ่งเป็นหลักการที่นักจิตวิทยาชื่อดัง George A. Miller รายงานไว้ตั้งแต่ปี 1956 ว่า “จำนวนมหัศจรรย์คือเจ็ดบวกหรือลบสอง” (The Magical Number Seven, Plus or Minus Two; Cowan, 2015) แนวคิดนี้ยังเป็นเหตุผลเบื้องหลังว่าทำไมหมายเลขโทรศัพท์ในอดีตจึงมักมีเพียง 7 หลัก เพราะถือเป็นจำนวนที่สมองของคนทั่วไปสามารถจัดการได้โดยไม่เกิดความผิดพลาดมากนัก หากเพิ่มจำนวนหลักเกินจากนี้ ความสามารถในการจำจะลดลงอย่างเห็นได้ชัด อย่างไรก็ตาม กรณีของ Simon Reinhard ที่สามารถจำลำดับตัวเลขได้ต่อเนื่องถึง 240 หลัก ซึ่งมากกว่าความจุของหน่วยความจำระยะสั้นทั่วไปหลายเท่า โดยไม่ได้อาศัยพรสวรรค์พิเศษใด ๆ แต่เกิดจากการฝึกฝนอย่างสม่ำเสมอและการใช้กลยุทธ์ช่วยจำอย่างชาญฉลาด เช่น เทคนิค วังแห่งความทรงจำ

(memory palace) ซึ่งเป็นวิธีการเชื่อมโยงข้อมูลเข้ากับภาพหรือสถานที่ที่จินตนาการขึ้นเพื่อช่วยจัดระเบียบและเรียกคืนข้อมูลได้ง่ายขึ้น กรณีนี้จึงเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนว่าความสามารถในการจำ สามารถพัฒนาได้ด้วยการฝึกฝนและกลยุทธ์ที่เหมาะสม แม้จะเกินขีดจำกัดของสมองโดยธรรมชาติก็ตาม

ปัจจุบันวงการวิทยาศาสตร์ได้จำแนกความจำออกเป็น 3 ประเภทหลัก (รูปที่ 4-1) ได้แก่ ความจำระดับประสาทสัมผัส (sensory memory) ความจำระยะสั้น (short-term memory) และความจำระยะยาว (long-term memory) โดยข้อมูลที่ได้รับจากสิ่งแวดล้อมภายนอกจะเริ่มต้นถูกจัดเก็บผ่านความจำระดับประสาทสัมผัส ซึ่งช่วยให้ข้อมูลดังกล่าวสามารถเข้าถึงได้ในภายหลัง ความจำระยะสั้นหมายถึงข้อมูลที่บุคคลประมวลผลในช่วงเวลาสั้น ๆ โดยมีระบบความจำที่เรียกว่า ความจำขณะทำงาน (working memory)ทำหน้าที่ประมวลผลข้อมูลเหล่านี้ (Camina & Güell, 2017) การทำความเข้าใจเรื่องความจำ คือการมองผ่านลำดับขั้นตามระยะเวลาที่ข้อมูลยังคงอยู่ โดยเริ่มต้นจาก ความจำระดับประสาทสัมผัส จากนั้นเคลื่อนเข้าสู่ ความจำระยะสั้น และสุดท้ายเข้าสู่ความจำระยะยาว อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ข้อมูลทั้งหมดจะผ่านครบทั้งสามขั้นตอน เพราะข้อมูลส่วนใหญ่จะถูกลืมหรือหลุดออกจากระบบความจำไป การที่ข้อมูลจะเคลื่อนจากความจำระยะสั้นไปสู่ระยะยาว หรือหายไปจากความจำโดยสิ้นเชิงนั้น ขึ้นอยู่กับระดับของความสนใจ และ วิธีที่ข้อมูลถูกประมวลผล นั่นเอง



รูปที่ 4-1 แผนภาพแสดงกระบวนการจัดเก็บข้อมูลจากความจำระดับประสาทสัมผัส สู่ความจำระยะสั้นและความจำระยะยาว (ภาพร่างต้นแบบโดยผู้ประพันธ์ และพัฒนาเป็นภาพดิจิทัลโดยใช้เครื่องมือปัญญาประดิษฐ์)

ความจำระดับประสาทสัมผัส (sensory memory): เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นค่อนข้างอัตโนมัติ กล่าวคือ ไม่จำเป็นต้องให้ความสนใจกับข้อมูลโดยตรง ข้อมูลก็สามารถถูกเก็บไว้ในระยะนี้ได้ ความจำในระยะนี้มีลักษณะเฉพาะต่อระบบประสาทสัมผัสแต่ละประเภท เช่น การมองเห็นและการได้ยิน ขึ้นอยู่กับว่าสิ่งกระตุ้นมากระตุ้นระบบใด ตัวอย่างเช่น ข้อมูลทางสายตาจะถูกเก็บไว้ในหน่วยความจำของการมองเห็น (iconic memory) ข้อมูลทางการได้ยินจะถูกเก็บไว้ในหน่วยความจำของการได้ยิน (echoic memory) โดย iconic memory จะคงอยู่ประมาณ 1 วินาที ส่วน echoic memory สามารถอยู่ได้นานกว่า คือ ประมาณ 3–5 วินาที ก่อนที่ข้อมูลจะสูญหายหรือเสื่อมสลายไป (Camina & Güell, 2017) ตัวอย่าง เช่น หมายเลขโทรศัพท์ของสินค้าที่โฆษณาบนหน้าจอโทรทัศน์ปรากฏขึ้นเพียงช่วงเวลาสั้น ๆ ขณะที่เรากำลังเขียนตัวเลขต้น ๆ ลงไป ตัวเลขท้าย ๆ อาจถูกลืมไป เนื่องจากข้อมูลนั้นสูญหายจากหน่วยความจำการมองเห็น หรือในอีกกรณีหนึ่ง มีคนกำลังพูดกับเราแต่เรากลับไม่ได้ยินหรือจำคำพูดใด ๆ ได้เลย สาเหตุหลักของการสูญเสียข้อมูลในความจำระดับประสาทสัมผัส ได้แก่ การเสื่อมสลายของข้อมูลตามเวลา (decay) และการไม่ได้รับความสนใจ ซึ่งทำให้ข้อมูลไม่ถูกส่งต่อไปยังความจำระยะสั้น

ความจำระยะสั้น (short-term memory): ข้อมูลส่วนใหญ่ที่เข้าสู่ความจำระดับประสาทสัมผัสมักสูญหายไปอย่างรวดเร็ว เว้นแต่ข้อมูลที่ได้รับความสนใจหรือมีเป้าหมายในการจดจำ ซึ่งจะถูกส่งต่อเข้าสู่ความจำระยะสั้น โดยความจำระยะสั้นทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บข้อมูลชั่วคราวที่มีความจุจำกัด โดยสามารถเก็บข้อมูลได้นานกว่า 2-3 วินาทีแต่ไม่เกินหนึ่งนาที (Baddeley et al., 1990) ข้อมูลในความจำระยะสั้นยังไม่ถูกจัดเก็บอย่างถาวร แต่จะถูกนำมาใช้ในการประมวลผลเบื้องต้นเพื่อส่งต่อสู่ขั้นตอนต่อไป กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเข้าใจ ตีความ วิเคราะห์ และจัดการข้อมูลในระยะนี้ถูกเรียกรวมกันว่า **ความจำขณะทำงาน (working memory)** แม้จะมีคำว่า "memory" อยู่ในชื่อ แต่ working memory ไม่ใช่ระบบเก็บข้อมูลถาวร แต่หมายถึงชุดกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ความจำอย่างกระฉับกระเฉง เช่น การคำนวณในใจ การอ่านเพื่อจับใจความ หรือการวางแผนขั้นตอนต่าง ๆ ในขั้นตอนของความจำระยะสั้นนี้ หากผู้ใช้ให้ความสนใจอย่าง

ต่อเนื่องและมีการทบทวนซ้ำ (rehearsal) จะช่วยเสริมความแข็งแรงของร่องรอยความจำและเพิ่มโอกาสที่ข้อมูลจะถูกส่งต่อไปยังความจำระยะยาว ในทางกลับกัน ความจำระยะสั้นมีระยะเวลาการคงอยู่จำกัดและเสื่อมสลายได้ง่าย หากข้อมูลไม่ได้รับความสนใจหรือการทบทวนซ้ำ ข้อมูลนั้นมักเลือนหายภายในเวลาไม่กี่วินาที การทบทวนซ้ำจึงมีบทบาทสำคัญในการคงข้อมูลไว้ชั่วคราว เช่น การจำหมายเลขโทรศัพท์โดยการพูดซ้ำในใจจนกว่าจะกดหมายเลขเสร็จ หรือการพยายามจำสิ่งที่ต้องทำระหว่างเดินทาง ซึ่งหากไม่มีการทบทวนหรือบันทึก ข้อมูลเหล่านี้อาจถูกลืมได้ง่าย ทั้งนี้เป็นเพราะข้อมูลในความจำระยะสั้นมีแนวโน้มจะสูญหายได้ง่ายจากการถูกรบกวนด้วยข้อมูลใหม่หรือจากภาระทางความคิดที่แข่งขันกัน ในขณะเดียวกัน ความจำระยะสั้นยังมีความเปราะบางต่อการถูกรบกวนและขัดจังหวะ ตัวอย่างที่พบได้บ่อยคือ ขณะกำลังสนทนาแล้วมีเสียงโทรศัพท์เข้ามา อาจทำให้ลืมทันทีว่ากำลังพูดถึงเรื่องใดอยู่ การรบกวนเช่นนี้ทำให้ข้อมูลที่กำลังเก็บไว้ในความจำระยะสั้นไม่สามารถประมวลผลต่อได้จนกระทั่งหลุดหายไปอย่างถาวร ความสามารถของระบบนี้จึงขึ้นอยู่กับความต่อเนื่องและความสงบของสิ่งแวดล้อมเป็นอย่างมาก (Anderson, 2003)

นอกจากนี้ ความจำระยะสั้นยังมีข้อจำกัดด้านความจุ โดยทั่วไปสามารถเก็บข้อมูลได้ประมาณ 7 ± 2 หน่วยข้อมูลอิสระ หรือระหว่าง 5 ถึง 9 หน่วย ตามการศึกษาของ George Miller หน่วยข้อมูลอาจเป็นตัวเลข คำ หรือขั้นตอนต่าง ๆ หากต้องจดจำข้อมูลที่เกินขีดจำกัด เช่น หมายเลขโทรศัพท์ 10 หลักจำนวน 2 หมายเลข (รวม 20 หลัก) อาจทำให้เกิดความสับสนหรือจำผิดได้ง่าย (Cowan, 2015) อย่างไรก็ตาม หากจัดกลุ่มข้อมูลโดยใช้ความรู้เดิมหรือเชื่อมโยงทางความหมาย เช่น แปลง 8008474869 ให้เป็น 800-847-4869 ก็จะช่วยให้จำง่ายและมีประสิทธิภาพมากขึ้น (Camina & Güell, 2017)

ความจำเพื่อใช้งาน (working memory) คือ ความสามารถในการเก็บและประมวลผลข้อมูลชั่วคราวเพื่อใช้ในการทำงานหรือทำกิจกรรมต่าง ๆ ที่ต้องการสมาธิและความตั้งใจ โดยมีการเสนอว่าในระบบความจำเพื่อใช้งาน ประกอบด้วย 4 ระบบย่อย (Baddeley, 2000) ได้แก่

1. ระบบบริหารส่วนกลาง (central executive) ทำหน้าที่ควบคุมความสนใจ มีขีดจำกัดในการประมวลผลข้อมูล
2. วงจรเสียงพูดหรือการออกเสียงในใจ (phonological loop หรือ articulatory loop) มีหน้าที่ในการคงข้อมูลที่เป็นคำพูดไว้ในระบบ
3. แผ่นภาพเชิงมโนทัศน์เชิงพื้นที่ (visuospatial sketchpad) รับผิดชอบต่อการเก็บรักษาข้อมูลด้านภาพและพื้นที่
4. ตัวเชื่อมเหตุการณ์ (episodic buffer) เป็นระบบจัดเก็บข้อมูลชั่วคราวที่มีความสามารถในการรวมข้อมูลจากแหล่งต่าง ๆ เข้าด้วยกัน

ความจำระยะยาว (long-term memory): คือการเก็บรักษาข้อมูลอย่างต่อเนื่องและไม่มีขีดจำกัดในการจัดเก็บข้อมูล โดยครอบคลุมเนื้อหาทุกอย่างที่สามารถบันทึกไว้ในความทรงจำ ไม่ว่าจะเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นเมื่อไม่กี่นาทีก่อน ไปจนถึงสิ่งที่เกิดขึ้นเมื่อหลายวัน หลายสัปดาห์ หรือหลายปีก่อน หากเปรียบเทียบกับคอมพิวเตอร์ ข้อมูลในความจำระยะยาวก็เหมือนกับข้อมูลที่ถูกบันทึกไว้ใน ฮาร์ดไดรฟ์ อาจไม่ได้แสดงอยู่บนหน้าเดสก์ท็อป (ซึ่งเปรียบเสมือนความจำระยะสั้น) แต่สามารถเรียกข้อมูลนั้นกลับมาใช้งานได้ทุกเมื่อที่ต้องการ อย่างไรก็ตามความจำระยะยาว ไม่ได้มีความแข็งแรงหรือชัดเจนเสมอไป งานวิจัยหลายชิ้นได้แสดงให้เห็นว่า ความจำไม่ได้หยุดนิ่งถาวรแต่สามารถถูกดัดแปลง แทรกแซง หรือกลายรูปได้ตามเวลาและประสบการณ์ใหม่ที่เข้ามา (Nadel et al., 2012) การที่เหตุการณ์หนึ่งจะถูกจัดเก็บเป็นความจำระยะยาวหรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับระดับของ “แรงกระตุ้น” หรือ “ความเกี่ยวข้องทางอารมณ์” เหตุการณ์ที่มีลักษณะทั่วไปหรือมีความหมายต่ำ เช่น การนั่งรถโดยสารในชีวิตประจำวัน มักไม่ถูกเก็บรักษาไว้ในระยะยาว เมื่อเทียบกับเหตุการณ์ที่มีคุณค่าทางอารมณ์สูง เช่น วันเกิดของบุคคลสำคัญ ความจำระยะยาวแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลักตามลักษณะของการรับรู้ (Kim, 2019) ได้แก่

1. **ความจำแบบรู้ตัว (explicit memory)** คือ ความสามารถในการจดจำข้อมูลหรือเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้อย่าง**มีสติและเจตนา** เป็นระบบความจำที่

สามารถเข้าถึงข้อมูลได้อย่างชัดเจนเมื่อมีความต้องการใช้งาน แบ่งออกเป็น 3 ประเภท (รูปที่ 4-2) ได้แก่ ความจำแบบฉาก (episodic memory) ความจำเชิงความหมาย (semantic memory) และความจำเชิงอัตชีวประวัติ (autobiographical memory)

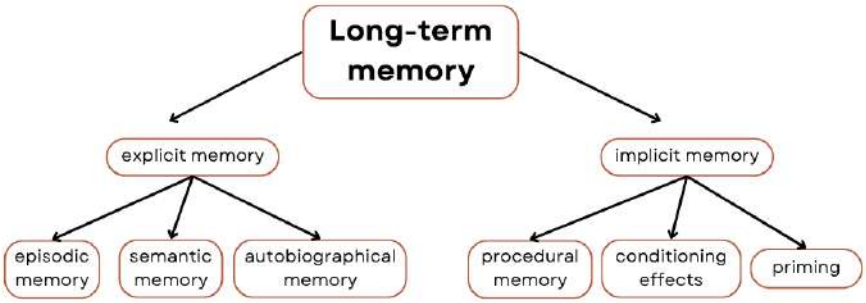
ความจำแบบฉาก (episodic memory) หมายถึง ความสามารถในการจดจำเหตุการณ์เฉพาะในชีวิต ซึ่งมักประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับ "**อะไร**" "**ที่ไหน**" และ "**เมื่อไร**" เช่น ความทรงจำเกี่ยวกับวันจบการศึกษาที่โรงเรียน หรือมื้อค่ำกับครอบครัวริมแม่น้ำเจ้าพระยา ความจำประเภทนี้จัดเก็บเหตุการณ์เป็นลำดับของเวลาและสถานที่อย่างชัดเจน และสามารถเรียกคืนออกมาได้ในลักษณะของฉากที่เคยเกิดขึ้นจริง หนึ่งในคุณสมบัติพิเศษของความจำแบบฉากคือความสามารถในการจดจำเหตุการณ์ได้จากการรับรู้เพียงครั้งเดียว หรือที่เรียกว่า one-shot learning ซึ่งการรับรู้เพียงครั้งเดียวอาจถูกเข้ารหัสเป็นความจำระยะยาวได้ทันที โดยเฉพาะหากเหตุการณ์นั้นมีแรงกระตุ้นทางอารมณ์สูง อย่างไรก็ตาม ความจำแบบฉากไม่ได้คงที่ถาวร งานวิจัยหลายชิ้นได้แสดงให้เห็นว่า ความจำสามารถเปลี่ยนแปลง แทรกแซง หรือกลายรูปได้ตามเวลาและประสบการณ์ใหม่ที่เข้ามา เหตุการณ์ที่มีคุณค่าทางอารมณ์จะมีแนวโน้มถูกรักษาไว้ในระยะยาวได้มากกว่าเหตุการณ์ที่ธรรมดา

ความจำเชิงความหมาย (semantic memory) คือ ความรู้เกี่ยวกับข้อเท็จจริง แนวคิด และข้อมูลทั่วไป ซึ่งไม่เชื่อมโยงกับประสบการณ์ส่วนตัวโดยตรง เช่น ความรู้ว่ากระดูกต้นแขน (humerus) เป็นกระดูกที่อยู่ระหว่างหัวไหล่กับข้อศอก หรือความเข้าใจว่าคำว่า memory หมายถึงความสามารถในการจำข้อมูลหรือประสบการณ์ในอดีต ความจำเชิงความหมายเป็นรากฐานสำคัญของการเรียนรู้ในระบบการศึกษา การสื่อสาร

และการตัดสินใจ โดยไม่ต้องพึ่งพาการระลึกถึงเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องโดยตรง

ความจำเชิงอัตชีวประวัติ (autobiographical memory) คือระบบความจำที่เกี่ยวข้องกับประสบการณ์ในชีวิตของตัวเอง โดยผสมผสานทั้งความจำแบบฉากและความจำเชิงความหมายเข้าด้วยกัน เป็นความทรงจำที่สร้างตัวตนของบุคคลผ่านการเชื่อมโยงเหตุการณ์ ความรู้สึก และข้อเท็จจริง เช่น ความทรงจำเกี่ยวกับการเข้าเรียนมหาวิทยาลัยครั้งแรก ซึ่งรวมทั้งเวลา สถานที่ ผู้คนที่พบ และความรู้สึกในขณะนั้น ระบบความจำนี้มีบทบาทสำคัญในการสร้างภาพแทนภายในของตัวตน (internal self-representation) ซึ่งเป็นพื้นฐานของภาวะจิตสำนึก (consciousness) และการรับรู้ตนเอง (self-awareness) ความจำเชิงอัตชีวประวัติจึงไม่เพียงแต่เก็บข้อมูลในอดีตเท่านั้น แต่ยังสะท้อนความหมายส่วนบุคคลที่ผูกพันกับประสบการณ์นั้น ๆ ด้วย

2. **ความจำแบบไม่รู้ตัว (implicit memory)** หมายถึงความรู้ที่**ไม่สามารถเข้าถึงได้อย่างมีสติ** อย่างไรก็ตาม ความจำแบบไม่รู้ตัวมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากมีอิทธิพลโดยตรงต่อพฤติกรรม และสะท้อนผลของประสบการณ์ต่อการแสดงออก แม้บุคคลจะไม่รู้ตัวถึงอิทธิพลดังกล่าวก็ตาม ความจำแบบไม่รู้ตัวสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทหลัก ได้แก่



รูปที่ 4-2 แผนภาพแสดงโครงสร้างองค์ประกอบของความจำระยะยาวในมนุษย์ (ออกแบบและจัดทำโดยผู้ประพันธ์ ด้วยโปรแกรม Canva)

ความจำเชิงกระบวนการ (procedural memory) เป็นความรู้ที่ไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าการกระทำต่าง ๆ เกิดขึ้นได้อย่างไร เช่น การเดินจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่ง การกดเครื่องคิดเลข หรือการเล่นเกม สิ่งเหล่านี้เป็นตัวอย่างของการใช้ความจำเชิงกระบวนการ โดยความจำประเภทนี้ช่วยให้สามารถปฏิบัติงานที่ซับซ้อนได้ แม้ไม่สามารถอธิบายขั้นตอนหรือกลไกของการกระทำนั้นได้อย่างชัดเจน ตัวอย่างเช่น การขี่จักรยานไม่สามารถอธิบายเป็นคำพูดได้อย่างชัดเจน แต่ต้องอาศัยการฝึกฝนและประสบการณ์ตรง

การวางเงื่อนไขแบบคลาสสิก (classical conditioning) เป็นกระบวนการที่มักเรียนรู้ได้โดยไม่ต้องใช้ความพยายามหรือความตระหนักรู้ โดยเป็นการเชื่อมโยงระหว่างสิ่งเร้าที่เป็นกลาง (เช่น เสียง หรือแสง) กับสิ่งเร้าอื่น (เช่น อาหาร) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองตามธรรมชาติ เช่น ความพึงพอใจ หรือ การหลั่งน้ำลาย ความจำเกี่ยวกับการเชื่อมโยงนี้สามารถสังเกตได้เมื่อ สิ่งเร้าที่ถูกวางเงื่อนไขไว้ (เช่น เสียง) เริ่มทำให้เกิดการตอบสนอง แบบเดียวกับที่เคยเกิดจากสิ่งเร้าเดิม ที่ไม่ได้วางเงื่อนไข

(เช่น อาหาร) ก่อนที่การเรียนรู้จะเกิดขึ้น ตัวอย่างของการวางเงื่อนไขแบบคลาสสิกที่มีชื่อเสียงคือการทดลองของ Ivan Pavlov ซึ่งพบว่าเมื่อจับคู่เสียงกระดิ่งกับการให้อาหาร สุนัขจะเรียนรู้ที่จะหลั่งน้ำลายเพียงแค่ได้ยินเสียงกระดิ่ง แม้ไม่มีอาหารปรากฏ การตอบสนองนี้เกิดจากการสร้างความเชื่อมโยงระหว่างสิ่งเร้าที่เป็นกลางกับสิ่งเร้าที่กระตุ้นการตอบสนองตามธรรมชาติ (Rescorla, 1988)

กระตุ้นนำ (priming) หรือการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมอันเป็นผลมาจากประสบการณ์ที่เกิดขึ้นบ่อยครั้งหรือเพิ่งเกิดขึ้นเมื่อไม่นานมานี้ การกระตุ้นนำหมายถึงทั้ง การกระตุ้นให้เกิดความรู้บางอย่างในสมอง (เช่น การกระตุ้นแนวคิดเกี่ยวกับ “ความเมตตา” โดยให้ผู้คนอ่านคำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับความเมตตา) และ และผลของการกระตุ้นนั้นต่อพฤติกรรม (เช่น การแสดงพฤติกรรมที่มีความเมตตามากขึ้น) ในชีวิตประจำวัน พฤติกรรมของบุคคลมักได้รับอิทธิพลจากการกระตุ้นนำในสถานการณ์ที่หลากหลาย เช่น การเห็นโฆษณาบุหรี่อาจกระตุ้นความต้องการสูบบุหรี่ การเห็นธงชาติอาจปลุกเร้าความรู้สึกรักชาติ หรือการเห็นนักเรียนจากโรงเรียนคู่แข่งอาจกระตุ้นความรู้สึกแข่งขัน ทั้งนี้ ผลของการกระตุ้นดังกล่าวมักเกิดขึ้นโดยที่บุคคลไม่รู้ตัว

2. กระบวนการเข้ารหัส จัดเก็บ และเรียกคืนความจำ

กระบวนการเรียนรู้และความจำแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนสำคัญ ได้แก่ การเข้ารหัส (encoding), การเก็บรักษา (storage) และ การเรียกคืน (retrieval; Melton, 1963; Merlo et al., 2024) ตัวอย่างเช่น หากคุณพบใครบางคนครั้งแรกในงานเลี้ยง คุณต้อง “เข้ารหัส” ชื่อของเธอ โดยเชื่อมโยงชื่อกับใบหน้าของเธอ หลังจากนั้นคุณต้อง “เก็บรักษา” ข้อมูลนี้ไว้ และหากคุณพบเธออีกครั้งในอีกหนึ่งสัปดาห์ต่อมา คุณต้อง “จำใบหน้า

ได้" และใช้ใบหน้านั้นเป็นเบาะแสในการเรียกชื่อของเธอกลับมา การจำที่ประสบความสำเร็จต้องอาศัยความสมบูรณ์ของทั้งสามขั้นตอน

วิธีที่บุคคลเข้ารหัสข้อมูล ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อกระบวนการจัดเก็บข้อมูลและการเรียกคืนความจำ ยิ่งไปกว่านั้น การเรียกคืนข้อมูลในแต่ละครั้งยังสามารถเสริมสร้างความแม่นยำในการจดจำ ในครั้งถัดไปได้อีกเช่นกัน ข้อเท็จจริงเหล่านี้สะท้อนให้เห็นว่า กระบวนการทั้งสามล้วนมีความเชื่อมโยงและส่งอิทธิพลต่อกันอย่างลึกซึ้ง ซึ่งไม่สามารถแยกออกจากกันได้อย่างสิ้นเชิง

การเข้ารหัสข้อมูล (encoding): การเข้ารหัสคือกระบวนการเบื้องต้นของการรับรู้และจดจำข้อมูล ซึ่งขึ้นอยู่กับ หลักการสำคัญสองประการ คือ **การเลือกสรร (selectivity)** เราไม่สามารถเข้ารหัสทุกสิ่งที่ประสบในแต่ละวันได้ จึงจำเป็นต้องเลือกใส่ใจเฉพาะข้อมูลหรือเหตุการณ์ที่สำคัญ หรือดึงดูดความสนใจ เช่น เสียงเพลงที่ชอบ หรือใบหน้าของคนรู้จัก และ **ความโดดเด่น (distinctiveness)** เหตุการณ์ที่แปลกใหม่หรือไม่คาดคิด เช่น การเห็นยีราฟในมหาวิทยาลัย มักถูกจดจำได้ดี เพราะแตกต่างจากประสบการณ์เดิม ๆ และอาจกระตุ้นให้เกิดการทำความเข้าใจเพิ่มเติม นอกจากนี้ หากเหตุการณ์นั้นมีอารมณ์ร่วมอย่างรุนแรง เช่น ความตกใจหรือความเศร้า ความทรงจำก็จะยิ่งฝังแน่นและชัดเจนมากขึ้น เช่น เหตุการณ์โศกนาฏกรรมที่ผู้คนจดจำได้แม้ผ่านไปหลายปี (Hunt, 2003) โดยทั่วไป เหตุการณ์ที่ทั้งโดดเด่นและกระตุ้นอารมณ์ได้มากมักจะถูกจดจำได้ดีกว่าเหตุการณ์ทั่วไป

กระบวนการเข้ารหัสนั้นมักเกี่ยวข้องกับ การแปลงรหัส ซึ่งหมายถึงการรับข้อมูลในรูปแบบที่เราได้รับมา แล้วแปลงให้อยู่ในรูปแบบที่เราสามารถเข้าใจและจดจำได้ ตัวอย่าง เช่น คุณอาจพยายามจำสีของสายรุ้งโดยใช้คำย่อว่า ROY G BIV ซึ่งแทนสีต่าง ๆ ได้แก่ red, orange, yellow, green, blue, indigo และ violet การใช้คำย่อที่คล้ายชื่อคนนี้ช่วยให้สมองจัดระบบข้อมูลและจดจำได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

มีการศึกษากลยุทธ์การแปลงรหัสหลายรูปแบบ ซึ่งสามารถนำมาใช้ระหว่างการเรียนรู้เพื่อเสริมสร้างการจดจำในระยะยาว *ประการแรก* ขณะที่เรียนรู้ ควรพิจารณา

ความหมายของเหตุการณ์นั้น และพยายาม เชื่อมโยงเหตุการณ์ใหม่เข้ากับความรู้เดิมที่มีอยู่แล้ว การเชื่อมโยงแบบนี้จะช่วยให้สร้างจุดเกี่ยวโยง ที่สามารถใช้เรียกคืนข้อมูลในภายหลังได้ *ประการที่สอง* การจินตนาการเหตุการณ์ หรือ การสร้างภาพในจินตนาการ ก็ช่วยให้จำได้ดีขึ้นเช่นกัน *ประการที่สาม* การสร้างภาพจากข้อมูลโดยเฉพาะถ้าเป็นข้อมูลที่เป็นคำพูดจะช่วยให้การเรียกความจำในภายหลังดีขึ้นอย่างมาก แม้การใช้กลยุทธ์เหล่านี้ในการเรียนรู้จะต้องใช้ความพยายาม แต่ผลตอบแทนที่ได้ คือการเรียนรู้ที่ลึกซึ้งและความสามารถในการจดจำที่ยั่งยืน ย่อมคุ้มค่ากับความตั้งใจ (Stangor n.d.)

การเก็บความจำ (storage): เกิดขึ้นเนื่องจากความทรงจำต้องมี "ที่เก็บ" สมองจึงต้องปรับเปลี่ยนตนเองทั้งในระดับชีวเคมีและโครงสร้าง เพื่อจัดเก็บข้อมูลนั้นไว้ เปรียบเสมือนการเขียนบันทึก โดยสมองจะบันทึกความจำลงในโครงสร้างของตนเอง การเก็บรักษาความจำ หมายถึงกระบวนการของ การประสาน หรือ ควบรวมความจำ (consolidation) ซึ่งเกิดขึ้นเป็นระลอก ๆ ต่อเนื่องอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังจากที่มีประสบการณ์ กระบวนการนี้ต้องอาศัยการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างในระดับเซลล์ เช่น การทำให้ซินแนปส์มีประสิทธิภาพมากขึ้น และการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนเพื่อสร้างโปรตีนที่ช่วยรักษาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ซึ่งเป็นพื้นฐานของความทรงจำนั้น ในช่วงเวลานานถึง สิบปีหรือมากกว่านั้น สมองจะยังคงทำงานอย่างต่อเนื่องเพื่อรวมความทรงจำใหม่ให้เป็นส่วนหนึ่งของเครือข่ายข้อมูลที่มีอยู่เดิม เช่น ความจำใหม่นี้ควรอยู่ตรงไหน ในเครือข่ายความรู้ที่มีอยู่แล้วหรือไม่ เชื่อมโยงกับสิ่งที่เคยรู้อย่างไร สมองมนุษย์ไม่มีขีดจำกัดในการเก็บความจำ แต่กระบวนการ consolidation ต้องใช้เวลา ข้อมูลจำนวนจำกัดเท่านั้นที่สามารถประมวลและเก็บได้ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งเป็นเหตุผลสำคัญว่าทำไมการ อ่านหนังสือแบบเร่งรัดในระยะสั้น จึงไม่ใช่กลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพ มีงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า การเรียนรู้แบบเว้นระยะเวลา (spaced learning) ให้ผลลัพธ์ดีกว่าการเรียนแบบรวดเร็วในช่วงสั้นอย่างชัดเจน ทุกประสบการณ์ล้วนก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมอง โดยสมองจะเข้ารหัสข้อมูลนั้นเป็นร่องรอยความจำ (engram) ซึ่งสะท้อนการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและหน้าที่ของระบบประสาท ร่องรอยเหล่านี้เป็นหลักฐานว่าประสบการณ์ได้กลายเป็นส่วนหนึ่งของสมอง

การเรียกคืนความจำ (retrieval): หมายถึง ความสามารถในการดึงข้อมูลที่เก็บไว้ในสมองออกมาใช้งานในปัจจุบัน โดยทั่วไป การเรียกคืนข้อมูลจะมีประสิทธิภาพมากขึ้นเมื่อมีการประมวลผลข้อมูลอย่างเหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้น ยิ่งมีการพิจารณาข้อมูลใหม่ในหลายแง่มุมมากเท่าใด ก็ยิ่งช่วยสร้าง “เบาะแส” (cues) ที่เอื้อต่อการดึงข้อมูลกลับมาใช้ได้ง่ายขึ้นเมื่อจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเชื่อมโยงข้อมูลเข้ากับประสบการณ์ส่วนบุคคลเป็นกลยุทธ์การเรียนรู้ที่มีประสิทธิภาพ เช่น การพิจารณาว่าเคยมีประสบการณ์ที่สอดคล้องกับแนวคิดนั้นหรือไม่ หรือเคยพบตัวอย่างในชีวิตประจำวันหรือไม่ การทำความเข้าใจอย่างลึกซึ้งก่อนเรียนรู้เนื้อหาถัดไปมีความสำคัญ เนื่องจากแม้การท่องจำเพียงอย่างเดียวอาจช่วยให้จดจำได้ในระยะสั้น แต่ในระยะยาว ข้อมูลที่ไม่ได้ผ่านการทำความเข้าใจอย่างแท้จริงมักไม่คงอยู่ นอกจากนี้ การลืมระหว่างการเรียกคืนข้อมูลสามารถเกิดขึ้นได้ เช่น ภาวะ “จำอะไรไม่ได้เลย” ขณะสอบ แต่กลับนึกออกได้ทันทีหลังออกจากห้องสอบ (Stangor, n.d.)

ความเครียดเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการเรียกคืนความจำ การลดผลกระทบของความเครียดสามารถทำได้โดยการฝึกจัดการความเครียดทั้งก่อนและระหว่างการสอบ อีกแนวทางหนึ่งคือการทบทวนเนื้อหาซ้ำมากกว่าระดับที่คิดว่าเพียงพอ (overstudying) ซึ่งมีส่วนช่วยเสริมความแม่นยำของการเรียกคืนโดยทั่วไป การเรียนรู้มักเกิดขึ้นในสภาพแวดล้อมที่มีความเครียดต่ำ เช่น ที่พักหรือห้องสมุด ส่งผลให้การประเมินความเข้าใจของตนเองอาจคลาดเคลื่อนเมื่อเทียบกับสถานการณ์สอบที่มีความเครียดสูง ดังนั้น การทบทวนซ้ำเพิ่มเติมภายหลังจากที่เข้าใจเนื้อหาแล้ว จะช่วยเสริมความคงทนของความจำและเพิ่มความแม่นยำในการเรียกคืน แม้ในภาวะที่มีความเครียด

ความจำระยะยาวและการควบรวมในระดับระบบ (systems consolidation): เพื่อให้ความจำระยะยาวสามารถคงอยู่ได้นานหลายเดือนหรือยาวนานกว่านั้น จำเป็นต้องเกิดการจัดระเบียบใหม่ของวงจรประสาทผ่านกระบวนการที่เรียกว่า systems consolidation ซึ่งหมายถึงกระบวนการที่ความจำมีการเจริญเติบโตและจัดระเบียบใหม่

ภายในโครงข่ายประสาทที่รองรับความจำดังกล่าว แตกต่างจาก cellular consolidation ที่เป็นการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์ (Squire, 1986; Merlo et al., 2024)

การทำลายฮิปโปแคมปัสในมนุษย์ก่อให้เกิดภาวะสูญเสียความจำไปข้างหน้า (anterograde amnesia) สำหรับความจำแบบเหตุการณ์ และภาวะสูญเสียความจำย้อนหลัง (retrograde amnesia) สำหรับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่นานก่อนการบาดเจ็บ ขณะที่ความจำในอดีตระยะไกลยังคงอยู่ (Milner & Penfield, 1955) โดยทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมโยงที่ประสานข้อมูลจากโครงสร้างคอร์เท็กซ์ต่าง ๆ ซึ่งเป็นแหล่งจัดเก็บเนื้อหาของความจำ เมื่อเวลาผ่านไปเป็นสัปดาห์หรือเดือนความจำสามารถถูกเรียกคืนได้ โดยไม่ต้องอาศัยฮิปโปแคมปัส ซึ่งแสดงให้เห็นว่าร่องรอยของความจำ (memory trace) ได้รับการจัดระเบียบใหม่ นอกจากนี้ ยังพบว่าเซลล์ประสาทในคอร์เทกซ์ที่มีบทบาทสำคัญต่อการเรียกคืนความจำระยะไกลนั้นถูกจัดเตรียมไว้ตั้งแต่ช่วงเรียนรู้แต่ยังคงอยู่ในสภาวะ "เงียบ" จนกว่าการควบรวมในระดับระบบจะสมบูรณ์ (Kitamura, 2017; Merlo et al., 2024)

มีงานวิจัยรายงานว่าในระหว่างการเรียนรู้ เซลล์ประสาทใน **medial prefrontal cortex** จะก่อตัวเป็นร่องรอยความจำแบบเงียบ (silent memory engram) ซึ่งสามารถถูกกระตุ้นได้ด้วยเทคนิคออปโตเจเนติกส์ (optogenetics) แต่ไม่สามารถเรียกคืนได้โดยสัญญาณธรรมชาติ (Boyden, 2005) ผ่านกระบวนการ systems consolidation ลายเซ็นของวงจรประสาทที่จำเป็นต่อการเรียกคืนความจำจะย้ายจากฮิปโปแคมปัสไปยังนีโอคอร์เท็กซ์ โดยเกิดจากการพัฒนาของร่องรอยเหล่านี้ใน medial prefrontal cortex ซึ่งกระบวนการนี้ต้องอาศัยการป้อนสัญญาณจากฮิปโปแคมปัส (Nakashiba, 2009) ในขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการ systems consolidation เกี่ยวข้องกับการลดบทบาทของร่องรอยความจำในฮิปโปแคมปัส และการสิ้นสุดของการคงอยู่ในลักษณะร่องรอยชั่วคราว ซึ่งอาจเกิดจากการจัดระเบียบใหม่ของการเชื่อมต่อระหว่างซินแนปส์ เช่น การลบการเชื่อมต่อเดิม และการสร้างการเชื่อมต่อใหม่จากเซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นใหม่ (newborn neurons) บทบาทของ medial prefrontal cortex ต่อความจำเหตุการณ์

ระยะไกล จึงอาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับบทบาทของฮิปโปแคมปัส ในการจัดการกับความจำระยะ ใกล้ แต่ medial prefrontal cortex ยังมีหน้าที่เพิ่มเติมในการรวมองค์ประกอบต่าง ๆ ของร่องรอยที่ถูกจัดเก็บไว้ในหลายบริเวณของคอร์เทกซ์ (Tonegawa, 2018)

3. กลไกการลืม และการเปลี่ยนแปลงของความจำหลังการเรียกคืน

การระงับความจำที่ล้าสมัยอย่างจำเพาะเจาะจง: เป็นกระบวนการที่สมองดำเนินการอย่างแอคทีฟ เพื่อช่วยให้สิ่งมีชีวิตสามารถปรับตัวทางพฤติกรรมให้สอดคล้องกับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงได้ มนุษย์มีความสามารถในการเลือกเรียกคืนข้อมูลที่เกี่ยวข้อง โดยอาศัยการยับยั้งร่องรอยความจำอื่นที่แข่งขันกัน (competing traces) ผ่านกระบวนการที่เรียกว่า การลืมจากการเรียกคืน (retrieval-induced forgetting) กลไกนี้เปิดโอกาสให้สมองควบคุมการเข้าถึงความจำได้อย่างยืดหยุ่น เพื่อรองรับความต้องการทางพฤติกรรม สติปัญญา และอารมณ์ในแต่ละช่วงเวลา นักวิจัยเสนอว่า การลืมจากการเรียกคืน เกิดจากกระบวนการยับยั้งความจำอย่างแอคทีฟ โดยเมื่อมีความพยายามเรียกคืนข้อมูลเป้าหมายจากคำใบ้ ระบบความจำจะกระตุ้นร่องรอยความจำที่เกี่ยวข้องหลายรายการพร้อมกัน ส่งผลให้เกิดการแข่งขันระหว่างข้อมูลเหล่านั้น สมองจึงต้องเปิดใช้กลไกการยับยั้งเพื่อลดการแทรกแซงจากข้อมูลที่ไม่ใช่เป้าหมาย และเพิ่มความแม่นยำในการเรียกคืน (Anderson, 2003)

กระบวนการลืมอย่างแอคทีฟ (active forgetting) พบได้ในสัตว์ที่ไม่ใช่มนุษย์ เช่นกัน Bekinschtein และคณะ ได้นำเสนอแบบจำลอง การลืมจากการเรียกคืน ในสัตว์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สมองส่วน prefrontal cortex มีบทบาทในการยับยั้งความจำที่แข่งขันกัน และส่งสัญญาณเริ่มต้นกระบวนการลืมอย่างแอคทีฟ ในการศึกษานี้ หนูทดลองถูกฝึกในภารกิจการจดจำวัตถุแบบใหม่ โดยให้เชื่อมโยงสิ่งแวดล้อมกับวัตถุสองชิ้น (A และ B) หลังจากนั้น หนูจะถูกนำกลับมาทดสอบความจำเกี่ยวกับวัตถุ A ซ้ำ ๆ โดยการวาง

วัตถุ A ร่วมกับวัตถุใหม่ (C) ในบริบทเดิมทุกครั้ง พบว่า การเรียกคืนความจำเกี่ยวกับวัตถุ A ซ้ำ ๆ ทำให้ความสามารถในการเรียกคืนความจำเกี่ยวกับวัตถุ B ลดลง กล่าวคือ การจดจำ A นำไปสู่การลืม B (Bekinschtein, 2018)

กลไกระดับโมเลกุลของการลืม: การลืมอาจเกิดขึ้นจากการรื้อถอนชุดเซลล์ประสาทที่เข้ารหัสประสบการณ์ในอดีต โดยการลืมแบบพาสซีฟ (passive) เป็นผลจากกระบวนการทางชีววิทยาที่รื้อโครงสร้างของความจำเนื่องจากการหมุนเวียนของโมเลกุล (molecular turnover) แต่เมื่อกระบวนการนี้ถูกกระตุ้นอย่างแอคทีฟ (active) จะส่งผลโดยตรงต่อความเชื่อมโยงระหว่างซินแนปส์ ทั้งการเรียนรู้ ความจำ และการแสดงออกของ LTP จะเพิ่มปริมาณของตัวรับ AMPA ที่มีหน่วยย่อย GluA2 (GluA2-containing AMPARs) บนเยื่อโพสต์ซินแนปส์ อย่างไรก็ตามการลืมเกี่ยวข้องกับการนำตัวรับ AMPA เหล่านี้ออกจากบริเวณซินแนปส์ผ่านกระบวนการนำตัวรับเข้าสู่เซลล์ (receptor internalisation) (Migues, 2016) สัญญาณกระตุ้นให้เกิด internalisation นี้มี Ca^{2+} ไหลเข้าผ่านการกระตุ้นตัวรับ NMDA โดยตัวรับ NMDA เป็นโปรตีนเฮเทอโรเตตราเมอร์ที่ประกอบด้วยหน่วยย่อย GluN1 ร่วมกับ GluN2 หรือ GluN3 การแสดงออกของ GluN2 ชนิดต่าง ๆ จะแตกต่างกันตามบริเวณของสมองและระยะพัฒนาการ โดยเฉพาะสมดุลระหว่าง GluN2A และ GluN2B มีผลโดยตรงต่อความแรงของซินแนปส์และความคงทนของความจำ ตัวรับ NMDA ที่มีหน่วยย่อย GluN2B เอื้อต่อการนำเข้าแคลเซียมและส่งผลกระทบต่อแรงของซินแนปส์ได้มากกว่า เนื่องจากสามารถควบคุมการแสดงออกของตัวรับ AMPA บนเยื่อซินแนปส์ได้โดยตรง (Sobczyk, 2005) ดังนั้น กิจกรรมของตัวรับ NMDA จึงมีบทบาทสำคัญต่อการลืมแบบแอคทีฟ โดยการกระตุ้นมากจะเร่งการสูญเสียความจำระยะยาว ขณะที่การกระตุ้นน้อยจะชะลอกระบวนการลืม (Hardt, 2014) สมมุติฐานนี้ได้รับการสนับสนุนโดยข้อมูลที่แสดงว่า การปิดกั้นตัวรับ NMDA ในฮิปโปแคมปัสส่วน หลังสามารถป้องกันการลืมตำแหน่งของวัตถุ รวมทั้งป้องกันการลืมความจำเชิงพื้นที่ในหนูทดลอง (Migues, 2019) นอกจากนี้ ความแรงของความจำและระยะเวลาของความจำยังสัมพันธ์กับ บทบาทที่แตกต่างกันของตัวรับ NMDA ชนิดต่าง ๆ โดย

ประสบการณ์การเรียนรู้ที่นำไปสู่ความจำระยะยาวที่มีความแรง เช่น เหตุการณ์ที่มีความสำคัญทางอารมณ์ ระดับการแสดงออกของตัวรับ NMDA ชนิด GluN2B ใน amygdala จะต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับบริเวณอื่น อีกทั้ง ความจำที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ยังแสดงระดับของตัวรับ NMDA ชนิด GluN2B ต่ำกว่าความจำที่มีอายุนานกว่า (Wang, 2009) โดยสรุปสมดุลของการแสดงออกระหว่างตัวรับ NMDA ที่มีหน่วยย่อย GluN2A และ GluN2B เป็นตัวควบคุมการลืมแบบแอคทีฟ และมีบทบาทในการกำหนดชะตากรรมของความจำ โดยเฉพาะผ่านกลไกที่ควบคุมอัตราการนำตัวรับ AMPA ออกจากบริเวณโพสต์ซินแนปส์ (Villarreal, 2002)

การป้องกันไม่ให้ความจำย้อนกลับ: การให้รางวัลเป็นครั้งคราวระหว่างกระบวนการยกเลิกพฤติกรรม สามารถลดโอกาสการเรียนรู้ซ้ำในหนูทดลองได้มากขึ้น ผลลัพธ์นี้อาจอธิบายได้ว่าการให้รางวัลเป็นระยะ ๆ ช่วยลดระดับของข้อผิดพลาดในการคาดการณ์ (prediction error) โดยรวมทำให้สมองไม่เปิดหน้าต่างสำหรับการปรับเปลี่ยนความจำส่งผลให้ความทรงจำเดิมไม่ถูกรบกวนและลดโอกาสที่จะย้อนกลับคืนมา มีเทคนิคหลากหลายรูปแบบที่ได้รับการพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการลืมหรือป้องกันไม่ให้ความทรงจำเดิมกลับมาอีก หนึ่งในเทคนิคสำคัญคือ การปรับสภาพแบบต้าน (counterconditioning) ซึ่งเป็นการสร้างความเชื่อมโยงใหม่ที่มีคุณค่าทางอารมณ์ (emotional valence) แตกต่างจากเดิมตรงข้ามกับผลลัพธ์เดิม (Arellano Pérez et al., 2020) กลไกนี้ทำงานโดยการผสานข้อมูลเชิงลบหรือเชิงบวกใหม่เข้าไปกับร่องรอยความจำเดิมในช่วงการเรียกคืน จึงลดอิทธิพลของผลลัพธ์เดิม

การป้องกันการสูญเสียความจำ: ความบกพร่องทางความจำเป็นอาการที่พบได้บ่อยในโรคทางระบบประสาทและจิตเวช และอาจส่งผลกระทบอย่างมากต่อการดำเนินชีวิต ความสัมพันธ์ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น การปกป้องความจำจึงเป็นปัจจัยสำคัญในการคงไว้ซึ่งคุณภาพชีวิต งานวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์และจิตวิทยายังคงมุ่งพัฒนาแนวทางใหม่ในการเสริมสร้างและคงอยู่ของความจำ เช่น การฝึกทักษะทาง

สติปัญญา การฝึกควบคุมคลื่นสมอง และ ความเป็นจริงเสมือน กำลังได้รับการพัฒนาให้เป็นแนวทางการบำบัดสำหรับผู้ที่มีปัญหาความจำ

1. **การฝึกทักษะทางสติปัญญา** เป็นการฝึกฝนการทำงานของสมองผ่านชุดแบบฝึกเฉพาะด้าน โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของหน้าที่ทางปัญญา การฝึกในลักษณะนี้ช่วยพัฒนาการเรียนรู้เหตุการณ์ใหม่และเสริมการคงอยู่ของความจำ (Naismith, 2013)

2. **การฝึกควบคุมคลื่นสมอง** เป็นเทคนิคที่ฝึกให้ความสามารถในการควบคุมกิจกรรมของสมองตนเองได้ โดยอาศัยข้อมูลย้อนกลับแบบเรียลไทม์จากสัญญาณสมอง เช่น คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) หรือการถ่ายภาพสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทำงาน (fMRI) การฝึกควบคุมคลื่นสมองแสดงผลเชิงบวกในทั้งผู้ที่มีสุขภาพดีและผู้ที่มีอาการบาดเจ็บที่สมอง โดยสามารถปรับปรุงความสามารถในการจำได้ (Escolano, 2011)

3. **เทคโนโลยีความเป็นจริงเสมือน** ช่วยสร้างสภาพแวดล้อมจำลองที่สมจริง โดยมอบประสบการณ์ที่หลากหลายทางประสาทสัมผัส ซึ่งสามารถช่วยเสริมการจดจำและเรียกคืนข้อมูล การฝึกความจำผ่านความเป็นจริงเสมือนพบว่าสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพความจำได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญาเล็กน้อย (mild cognitive impairment) ได้ (Thapa, 2020)

บทสรุป

ความจำถูกแบ่งออกเป็น 3 ระยะ คือ ความจำระดับประสาทสัมผัส ความจำระยะสั้น (หรือความจำเพื่อใช้งาน) และความจำระยะยาว ซึ่งแต่ละระยะมีคุณสมบัติเฉพาะด้านความจุ ระยะเวลาในการเก็บข้อมูล และความไวต่อการถูกรบกวน นอกจากนี้ยังสามารถจำแนกประเภทของความจำได้เป็น ความจำแบบรู้ตัว และไม่รู้ตัว ซึ่งสัมพันธ์กับบริเวณสมองแตกต่างกัน กระบวนการทำงานของความจำประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ การเข้ารหัส การจัดเก็บ และการเรียกคืน โดยแต่ละขั้นตอนมีบทบาทสำคัญในการทำให้ข้อมูลกลายเป็นความรู้ที่ยั่งยืน ขณะเดียวกัน ความจำไม่ใช่ระบบที่หยุดนิ่ง เพราะการเรียกคืนสามารถเปลี่ยนแปลงรายละเอียดเดิม หรือแม้แต่ส่งผลต่อการลืมผ่านกระบวนการลบล้าง และการปรับโครงสร้างความจำใหม่

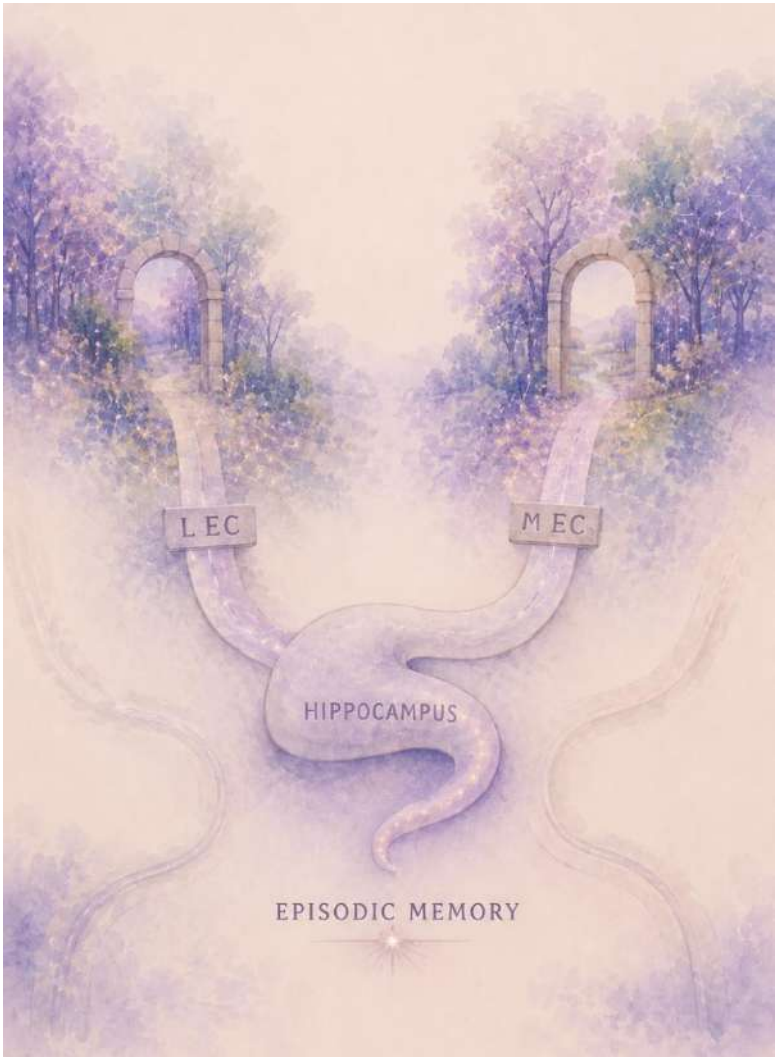
เอกสารอ้างอิง

1. Anderson, M. C. (2003). Rethinking interference theory: Executive control and the mechanisms of forgetting. *Journal of Memory and Language, 49*(4), 415–445.
2. Arellano Pérez, A. D., Popik, B., & de Oliveira Alvares, L. (2020). Rewarding information presented during reactivation attenuates fear memory: Methylphenidate and fear memory updating. *Neuropharmacology, 171*, 108107.
3. Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*(11), 417–423.
4. Bekinschtein, P., Weisstaub, N. V., Gallo, F., Renner, M., & Anderson, M. C. (2018). A retrieval specific mechanism of adaptive forgetting in the mammalian brain. *Nature Communications, 9*, 4660.

5. Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience, 8*(9), 1263–1268.
6. Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. *Frontiers in Pharmacology, 8*, 438.
7. Cowan, N. (2015). George Miller's magical number of immediate memory in retrospect: Observations on the faltering progression of science. *Psychological Review, 122*(3), 536–541.
8. Escolano, C., Aguilar, M., & Minguez, J. (2011). EEG-based upper alpha neurofeedback training improves working memory performance. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2011*, 2327–2330.
9. Hardt, O., Nader, K., & Wang, Y. T. (2014). GluA2-dependent AMPA receptor endocytosis and the decay of early and late long-term potentiation: Possible mechanisms for forgetting of short- and long-term memories. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369*, 20130141.
10. Kim, H. (2019). Neural correlates of explicit and implicit memory at encoding and retrieval: A unified framework and meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Biological Psychology, 145*, 96–111.
11. Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., Redondo, R. L., Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science, 356*(6333), 73–78.
12. Melton, A. W. (1963). Implications of short-term memory for a general theory of memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 2*(1), 1–21.

13. Merlo, S. A., Belluscio, M. A., Pedreira, M. E., & Merlo, E. (2024). Memory persistence: From fundamental mechanisms to translational opportunities. *Translational Psychiatry, 14*(1), 98.
14. Migues, P. V., Liu, L., Archbold, G. E., Einarsson, E., Wong, J., Bonasia, K., et al. (2016). Blocking synaptic removal of GluA2-containing AMPA receptors prevents the natural forgetting of long-term memories. *Journal of Neuroscience, 36*(10), 3481–3494.
15. Migues, P. V., Wong, J., Lyu, J., & Hardt, O. (2019). NMDA receptor activity bidirectionally controls active decay of long-term spatial memory in the dorsal hippocampus. *Hippocampus, 29*(10), 883–888.
16. Milner, B., & Penfield, W. (1955). The effect of hippocampal lesions on recent memory. *Transactions of the American Neurological Association, 80*, 42–48.
17. Nadel, L., Hupbach, A., Gomez, R., & Newman Smith, K. (2012). Memory formation, consolidation and transformation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(7), 1640–1645.
18. Naismith, S. L., Mowszowski, L., Diamond, K., & Lewis, S. J. (2013). Improving memory in Parkinson's disease: A healthy brain ageing cognitive training program. *Movement Disorders, 28*(8), 1097–1103.
19. Nakashiba, T., Buhl, D. L., McHugh, T. J., & Tonegawa, S. (2009). Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron, 62*(6), 781–787.
20. Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. *American Psychologist*, 43(3), 151–160.
21. Sobczyk, A., Scheuss, V., & Svoboda, K. (2005). NMDA receptor subunit-dependent [Ca^{2+}] signaling in individual hippocampal dendritic spines. *Journal of Neuroscience, 25*(26), 6037–6046.
22. Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science, 232*(4758), 1612–1619.

23. Stangor, C. (n.d.). *9.1 Memories as types and stages.* In *Introduction to Psychology – 1st Canadian Edition*. BCcampus Open Education. https://opentextbc.ca/introductiontopsychology/chapter/8-1-memories-as-types-and-stages/
24. Thapa, N., Park, H. J., Yang, J. G., Son, H., Jang, M., Lee, J., et al. (2020). The effect of a virtual reality-based intervention program on cognition in older adults with mild cognitive impairment: A randomized control trial. *Journal of Clinical Medicine, 9*(5), 1283.
25. Tonegawa, S., Morrissey, M. D., & Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature Reviews Neuroscience, 19*(8), 485–498.
26. Villarreal, D. M., Do, V., Haddad, E., & Derrick, B. E. (2002). NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: Active processes mediate LTP decay. *Nature Neuroscience, 5*(1), 48–52.
27. Wang, S.-H., de Oliveira Alvares, L., & Nader, K. (2009). Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nature Neuroscience, 12*(7), 905–912.



บทที่ 5
เส้นทางนำเข้าข้อมูลสู่ฮิปโปแคมปัส ในการสร้างความจำแบบเหตุการณ์

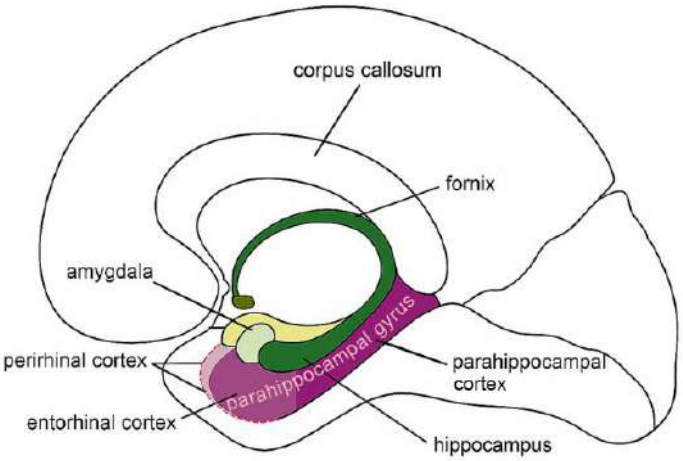
ทุกวัน สมองของมนุษย์ต้องเผชิญกับข้อมูลจำนวนมหาศาลจากสิ่งแวดล้อม แต่มีเพียงบางส่วนเท่านั้นที่ถูกคัดเลือกและจัดเก็บเป็นความจำที่สามารถเรียกคืนได้ในภายหลัง คำถามสำคัญคือ ข้อมูลเหล่านี้เดินทางเข้าสู่ระบบความจำได้อย่างไร และเหตุใดประสบการณ์บางอย่างจึงถูกจดจำได้อย่างชัดเจน ขณะที่บางอย่างเลือนหายไป

จากแนวคิดในบทก่อนหน้า ความจำแบบเหตุการณ์ เกี่ยวข้องกับการจดจำเหตุการณ์ในบริบทของเวลาและสถานที่ ซึ่งต้องอาศัยการบูรณาการข้อมูลจากหลายระบบในสมอง โดยเฉพาะโครงข่ายในกลีบขมับส่วนใน (medial temporal lobe) และฮิปโปแคมปัส อย่างไรก็ตาม ก่อนที่ข้อมูลจะถูกเข้ารหัสและจัดเก็บเป็นร่องรอยความจำ ข้อมูลจากสิ่งแวดล้อมจำเป็นต้องผ่านกระบวนการประมวลผลและคัดกรองผ่านเส้นทางประสาทที่ซับซ้อน บทนี้มุ่งเน้นการทำความเข้าใจ “เส้นทางนำเข้าของข้อมูล” สู่ฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญของการสร้างความจำแบบเหตุการณ์ โดยจะอธิบายบทบาทของโครงข่ายคอร์เทกซ์ในกลีบขมับส่วนในที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุและบริบทเชิงพื้นที่ ก่อนการบูรณาการเป็นประสบการณ์ที่มีความหมายในระดับความจำ

1. โครงสร้างพื้นฐานของการสร้างความจำแบบเหตุการณ์

การสร้างความจำแบบเหตุการณ์ (episodic memory) เป็นความสามารถในการเข้ารหัสข้อมูลว่า *“เกิดอะไรขึ้น ที่ไหน และเมื่อใด”* กล่าวคือ เป็นการรวมกันระหว่าง **ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุ** กับ **บริบทเชิงพื้นที่และเวลา** ความจำแบบเหตุการณ์มีรากฐานอยู่บนโครงข่ายประสาทที่ซับซ้อนของสมอง โดยเฉพาะในบริเวณ**กลีบขมับส่วนใน (medial**

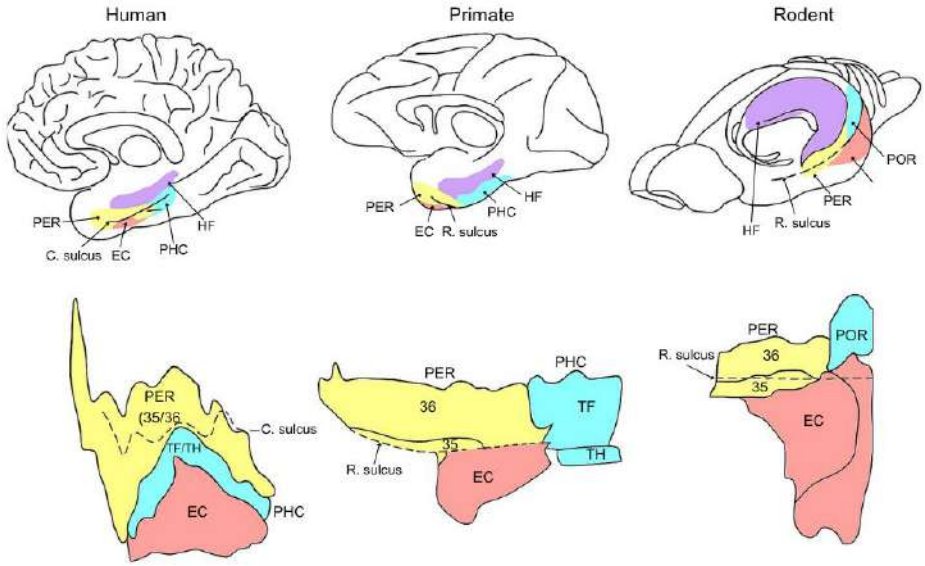
temporal lobe) ซึ่งประกอบด้วยเพอริไรนัลคอร์เทกซ์ (perirhinal cortex), parahippocampal cortex, entorhinal cortex, amygdala และ ฮิปโปแคมปัส โครงสร้างเหล่านี้มีบทบาทร่วมกันในการประมวลผลข้อมูลจากประสบการณ์ โดยทำหน้าที่รวบรวม วิเคราะห์ และถ่ายทอดข้อมูลเข้าสู่ระบบความจำระยะยาว



รูปที่ 5-1 แผนภาพแสดงโครงสร้างภายในกลีบขมับส่วนใน (medial temporal lobe) (ภาพร่างต้นแบบโดยผู้ประพันธ์ และพัฒนาเป็นภาพดิจิทัลโดยใช้เครื่องมือปัญญาประดิษฐ์; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

Perirhinal cortex: ประกอบด้วย Brodmann areas 35 และ 36 เป็นโครงสร้างสำคัญที่ตั้งอยู่บริเวณด้านหน้าและด้านในของ medial temporal lobe โดยตำแหน่งทางกายวิภาคของบริเวณนี้เคยเป็นประเด็นที่มีความเห็นแตกต่างกันในแวดวงวิชาการ อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีความเห็นพ้องกันในว่า perirhinal cortex ในมนุษย์ตั้งอยู่บริเวณด้านหน้าของ entorhinal cortex ในลิง perirhinal cortex แผ่ขยายอยู่ถัดออกไปทางด้านข้างของร่องไรนัล (rhinal sulcus) ตลอดแนว ในขณะที่ในหนูพบว่า perirhinal cortex ครอบคลุมพื้นที่ทั้งสองด้านของส่วนท้ายของร่องไรนัล (Brown & Eldridge, 2009; Von Bonin & Bailey, 1947; รูปที่ 5-2) perirhinal cortex มีบทบาท

สำคัญในการประมวลผลข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุ โดยทำหน้าที่บูรณาการข้อมูลจากระบบประสาทรับความรู้สึกหลายประเภท เพื่อสร้างตัวแทนของวัตถุอย่างแม่นยำ (Tulving, 1983)



รูปที่ 5-2 แสดงความสัมพันธ์เชิงตำแหน่งของ perirhinal cortex (PER), entorhinal cortex (EC), parahippocampal cortex (PHC) และ hippocampal formation (HF) โดยเปรียบเทียบในสมองของ มนุษย์ ลิง และ หนู ผ่านภาพตามแนวด้านข้าง (รูปแถวบน) และภาพจำลองเปลือกสมองที่ถูกคลี่ออกจากผิวโค้งของรอยหยักแนวใต้สมอง (รูปแถวล่าง) (ดัดแปลงจาก Von Bonin & Bailey, 1947; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

Parahippocampal cortex: เป็นส่วนหนึ่งของ parahippocampal gyrus ที่อยู่ถัดจาก entorhinal cortex ไปทางด้านหลัง (รูปที่ 5-1) โดยบริเวณนี้มักถูกเรียกว่า posterior parahippocampal cortex หรือเรียกสั้น ๆ ว่า parahippocampal cortex ตามตำราแต่ละแหล่ง บริเวณ parahippocampal cortex นี้ประกอบด้วยเขตสมองสำคัญสองเขต ได้แก่ เขต TH และ TF ซึ่งเป็นคำเฉพาะทางในประสาทกายวิภาคที่ถูกกำหนดขึ้นโดย Bonin และ Bailey (1947) เพื่อใช้จำแนกเขตของเปลือกสมองตาม

ลักษณะทางสถาปัตยกรรมของเซลล์ประสาท (cytoarchitecture) เขต TH และ TF มีบทบาทสำคัญในการจดจำฉาก (scene recognition) และการประมวลผลข้อมูลเชิงพื้นที่ (spatial processing) เช่น การรับรู้ตำแหน่ง ทิศทาง และบริบททางสิ่งแวดล้อม โดยทำหน้าที่เป็นศูนย์รวมของข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการนำทางเชิงพื้นที่ (spatial navigation) (Poeta & Burwell, 2022)

Entorhinal cortex: เป็นโครงสร้างสำคัญที่ตั้งอยู่ระหว่าง perirhinal cortex และ parahippocampal cortex (รูปที่ 5-1) โดยครอบคลุมบริเวณ Brodmann's areas 28 และ 34 ทำหน้าที่เป็นศูนย์รวมข้อมูลจากทั้งสองแหล่ง ก่อนส่งต่อไปยังฮิปโปแคมปัส เพื่อกระบวนการเข้ารหัสและจัดเก็บความจำระยะยาว

Entorhinal cortex แบ่งออกเป็นสองส่วนหลักที่มีหน้าที่เฉพาะทาง ดังนี้

1. **Lateral entorhinal cortex** ทำหน้าที่รับข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุและประสบการณ์จาก perirhinal cortex โดยเน้นข้อมูลด้านตัวตนและลักษณะเฉพาะของสิ่งเร้า
2. **Medial entorhinal cortex** ทำหน้าที่รับข้อมูลเชิงพื้นที่ เช่น ตำแหน่งและทิศทางจาก parahippocampal cortex

ทั้งสองส่วนถือเป็นประตูหลักสำหรับการถ่ายทอดข้อมูลเข้าสู่ฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการประมวลผลและจัดเก็บความทรงจำระยะยาว โดยเฉพาะความจำเชิงเหตุการณ์ที่ต้องอาศัยการบูรณาการข้อมูลจากทั้งวัตถุและบริบทเชิงพื้นที่อย่างแม่นยำ

ฮิปโปแคมปัส: ประกอบด้วยโครงสร้างหลัก ได้แก่ dentate gyrus, cornu amonis และ subiculum ซึ่งทำหน้าที่รวมข้อมูลจาก lateral entorhinal cortex และ medial entorhinal cortex เพื่อจัดเก็บความสัมพันธ์ระหว่างวัตถุ สถานที่ และบริบทของเหตุการณ์ ให้กลายเป็นความจำแบบเหตุการณ์ที่มีความละเอียดและสามารถเรียกคืนได้แม่นยำ

อะมิกดะลา: แม้จะไม่อยู่ในเส้นทางหลักของการประมวลผลเชิงเหตุการณ์โดยตรง แต่ amygdala มีบทบาทสำคัญในการประเมินคุณค่าทางอารมณ์ของเหตุการณ์ต่าง ๆ หากเหตุการณ์มีความหมายทางอารมณ์ เช่น ความกลัว หรือความตื่นเต้น amygdala จะกระตุ้นการทำงานของฮิปโปแคมปัส ส่งผลให้ความจำเหล่านั้นมีความมั่นคงและคงทนมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พบว่า **basolateral amygdala (BLA)** ซึ่งมีองค์ประกอบหลัก ได้แก่ lateral nucleus, basal nucleus และ accessory basal nucleus เป็นบริเวณสำคัญที่สุดของ amygdala ในการประมวลผลข้อมูลทางอารมณ์และการควบรวมความจำ (memory consolidation) แม้ว่าจะมีนิวเคลียสอื่นอยู่ร่วมด้วย แต่สามนิวเคลียสดังกล่าวถือเป็นโครงสร้างหลักของ basolateral amygdala และมีตำแหน่งอยู่ใกล้กับฮิปโปแคมปัส ซึ่งเอื้อต่อการมีบทบาทในการปรับเปลี่ยนความจำอย่างมีนัยสำคัญ (Roesler et al., 2021)

2. ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุ: บทบาทของ perirhinal cortex

การสร้างภาพแทนของวัตถุในบริบทของความจำแบบเหตุการณ์ เป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของหลายบริเวณในซีรีบรัลคอร์เทกซ์ จุดเริ่มต้นของกระบวนการนี้คือการรับรู้สิ่งเร้าทางประสาทสัมผัสจากภายนอก ซึ่งถูกตรวจจับโดยตัวรับเฉพาะทาง และแปลงเป็นสัญญาณไฟฟ้าในรูปของศักย์ไฟฟ้าเพื่อส่งต่อเข้าสู่ระบบประสาท (Purves et al., 2012) จากนั้นข้อมูลจะถูกส่งต่อไปยังพื้นที่ต่าง ๆ ของคอร์เทกซ์ เพื่อการประมวลผลการรับรู้ในระดับละเอียด ซึ่งบริเวณเหล่านี้ถูกจัดโครงสร้างภายในลักษณะลำดับชั้น (hierarchical) กล่าวคือ บริเวณต้นทางจะรับผิดชอบการประมวลผลข้อมูลระดับพื้นฐาน ในขณะที่บริเวณปลายทางจะจัดการกับคุณลักษณะที่ซับซ้อนและเป็นนามธรรมมากขึ้น

การสร้างภาพแทนวัตถุต้องอาศัย**ระบบการมองเห็นด้านล่าง (ventral visual system)** หรือที่รู้จักกันว่าเส้นทาง “วัตถุคืออะไร” (what pathway) ซึ่งเริ่มต้นจากบริเวณด้านในสุดของกลีบท้ายทอย คือคอร์เทกซ์การมองเห็นขั้นแรก (primary visual

cortex: V1) ซึ่งไวต่อองค์ประกอบทางเรขาคณิตพื้นฐานของภาพ แล้วส่งต่อมายังบริเวณคอร์เทกซ์การมองเห็นขั้นที่สอง (secondary visual cortex: V2) และคอร์เทกซ์การมองเห็นขั้นที่สาม (tertiary visual cortex: V3) ซึ่งสามารถตรวจจับรูปร่างที่ซับซ้อนมากขึ้น จนกระทั่งมาถึง**บริเวณส่วนล่างของกลีบขมับ (inferior temporal area)** ซึ่งเป็นบริเวณที่สร้างภาพแทนของสิ่งเร้าโดยไม่ขึ้นกับบริบท (Bornkessel-Schlesewsky et al., 2015; Perry & Fallah, 2014) เมื่อการประมวลผลเสร็จสิ้น ข้อมูลจะถูกรวมเป็นภาพแทนของวัตถุที่มีความซับซ้อนยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม การรับรู้ทางประสาทสัมผัสเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ เนื่องจากยังต้องอาศัยองค์ประกอบอื่น เช่น ความหมายทางอารมณ์และการอนุมานคุณสมบัติของวัตถุ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบลิมบิก

การรับข้อมูลนำเข้า (afferent inputs): จากการศึกษาทางกายวิภาคในลิงมาแคก (macaque monkeys) พบว่า perirhinal cortex ได้รับข้อมูลนำเข้าส่วนใหญ่จากระบบการมองเห็นระดับสูง โดยเฉพาะจาก inferior temporal cortex ซึ่งรวมถึงบริเวณ temporo-occipital cortex โดยมีสัดส่วนของการเชื่อมต่อสูงถึงร้อยละ 62 ของการเชื่อมต่อทั้งหมด (Suzuki & Amaral, 1994) นอกจากนี้ ยังมีการเชื่อมต่อจากบริเวณอื่น ๆ ของสมองส่วนหน้า เช่น พรีฟรอนทอลคอร์เทกซ์ (prefrontal cortex), ออร์บิโตฟรอนทอลคอร์เทกซ์ (orbitofrontal cortex), อินซูลาคอร์เทกซ์ (insular cortex), ซิงกูเลตคอร์เทกซ์ (cingulate cortex), คอร์เทกซ์กลีบขมับส่วนบน (superior temporal cortex), ไพริฟอร์มคอร์เทกซ์ (piriform cortex) และ amygdala (รูปที่ 5-3; ซึ่งเป็นภาพสรุปที่ผู้เขียนจัดทำขึ้นจากการสังเคราะห์งานทบทวนวรรณกรรม) ด้วยโครงสร้างการเชื่อมต่อที่หลากหลาย perirhinal cortex ทำหน้าที่ผสานข้อมูลทางประสาทสัมผัสกับบริบททางอารมณ์และประสบการณ์ เพื่อเพิ่มความหมายให้กับภาพแทนของวัตถุ (Pessoa, 2010)

การส่งสัญญาณออก (efferent outputs): การศึกษาการเชื่อมต่อขาออกของ perirhinal cortex พบว่าเส้นทางหลักมุ่งสู่ **lateral entorhinal cortex** ซึ่งทำหน้าที่เป็นประตูสำคัญ สำหรับการส่งข้อมูลระดับสูงเกี่ยวกับวัตถุ เข้าสู่โครงสร้างของฮิปโปแคมปัส อันเป็นศูนย์กลางในการสร้างและจัดเก็บความจำ นอกจากนี้ perirhinal cortex ยังส่ง

แอกซอนไปยัง amygdala อย่างชัดเจน โดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการประเมินคุณค่าทางอารมณ์ของวัตถุ ส่วนการเชื่อมต่อไปยังกลุ่มนิวเคลียสของทาลามัส ก็พบได้เช่นกัน โดยเฉพาะบริเวณนิวเคลียสจีนิคูเลตด้านข้าง (lateral geniculate nucleus) และ นิวเคลียสจีนิคูเลตด้านใน (medial geniculate nucleus) ซึ่งเชื่อว่ามีบทบาทในการปรับแต่งและประสานข้อมูลจากระบบประสาทต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ นอกจากนี้ perirhinal cortex ยังส่งข้อมูลย้อนกลับ (feedback connections) ไปยังบริเวณที่เป็นแหล่งรับสัญญาณนำเข้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ temporo-occipital cortex (รูปที่ 3-5) เพื่อเสริมกระบวนการประมวลผลข้อมูลให้มีความแม่นยำยิ่งขึ้น (Danieli et al., 2023)

3. ข้อมูลเชิงพื้นที่: บทบาทของ parahippocampal cortex

นอกเหนือจากการแทนความหมายของตัวตนของวัตถุแล้ว การประเมินคุณลักษณะเชิงพื้นที่ของวัตถุก็มีความสำคัญอย่างยิ่ง ในกรณีนี้ ระบบการมองเห็นยังคงเป็นกลไกหลักในการรับรู้ข้อมูลจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง **ระบบการมองเห็นด้านบน (dorsal visual system)** หรือที่เรียกว่าเส้นทาง “ที่ไหน” (where pathway) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการวิเคราะห์ตำแหน่งเชิงพื้นที่ การเคลื่อนไหว และการนำทาง เส้นทางนี้เริ่มต้นจาก V1 แล้วส่งข้อมูลไปยัง V2 และ V3 ก่อนเข้าสู่บริเวณ V5 (หรือที่รู้จักในชื่อ middle temporal area: MT) ซึ่งมีหน้าที่หลักในการตรวจจับทิศทางและความเร็วของการเคลื่อนไหว จากนั้นข้อมูลจะถูกส่งต่อไปยัง**บริเวณกลีบข้างส่วนหลัง (posterior parietal area)** ซึ่งเป็นศูนย์รวมการประมวลผลการเคลื่อนไหวเชิงสัมพันธ์และการตอบสนองต่อวัตถุในพื้นที่รอบตัว นอกจากนี้ ระบบประสาทสัมผัสอื่น ๆ ยังมีส่วนร่วมในการประเมินข้อมูลเชิงพื้นที่ เช่น ระบบการได้ยินจากบริเวณ superior temporal area ซึ่งสนับสนุนการระบุตำแหน่งของแหล่งเสียง โดยอาศัยความแตกต่างของเวลาที่คลื่นเสียงเดินทางมาถึงหูแต่ละข้าง ตลอดจนข้อมูลเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของร่างกาย (Bizley & King, 2008)

การรับข้อมูลนำเข้า (afferent inputs): เมื่อสัญญาณจาก dorsal visual system ผ่านเข้าสู่ V3 และส่งต่อไปยัง parietal cortex โดยเฉพาะในบริเวณ posterior parietal cortex รวมถึงด้านข้างของบริเวณ intraparietal ซึ่งเกี่ยวข้องกับการประมวลผลการมองเห็นระดับสูง พบว่ามีการเชื่อมต่ออย่างมีนัยสำคัญกับ parahippocampal cortex นอกจากนี้ ยังพบว่าประมาณหนึ่งในสามของข้อมูลนำเข้าที่เข้าสู่ parahippocampal cortex มาจากบริเวณ superior temporal gyrus ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลเสียงและการเรียนรู้เชิงการได้ยิน (Danieli et al., 2023)

การส่งสัญญาณออก (efferent outputs): การส่งสัญญาณออกจาก parahippocampal cortex จะสัมพันธ์อย่างเด่นชัดกับ **medial entorhinal cortex** นอกจากนี้ parahippocampal cortex ยังส่งแอกซอนไปยังบริเวณอื่น ๆ ที่สำคัญ เช่น orbitofrontal cortex ซึ่งเป็นศูนย์กลางด้านหน้าที่รับข้อมูลจากระบบประสาทรับความรู้สึกและโครงสร้างสมองส่วนใต้เปลือกสมอง รวมถึงคอร์เทกซ์กลีบหน้าส่วนหน้าด้านใน (medial prefrontal cortex) นอกจากนี้ ยังส่งแอกซอนไปยัง perirhinal cortex โดยมีความแรงของการเชื่อมต่อมากกว่าการส่งเข้าจากบริเวณเดียวกัน อีกทั้งยังพบการเชื่อมต่อย้อนกลับจาก parahippocampal cortex ไปยัง superior temporal area ซึ่งเป็นบริเวณคอร์เทกซ์ส่วนเชื่อมโยงด้านการได้ยิน (auditory association cortex) ที่ทำหน้าที่ในการประมวลผลเกี่ยวกับเสียง (Cavada et al., 2000; Danieli et al., 2023) โดยรวมแล้วการที่ parahippocampal cortex ได้รับข้อมูลจากแหล่งต่าง ๆ อย่างหลากหลาย ช่วยให้โครงสร้างนี้สามารถสร้างภาพแทนของบริบทของเหตุการณ์ได้อย่างครอบคลุม โดยเฉพาะในมิติของตำแหน่งและเวลาซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในการเข้ารหัสและเรียกคืนความจำแบบเหตุการณ์

4. จุดคอขวดของการประมวลผล: บทบาทของ entorhinal cortex

หลังจากที่สมองประมวลและรวมข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของวัตถุและคุณลักษณะเชิงพื้นที่ในบริเวณ perirhinal cortex และ parahippocampal cortex แล้ว ข้อมูลเหล่านี้จะถูกส่งต่อไปยัง **entorhinal cortex** บริเวณนี้มักถูกมองว่าเป็นจุดเชื่อมหลักระหว่าง ฮิปโปแคมปัส กับ นีโอคอร์เทกซ์ จึงมีบทบาทสำคัญในกระบวนการกำเนิดของความจำแบบเหตุการณ์และการประมวลผลเชิงพื้นที่ โดยทั่วไป หนึ่งในหน้าที่หลักของ entorhinal cortex คือทำหน้าที่เป็นประตูเชื่อม (gateway) ที่ลำเลียงข้อมูลเข้าวงจรด้านในของฮิปโปแคมปัส ในขั้นตอนนี้ข้อมูลเชิงพื้นที่และข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุยังไม่ได้รวมเข้าด้วยกัน ข้อมูลเหล่านี้จะถูกส่งผ่านไปยัง entorhinal cortex สองส่วนที่แตกต่างกัน โดยข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุจากจะเข้าสู่ lateral entorhinal cortex ขณะที่ข้อมูลเชิงพื้นที่จะเข้าสู่ medial entorhinal cortex เพื่อการบูรณาการก่อนส่งต่อไปยังฮิปโปแคมปัสเพื่อจัดเก็บเป็นความทรงจำเชิงเหตุการณ์

4.1 Medial entorhinal cortex

การรับข้อมูลนำเข้า (afferent inputs): medial entorhinal cortex ได้รับการเชื่อมต่อแบบรับเข้าจากบริเวณต่าง ๆ ของนีโอคอร์เทกซ์ โดยส่วนใหญ่เป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการประมวลผลเชิงพื้นที่ บริเวณที่เด่นชัดที่สุดได้แก่ parahippocampal cortex นอกจากนี้ด้านหลังของ medial entorhinal cortex ยังได้รับการเชื่อมต่อจากฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแทนค่าทิศทางในเชิงพื้นที่ (spatial direction representation) ซึ่งได้รับการยืนยันจากการศึกษาที่พบเซลล์ตอบสนองต่อทิศทางศีรษะ (head-direction cells) และจากการทดลองในหนูที่ถูกทำลายสมองเฉพาะบริเวณ (Winter et al., 2015)

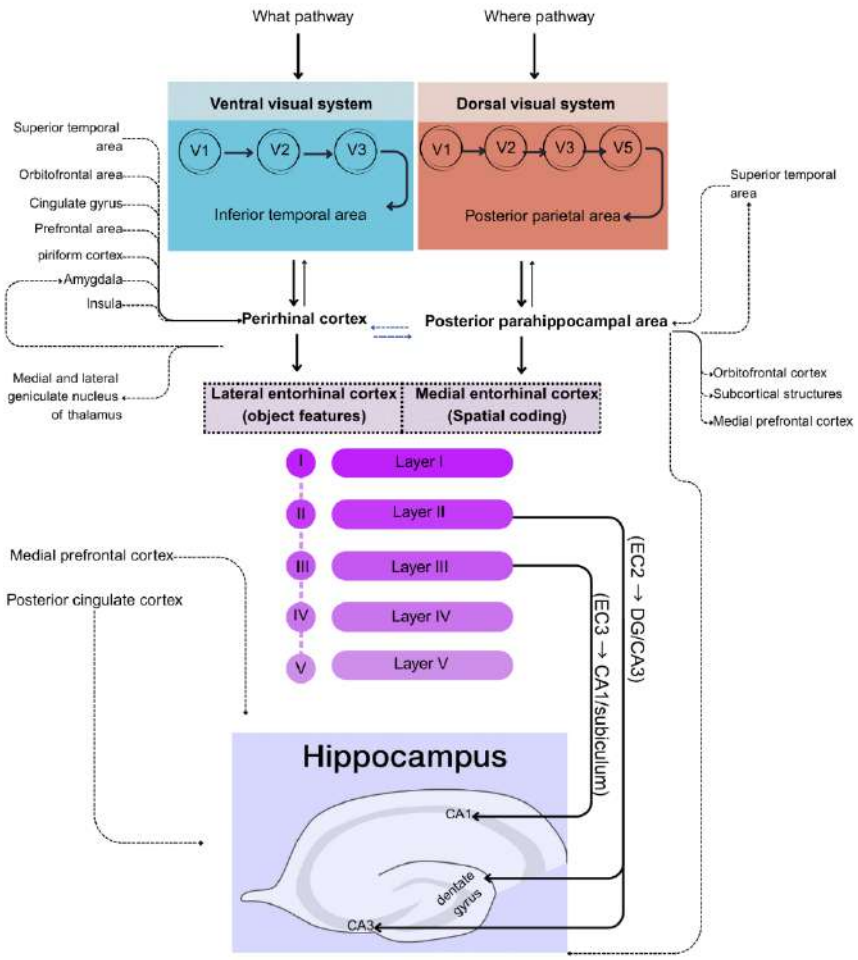
การส่งสัญญาณออก (efferent outputs): สัญญาณจาก medial entorhinal cortex ถูกส่งผ่าน perforant pathway ไปยังฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักของการรับข้อมูล โดยบริเวณนี้ถ่ายทอดข้อมูลเชิงตำแหน่งและทิศทางโดยตรง ในบรรดาเซลล์ประสาทชนิดต่าง ๆ เซลล์กริด (grid cells) เป็นชนิดที่ได้รับการศึกษามากที่สุด และมีลักษณะการตอบสนองเชิงพื้นที่เป็นลายกริด โดยอัตราการยิงศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เหล่านี้สอดคล้องกับตำแหน่งของสิ่งมีชีวิตภายในสิ่งแวดล้อม โดยไม่ขึ้นกับทิศทางหรือความเร็วของการเคลื่อนไหว (Killian, Jutras, & Buffalo, 2012; Rowland et al., 2018)นับตั้งแต่การค้นพบครั้งแรกในปี 2005 เซลล์กริดได้รับการเสนอว่ามีบทบาทสำคัญในการเข้ารหัสข้อมูลเชิงพื้นที่ และมีการเชื่อมต่อกับฮิปโปแคมปัสประมาณหนึ่งในสาม ขณะที่เซลล์ที่เหลือประกอบด้วยเซลล์ที่ไม่เลือกตอบสนอง (non-selective cells) ประมาณร้อยละ 50 รวมถึงเซลล์ประเภทอื่น ๆ เช่น เซลล์ทิศทางศีรษะ (head-direction cells), เซลล์ความเร็ว (speed cells) และเซลล์ขอบเขต (boundary cells) นอกจากการเข้ารหัสข้อมูลเชิงพื้นที่แล้ว ยังมีการค้นพบเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเข้ารหัสข้อมูลเชิงเวลา หรือที่เรียกว่า time cells ซึ่งพบได้ทั้งในฮิปโปแคมปัสและ entorhinal cortex เซลล์เหล่านี้จะแสดงรูปแบบการยิงศักย์ไฟฟ้าในช่วงเวลาที่จำเพาะระหว่างเหตุการณ์ต่อเนื่อง จึงเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการเชื่อมโยงลำดับเวลาเข้ากับความจำแบบเหตุการณ์ (episodic memory) (Winter et al., 2015) กลไกเหล่านี้สะท้อนให้เห็นว่า entorhinal–hippocampal network มีบทบาททั้งในการเข้ารหัสข้อมูลเชิงพื้นที่และการจัดลำดับเหตุการณ์เชิงเวลา ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของความจำแบบเหตุการณ์

4.2 Lateral entorhinal cortex

การรับข้อมูลนำเข้า (afferent inputs): lateral entorhinal cortex ได้รับสัญญาณนำเข้าหลักจาก perirhinal cortex ซึ่งเป็นข้อมูลที่เกี่ยวกับคุณลักษณะของวัตถุ

การส่งสัญญาณออก (efferent outputs): lateral entorhinal cortex ส่งข้อมูลเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสผ่านเส้นทางที่มีการจัดระเบียบอย่างจำเพาะ โดยชั้นที่ 2 ของ lateral entorhinal cortex ส่งแอกซอนผ่านทาง perforant pathway ไปยังบริเวณ

dentate gyrus และ CA3 ขณะที่ชั้นที่ 3 ของ lateral entorhinal cortex เชื่อมต่อโดยตรงกับ CA1 และ subiculum



รูปที่ 5-3 แผนภาพเส้นทางการประมวลผลข้อมูลเชิงวัตถุและเชิงพื้นที่จากระบบการมองเห็นสู่ฮิปโปแคมปัส : ภาพสรุปที่ผู้ประพันธ์สังเคราะห์ขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม (ออกแบบและจัดทำโดยผู้ประพันธ์ โดยใช้โปรแกรม Canva)

5. การเข้ารหัสและจัดเก็บความจำ: บทบาทของฮิปโปแคมปัส

ฮิปโปแคมปัสเป็นโครงสร้างของสมองที่มีมาตั้งแต่ยุคแรกเริ่มของวิวัฒนาการ (ancient brain) โดยตั้งอยู่บริเวณด้านล่างของ parahippocampal gyrus และมีพัฒนาการล้อมรอบลำตัวของ fornix โครงสร้างหลักของฮิปโปแคมปัสมีลักษณะโค้งคล้ายเขาซึ่งเป็นที่มาของชื่อ cornus ammonis (CA) โดยบริเวณนี้สามารถแบ่งย่อยออกเป็น 4 ส่วนย่อย (sub-areas) นอกจากนี้ยังมีอีกสองโครงสร้างหลัก ได้แก่ dentate gyrus และ subiculum ซึ่งเมื่อรวมกับบริเวณ CA แล้วจะสร้างวงจรหน้าที่ในลักษณะวงกลม ที่เรียงตามลำดับเป็น DG ⟶ CA3 ⟶ CA1 ⟶ subiculum (ดังกล่าวโดยละเอียดในบทที่ 2)

การรับข้อมูลนำเข้า (afferent inputs): ข้อมูลหลักที่สำคัญที่สุดของฮิปโปแคมปัสมาจาก entorhinal cortex ซึ่งส่งสัญญาณผ่าน perforant pathway ซึ่งเป็นเส้นทางที่ส่งแอกซอนเข้าสู่ทุกส่วนย่อยของฮิปโปแคมปัส โดยได้ชื่อว่า "perforant" เนื่องจากเส้นทางนี้เจาะผ่าน subiculum ไปยัง dentate gyrus (van Groen et al., 2003) นอกจากนี้ medial entorhinal cortex และ lateral entorhinal cortex ยังมีเป้าหมายที่ชัดเจนต่อชั้นต่าง ๆ ของฮิปโปแคมปัส ชั้นที่ 2 ของ entorhinal cortex เชื่อมต่อกับ dentate gyrus และ CA3 ชั้นที่ 3 ของ entorhinal cortex เชื่อมต่อกับ CA1 และ subiculum นอกเหนือจากแหล่งอินพุตหลักนี้ ฮิปโปแคมปัสยังได้รับข้อมูลจากโครงสร้างอื่นหลายแห่ง ได้แก่ (1) posterior cingulate cortex และบริเวณในกลีบข้าง ซึ่งเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่เกิดขึ้นเองและการเรียกคืนความจำ (Vincent et al., 2006), (2) medial prefrontal cortex และ medial orbitofrontal cortex ซึ่งเกี่ยวข้องกับความจำเชิงอัตชีวประวัติและการประมวลผลที่เกี่ยวข้องกับตนเอง (Cabeza et al., 2004; Zhou et al., 2008) และ (3) parahippocampal cortex ซึ่งเป็นเส้นทางส่งผ่านข้อมูลจากนีโอคอร์เทกซ์เข้าสู่ฮิปโปแคมปัส (Talamini et al., 2005)

การส่งสัญญาณออก (efferent outputs): เส้นทางหลักในการส่งสัญญาณประสาทจากฮิปโปแคมปัส คือ fornix ซึ่งทำหน้าที่เป็นมัดของแอกซอนที่เชื่อมโยงฮิปโปแคมปัสกับโครงสร้างสำคัญต่าง ๆ ภายในระบบลิมบิก เช่น mammillary bodies, septal nuclei และ anterior nucleus ของทาลามัส โดยทำหน้าที่ลำเลียงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ ความจำ และอารมณ์จากฮิปโปแคมปัสไปยังโครงสร้างปลายทางเหล่านี้อย่างมีประสิทธิภาพ หลักฐานจากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง (Douet and Chang, 2015) และในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ ตลอดจนผู้ป่วยจิตเวช เช่น โรคจิตเภท (schizophrenia) ชี้ให้เห็นว่า fornix มีบทบาทสำคัญในการคงไว้ซึ่งความสามารถด้านความจำ โดยพบความผิดปกติของการเชื่อมต่อในเส้นทางนี้อย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วย (Kubicki et al., 2005; Kuroki et al., 2006)

การเชื่อมต่อภายในฮิปโปแคมปัส: การเชื่อมต่อภายในฮิปโปแคมปัสมีลักษณะเป็นวงจรหลัก (trisynaptic circuit) โดยเริ่มจาก dentate gyrus ซึ่งส่งสัญญาณไปยัง CA3 ผ่าน mossy fibers จากนั้น CA3 ถ่ายทอดต่อไปยัง CA1 ผ่าน Schaffer collaterals และส่งต่อไปยัง subiculum ก่อนกลับสู่ entorhinal cortex แม้ว่าจะมีการเชื่อมต่อย้อนกลับบางส่วน แต่โดยรวมการไหลของข้อมูลมีลักษณะเป็นทิศทางเดียว โครงข่ายดังกล่าวมีความสำคัญต่อการประมวลผลข้อมูลเชิงความจำ โดยเฉพาะการแยกแยะรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) และการเชื่อมโยงข้อมูลที่เกี่ยวข้อง (pattern completion)

แบบจำลองของ Edmund Rolls เป็นหนึ่งในแนวทางสำคัญในการอธิบายการเชื่อมโยงทางประสาทกายวิภาคของความจำแบบเหตุการณ์ ซึ่งอาศัยการจำลองเชิงคอมพิวเตอร์เพื่ออธิบายการทำงานของฮิปโปแคมปัสอย่างเป็นระบบ (Rolls, 2010) แบบจำลองนี้จึงถูกนำมาใช้เป็นกรอบในการวิเคราะห์กลไกของระบบความจำในระดับโครงข่ายประสาท ดังนี้

1. **ระยะเริ่มต้น** กระบวนการเริ่มต้นด้วยการส่งผ่านข้อมูลจาก entorhinal cortex ไปยัง dentate gyrus ซึ่งเซลล์แกรนูลของ dentate gyrus จะส่งแอกซอนไป

ยังเซลล์พีระมิดใน CA3 ด้วยอัตราส่วนที่ค่อนข้างต่ำ ประมาณ 50:1 dentate gyrus เป็นบริเวณที่ทราบกันดีว่ามีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่อย่างต่อเนื่องแม้ในสมองผู้ใหญ่ (รายละเอียดระบุไว้ใน บทที่ 6) ซึ่งเมื่อรวมกับการเชื่อมต่อแบบสุ่มที่ไม่เป็นระบบกับเซลล์ใน CA3 และกลไกการเรียนรู้แบบแข่งขัน (competitive learning) ทำให้ dentate gyrus มีบทบาทในการแยกรูปแบบข้อมูล (pattern separation) อย่างมีประสิทธิภาพ (Santoro, 2013) การแยกข้อมูลนำเข้าจากนีโอคอร์เทกซ์ นี้ถือเป็นกลไกสำคัญที่ช่วยเพิ่มความจุในการจัดเก็บข้อมูลในส่วนถัดไป และช่วยให้สามารถแยกแยะประสบการณ์ต่าง ๆ ได้ดีขึ้น

2. **ระยะกลาง** ในขั้นตอนนี้เริ่มมีการสร้างร่องรอยของความจำ (memory trace) โดยเชื่อมโยงองค์ประกอบต่าง ๆ ของเหตุการณ์ที่ก่อนหน้านั้นยังแยกกันอยู่ โดยรวมข้อมูลด้านพื้นที่และวัตถุไว้ด้วยกัน โดย CA3 มักถูกมองว่าเป็นเครือข่ายของเซลล์ประสาทที่สามารถคงรูปแบบของกิจกรรมเอาไว้ ในลักษณะต่อเนื่องตามมิติของข้อมูลที่มีพลวัตขึ้นอยู่กับโครงสร้างการเชื่อมต่อซ้ำ (recurrent connections) อย่างหนาแน่นประมาณ 10,000 การเชื่อมต่อต่อเซลล์ (Le Duigou et al., 2014) ในทางปฏิบัติ เมื่อมีรูปแบบการยิงของเซลล์ประสาทเฉพาะเจาะจงเกิดขึ้น รูปแบบนี้จะถูกเก็บไว้เป็นความจำระยะสั้น และจะถูกทำให้คงทนผ่านกระบวนการ LTP
3. **ระยะปลาย** ในขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการ บริเวณ CA1 ทำหน้าที่เป็นจุดรับข้อมูลจากทั้ง Schaffer collaterals (จาก CA3) และ perforant pathway (จาก entorhinal cortex) ในเชิงการคำนวณ CA1 มีบทบาทสำคัญในการเข้ารหัสร่องรอยความจำและเอื้อต่อกระบวนการเรียกคืนความจำ โดยการเปรียบเทียบและบูรณาการข้อมูลจากแหล่งต่าง ๆ อย่างมีประสิทธิภาพ คุณสมบัติที่สนับสนุนบทบาทนี้ ได้แก่ (1) การเชื่อมต่อจาก CA3 ที่สามารถปรับขนาดได้ในเชิงสัมพันธ์เพื่อลดการสูญเสียข้อมูล (2) การกระจายและขยายรูปแบบข้อมูลนำเข้าไปยังเซลล์จำนวนมาก ซึ่งอำนวยความสะดวกโดยขนาดของ

CA1 ที่ใหญ่กว่า (3) ความสามารถในการสกัดและจัดกลุ่มข้อมูลตามลำดับเวลาผ่านกลไกการเรียนรู้แบบแข่งขัน ซึ่งเอื้อต่อการเรียกคืน

6. การเสริมพลังความจำ: บทบาทของ amygdala

ภาวะตื่นตัวทางอารมณ์ระหว่างการเรียนรู้ช่วยเสริม memory consolidation ของเหตุการณ์นั้น โดยเพิ่มระดับฮอร์โมนความเครียด เช่น คอร์ติซอล (cortisol) และอะดรีนาลีน (epinephrine) งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า การให้ฮอร์โมนเหล่านี้ในสัตว์ทดลองหลังการฝึกจะช่วยส่งเสริม memory consolidation (Ferry et al, 1999) อย่างไรก็ตามหาก amygdala ถูกทำลายจะทำให้ฮอร์โมนความเครียดที่ถูกกระตุ้นจากภายนอกไม่สามารถส่งผลต่อความจำได้อีก แสดงให้เห็นว่า amygdala มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการเป็น ตัวกลางระหว่างผลของอารมณ์ต่อ memory consolidation โดยเฉพาะ basolateral amygdala เป็นบริเวณหลักของ amygdala ที่มีบทบาทดังกล่าว (Roesler et al., 2021)

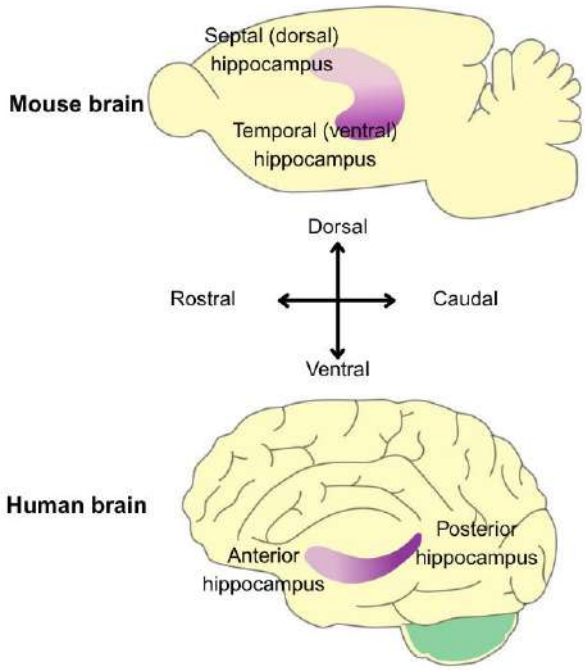
การกระตุ้นหรือยับยั้งบริเวณ basolateral amygdala ทันทีหลังจากการฝึกสามารถส่งผลต่อกระบวนการ memory consolidation ประเภทความจำแบบรู้ตัวได้อย่างมีนัยสำคัญ ตัวอย่างที่ชัดเจนคือ การฉีดสารเคมีที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับของสารสื่อประสาทต่าง ๆ เช่น อะเซทิลโคลีน (acetylcholine), โดปามีน (dopamine), นอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline), กลูตาเมต (glutamate), กาบา (GABA) และแคนนาบินอยด์ (cannabinoid) เข้าสู่บริเวณ basolateral amygdala ภายหลังการฝึก สามารถเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพของการสร้างความจำระยะยาวได้ ทั้งนี้แสดงให้เห็นว่า basolateral amygdala มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับความเข้มข้นของความจำโดยผ่านกลไกของสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์และแรงจูงใจ ซึ่งจะส่งผลต่อการแปลงความจำระยะสั้นให้เป็นความจำระยะยาวอย่างมั่นคง (Campolongo et al., 2009; Ferry et al., 1999; LaLumiere et al., 2005; Roesler et al., 2021) งานวิจัยข้างต้นสะท้อนปฏิสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่าง basolateral amygdala และฮิปโปแคมปัสในการ

สร้างความจำแบบรู้ตัว โดยฮิปโปแคมปัสมีบทบาทหลักในการเข้ารหัสรายละเอียดของประสบการณ์ เช่น เวลาและสถานที่ ขณะที่ basolateral amygdala ทำหน้าที่ประเมินความหมายทางอารมณ์และส่งอิทธิพลต่อกระบวนการ memory consolidation ผลของการทำงานร่วมกันนี้ทำให้ความจำที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์มีความคงทนและชัดเจนยิ่งขึ้น สะท้อนถึงความร่วมมือระหว่างระบบการรับรู้และระบบอารมณ์ในการสร้างความทรงจำที่มีความสำคัญ

การเชื่อมต่อของ amygdala: โครงสร้างการเชื่อมต่อทางกายวิภาคระหว่าง basolateral amygdala และฮิปโปแคมปัส บ่งชี้ว่า basolateral amygdala อยู่ในตำแหน่งที่เอื้อต่อการทำงานของฮิปโปแคมปัส โดยผ่านการส่งสัญญาณประสาทไปยังบริเวณต่าง ๆ ของฮิปโปแคมปัสอย่างครอบคลุม โครงสร้างสมองของสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะในหนู สามารถแบ่งฮิปโปแคมปัสออกเป็นสองส่วนหลักตามแนวแกน septotemporal ได้แก่ ฮิปโปแคมปัสฝั่ง septal หรือฮิปโปแคมปัสส่วนหลัง (dorsal hippocampus) และฮิปโปแคมปัสฝั่ง temporal หรือฮิปโปแคมปัสส่วนหน้า (ventral hippocampus; รูปที่ 5-4) การจัดแบ่งดังกล่าวสอดคล้องกับหลักฐานเชิงกายวิภาคและการทดลองในสัตว์ฟันแทะ รวมถึงการศึกษาก่อนหน้าของผู้เขียนที่แสดงการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างและโมเลกุลในบริเวณฮิปโปแคมปัสของหนูทดลอง (Thongon et al., 2026) เมื่อเปรียบเทียบกับสมองมนุษย์ พบว่าฮิปโปแคมปัสมีการจัดเรียงตามแนวแกนหัว-ท้าย ซึ่งสอดคล้องกันในเชิงหน้าที่ โดยฮิปโปแคมปัสส่วนหน้า (anterior hippocampus) ของมนุษย์มีบทบาทคล้ายกับ ventral hippocampus ของหนู ในการประมวลผลด้านอารมณ์ ความวิตกกังวล และแรงจูงใจ ขณะที่ฮิปโปแคมปัสส่วนหลัง (posterior hippocampus) ของมนุษย์มีหน้าที่เด่นด้านความจำเชิงพื้นที่และความจำที่มีสติรู้ตัวซึ่งเทียบได้กับ dorsal hippocampus ของหนู (O'Leary & Cryan, 2014)

ในกระบวนการประมวลผลข้อมูลของสมอง ข้อมูลจากประสาทสัมผัสทุกระบบจะถูกรวบรวมและส่งต่อมายัง amygdala โดยเฉพาะบริเวณ basolateral amygdala ซึ่งทำหน้าที่หลักในการรับและแปลความหมายของข้อมูลเหล่านี้ จากนั้น basolateral

amygdala จะส่งสัญญาณต่อไปยังฮิปโปแคมปัสผ่านเส้นใยประสาทที่ส่งออกมาจากเซลล์ประสาทที่กระตุ้นการทำงาน ซึ่งช่วยให้ฮิปโปแคมปัสสามารถรวมข้อมูลด้านอารมณ์เข้ากับกระบวนการสร้างความจำได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังพบว่า basolateral amygdala สามารถส่งสัญญาณแบบยับยั้งไปยัง entorhinal cortex ซึ่งเป็นด่านสำคัญของข้อมูลก่อนเข้าสู่ฮิปโปแคมปัส (McDonald & Zaric, 2015) อีกทั้ง basolateral amygdala ยังมีรูปแบบการเชื่อมต่อที่เฉพาะเจาะจงกับแต่ละโครงสร้างย่อยของฮิปโปแคมปัส โดยไม่มีการทับซ้อนกันระหว่างพื้นที่ที่เชื่อมต่อ



รูปที่ 5-4 แผนภาพแสดงการแบ่งส่วนของฮิปโปแคมปัสในสมองหนูเทียบกับสมองมนุษย์ (ดัดแปลงจาก O'Leary & Cryan, 2014; วาดโดยธนิดา ตรีรัตนกุลพร ด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator; คำกำกับภาพโดยผู้ประพันธ์)

เนื่องจาก basolateral amygdala เชื่อมต่อกับ ventral hippocampus โดยตรง สัญญาณจาก amygdala จึงกระจุกตัวอยู่ที่ขั้วทางด้านหน้าเป็นส่วนมาก (McDonald & Mott, 2017) แม้ ventral hippocampus จะไม่ได้มีบทบาทหลักในการเรียนรู้เชิงพื้นที่ แต่มีข้อเสนอว่าการกระตุ้นจาก amygdala อาจส่งผลต่อ memory consolidation ใน dorsal hippocampus ผ่านการเชื่อมต่อระหว่างส่วนหน้าและส่วนหลังตามแนวแกนยาวของฮิปโปแคมปัส (Yang et al., 2023) การเชื่อมต่อจาก amygdala ไปยังฮิปโปแคมปัสที่หนาแน่นที่สุดนั้นพบในบริเวณส่วนปลายของวงจรฮิปโปแคมปัส ได้แก่ CA1 subiculum และ entorhinal cortex บริเวณเหล่านี้เป็นจุดที่ข้อมูลจากเซลล์ประสาทของฮิปโปแคมปัสผ่านการประมวลผลแล้ว และยังเป็นแหล่งส่งสัญญาณออกจากฮิปโปแคมปัสไปยังเปลือกสมองอื่น ๆ ด้วย จึงมีแนวโน้มที่จะเป็นทางผ่านสำคัญของ systems consolidation (McDonald & Mott, 2017)

บทสรุป

ความจำแบบเหตุการณ์ คือความสามารถในการจดจำว่า “เกิดอะไรขึ้น ที่ไหน และเมื่อใด” ซึ่งต้องอาศัยการประมวลผลและบูรณาการข้อมูลจากหลายระบบภายในสมอง โดยมีโครงสร้างหลักในบริเวณกลีบขมับส่วนใน ได้แก่ perirhinal cortex, parahippocampal cortex, entorhinal cortex และ ฮิปโปแคมปัส ร่วมกับโครงสร้างอื่น เช่น amygdala การประมวลผลข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุเริ่มจากระบบการมองเห็นด้านล่าง ซึ่งส่งข้อมูลเข้าสู่ perirhinal cortex เพื่อสร้างตัวแทนของวัตถุที่ซับซ้อนและมีความหมาย ขณะที่ข้อมูลเชิงพื้นที่ถูกส่งผ่านเส้นทาง dorsal visual pathway เข้าสู่ parahippocampal cortex เพื่อนำไปสู่การสร้างตัวแทนของบริบทและตำแหน่ง ข้อมูลทั้งสองมิตินี้ถูกถ่ายทอดเข้าสู่ entorhinal cortex ซึ่งประกอบด้วย lateral และ medial entorhinal cortex โดยรับข้อมูลจาก perirhinal และ parahippocampal cortex ตามลำดับ ข้อมูลถูกส่งเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสเพื่อเข้ารหัสเป็นความจำระยะยาว โดยโครงข่ายภายในโดยเฉพาะ CA3 และ CA1 รองรับการแยกรูปแบบ การเชื่อมโยง และการเรียกคืนความจำ นอกจากนี้ basolateral amygdala ยังมีบทบาทในการเสริมพลังของความจำผ่านการประเมินคุณค่าทางอารมณ์ของเหตุการณ์ ซึ่งส่งผลต่อฮิปโปแคมปัสและกระบวนการ memory consolidation ให้เกิดความแม่นยำและคงทนยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bizley, J. K., & King, A. J. (2008). Visual-auditory spatial processing in auditory cortical neurons. *Brain Research*, 1242, 24–36.
2. Bornkessel-Schlesewsky, I., Schlesewsky, M., Small, S. L., & Rauschecker, J. P. (2015). Neurobiological roots of language in primate

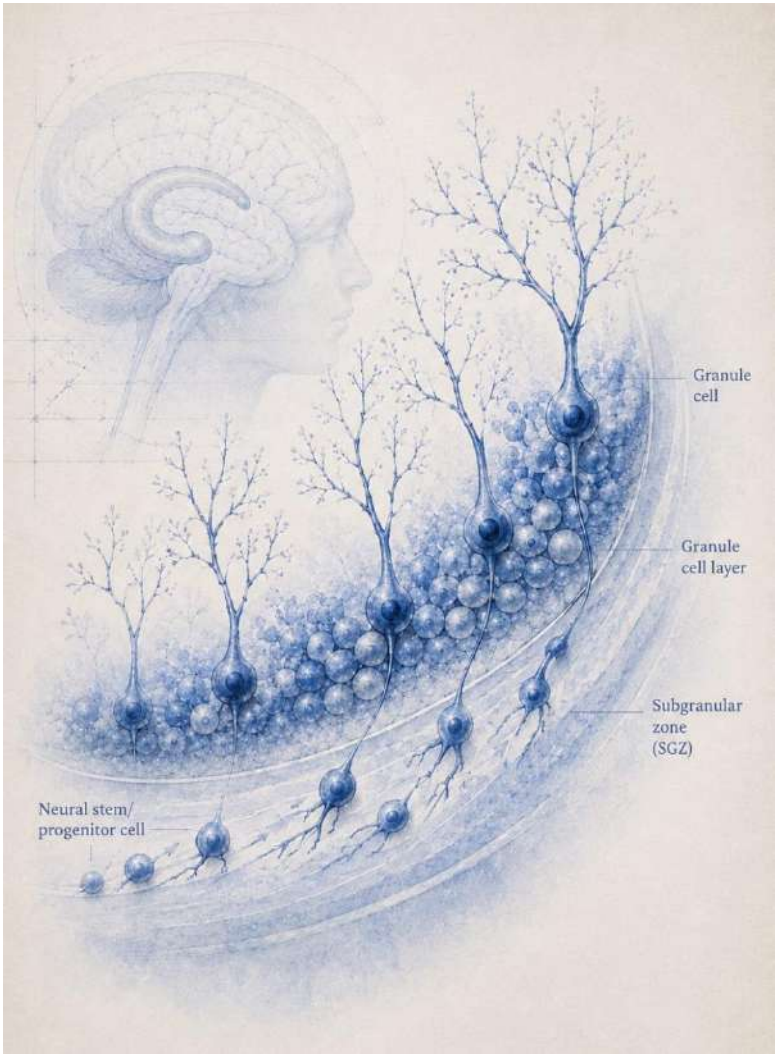
audition: Common computational properties. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(3), 142–150.

3. Brown, M. W., & Eldridge, M. (2009). Perirhinal cortex: Neural representations. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (Vol. 7, pp. 565–577). Academic Press.
4. Campolongo, P., Roozendaal, B., Trezza, V., Hauer, D., Schelling, G., McGaugh, J. L., & Cuomo, V. (2009). Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(12), 4888–4893.
5. Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J., & Reinoso-Suárez, F. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex: A review. *Cerebral Cortex*, 10(3), 220–242.
6. Danieli, K., Guyon, A., & Bethus, I. (2023). Episodic memory formation: A review of complex hippocampus input pathways. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *126*, 110757.
7. Ferry, B., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 5119–5123.
8. Killian, N. J., Jutras, M. J., & Buffalo, E. A. (2012). A map of visual space in the primate entorhinal cortex. *Nature*, 491(7426), 761–764.
9. LaLumiere, R., Nawar, E., & McGaugh, J. (2005). Modulation of memory consolidation by the basolateral amygdala or nucleus accumbens shell

requires concurrent dopamine receptor activation in both brain regions. *Learning & Memory*, 12(3), 296–301.

10. Le Duigou, C., Simonnet, J., Teleñczuk, M. T., Fricker, D., & Miles, R. (2014). Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: An associative network. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 262.
11. McDonald, A. J., & Mott, D. D. (2017). Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *Journal of Neuroscience Research*, 95(3), 797–820.
12. McDonald, A. J., & Zaric, V. (2015). GABAergic somatostatin-immunoreactive neurons in the amygdala project to the entorhinal cortex. *Neuroscience*, 290, 227–242.
13. O'Leary, O. F., & Cryan, J. F. (2014). A ventral view on antidepressant action: Roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(12), 675–687.
14. Perry, C. J., & Fallah, M. (2014). Feature integration and object representations along the dorsal stream visual hierarchy. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8, 84.
15. Pessoa, L. (2010). Emotion and cognition and the amygdala: From "what is it?" to "what's to be done?". *Neuropsychologia*, 48(12), 3416–3429.
16. Poeta, D. L., & Burwell, R. D. (2022). Parahippocampal cortex (PHC). In J. Vonk & T. K. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer.
17. Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., Platt, M. L., & White, L. E. (2012). *Neuroscience* (5th ed.). Sinauer Associates.

18. Roesler, R., Parent, M. B., LaLumiere, R. T., & McIntyre, C. K. (2021). Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 184, 107490.
19. Rolls, E. T. (2010). The affective and cognitive processing of touch, oral texture, and temperature in the brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(2), 237–245.
20. Rowland, D. C., Obenhaus, H. A., Skytøen, E. R., Zhang, Q., Kentros, C. G., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2018). Functional properties of stellate cells in medial entorhinal cortex layer II. *eLife*, 7, e36664.
21. Santoro, A. (2013). Reassessing pattern separation in the dentate gyrus. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 96.
22. Thongon, N., Treerattanakulporn, T., Kongkaew, P., Lapchock, P., Kampuang, N., & Chamniansawat, S. (2025). Transient receptor potential vanilloid 4 antagonist eliminated age-related spatial memory deficit in female Sprague Dawley rats. *Neural Plasticity*, 2025, 6405980.
23. van Groen, T., Miettinen, P., & Kadish, I. (2003). The entorhinal cortex of the mouse: organization of the projection to the hippocampal formation. *Hippocampus, 13*(1),133-49.
24. Von Bonin, G., & Bailey, P. (1947). *The neocortex of Macaca mulatta*. University of Illinois Press.
25. Winter, S. S., Clark, B. J., & Taube, J. S. (2015). Disruption of the head direction cell network impairs the parahippocampal grid cell signal. *Science*, 347(6224), 870–874.
26. Yang, X., Wan, R., Liu, Z., Feng, S., Yang, J., Jing, N., & Tang, K. (2023). The differentiation and integration of the hippocampal dorsoventral axis are controlled by two nuclear receptor genes. *eLife*, 12, RP86940.



บทที่ 6

การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัส

การวิจัยในปัจจุบันได้เปลี่ยนแปลงมุมมองดั้งเดิมที่ว่าเซลล์ประสาทสามารถสร้างได้เฉพาะในช่วงพัฒนาการระยะตัวอ่อนและไม่สามารถสร้างทดแทนได้หลังคลอด โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่ากระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) ยังคงเกิดขึ้นในสมองวัยผู้ใหญ่ของสิ่งมีชีวิตหลายชนิด รวมถึงมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ประเด็นเกี่ยวกับ adult neurogenesis ในสมองมนุษย์ยังคงเป็นหัวข้อที่มีข้อถกเถียง เนื่องจากบางการศึกษารายงานการตรวจพบเซลล์ประสาทใหม่ในสมองผู้ใหญ่ ขณะที่อีกหลายการศึกษากลับพบหลักฐานจำกัดหรือยังไม่สามารถยืนยันได้อย่างชัดเจน

โดย neurogenesis หมายถึง กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทที่สามารถทำงานได้ (functional neuron) จากเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neuronal stem cell; NSCs) ซึ่งเดิมเชื่อกันว่าพบเฉพาะในช่วงพัฒนาการก่อนคลอด อย่างไรก็ตาม ตั้งแต่ช่วงกลางศตวรรษที่ 20 ได้มีรายงานการเกิดใหม่ของเซลล์แกรนูลในฮิปโปแคมปัสของหนูหลังคลอด และต่อมานักวิจัยสามารถแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโตเต็มวัยได้ ทำให้แนวคิดเรื่อง adult neurogenesis ได้รับความสนใจมากขึ้น ปัจจุบัน มีหลักฐานว่ากระบวนการนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในหลายบริเวณของสมอง โดยเฉพาะชั้นซับแกรนูลาร์ (subgranular zone; SGZ) ของ dentate gyrus ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ ความจำ และความยืดหยุ่นของสมอง แม้ขอบเขตและความสำคัญของ adult neurogenesis ในมนุษย์จะยังอยู่ระหว่างการศึกษา แต่แนวคิดนี้ได้เปิดมุมมองใหม่เกี่ยวกับศักยภาพของสมองในการปรับตัว ฟื้นฟู และการพัฒนาแนวทางรักษาโรคทางระบบประสาทในอนาค

1. ประวัติความเป็นมาของการค้นพบการสร้างเซลล์ประสาท

กว่า 100 ปีที่ผ่านมา Santiago Ramón y Cajal ได้กล่าวว่า “ระบบประสาทของผู้ใหญ่เป็นสิ่งคงที่สิ้นสุดแล้วไม่เปลี่ยนรูป” ซึ่งหมายความว่าระบบประสาทของผู้ใหญ่ไม่มีการเติบโตและการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ แตกต่างจากระบบประสาทที่กำลังพัฒนาในช่วงวัยเด็กและวัยรุ่นที่มีการเปลี่ยนแปลงและการสร้างเซลล์ประสาทใหม่อย่างต่อเนื่อง เกิดจากการสังเกตว่าไม่มีเซลล์ประสาทที่อยู่ในระยะการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิสในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่โตเต็มวัย รวมถึงไม่มีหลักฐานบ่งชี้ถึงการเพิ่มจำนวนของเซลล์ประสาทหลังจากสมองได้รับบาดเจ็บ อย่างไรก็ตามด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบว่ามีการสร้างเซลล์ประสาทในสมองของผู้ใหญ่ซึ่งถือเป็นความหวังใหม่ในการยืดอายุและการซ่อมแซมโครงสร้างของสมองในปัจจุบัน

การค้นพบการสร้างเซลล์ประสาทเริ่มต้นขึ้นในปี ค.ศ. 1965 โดยพบว่ามีการสร้างเซลล์ประสาทตลอดเวลาในสมองของหนูแรทที่โตเต็มวัย โดยการฉีดไทมิดีนที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี (tritiated thymidine; ^{3}H-thymidine) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างสายดีเอ็นเอ เข้าไปในช่องกะโหลกศีรษะของหนูแรทพบว่ามีการสะสมของสารกัมมันตรังสีอย่างมากในบริเวณชั้นแกรนูลของ dentate gyrus แต่พบเพียงเล็กน้อยในนีโอคอร์เท็กซ์ ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ว่ามีการสร้างเซลล์ประสาทในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่โตเต็มวัย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ถูกควบคุมโดยปัจจัยต่าง ๆ เช่น พันธุกรรม อายุ ความเครียด และ การออกกำลังกาย (Altman & Das, 1965) ภายหลังการค้นพบการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในบริเวณ subventricular zone ของสมองนกคีรีบูนเพศเมีย (Goldman & Nottebohm, 1983) นักวิจัยเริ่มศึกษาศักยภาพการสร้างเซลล์ประสาทในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมวัยผู้ใหญ่ โดยสามารถสกัดเซลล์ต้นกำเนิดจากสมองของสัตว์เหล่านี้และเลี้ยงให้พัฒนาเป็นเซลล์ประสาทได้ (Reynolds & Weiss,

1992) ปัจจุบันยังพบว่ากระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่เกิดขึ้นในสัตว์หลากหลายชนิด เช่น นกกระจอก สัตว์เลื้อยคลาน และปลา

ความสนใจในการศึกษาการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ได้มุ่งเน้นไปที่สมองส่วนฮิปโปแคมปัส เนื่องจากบริเวณนี้มีความยืดหยุ่นของระบบประสาท (neural plasticity) ที่โดดเด่น ซึ่งเอื้อต่อการปรับเปลี่ยนโครงข่ายประสาททั้งในระดับโครงสร้างและหน้าที่อีกทั้งยังมีบทบาทสำคัญ ในการสร้างความทรงจำ และการทำงานทางสติปัญญาในมนุษย์ ความยืดหยุ่นนี้สะท้อนผ่านการเสริมสร้างเครือข่ายที่ใช้งานอยู่และการลดทอนเครือข่ายที่ไม่ได้ใช้งาน โดยเป็นกระบวนการที่เปลี่ยนแปลงอย่างค่อยเป็นค่อยไปตามประสบการณ์และสิ่งแวดล้อมในสมองของผู้ใหญ่ (Abbott & Nigussie, 2020)

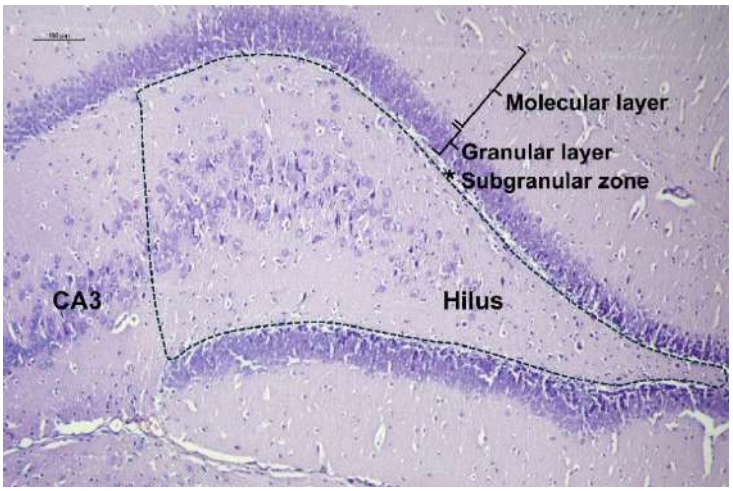
มีข้อมูลจำนวนมากที่ระบุว่าสมองส่วนฮิปโปแคมปัสสามารถสร้างเซลล์ประสาทใหม่ได้ในวัยผู้ใหญ่ แต่ยังไม่มีการระบุว่าเซลล์ที่สร้างขึ้นมานั้นสามารถทำงานได้หรือไม่ เนื่องจากเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาต้องมีการทำให้เนื้อเยื่อสมองคงตัว (fixation) จึงไม่สามารถศึกษาในเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิตอยู่ได้ จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2002 มีรายงานหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถทำหน้าที่ทางสรีรวิทยาได้จริง โดยใช้เทคนิคเวกเตอร์เรโทรไวรัส (retroviral vector) ที่มีการติดฉลากด้วยด้วยโปรตีนเรืองแสงสีเขียว ซึ่งสามารถระบุเซลล์ประสาทที่อยู่ในระยะการแบ่งตัวได้อย่างจำเพาะ เทคนิคนี้ทำให้นักวิจัยสามารถติดตามและศึกษาการทำงานของเซลล์ประสาทที่สร้างใหม่ในสมองผู้ใหญ่ได้ และยืนยันว่าเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดขึ้นในสมองสามารถทำงานได้ มีรูปร่างและคุณสมบัติเป็นเซลล์ประสาท มีการแสดงคุณสมบัติแบบไม่ใช้พลังงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (passive membrane properties) มีศักย์ไฟฟ้าทำงาน (action potentials) และมีการรับสัญญาณซินแนปส์ (synaptic inputs) เช่นเดียวกับที่พบในเซลล์แกรนูลระยะโตเต็มที่ (van Praag et al., 2002)

2. กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส

การสร้างเซลล์ประสาทในสมองของผู้ใหญ่ เป็นกระบวนการหลายขั้นตอนที่มีความซับซ้อน และเกิดขึ้นอย่างเป็นลำดับ แม้ว่ามักกล่าวถึงการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสโดยรวม แต่ในผู้ใหญ่ กระบวนการนี้เกิดขึ้นเฉพาะใน dentate gyrus และจำกัดอยู่ที่เซลล์แกรนูล จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าเซลล์ประสาทชนิดอื่นสามารถสร้างขึ้นได้ภายใต้สภาวะทางสรีรวิทยา

เซลล์ต้นกำเนิดซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการสร้างเซลล์ประสาทในผู้ใหญ่ อยู่ในเนื้อเยื่อแคบ ๆ ระหว่างชั้นเซลล์แกรนูลและ hilus เรียกว่า **subgranular zone** (รูปที่ 6-1) ซึ่งถูกค้นพบและตั้งชื่อโดย Altman และ Das บริเวณ subgranular zone ของฮิปโปแคมปัสเป็นพื้นที่สำคัญที่เอื้อต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ โดยมีสภาพแวดล้อมเฉพาะที่ช่วยสนับสนุนการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท เช่นเดียวกับระบบเซลล์ต้นกำเนิดในร่างกายอื่น ๆ (Altman & Das, 1965) สภาพแวดล้อมนี้เรียกว่า **"นีช" (niche)** ภายใน neurogenic niche ประกอบด้วยองค์ประกอบหลากหลาย เช่น เซลล์ต้นกำเนิด เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ และเซลล์ที่ยังไม่เจริญเต็มที่ เซลล์เกลียชนิดอื่น ๆ และเซลล์บุผนังหลอดเลือด รวมถึงเซลล์ภูมิคุ้มกัน ไมโครเกลีย มาโครฟาจ และ เมทริกซ์นอกเซลล์ เนื่องจากระบบหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญอย่างมากในกระบวนการนี้ ทั้งในการส่งสารอาหารและควบคุมการพัฒนาเซลล์ จึงมีการเรียก *neurogenic niche* ว่า vascular niche เพื่อเน้นถึงความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับเครือข่ายหลอดเลือดในบริเวณดังกล่าว เซลล์ต้นกำเนิดอยู่ใกล้กับหลอดเลือด ซึ่งทำให้สามารถเข้าถึงออกซิเจน โมเลกุลสัญญาณ (signaling molecule) และสารอาหารที่มาจากระบบหลอดเลือดได้อย่างต่อเนื่อง การทดลองที่ทำการเพาะเลี้ยงร่วมของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทและเซลล์บุผนังหลอดเลือด รวมถึงการศึกษาในร่างกาย แสดงให้เห็นว่าหลอดเลือดที่กำลังพัฒนา สร้างสภาพแวดล้อมที่ช่วยให้เซลล์ต้นกำเนิดประสาทเจริญเติบโตได้ นอกจากนี้ หลอดเลือดยังทำหน้าที่เป็นโครงสร้างรองรับสำหรับการ

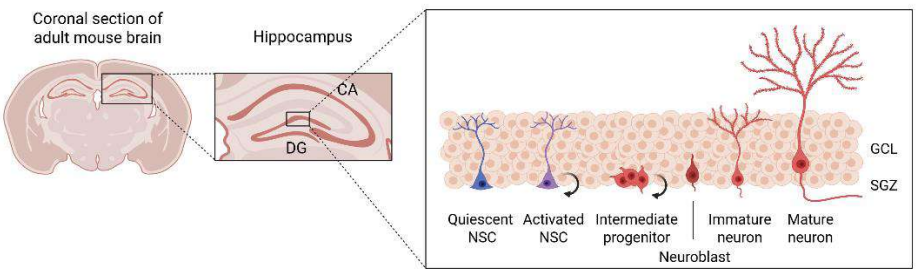
เคลื่อนที่ของเซลล์ประสาท นิวโรบลาสต์ เซลล์ต้นกำเนิดโอลิโกเดนโดรไซต์ และแอสโตรไซต์จากบริเวณที่เกิดไปยังจุดหมายปลายทางสุดท้ายอีกด้วย (Piatti et al., 2013)



รูปที่ 6-1 ภาพแสดงเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัสที่ย้อมด้วยสี Hematoxylin และ Eosin (H&E) โดยพบชั้น subgranular zone (*) ซึ่งอยู่ระหว่างชั้นเซลล์แกรนูลและ hilus (กำลังขยาย 20×; แถบมาตราส่วน 100 ไมโครเมตร) ถ่ายภาพโดยผู้ประพันธ์จากเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัสของหนูทดลองกลุ่มควบคุม

การสร้างเซลล์ประสาทในสมองผู้ใหญ่เริ่มจากเซลล์ต้นกำเนิดประสาทที่มีลักษณะเป็น radial glia-like cells ซึ่งถือเป็น neural stem cells (NSCs) ใน dentate gyrus โดยเซลล์เหล่านี้มักอยู่ในภาวะสงบ (quiescent NSCs) และสามารถถูกกระตุ้นให้เข้าสู่ภาวะทำงาน (activated NSCs) ก่อนพัฒนาเป็นเซลล์โพรเจนิเตอร์ (progenitor cells) ซึ่งแบ่งตัวอย่างรวดเร็วผ่านหลายระยะ ก่อนเข้าสู่ระยะการเจริญเติบโตหลังการแบ่งเซลล์ และสิ้นสุดที่การเกิดของเซลล์แกรนูลใหม่ใน dentate gyrus (adult-born dentate granule cells) กระบวนการทั้งหมดนี้ใช้เวลาประมาณ 7 สัปดาห์ โดยสามารถจำแนกชนิดของเซลล์ในแต่ละระยะได้จากรูปแบบการแสดงออกของยีนและโปรตีน

ความสามารถในการแบ่งตัว และลักษณะทางสัณฐานวิทยา (Gonçalves et al., 2016; Fares et al., 2019; รูปที่ 6-2) ดังนี้



รูปที่ 6-2 แผนภาพแสดงการสร้างเซลล์ประสาทในชั้น subgranular zone ของ *dentate gyrus* (ดัดแปลงและจัดทำโดยผู้ประพันธ์โดยใช้โปรแกรม BioRender)

1. **เซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural stem cells; type 1 radial glia-like cells)** เซลล์ชนิดนี้มีลักษณะคล้ายเซลล์เกลีย (radial glia-like cells) และจัดเป็น neural stem cells โดยส่วนใหญ่อยู่ในภาวะสงบ (quiescent NSCs) และสามารถถูกกระตุ้นให้เข้าสู่ภาวะทำงาน (activated NSCs) เซลล์กลุ่มนี้มีลักษณะทางรูปร่างและการแสดงออกของโปรตีนคล้าย radial glia (Piatti et al., 2013) มีความสามารถในการเพิ่มจำนวนตัวเอง (self-renewal) และแปรสภาพเป็นได้ทั้งเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์ แต่ไม่เปลี่ยนไปเป็นโอลิโกเดนโดรไซต์ เซลล์บอดี้ของ **type 1 cells** เรียงตัวอยู่บริเวณชั้น subgranular zone โดยมีรูปร่างคล้ายสามเหลี่ยม และมีส่วนยอด (apical process) ยื่นทะลุผ่านชั้นเซลล์แกรนูลขึ้นไปยังชั้นโมเลกุลของ dentate gyrus เซลล์เหล่านี้แสดงออกของเครื่องหมายจำเพาะของเซลล์เกลียและเซลล์ต้นกำเนิดประสาท ที่สำคัญ ได้แก่ glial fibrillary acidic protein (GFAP), nestin, brain lipid-binding protein (BLBP) และ self-renewal factor SRY-box 2 (Sox2)

type 1 cells สามารถตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดการแบ่งเซลล์และสร้างเป็นเซลล์ชนิดที่ 2 (type 2 cells)

2. **เซลล์โพรเจนิเตอร์ระยะกลาง (intermediate progenitor cells; type 2 cells)** เป็นเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว และสามารถจำแนกย่อยออกได้เป็น 2 ชนิดตามรูปแบบการแสดงออกของโปรตีนและลักษณะทางสัณฐานวิทยา (Piatti et al., 2013) คือ

   2.1. เซลล์โพรเจนิเตอร์ระยะกลางชนิด 2a (type 2a cells) เซลล์กลุ่มนี้มีลักษณะฟีโนไทป์คล้ายกับเซลล์เกลียหรือเซลล์ต้นกำเนิด โดยยังคงมีแสดงออกของโปรตีน Nestin, BLBP และ Sox2 แต่ในระดับที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ชนิดที่ 1 มีเริ่มมีการแสดงออกของ prospero-related homeobox 1 (Prox1)[1] ซึ่งเป็นสัญญาณแรกของการพัฒนาไปเป็นเซลล์ประสาท ลักษณะทางสัณฐานวิทยาพบว่า **type 2a cells** มีแขนงสั้น ๆ ขนาดเล็กยื่นออกจากเซลล์บอดีเพียง 1–2 แขนง ซึ่งมักวางตัวในแนวนอนขนานกับชั้น subgranular zone (Kempermann et al., 2015)

   2.2. เซลล์โพรเจนิเตอร์ระยะกลางชนิด 2a (type 2a cells) เซลล์กลุ่มนี้มีลักษณะฟีโนไทป์เป็นเซลล์ประสาท มีการแสดงออกของโปรตีนที่แสดงความเป็นเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น ได้แก่ neuronal differentiation 1 (NeuroD1), Prox1, และ doublecortin (DCX) เพิ่มขึ้น ลักษณะทางสัณฐานวิทยาคล้ายกับเซลล์ชนิดที่ 2a เซลล์ระยะนี้จะคงอยู่ประมาณ 2 สัปดาห์จากนั้นจะเข้าสู่เซลล์ชนิดที่ 3 (type 3 cells)

3. **เซลล์ประสาทระยะแรก (neuroblasts; type 3 cells)** เซลล์ชนิดนี้มีลักษณะคล้ายนิวโรบลาสต์ และอยู่ในระยะที่เพิ่งออกจากวัฏจักรเซลล์ แม้ว่าบางส่วน

[1] Prox1 เป็น transcription factor ที่มีความจำเพาะต่อควบคุมการสร้างเซลล์แกรนูลใหม่ในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่

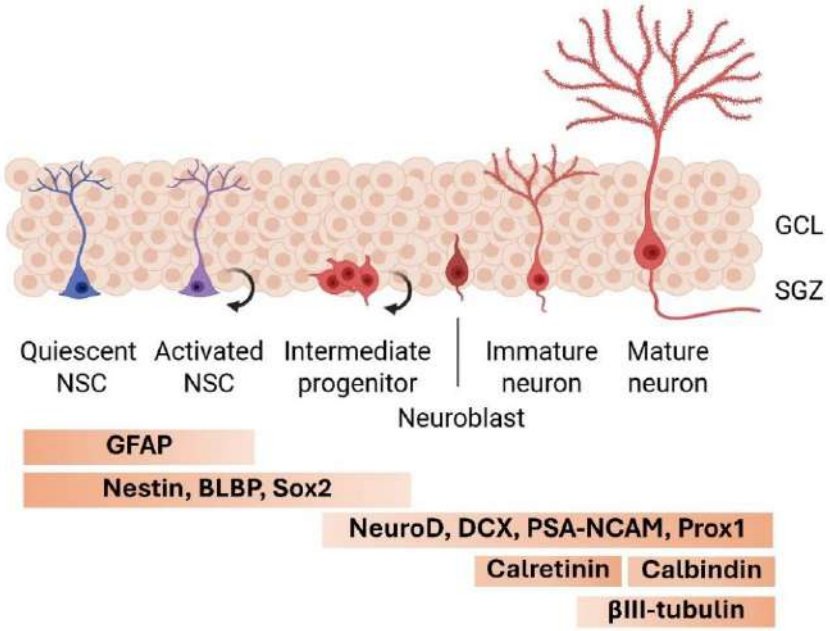
ยังคงสามารถแบ่งตัวได้เล็กน้อย แต่มีเพียงบางเซลล์เท่านั้นที่ได้รับการคัดเลือกให้พัฒนาเป็นเซลล์ประสาท ขณะที่เซลล์ที่เหลือจะถูกกำจัดผ่านกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ในระยะนี้ เซลล์เริ่มแสดงออกของโปรตีนจำเพาะ ได้แก่ DCX, NeuroD1, Prox1 และ polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) ซึ่งเป็นเครื่องหมายสำคัญที่บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนผ่านจากเซลล์โพรเจนิเตอร์ไปสู่เซลล์ประสาทระยะเริ่มต้น

4. **เซลล์แกรนูลที่ยังไม่เจริญเต็มที่ (immature granule cell)** เซลล์ในระยะนี้เข้าสู่ช่วงหลังการแบ่งตัว (postmitotic phase) โดยมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในด้านสัณฐานวิทยา คุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้า และการแสดงออกของยีนที่บ่งชี้ถึงความเป็นเซลล์แกรนูลได้อย่างชัดเจน ระยะเริ่มต้นของการอยู่รอดของเซลล์มักถูกเรียกว่า "ระยะการเจริญเติบโตหลังจากการแบ่งตัว" ในช่วงนี้ เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงทิศทางการจัดเรียงจากแนวยาวตามชั้น subgranular zone ไปสู่การมีลักษณะขั้วของเซลล์ (cell polarity) ที่ชัดเจนมากขึ้น โดยเซลล์จะจัดเรียงตัวในแนวตั้ง มีเดนไดรต์ยื่นออกจากส่วนยอดของเซลล์บอดีเข้าสู่ชั้นโมเลกุลของ dentate gyrus ขณะที่แอกซอนจะยื่นออกจากส่วนฐานของเซลล์บอดีเข้าสู่บริเวณ hilus และในที่สุดแอกซอนเหล่านี้จะขยายตัวต่อไปยังชั้นเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 ของฮิปโปแคมปัส นิวเคลียสของเซลล์ในระยะนี้มีลักษณะค่อนข้างกลม โดยการเจริญเติบโตของเซลล์แกรนูลในช่วงนี้ถือเป็นระยะที่ใช้เวลาค่อนข้างยาวนาน โดยเฉพาะในช่วงต้นซึ่งการพัฒนาเดนไดรต์มีความซับซ้อนสูง และเป็นช่วงแรกที่สามารถสังเกตการปรากฏของเดนไดรติกสไปน์ได้อย่างชัดเจน ผลการวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาของเดนไดรติกสไปน์แสดงให้เห็นว่าการยืดตัวของแอกซอนเกิดขึ้นก่อนการก่อตัวของเดนไดรติกสไปน์โดยแม้ว่าการเชื่อมต่อของแอกซอนกับเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 จะเกิดขึ้นประมาณ 10 วันหลังจากการติดฉลากเซลล์ที่แบ่งตัว แต่โดยทั่วไปเดนไดรติกสไปน์จะเริ่มปรากฏภายในเวลาประมาณหนึ่งสัปดาห์ หลังจากนั้นจะมีการพัฒนาเพิ่มขึ้นทั้ง

ในแง่จำนวนและความซับซ้อนอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายสัปดาห์หรือแม้แต่หลายเดือน นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของโปรตีนแคลเรตินิน (calretinin) ซึ่งเป็นโปรตีนจับแคลเซียมที่มีบทบาทในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ โดยการแสดงออกของ calretinin สามารถตรวจพบได้เร็วที่สุดภายใน 1 วันหลังจากการติดฉลากเซลล์ที่แบ่งตัวด้วย bromodeoxyuridine (BrdU) และคงอยู่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาประมาณ 3 ถึง 4 สัปดาห์ ในระหว่างการเจริญเติบโตแอกซอนของเซลล์แกรนูลใหม่นี้ ซึ่งเรียกว่า mossy fiber จะค่อย ๆ ยาวขึ้นและขยายเข้าไปในบริเวณ CA3 เพื่อเชื่อมต่อกับเซลล์เป้าหมาย ซึ่งสอดคล้องกับการพบการแสดงออกของ PSA-NCAM เพิ่มมากขึ้น และระดับการแสดงออกของโปรตีนบ่งชี้ความเป็นเซลล์ประสาท ได้แก่ DCX, NeuroD1 และ Prox1 เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องควบคู่กับการพัฒนาของเซลล์ โดยเซลล์เหล่านี้เปลี่ยนผ่านจากภาวะที่มีความต้านทานไฟฟ้าภายในสูง ไปสู่การมีคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ใกล้เคียงกับเซลล์แกรนูลที่เจริญเต็มที่ กระบวนการพัฒนาทั้งในด้านรูปร่างและการทำงานของเซลล์ประสาทใหม่จะดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งกลายเป็นเซลล์แกรนูลที่เจริญเต็มที่ (mature granule cell)

5. **เซลล์แกรนูลที่เจริญเต็มที่ (mature granule cell)** ในปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของ mature granule cells โดยเฉพาะในช่วงปลายของกระบวนการพัฒนาเซลล์ประสาทใหม่ในสมองของผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อเซลล์เจริญเต็มที่จะมีการแสดงออกของโปรตีนแคลไบนดิน (calbindin) แทน calretinin เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่มีการยืดแอกซอนไปยังบริเวณ CA3 และขยายเดนไดรต์เข้าสู่ชั้นโมเลกุลอย่างสมบูรณ์ ในช่วงพัฒนานี้เซลล์จะเข้าสู่ระยะที่มีความยืดหยุ่นทางซินแนปส์สูง (heightened synaptic plasticity) โดยภายใต้สภาวะปกติเซลล์ประสาทใหม่จะยังไม่ถูกรบกวนจากอินเตอร์นิวรอนยับยั้ง (inhibitory interneurons) ในบริเวณเดียวกัน ส่งผลให้

สัญญาณประสาทมีแนวโน้มถูกส่งไปยังเซลล์ใหม่ได้ง่าย ระยะเวลาสำคัญของการปรับตัวนี้กินเวลาประมาณ 1 ถึง 1.5 เดือนหลังจากเซลล์ถูกสร้างขึ้น เซลล์ประสาทในระยะนี้ยังมีค่าความต้านทานต่ออินพุตสูง เนื่องจากความหนาแน่นของช่องโพแทสเซียม (K^+ channels) บนเยื่อหุ้มเซลล์ยังต่ำ อีกทั้งยังมีการแสดงออกของเครื่องหมายจำเพาะของเซลล์ประสาทระยะเจริญ ได้แก่ βIII-tubulin, DCX และ PSA-NCAM แม้ว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ยังไม่มีการสร้างไซแนปส์โดยตรงกับเซลล์อื่นแต่พบว่ามีการแสดงออกของตัวรับ GABA A และตัวรับกลูตาเมต รวมถึงช่องโซเดียมและโพแทสเซียมที่ขึ้นกับแรงดันไฟฟ้า ซึ่งยังมีความหนาแน่นต่ำในระยะนี้ ด้วยเหตุนี้การกระตุ้นเซลล์ด้วยภาวะดีโพลาไรซ์จึงยังไม่สามารถสร้างศักย์ไฟฟ้า (action potential) ได้อย่างสมบูรณ์



รูปที่ 6-3 แผนภาพแสดงชนิดเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงระหว่าง neurogenesis โดยระบุระยะจากการแสดงออกของโปรตีนจำเพาะ (ดัดแปลงและจัดทำโดยผู้ประพันธ์โดยใช้โปรแกรม BioRender)

การที่มีเซลล์ประสาทใหม่ถูกสร้างขึ้นอย่างต่อเนื่องในชั้นเซลล์แกรนูลของ dentate gyrus มีบทบาทสำคัญในการเรียนรู้และความจำ ในสัตว์ฟันแทะเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดในผู้ใหญ่จะเติบโตเต็มที่ประมาณ 4 สัปดาห์ หลังจากกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์หยุดลง และมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าการปิดกั้นการทำงานของเซลล์ประสาทเหล่านี้ส่งผลให้ความสามารถในการดึงความทรงจำออกมาใช้ลดลง การเรียนรู้และความจำที่เกิดขึ้นในฮิปโปแคมปัสสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ ในขณะที่การเผชิญกับปัจจัยก่อความเครียดต่าง ๆ จะทำให้การสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสลดลง การลดลงของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ใน dentate gyrus มีความสัมพันธ์กับการบกพร่องในการสร้างความจำที่อาศัยฮิปโปแคมปัส แต่ไม่ส่งผลต่อความจำและการเรียนรู้ในสภาวะกลัว (Sorrells et al., 2018) ปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับว่าเซลล์ประสาทใหม่ที่เกิดขึ้นระหว่างการสร้างเซลล์ประสาทในผู้ใหญ่ในชั้นแกรนูลของ dentate gyrus มีบทบาทสำคัญอย่างชัดเจนในการพัฒนาความจำและการเรียนรู้ โดยการควบคุมการไหลของข้อมูลเข้าสู่ฮิปโปแคมปัส นอกจากนี้การสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบลิมบิก ซึ่งรวมถึงการควบคุมอารมณ์ ภาวะซึมเศร้า และความวิตกกังวล การศึกษาหลายชิ้นได้แสดงให้เห็นว่าการลดลงของการสร้างเซลล์ประสาทอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะซึมเศร้า สัมพันธ์กับข้อมูลงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ายาต้านอาการซึมเศร้าหลายชนิดสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่ได้ (Baptista & Andrade, 2018)

3. วิถีสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส

วิถีสัญญาณภายในเซลล์ (signaling pathway) ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่ มีหลายทางเดินซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญเติบโต การอยู่รอด และการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท (Gonçalves et al., 2016) ได้แก่

วิถีการส่งสัญญาณของนิวโรโทรฟินส์ (neurotrophins signaling pathway): *Neurotrophins* เป็นกลุ่มโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญ การอยู่รอด และการทำงานของเซลล์ประสาท ซึ่งจำเป็นต่อการทำงานของระบบประสาทอย่างเหมาะสม นิวโรโทรฟินส์ทำงานโดยจับกับตัวรับจำเพาะบนผิวเซลล์ประสาท และกระตุ้นวิถีสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอด การเจริญเติบโต และความยืดหยุ่นของระบบประสาท ในบรรดานิวโรโทรฟินส์ทั้งหมด brain-derived neurotrophic factor (BDNF) เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่ โดยทำหน้าที่เป็นปัจจัยแบบออโตไครน์ (autocrine factor) ที่เซลล์หลั่งออกมาเพื่อส่งเสริมการเจริญของเดนไดรต์ การทำงาน และการอยู่รอดระยะยาวของเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ BDNF และตัวรับ tropomyosin receptor kinase B (TrkB)/p75 neurotrophin receptor (p75NTR) มีการแสดงออกในเซลล์แกรนูลที่กำลังแบ่งตัว ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกายพบว่า ระดับ BDNF ที่เพิ่มขึ้นสามารถกระตุ้นการเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในฮิปโปแคมปัส และส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ใน dentate gyrus นอกจากนี้ยังพบว่าการลดการทำงานของ TrkB (knockdown TrkB) ในเซลล์ต้นกำเนิดทำให้เซลล์แกรนูลไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ บ่งชี้ว่า BDNF และ TrkB จำเป็นสำหรับการรักษาระดับของจำนวนเซลล์แกรนูล การศึกษาหลายฉบับรายงานว่า การออกกำลังกาย การเสริมสภาพแวดล้อม และการรักษาโรคซึมเศร้าสามารถเพิ่มการส่งสัญญาณของ BDNF ส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัส และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการเรียนรู้และความจำ (Fares et al., 2019)

วิถีการส่งสัญญาณของไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์ (fibroblast growth factor (FGF) signaling pathway): เป็นวิถีสัญญาณที่มีความสำคัญในการควบคุมกระบวนการพื้นฐานของเซลล์หลายประการ ได้แก่ การเจริญเติบโต การแยกตัวของเซลล์ การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการอยู่รอดของเซลล์ โดยการส่งสัญญาณจะเริ่มต้นเมื่อ FGF จับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ FGF เป็นกลุ่มของโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในด้านการพัฒนาเนื้อเยื่อ การซ่อมแซมหลังการบาดเจ็บ และการควบคุมสมดุลของเซลล์ต้นกำเนิด ทั้งนี้

มนุษย์มีการค้นพบ FGF ทั้งหมด 22 ชนิด โดยตั้งชื่อเรียงลำดับตั้งแต่ FGF1 ถึง FGF23 ยกเว้น FGF15 ซึ่งพบเฉพาะในหนู ในจำนวนนี้ **FGF-2** มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ประสาท การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า FGF-2 จำเป็นต่อการคงสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในผู้ใหญ่ให้อยู่ในภาวะที่สามารถแบ่งตัวได้ ขณะที่การศึกษาในร่างกายแสดงให้เห็นว่า FGF-2 เป็นตัวควบคุมสำคัญของการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท ตัวอย่างเช่น การฉีด FGF-2 เข้าไปในโพรงสมองสามารถเพิ่มการแบ่งตัวและการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในชั้น subgranular zone ได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ยังแสดงการเจริญของเดนไดรต์เพิ่มขึ้น สะท้อนถึงบทบาทของ FGF-2 ต่อการพัฒนาและการเจริญเต็มที่ของเซลล์ประสาท (Fares et al., 2019)

วิถีการส่งสัญญาณของอินซูลิน-ไลค์โกรทแฟกเตอร์ (insulin-like growth factor (IGF) signaling pathway): วิถีสัญญาณนี้ถูกควบคุมโดยลิแกนด์หลักสองชนิด ได้แก่ IGF-1 และ IGF-2 ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการจับกับตัวรับจำเพาะ โดยเฉพาะตัวรับ IGF-1 มีรายงานว่า IGF-1 มีบทบาทควบคุมหลายขั้นตอนของการสร้างเซลล์ประสาทในชั้น subgranular zone ของสมองผู้ใหญ่ รวมถึงการเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงสภาพและการเจริญเติบโตของเซลล์ประสาท โดยผลดังกล่าวขึ้นอยู่กับปริมาณของ IGF-1 ที่ได้รับ IGF-1 กระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการสร้างเซลล์ประสาทโดยตรงทั้งในหลอดทดลองและในสภาพแวดล้อมจริง การให้ IGF-1 ผ่านระบบส่วนปลายสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทผ่านการกระตุ้นตัวรับ IGF-1 นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าการยับยั้งการนำ IGF-1 เข้าสู่สมองสามารถยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นโดยการออกกำลังกายได้อย่างสมบูรณ์ แสดงให้เห็นว่า IGF-1 เป็นตัวควบคุมสำคัญของการสร้างเซลล์ประสาทในชั้น subgranular zone ของสมองผู้ใหญ่ (Trejo et al., 2001)

วิถีการส่งสัญญาณของวาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ (vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway): VEGF ถูกสร้างจาก

เซลล์เอนโดทีเลียล เป็นวิถีสัญญาณที่สำคัญสำหรับการควบคุมการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) วิถีนี้มีบทบาทสำคัญทั้งในกระบวนการทางสรีรวิทยา ไม่เพียงแต่การรักษาบาดแผลแต่ยังมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของตัวอ่อนอีกด้วย มีรายงานว่า VEGF สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในฮิปโปแคมปัส โดยการฉีด VEGF เข้าทางโพรงสมองสามารถกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดประสาทที่อยู่ในภาวะสงบผ่านกลไกการส่งสัญญาณแบบออโตไครน์ (autocrine signaling) นอกจากนี้ การส่งสัญญาณของ VEGF ผ่านตัวรับ VEGF ยังมีบทบาทสำคัญต่อการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทต่อการออกกำลังกาย สอดคล้องกับรายงานที่พบว่าการยับยั้งการส่งสัญญาณของ VEGF สามารถยับยั้งการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ที่ถูกกระตุ้นจากการวิ่ง การเสริมสร้างสิ่งแวดล้อม และการรักษาด้วยยาต้านเศร้า (Fares et al., 2019)

วิถีการส่งสัญญาณของโปรตีนกระตุ้นการสร้างกระดูก (bone morphogenetic proteins (BMPs) signaling pathway): วิถีสัญญาณ BMPs เป็นส่วนหนึ่งของตระกูล transforming growth factor-beta (TGF-β) และมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนา การเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ ในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่ BMPs ถูกสร้างจากทั้งเซลล์แกรนูลและเซลล์ต้นกำเนิดประสาท และมีความสำคัญต่อการคงสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทที่ยังไม่แยกตัว นอกจากนี้ การส่งสัญญาณของ bone morphogenetic protein 4 (BMP4) ยังช่วยชะลอการสร้างเซลล์ประสาทในระยะท้ายของสายเซลล์ โดยควบคุมสมดุลระหว่างภาวะสงบและภาวะกระตุ้นของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทระยะกลาง (intermediate progenitor cells) การค้นพบนี้และการค้นพบอื่น ๆ ชี้ให้เห็นว่าการยับยั้งการส่งสัญญาณ BMPs อาจเป็นกลไกที่ทำให้การขยายตัวของเซลล์ประสาทเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้นทางพฤติกรรม สอดคล้องกับงานก่อนหน้านี้ที่พบว่าการแสดงออกของสารต้าน BMP ที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติอย่าง Noggin จะช่วยให้เซลล์ต้นกำเนิดประสาทออกจากสภาวะสงบนิ่ง เพื่อสนับสนุนการเพิ่มจำนวน การต่ออายุตัวเอง และการผลิตเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ของตนเอง นอกเหนือจากนั้นพบว่า BMPs ยังควบคุมการตัดสินของชะตากรรมของเซลล์เกลีย โดยทำหน้าที่สองอย่าง

คือ ส่งเสริมการสร้างเซลล์แอสโตรเกลีย (astrogliogenesis) และ ยับยั้งการสร้างเซลล์โอลิโกเดนโดรเกลีย (oligodendrogliogenesis) ดังนั้น การแสดงออกของ BMP4 ในระดับสูงบริเวณ subgranular zone ของผู้ใหญ่จึงกระตุ้นการสร้างเซลล์แอสโตรไซต์จากเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในขณะที่ลดการสร้างเซลล์ประสาทลง (Kim et al., 2007)

วิถีการส่งสัญญาณของน็อทช์ (notch signaling pathway): วิถีสัญญาณ *Notch* เป็นหนึ่งในวิถีสัญญาณสำคัญที่ควบคุมการพัฒนา การเปลี่ยนแปลงสภาพ และการคงสภาพของเซลล์ โดยอาศัยการสื่อสารระหว่างเซลล์ที่อยู่ติดกันผ่านการจับกันของตัวรับ Notch กับลิแกนด์ในตระกูล Delta หรือ Jagged บนเซลล์ข้างเคียง ซึ่งจะกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนภายในเซลล์เป้าหมาย การส่งสัญญาณ Notch มีบทบาทสำคัญในการควบคุมชะตากรรมของเซลล์ระหว่างกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทในผู้ใหญ่ โดยทำหน้าที่แตกต่างกันตามชนิดของเซลล์ เป็นที่ทราบว่ายีนเป้าหมายของ Notch เช่น Hes1 และ Hes5 สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านการกดการทำงานของยีนที่ส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ทั้ง Notch1 และ Hes5 มีการแสดงออกสูงในเซลล์ต้นกำเนิดประสาทที่อยู่ในภาวะทำงาน (activated NSCs) แต่ไม่พบในนิวโรบลาสต์ (neuroblasts) ก่อนกลับมาแสดงออกอีกครั้งในเซลล์ประสาทที่ยังไม่เจริญเต็มที่ นอกจากนี้ ลิแกนด์ของวิถีสัญญาณ Notch ยังพบได้ในเซลล์แอสโตรไซต์และเซลล์ต้นกำเนิดประสาทชนิดที่ 1 (type 1 cells) (Fares et al., 2019)

วิถีการส่งสัญญาณของวินท์ (Wnt signaling pathway): วิถีสัญญาณ Wnt เป็นวิถีสัญญาณที่สำคัญในการพัฒนา การสร้างความแตกต่างของเซลล์ และการรักษาสมดุลของเซลล์ต้นกำเนิด วิถีสัญญาณ Wnt แบ่งออกเป็น 3 วิถีหลัก ได้แก่ วิถี canonical (β-catenin-dependent pathway) non-canonical (β-catenin-independent pathway) และ Wnt/Ca^{2+} pathway การส่งสัญญาณ Wnt มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของคอร์เทกซ์และฮิปโปแคมปัส นอกจากการส่งเสริมการสร้างตัวเองใหม่และการคงอยู่ของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในระหว่างการสร้างประสาทในระยะแรก

แล้ว ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการแยกตัวของเซลล์ต้นกำเนิดระหว่างช่วงกลางและปลายของการสร้างประสาทด้วย งานวิจัยล่าสุดชี้ให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของเส้นทาง Wnt ไม่เพียงแต่ในระหว่างการพัฒนา แต่ยังรวมถึงในสมองของผู้ใหญ่ด้วย Wnt3 ซึ่งถูกสร้างโดยเซลล์แอสโตรไซต์ในฮิปโปแคมปัส สามารถกระตุ้นการส่งสัญญาณ Wnt/β-catenin ในเซลล์ต้นกำเนิดประสาทของฮิปโปแคมปัสวัยผู้ใหญ่ และส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงสภาพไปเป็นเซลล์ประสาท การศึกษาในสิ่งมีชีวิตยังแสดงให้เห็นบทบาทสำคัญของการส่งสัญญาณ Wnt ต่อการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่ โดยการกระตุ้นการส่งสัญญาณ Wnt ในชั้น subgranular zone สามารถเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาท ขณะที่การยับยั้งสัญญาณ Wnt/β-catenin ส่งผลให้การแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ประสาทลดลง นอกจากนี้ ยังพบว่า Prox1 และ NeuroD1 เป็นยีนเป้าหมายสำคัญของการถอดรหัสที่ถูกกระตุ้นโดยวิถีสัญญาณนี้ และมีบทบาทในการควบคุมยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปลงสภาพของเซลล์ประสาท (Lie et al., 2005)

วิถีการส่งสัญญาณของซอนิกเฮดจ์ฮอก (Sonic Hedgehog (Shh) signaling pathway): วิถีสัญญาณ Shh เป็นหนึ่งในวิถีสัญญาณที่สำคัญที่สุดในการพัฒนาและการสร้างความแตกต่างของเซลล์ในสิ่งมีชีวิต วิถีนี้มีบทบาทสำคัญในการกำหนดรูปแบบของตัวอ่อน การสร้างอวัยวะ และการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ การทำงานของวิถีสัญญาณ Shh เริ่มต้นจากโปรตีน Shh ที่ถูกสร้างขึ้นและหลั่งออกมาจากเซลล์ต้นกำเนิด ไปยังเซลล์เป้าหมาย มีการแสดงให้เห็นว่า Shh มีบทบาทสำคัญในการสร้างและกำหนดรูปแบบของการสร้างเซลล์ประสาทในสมองของผู้ใหญ่ สามารถส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดโดยตรงในสภาวะในหลอดทดลอง การเพิ่มการแสดงออกของ Shh ภายใน dentate gyrus โดยใช้ระบบไวรัสอะดิโน-แอสโซซิเอท (adeno-associated virus) ส่งผลให้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทในฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้นอย่างมากในสภาวะ *in vivo* ในทางตรงกันข้าม การยับยั้งสัญญาณ Shh ด้วยการให้ยาไซโคลปามีนเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสของผู้ใหญ่โดยตรง ทำให้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Fares et al., 2019)

4. การศึกษาการทำงานของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ของฮิปโปแคมปัสวัยผู้ใหญ่

ดังที่กล่าวมาแล้ว ปัจจุบันมีการยอมรับอย่างกว้างขวางว่าในระบบประสาทส่วนกลางของผู้ใหญ่ยังคงมีเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาทใหม่ได้ อย่างไรก็ตาม ยังคงมีข้อสงสัยว่า *"เซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นใหม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์เช่นเดียวกับเซลล์ประสาทเดิมหรือไม่"* เพื่อหาคำตอบในประเด็นนี้ งานวิจัยของ van Praag และคณะ (2002) ได้ถูกนำมาใช้เป็นกรณีศึกษาสำหรับอธิบายวิธีการทดลองที่ช่วยยืนยันว่า เซลล์ประสาทที่สร้างขึ้นใหม่ในบริเวณ dentate gyrus มีศักยภาพในการทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ในฐานะเซลล์ประสาท การศึกษาเซลล์เกิดใหม่ที่ผ่านมานิยมใช้สาร tritiated thymidine [2] และ 5-bromodeoxyuridine (BrdU)[3] ในการศึกษาการแบ่งตัวของเซลล์ประสาทในสมองของผู้ใหญ่ การติดฉลากเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวมักใช้วิธีที่สามารถแสดงเฉพาะส่วนเซลล์บอดี้เท่านั้น ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการวิเคราะห์โครงสร้างเซลล์โดยละเอียด เพื่อแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าว คณะวิจัยของ van Praag จึงใช้เวกเตอร์รีโทรไวรัสที่แสดงโปรตีนเรืองแสงสีเขียว ซึ่งสามารถติดฉลากเซลล์ที่อยู่ในระยะการแบ่งตัวได้อย่างครอบคลุมทั้งบริเวณเซลล์บอดี้และแขนงของเซลล์ การติดฉลากในลักษณะนี้เอื้อให้สามารถวิเคราะห์โครงสร้างของเซลล์ประสาทใหม่ได้อย่างละเอียดภายใต้กล้องจุลทรรศน์เรืองแสง และใช้เป็นหลักฐานแสดงถึงความสามารถในการทำงานของเซลล์ที่เกิดใหม่ในเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัสได้อย่างสมบูรณ์

---

[2] Tritiated thymidine ใช้งานในการศึกษา DNA Synthesis เป็นนิวคลีโอไซด์ที่มีอะตอมไฮโดรเจนแทนที่ด้วยไฮโดรเจนไอโซโทป (ไทรเทียม, H-3) เมื่อเติมเข้าไปในเซลล์ที่กำลังสังเคราะห์ DNA, Tritiated thymidine จะถูกนำไปใช้ในการสร้างสาย DNA ใหม่ ดังนั้นจะสามารถติดตามและวัดการสังเคราะห์ DNA ได้โดยการวัดรังสีจากไทรเทียม

ในการศึกษานี้ คณะวิจัยได้ฉีดรีโทรไวรัสที่มีความเข้มข้นสูงซึ่งแสดงโปรตีนเรืองแสงสีเขียว เข้าไปในบริเวณ dentate gyrus ของสมองหนู จากนั้นทำการการุณยฆาตสัตว์ทดลองในช่วงเวลา 48 ชั่วโมง และ 4 สัปดาห์หลังการฉีด เพื่อประเมินลักษณะของเซลล์ที่เกิดขึ้นใหม่ ผลการทดลองพบเซลล์ที่แสดงแสงสีเขียวในบริเวณ dentate gyrus ทั้งสองช่วงเวลา โดยเซลล์ในช่วง 48 ชั่วโมง มีลักษณะเป็นเซลล์ประสาทที่ยังไม่เจริญเต็มที่ ไม่แสดงเครื่องหมายของเซลล์ประสาทที่โตเต็มวัย เช่น NeuN หรือ calbindin และส่วนใหญ่พบอยู่ในชั้น subgranular zone ของ dentate gyrus ในทางกลับกัน เซลล์ที่พบในช่วง 4 สัปดาห์หลังการฉีดแสดงออกของ NeuN และ calbindin ซึ่งเป็นเครื่องหมายของเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่ นอกจากนี้ การที่โปรตีนเรืองแสงกระจายอยู่ทั่วไซโตพลาสซึม ทำให้สามารถสังเกตแขนงเดนไดรต์ที่ยื่นไปยังชั้นโมเลกุล และแอกซอนที่แผ่เข้าสู่บริเวณ hilus ได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่โดยเทียบกันระหว่าง 4 สัปดาห์ และ 4 เดือน พบว่าที่ 4 สัปดาห์ พื้นที่ของเซลล์บอดี้จะมีขนาด 80 ตารางไมโครเมตร และเพิ่มขึ้นเป็น 138 ตารางไมโครเมตร เมื่ออายุ 4 เดือน เช่นเดียวกับความยาวรวมของเดนไดรต์มีการเพิ่มขึ้นจาก 359 ไมโครเมตร ที่อายุ 4 สัปดาห์ เป็น 552 ไมโครเมตร ที่อายุ 4 เดือน จำนวนจุดแตกแขนงของเดนไดรต์เพิ่มขึ้นจาก 4.1 จุดเป็น 6.8 จุดในช่วงเวลาเดียวกัน

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเซลล์เกิดใหม่ที่เติบโตเต็มที่

ลักษณะทางสัณฐานวิทยา	อายุ 4 สัปดาห์	อายุ 4 เดือน
พื้นที่ของเซลล์บอดี้ (μm^2)	80.0	138
ความยาวรวมของเดนไดรต์ (μm)	359	552
จำนวนจุดแตกแขนง	4.1	6.8
ความหนาแน่นของ dendritic spine (μm^{-1})	0.77	1.19

หมายเหตุ: ดัดแปลงข้อมูลจาก van Praag et al. (2002)

ความหนาแน่นของเดนไดรติกสไปน์เพิ่มขึ้นจาก 0.77 ต่อไมโครเมตรเมื่ออายุ 4 สัปดาห์ เป็น 1.19 ต่อไมโครเมตรเมื่ออายุ 4 เดือน (ตารางที่ 1) จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ต้องใช้เวลาในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์หลายเดือน นอกจากนี้ยังทำการศึกษาการได้รับสัญญาณซินแนปส์ในเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ ด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) พบว่ามีการแสดงออกร่วมกันระหว่าง calbindin ซึ่งเป็นโปรตีนจับแคลเซียมที่พบในเซลล์ประสาทบางชนิด และ synaptophysin ซึ่งเป็นโปรตีนของถุงซินแนปส์ ทำหน้าที่เป็นตัวบ่งชี้ของเซลล์ประสาทและจุดเชื่อมต่อซินแนปส์ตามลำดับ นอกจากนี้การวิเคราะห์โครงสร้างระดับจุลภาคยืนยันว่าเซลล์เกรนูลที่เกิดใหม่มีลักษณะของซินแนปส์ชนิดทำงานได้ (functional synapses) ซึ่งแสดงถึงการบูรณาการเข้ากับวงจรประสาทที่มีอยู่เดิมในฮิปโปแคมปัส นอกจากการตรวจสอบการบูรณาการเชิงโครงสร้างของเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่แล้ว ยังได้มีการศึกษาคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้าโดยตรงผ่านการบันทึกสัญญาณไฟฟ้าจากเซลล์ที่มีการติดสีเรืองแสงในชิ้นเนื้อสมองบริเวณฮิปโปแคมปัส ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่มีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้าที่แตกต่างจากเซลล์เกรนูลระยะโตเต็มที่อย่างชัดเจน (Urbach & Witte, 2019) เซลล์ที่เพิ่งสร้างใหม่มีค่าศักย์ไฟฟ้าขณะพัก (resting membrane potential) อยู่ที่ -69.7 มิลลิโวลต์ ในขณะที่เซลล์ระยะโตเต็มที่มีค่าดังกล่าวต่ำกว่า คือ -74.8 มิลลิโวลต์ แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงในความสามารถของเซลล์ในการรักษาสภาวะไฟฟ้าในขณะไม่มีกระตุ้น ส่วนค่าความต้านทานอินพุต (input resistance) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 350 เมกะโอห์มในเซลล์ที่เกิดใหม่เป็น 388 เมกะโอห์มในเซลล์โตเต็มวัย สะท้อนถึงความไวที่เพิ่มขึ้นต่อกระแสไฟฟ้าภายในเซลล์ ค่าคงที่ของเวลา (time constant) เพิ่มจาก 16.6 มิลลิวินาทีในเซลล์ที่เกิดใหม่เป็น 33.7 มิลลิวินาทีในเซลล์ระยะโตเต็มที่ พร้อมกับการเพิ่มขึ้นของค่าความจุของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane capacitance) จาก 42.3 เป็น 99.2 พิโกฟารัด ซึ่งบ่งชี้ว่าเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่ต้องใช้พลังงานและระยะเวลามากขึ้นในการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้การตอบสนองช้าลงแต่เสถียรและแม่นยำยิ่งขึ้น

เกณฑ์การกระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้า (spiking threshold) เปลี่ยนจาก -45.8 มิลลิโวลต์ในเซลล์เกิดใหม่ เป็น -39.6 มิลลิโวลต์ในเซลล์ระยะโตเต็มที่ ขณะที่อัตราการยิงศักย์ไฟฟ้า (firing rate) เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 27.5 เฮิรตซ์เป็น 29.9 เฮิรตซ์ และค่ากิจกรรมที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous activity) ลดลงจาก 1.6 เป็น 0.80 เฮิรตซ์ ผลลัพธ์เหล่านี้ (ตารางที่ 2) สะท้อนให้เห็นว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่มีพัฒนาการทั้งทางไฟฟ้าสรีรวิทยาและทางสัณฐานวิทยา จนกระทั่งมีคุณสมบัติใกล้เคียงกับเซลล์แกรนูลที่ทำงานได้ในฮิปโปแคมปัสของสมองผู้ใหญ่ (Toni & Schinder, 2015)

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้าของเซลล์แกรนูลใน dentate gyrus ที่สร้างขึ้นใหม่และเซลล์ที่โตเต็มที่

คุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้า	เซลล์สร้างใหม่	เซลล์ระยะโตเต็มที่
ศักย์ไฟฟ้าขณะพัก (resting potential, mV)	-69.7	-74.8
ความต้านทานอินพุต (input resistance, MΩ)	350	388
ค่าคงที่ของเวลา (time constant, ms)	16.6	33.7
ความจุของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane capacitance, pF)	42.3	99.2
เกณฑ์การกระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้า (spiking threshold, mV)	-45.8	-39.6
อัตราการยิงสัญญาณ (firing rate, Hz)	27.5	29.9
กิจกรรมที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous activity, Hz)	1.6	0.80

หมายเหตุ: ดัดแปลงข้อมูลจาก van Praag et al. (2002)

5. บทบาทของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ต่อการประมวลผลข้อมูลของฮิปโปแคมปัส

หนึ่งในบทบาทสำคัญของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ที่ได้รับการสนับสนุนจากหลักฐานจำนวนมาก คือ การปรับระดับกิจกรรมของทั้งเซลล์แกรนูลที่โต

เต็มวัยใน dentate gyrus และเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 แม้ว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่จะสามารถเชื่อมต่อโดยตรงกับเซลล์พีระมิดใน CA3 ได้ แต่บทบาทสำคัญส่วนหนึ่งคาดว่าเกิดจากการควบคุมการทำงานของวงจรประสาทโดยอ้อมผ่านกลไกหลายประการดังนี้ (Tronel et al., 2015)

1. การยับยั้งแบบย้อนกลับผ่านสองซินแนปส์ (disynaptic feedback inhibition) ต่อเซลล์แกรนูลที่โตเต็มวัย (Drew et al., 2016; Temprana et al., 2015)
2. การยับยั้งแบบไปข้างหน้าผ่านสองซินแนปส์ (disynaptic feedforward inhibition) ต่อเซลล์พีระมิดใน CA3 (Temprana et al., 2015; Restivo et al., 2015)

ระดับการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับแรงยับยั้งที่มากขึ้นต่อเซลล์แกรนูลที่เจริญเต็มที่ (Drew et al., 2016; Ikrar et al., 2013) ส่งผลให้กิจกรรมของเซลล์แกรนูลใน dentate gyrus มีลักษณะกระจายตัวลดลง หรือแสดงรูปแบบการทำงานที่เบาบางมากขึ้น (sparser activity) นอกจากนี้ การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ยังสามารถปรับความไวต่อการกระตุ้นของเซลล์พีระมิดในบริเวณ CA3 โดยเพิ่มแรงยับยั้งแบบไปข้างหน้า (feedforward inhibition) ซึ่งช่วยรักษาระดับกิจกรรมของ CA3 ให้อยู่ในรูปแบบที่เบาบาง แม้ว่าเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่จะมีความไวต่อการกระตุ้นสูงขึ้น แต่โดยรวมแล้ว เซลล์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการปรับสมดุลการทำงานของเครือข่าย dentate gyrus–CA3 และส่งเสริมการแยกแยะรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) อย่างมีประสิทธิภาพ

ผลกระทบทางอ้อมอีกประการหนึ่งของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ คือ การแข่งขันเพื่อรับสัญญาณประสาทนำเข้า (afferent inputs) จาก entorhinal cortex และแหล่งอื่นในบริเวณ dentate gyrus ระหว่างเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่กับเซลล์ที่โตเต็มวัย เพื่อบูรณาการเข้าสู่วงจรประสาทของ dentate gyrus เซลล์ประสาทเกิดใหม่ในวัยผู้ใหญ่ระยะยังไม่โตเต็มที่จำเป็นต้องยืดกิ่งเดนไดรต์ของตนเข้าสู่ชั้นโมเลกุล ซึ่ง

กระบวนการนี้มักมาพร้อมกับการจัดระเบียบใหม่ของวงจร (rewiring) และการสลายซินแนปส์เดิมของเซลล์ที่โตเต็มวัย และเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่ที่แก่กว่า (Toni et al., 2008; Adlaf et al., 2017) กระบวนการนี้อาจทำให้เกิดความไม่มั่นคงของรูปแบบตัวแทนข้อมูลเดิม และเอื้อต่อการสร้างชุดเซลล์ประสาทชุดใหม่ (new neuronal ensembles) ซึ่งในที่สุดจะช่วยส่งเสริมกระบวนการแยกแยะรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) ทางอ้อม

ผลกระทบปลายทางของกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่ คือ บทบาทในการปรับการทำงานของวงจรประสาท (modulatory effect) ซึ่งเกิดจากการที่เซลล์ประสาทเกิดใหม่สร้างซินแนปส์ชั่วคราวโดยตรงกับเดนไดรต์ของเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่ ส่งผลต่อการประมวลผลของเครือข่ายประสาทโดยรวม เซลล์ประสาทเกิดใหม่ สามารถควบคุมสัญญาณขาเข้า (input) ที่ส่งมายังเซลล์ที่โตเต็มวัย ได้แบบสองทาง (bidirectionally gate) ขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของข้อมูลที่ได้รับ (Luna et al., 2019) โดยมีรายละเอียดดังนี้:

1. เมื่อได้รับข้อมูลจาก lateral entorhinal cortex ซึ่งถ่ายทอดข้อมูลเกี่ยวกับสิ่งของ และ บริบท เซลล์เกิดใหม่จะส่งผลยับยั้ง เซลล์ที่โตเต็มวัย แบบทางเดียว (monosynaptic inhibition) ผ่านตัวรับกลูตาเมตชนิด metabotropic
2. เมื่อได้รับข้อมูลจาก medial entorhinal cortex ซึ่งถ่ายทอดข้อมูลเชิงพื้นที่ เซลล์เกิดใหม่จะทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์ที่โตเต็มวัยโดยตรงแบบทางเดียว (monosynaptic excitation) ผ่านตัวรับ NMDA ที่มีหน่วยย่อย GluN2B

นอกจาก monosynaptic แล้ว เซลล์แกรนูลเกิดใหม่ในวัยผู้ใหญ่มีศักยภาพในการปรับจูนกิจกรรมของเซลล์แกรนูลที่เจริญเต็มที่ ผ่านทั้งกลไกการยับยั้งย้อนกลับแบบ disynaptic feedback inhibition โดยทั้งสองกลไกมีลักษณะของการทำงานที่แตกต่างกันตามระยะการพัฒนาของเซลล์ โดยการควบคุมแบบ monosynaptic มักปรากฏขึ้นในช่วงต้นของการพัฒนา เมื่อเซลล์มีอายุประมาณ 4 สัปดาห์ ส่วนการยับยั้งแบบ disynaptic จะเริ่มปรากฏในระยะถัดมา เมื่อเซลล์เริ่มเปลี่ยนผ่านสู่ความเป็นเซลล์ที่เจริญเต็มที่ ซึ่งโดยทั่วไปอยู่ในช่วงอายุไม่เกิน 7 สัปดาห์ (Drew et al., 2016;

Temprana et al., 2015) กลไกเหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงความยืดหยุ่นของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการปรับจูนการแทนค่าข้อมูลภายในเครือข่ายของ dentate gyrus และ CA3 อย่างมีประสิทธิภาพ

ในระยะที่ยังไม่เจริญเต็มที่ เซลล์ประสาทเกิดใหม่มักทำหน้าที่เป็น ตัวผสานรูปแบบของข้อมูล โดยช่วยเชื่อมโยงองค์ประกอบต่าง ๆ ของประสบการณ์ให้กลายเป็นความทรงจำที่เป็นเอกภาพ อย่างไรก็ตาม เมื่อเซลล์เหล่านี้พัฒนาเต็มที่แล้วระดับกิจกรรมจะลดลงและมีแนวโน้มที่จะมีบทบาทน้อยลงในการแทนค่าข้อมูลใหม่ (novel representations) เมื่อเทียบกับเซลล์ประสาทเกิดใหม่รุ่นหลัง แม้กระนั้นเซลล์ประสาทเกิดใหม่ที่โตเต็มที่แล้วยังมีแนวโน้มที่จะถูกนำมาใช้งานมากกว่าเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มวัย ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงพัฒนาการก่อนคลอด (Tronel et al., 2015) เป็นไปได้ว่ากระบวนการนี้อาจช่วยเชื่อมโยงความทรงจำที่เกิดขึ้นต่างช่วงเวลาเข้าด้วยกัน โดยคลื่นของเซลล์ประสาทเกิดใหม่ในแต่ละช่วง จะช่วยให้ CA3 สร้างการแทนค่าข้อมูลที่แยกจากกัน แม้จะอยู่ในบริบทที่คล้ายกัน โดยสรุป การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในวัยผู้ใหญ่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมกระบวนการแยกแยะรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) ภายในฮิปโปแคมปัส ทั้งในมิติของเวลาและพื้นที่ โดยในช่วงเวลาสั้น เซลล์ประสาทเกิดใหม่ทำหน้าที่เป็นตัวปรับระดับกิจกรรมของวงจรประสาทซึ่งช่วยส่งเสริมการแยกแยะเชิงพื้นที่ (spatial pattern separation) ผ่านการลดการซ้อนทับของชุดเซลล์ใน CA3 ขณะที่ในช่วงเวลาที่ยาวนานขึ้น เซลล์เหล่านี้ทำหน้าที่เป็นหน่วยการเข้ารหัสข้อมูลซึ่งสนับสนุนการแยกแยะเชิงเวลา (temporal pattern separation) อย่างมีประสิทธิภาพ ส่งผลให้การแทนค่าข้อมูลในฮิปโปแคมปัสมีความจำเพาะและมีบริบทที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นในการส่งต่อไปยังบริเวณสมองส่วนอื่น (Tronel et al., 2012)

6. ปัจจัยที่มีผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทในวัยผู้ใหญ่

กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองของผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในบริเวณ subgranular zone ของฮิปโปแคมปัส เป็นกระบวนการที่มีความยืดหยุ่นสูงและไวต่อ

อิทธิพลจากปัจจัยต่าง ๆ ทั้งภายในและภายนอกร่างกาย ปัจจัยเหล่านี้มีบทบาททั้งในระดับการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท การอยู่รอด และการพัฒนาไปสู่เซลล์ประสาทที่ทำงานได้อย่างสมบูรณ์ ในแง่ของสิ่งแวดล้อม พบว่า การเพิ่มพูนสิ่งแวดล้อม การออกกำลังกายแบบแอโรบิก การจำกัดปริมาณอาหาร และการได้รับประสบการณ์ทางประสาทสัมผัส ล้วนมีส่วนกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยการเจริญระดับโมเลกุล เช่น นิวโรโทรฟินส์ และปัจจัยการเจริญเติบโตอื่น ๆ ในทางกลับกัน ความเครียดเรื้อรัง การอักเสบ ภาวะทางพยาธิสภาพ เช่น การขาดเลือด อาการชัก เบาหวาน หรือโรคระบบประสาทเสื่อม ล้วนส่งผลลบต่อการสร้างเซลล์ประสาท (Tanaka et al., 2019) โดยมักเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นกลไกการอักเสบ การเพิ่มระดับกลูโคคอร์ติคอยด์ และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เกลียในเนื้อสมอง (Schoenfeld & Gould, 2013) นอกจากนี้ ปัจจัยภายใน เช่น ฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนเมตาบอลิก และฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับความเครียดก็มีบทบาทสำคัญเช่นกัน ฮอร์โมนเอสโตรเจน เทสโทสเตอโรน และไทรอยด์ฮอร์โมน มีแนวโน้มส่งเสริมการเกิดเซลล์ประสาทใหม่และการพัฒนาโครงสร้างเดนไดรต์ ในขณะที่คอร์ติซอลหรือคอร์ติคอสเตอโรน มักส่งผลยับยั้งกระบวนการนี้ (Baptista & Andrade, 2018) โดยรวมแล้ว การสร้างเซลล์ประสาทในสมองผู้ใหญ่เป็นผลจากการประสานกันระหว่างสภาวะแวดล้อม สถานะทางสรีรวิทยา และระบบสัญญาณระดับเซลล์ การเข้าใจกลไกเหล่านี้ไม่เพียงช่วยขยายองค์ความรู้ด้านประสาทวิทยาศาสตร์ แต่ยังเอื้อต่อการพัฒนาแนวทางส่งเสริมสุขภาพสมองและการฟื้นฟูระบบประสาทในอนาคต

7. ประเด็นถกเถียงเกี่ยวกับการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัสของมนุษย์วัยผู้ใหญ่

แม้ว่าจะมีหลักฐานจำนวนมากสนับสนุนการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัสของมนุษย์วัยผู้ใหญ่ แต่ประเด็นดังกล่าวยังคงเป็นที่ถกเถียงในวงการประสาทวิทยาศาสตร์ปัจจุบัน งานวิจัยหลายฉบับรายงานการตรวจพบเซลล์ที่แสดง immature

neuronal markers เช่น doublecortin (DCX) และ PSA-NCAM ใน dentate gyrus ของผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ ซึ่งถูกตีความว่าอาจสะท้อนการเกิดเซลล์ประสาทใหม่อย่างต่อเนื่องในสมองมนุษย์ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยอีกจำนวนหนึ่งเสนอว่าหลักฐานดังกล่าวอาจยังไม่เพียงพอที่จะยืนยันการเกิดเซลล์ประสาทใหม่อย่างชัดเจน

Sorrells และคณะ (2018, 2021) รายงานว่าจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดประสาทและเซลล์ประสาทระยะ immature ใน dentate gyrus ลดลงอย่างรวดเร็วหลังวัยเด็ก และแทบไม่พบในวัยผู้ใหญ่ โดยผู้วิจัยเสนอว่าการแสดงออกของ DCX อาจไม่ได้จำเพาะต่อเซลล์ประสาทที่เกิดใหม่เสมอไป เนื่องจากสามารถพบได้ใน mature neurons หรือเซลล์ glia บางชนิด นอกจากนี้ ความแตกต่างของผลการศึกษาอาจเกิดจากปัจจัยทางเทคนิค เช่น วิธีการตรึงเนื้อเยื่อ ระยะเวลาหลังเสียชีวิต (postmortem interval) เทคนิค antigen retrieval ความจำเพาะของแอนติบอดี รวมถึงวิธีการวิเคราะห์เชิงปริมาณ ในปัจจุบัน จึงยังไม่มีข้อสรุปที่เป็นเอกฉันท์เกี่ยวกับระดับของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในมนุษย์วัยผู้ใหญ่ในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ประเด็นนี้ยังคงได้รับความสนใจอย่างมาก เนื่องจากอาจมีความเกี่ยวข้องกับ plasticity ของสมอง การเรียนรู้ ความจำ และโรคทางระบบประสาทในมนุษย์

ประเด็นที่ยังต้องศึกษาเพิ่มเติม:

แม้ว่าปัจจุบันจะมีหลักฐานสนับสนุนการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในมนุษย์วัยผู้ใหญ่ แต่ยังคงมีคำถามสำคัญหลายประการ เช่น การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในมนุษย์เกิดขึ้นต่อเนื่องตลอดชีวิตจริงหรือไม่ ความจำเพาะของ immature neuronal markers เช่น DCX ต่อเซลล์ประสาทใหม่ ตลอดจนศักยภาพของการกระตุ้น neurogenesis เพื่อฟื้นฟูความจำหรือรักษาโรคทางระบบประสาทในอนาคต

บทสรุป

การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมวัยผู้ใหญ่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องใน subgranular zone ของ *dentate gyrus* ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งสนับสนุนเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural stem cells; NSCs) กระบวนการนี้เริ่มจาก NSCs ที่มีลักษณะคล้าย radial glia-like cells พัฒนาเป็นเซลล์โพรเจนิเตอร์ (progenitor cells) และนิวโรบลาสต์ (neuroblasts) ก่อนเจริญเป็นเซลล์แกรนูลใหม่ที่สามารถบูรณาการเข้าสู่วงจรประสาทของฮิปโปแคมปัสได้อย่างสมบูรณ์ เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางสัณฐานวิทยาและคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้า จนมีลักษณะใกล้เคียงกับเซลล์แกรนูลที่โตเต็มวัย และมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการทำงานของวงจร dentate gyrus–CA3 รวมถึงกระบวนการแยกแยะรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) การสร้างเซลล์ประสาทในวัยผู้ใหญ่ถูกควบคุมโดยวิถีสัญญาณระดับเซลล์หลายชนิด ได้แก่ BDNF, FGF, IGF, VEGF, BMP, Notch, Wnt และ Shh รวมถึงได้รับอิทธิพลจากปัจจัยภายนอก เช่น การออกกำลังกาย การเสริมสร้างสิ่งแวดล้อมความเครียด และการรักษาด้วยยาต้านเศร้า อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีหลักฐานสนับสนุน adult neurogenesis จำนวนมาก โดยเฉพาะจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่การเกิด neurogenesis ในสมองมนุษย์วัยผู้ใหญ่ยังคงเป็นประเด็นที่มีข้อถกเถียง และต้องการการศึกษาที่ชัดเจนเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Abbott, L. C., & Nigussie, F. (2020). Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anatomia, Histologia, Embryologia, 49*(1), 3–16.
2. Adlaf, E. W., Vaden, R. J., Niver, A. J., Manuel, A. F., Onyilo, V. C., Araujo, M. T., Dieni, C. V., Vo, H. T., King, G. D., Wadiche, J. I., &

Overstreet-Wadiche, L. (2017). Adult-born neurons modify excitatory synaptic transmission to existing neurons. *eLife, 6*, e19886.

3. Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology, 124*(3), 319–335.
4. Baptista, P., & Andrade, J. P. (2018). Adult hippocampal neurogenesis: Regulation and possible functional and clinical correlates. *Frontiers in Neuroanatomy, 12*, Article 44.
5. Drew, L. J., Kheirbek, M. A., Luna, V. M., Denny, C. A., Cloidt, M. A., Wu, M. V., Jain, S., Scharfman, H. E., & Hen, R. (2016). Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus, 26*, 763–778.
6. Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., & Fares, Y. (2019). Neurogenesis in the adult hippocampus: History, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience, 129*(6), 598–611.
7. Goldman, S. A., & Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 80*(8), 2390–2394.
8. Gonçalves, J. T., Schafer, S. T., & Gage, F. H. (2016). Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. *Cell, 167*(4), 897–914.
9. Ikrar, T., Guo, N., He, K., Besnard, A., Levinson, S., Hill, A., Lee, H. K., Hen, R., Xu, X., & Sahay, A. (2013). Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus. *Frontiers in Neural Circuits, 7*, 204.
10. Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7*(9), a018812.

11. Kim, E. J., Leung, C. T., Reed, R. R., & Johnson, J. E. (2007). In vivo analysis of Ascl1 defined progenitors reveals distinct developmental dynamics during adult neurogenesis and gliogenesis. *Journal of Neuroscience, 27*(47), 12764–12774.
12. Lie, D. C., Colamarino, S. A., Song, H. J., Désiré, L., Mira, H., Consiglio, A., Lein, E. S., Jessberger, S., Lansford, H., Dearie, A. R., & Gage, F. H. (2005). Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature, 437*, 1370–1375.
13. Luna, V. M., Anacker, C., Burghardt, N. S., Khandaker, H., Andreu, V., Millette, A., Leary, P., Ravenelle, R., Jimenez, J. C., Mastrodonato, A., Denny, C. A., Fenton, A. A., Scharfman, H. E., & Hen, R. (2019). Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus. *Science, 364*(6440), 578–583.
14. Piatti, V. C., Ewell, L. A., & Leutgeb, J. K. (2013). Neurogenesis in the dentate gyrus: Carrying the message or dictating the tone. *Frontiers in Neuroscience, 7*, 50.
15. Reynolds, B. A., & Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science, 255*(5052), 1707–1710.
16. Restivo, L., Niibori, Y., Mercaldo, V., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2015). Development of adult-generated cell connectivity with excitatory and inhibitory cell populations in the hippocampus. *Journal of Neuroscience, 35*, 10600–10612.
17. Schoenfeld, T. J., & Gould, E. (2013). Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 15*, 139–164.
18. Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelle, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutierrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C.,

Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature, 555*(7696), 377–381.

19. Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Zhang, Z., Kang, G., Pastor-Alonso, O., Biagiotti, S., Page, C. E., Sandoval, K., Knox, A., Connolly, A., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Oldham, M. C., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2021). Positive controls in adults and children support that very few, if any, new neurons are born in the adult human hippocampus. *Journal of Neuroscience*. *41*(12):2554-2565.
20. Tanaka, T., Masubuchi, Y., Okada, R., Nakajima, K., Nakamura, K., Masuda, S., Nakahara, J., Maronpot, R. R., Yoshida, T., Koyanagi, M., Hayashi, S. M., & Shibutani, M. (2019). Ameliorating effect of postweaning exposure to antioxidant on disruption of hippocampal neurogenesis induced by developmental hypothyroidism in rats. *Journal of Toxicological Sciences, 44*(5), 357–372.
21. Temprana, S. G., Mongiat, L. A., Yang, S. M., Trinchero, M. F., Alvarez, D. D., Kropff, E., Giacomini, D., Beltramone, N., Lanuza, G. M., & Schinder, A. F. (2015). Delayed coupling to feedback inhibition during a critical period for the integration of adult-born granule cells. *Neuron, 85*, 116–130.
22. Toni, N., & Schinder, A. F. (2015). Maturation and functional integration of new granule cells into the adult hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8*(1), a018903.
23. Toni, N., Laplagne, D. A., Zhao, C., Lombardi, G., Ribak, C. E., Gage, F. H., & Schinder, A. F. (2008). Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nature Neuroscience, 11*(8), 901–907.
24. Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of

new neurons in the adult hippocampus. *Journal of Neuroscience, 21*(5), 1628–1634.

25. Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J. M., Piazza, P. V., Koehl, M., & Abrous, D. N. (2012). Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus, 22*(2), 292–298.
26. Tronel, S., Lemaire, V., Charrier, V., Montaron, M.-F., & Abrous, D. N. (2015). Influence of ontogenetic age on the role of dentate granule neurons. *Brain Structure and Function, 220*, 645–661.
27. Urbach, A., & Witte, O. W. (2019). Divide or commit: Revisiting the role of cell cycle regulators in adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 7*, 55.
28. van Praag, H., Schinder, A. F., Christie, B. R., Toni, N., Palmer, T. D., & Gage, F. H. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature, 415*(6875), 1030–1034.

บทที่ 7
ปัจจัยทางชีวภาพที่ส่งเสริมและกำกับการทำงานของความจำ

ความจำไม่ได้ขึ้นอยู่กับอายุหรือพันธุกรรมเพียงอย่างเดียว หากแต่สะท้อนถึงวิถีชีวิตในแต่ละวัน ตั้งแต่พฤติกรรมการบริโภค การนอนหลับ ไปจนถึงรูปแบบการดำเนินชีวิต ล้วนมีผลต่อการทำงานของสมองทั้งทางตรงและทางอ้อม แม้สมองจะเปลี่ยนแปลงตามอายุ แต่การเสื่อมถอยของความจำไม่ใช่สิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ งานวิจัยทางประสาทวิทยาศาสตร์ในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่าสมองยังคงสามารถสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ปรับเปลี่ยนการเชื่อมต่อของวงจรประสาท และปรับตัวได้ตลอดชีวิต หากได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม บทนี้จะพาผู้อ่านไปรู้จักกับปัจจัยทางชีวภาพที่มีบทบาทต่อความจำ ตั้งแต่อาหารที่ช่วยบำรุงสมอง หลักการนอนหลับที่เกี่ยวข้องกับการจัดเก็บข้อมูล ไปจนถึงอิทธิพลของฮอร์โมนเพศและอายุที่ส่งผลต่อการเรียนรู้และการทำงานของสมอง บทสุดท้ายนี้จึงไม่ใช่เพียงบทสรุปของเนื้อหาทั้งหมด แต่ยังเป็นคำเชิญชวนให้ผู้อ่านหันกลับมาดูแลสมองของตนเองอย่างเข้าใจ เพื่อให้ความจำยังคงทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพตลอดชีวิต

1. บทบาทของโภชนาการและสารอาหารต่อการทำงานของสมองและความจำ

งานวิจัยจำนวนมากชี้ให้เห็นว่าอาหารบางชนิด และรูปแบบการบริโภคอาหารสามารถส่งเสริมสุขภาพสมองทั้งในแง่ของการเพิ่มประสิทธิภาพการเรียนรู้ การป้องกันความเสื่อมของความจำ และการชะลอความเสื่อมของสมองที่สัมพันธ์กับอายุและโรคทางระบบประสาท โดยกลไกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การลดภาวะเครียดออกซิเดชัน การต้านการอักเสบในระบบประสาท การส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ การเสริมความยืดหยุ่นของซินแนปส์ และการกระตุ้นระบบสารสื่อประสาทต่าง ๆ ในส่วนต่อไปนี้ จะกล่าวถึงอาหารหรือสารอาหารบางประเภทที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางว่ามีบทบาทในการส่งเสริมความจำและสุขภาพสมอง

วิตามินบี (vitamin B): เป็นกลุ่มของวิตามินที่ละลายในน้ำ ปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากที่สนับสนุนแนวคิดว่า วิตามินบี โดยเฉพาะ B9 (โฟเลท), B2, B6 และ B12 มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมสมรรถภาพด้านความจำและการทำงานของสมอง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีภาวะความจำบกพร่องในระยะเริ่มต้น (Charbit et al., 2025) การศึกษาภาคสังเกต (observational studies) ชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภควิตามินบีกับสมรรถภาพด้านความจำ ตัวอย่างเช่น การสำรวจ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ช่วงปี ค.ศ. 2011–2014 พบว่า การบริโภควิตามินบีในปริมาณสูงมีความสัมพันธ์กับคะแนนการทดสอบความจำที่ดีขึ้นในผู้สูงอายุ (Zhou, 2023) เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมโครงการ Researching Eating, Activity and Cognitive Health (REACH) ในประเทศนิวซีแลนด์ มีรายงานว่าระดับไกลซีนในเลือด ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการเผาผลาญวิตามินบี มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความสามารถด้านความจำเชิงเหตุการณ์ที่ดีขึ้น (Gillies et al., 2023) อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials: RCTs) ให้ผลที่ละเอียดและมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น แสดงให้เห็นว่าการรับประทานมัลติวิตามินที่รวมวิตามินบีเป็นประจำทุกวัน ช่วยเพิ่มความสามารถในการเรียกคืนความจำในทันที หลังจากรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี และผลยังคงอยู่ต่อเนื่องถึง 3 ปี (Yeung et al., 2023) ทั้งนี้ ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า วิตามินบีอาจมีบทบาทสำคัญในการคงไว้ซึ่งสมรรถภาพทางสติปัญญาในระยะยาว อย่างไรก็ดี ผลลัพธ์จากการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนประกอบหลายชนิดยังคงไม่แน่นอนนัก ตัวอย่างเช่น งานวิจัยของ Young และคณะ ที่ประเมินผลของการรับประทานอาหารเสริมซึ่งประกอบด้วย วิตามินบี พรมมิ (Bacopa monnieri) และ แปะก๊วย (Ginkgo biloba) ในกลุ่มผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี พบว่าไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้านความจำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Young et al., 2022)

กลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินบีเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับของโฮโมซิสเทอีน (homocysteine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการเผาผลาญเมไทโอนีน

ภายใต้ภาวะปกติ homocysteine จะถูกแปรรูปต่อไปเป็นเมไทโอนีนหรือซิสเทอีน ผ่านกระบวนการที่ต้องอาศัยวิตามิน B6, B9 และ B12 หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับระบุว่า ระดับ homocysteine ในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการฝ่อของกลีบขมับส่วนใน ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจดจำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ซึ่งมีระดับ homocysteine สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนว่า ภาวะที่ระดับ homocysteine ในเลือดสูงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการฝ่อของบริเวณฮิปโปแคมปัสและความเสื่อมของสมรรถภาพทางสติปัญญาในโรคสมองเสื่อมหลายชนิด การควบคุมระดับ homocysteine โดยการได้รับวิตามินบีอย่างเพียงพอ อาจเป็นแนวทางสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2018)

กรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาวโอเมกา-3 (long-chain polyunsaturated fatty acids; LC-PUFAs) เช่น docosahexaenoic acid (DHA) และ eicosapentaenoic acid (EPA) เป็นสารอาหารที่ได้รับการศึกษากว้างขวางในด้านสุขภาพสมอง โดยมีหลักฐานว่าการบริโภค DHA และ EPA ในระดับสูงสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ลดลงของภาวะสมองเสื่อม ความบกพร่องทางการรู้คิด และโรคซึมเศร้า และอัตราการเสียชีวิต (Charbit et al., 2025) ข้อมูลจากการสำรวจ NHANES พบว่า การบริโภคโอเมกา-3 ในระดับสูงมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับความจำเชิงเหตุการณ์ด้านถ้อยคำ (verbal episodic memory) ในผู้สูงอายุ ผลของการบริโภคกรดไขมันโอเมกา-3 อย่างต่อเนื่องแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการส่งเสริมความจำ (Wang et al., 2024) โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะเสี่ยงหรือโรคประจำตัว การเสริม DHA และ EPA ต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือนสามารถช่วยเพิ่มความจำเชิงเหตุการณ์ในกลุ่มผู้ที่มีสมรรถภาพทางการรู้คิดต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ การเสริมโอเมกา-3 ขนาดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 30 เดือนในผู้สูงอายุที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ ยังช่วยส่งเสริมสมรรถภาพด้านความจำอย่างมีนัยสำคัญ (Maltais et al., 2022) สะท้อนให้เห็นว่าโอเมกา-3 อาจมีศักยภาพในการส่งเสริมความจำอย่างชัดเจนในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงเฉพาะทาง

กลไกการออกฤทธิ์ของ DHA และ EPA เกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการ ได้แก่ การรักษาความยืดหยุ่นของเยื่อหุ้มเซลล์ การสังเคราะห์สารสื่อประสาท การสร้างปลอกไมอีลิน การเผาผลาญกลูโคส การทำงานของไมโตคอนเดรีย และการควบคุมการอักเสบในระบบประสาท DHA ยังเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในบริเวณพรีฟรอนทอลคอร์เทกซ์ ฮิปโปแคมปัส และเอนโทรีนัลคอร์เทกซ์ นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการรักษาความสมบูรณ์ของจุดเชื่อมแน่น (tight junctions) และการทำงานของแนวกั้นเลือดและสมอง (blood–brain barrier; BBB) ซึ่งมีผลต่อการไหลเวียนของเลือดในสมองและการส่งผ่านสารอาหารที่จำเป็นต่อการทำงานของระบบประสาท (Wang et al., 2024)

สารต้านอนุมูลอิสระ: วิตามินซี, วิตามินอี, ฟลาโวนอยด์ และโพลีฟีนอล เป็นกลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ ที่ได้รับความสนใจในฐานะสารอาหารที่มีบทบาทในการชะลอความเสื่อมของสมอง งานวิจัยจำนวนมากชี้ให้เห็นว่า ความเครียดออกซิเดชัน เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เร่งการเสื่อมถอยของสมรรถภาพทางสติปัญญา โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ และส่งผลกระทบต่อโครงสร้างและหน้าที่ของระบบประสาท (Charbit et al., 2025) การศึกษาภาคสังเกตหลายฉบับรายงานว่า การบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระในระดับสูงสัมพันธ์กับการคงไว้ซึ่งความจำ โดยเฉพาะในความจำเชิงเหตุการณ์ เช่น ผู้ที่บริโภคฟลาโวนอยด์จากอาหารในระดับสูง มีอัตราการลดลงของความจำเชิงเหตุการณ์ช้ากว่าตลอดช่วงเวลา 7 ปี (Holland et al., 2023) นอกจากนี้ การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสยังพบว่าการบริโภคโพลีฟีนอลในวัยกลางคนสัมพันธ์กับสมรรถภาพด้านความจำเชิงถ้อยคำที่ดีกว่าเมื่อประเมินอีก 13 ปีถัดมา (Kesse-Guyot et al., 2012) ต่อมามีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม เช่น การเสริมด้วยสารสกัดจากพืชที่อุดมด้วยโพลีฟีนอล มีผลเชิงบวกต่อความจำเชิงเหตุการณ์ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีภาวะความจำบกพร่องในระยะเริ่มต้น (Nouchi et al., 2023) อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์จากการวิจัยบางฉบับไม่เป็นไปตามสมมติฐาน เช่น การศึกษาที่ใช้หนูสายพันธุ์ Long-Evans พบว่า เมื่อได้รับอาหารควบคุมที่มีวิตามินอีในระดับ 400 ppm กลับมีระดับเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD)

ต่ำที่สุด และระดับของโปรตีนคาร์บอนิล (protein carbonyls) สูงที่สุด สะท้อนถึงความเครียดออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้น แม้ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (Iske, 2025) ในทางตรงกันข้าม มีรายงานว่าการเสริมวิตามินอีและซิงค์ในหนู Wistar ซึ่งได้รับสัมผัสน้ำมันพืชที่ปนเปื้อนเบนซีน สามารถช่วยเพิ่มศักยภาพการต้านอนุมูลอิสระในสมองได้ โดยลดระดับของ tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) และการเกิดลิพิดเปอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) อีกทั้งยังช่วยปรับระดับของสารสื่อประสาทให้อยู่ในช่วงปกติ และฟื้นฟูพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวล ความจำ และภาวะซึมเศร้าได้อย่างมีนัยสำคัญ (Ogunmiluyi et al., 2024) เช่นเดียวกับการศึกษาในหนูวัยรุ่นที่ได้รับวิตามินซีขนาด 400 มก./กก. ภายใต้ภาวะความเครียดเรื้อรัง ซึ่งพบว่าวิตามินซีสามารถป้องกันความบกพร่องของความจำ การเรียนรู้ และความยืดหยุ่นของซินแนปส์ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Ghasemi et al., 2024)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ การลดการสะสมของอนุมูลอิสระในสมอง โดยเฉพาะ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งมีศักยภาพในการทำลายโปรตีน ไขมัน และกรดนิวคลีอิก ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ประสาท สารต้านอนุมูลอิสระช่วยปกป้องโครงสร้างของซินแนปส์ คงไว้ซึ่งความสมบูรณ์ของการสื่อสัญญาณประสาท ลดการอักเสบ และเสริมการทำงานของเอนไซม์ต้านออกซิเดชัน เช่น SOD และ catalase นอกจากนี้ กรดแอสคอร์บิกยังส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ และเพิ่มระดับของ BDNF ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนความจำและการเรียนรู้ในระยะยาว (Iske, 2025; Ogunmiluyi et al., 2024)

คาเฟอีน (caffeine): เป็นสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย และมีงานวิจัยสนับสนุนถึงบทบาทของคาเฟอีนในการส่งเสริมประสิทธิภาพทางการรับรู้และปกป้องระบบประสาทจากภาวะเสื่อมหลายชนิด โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับความเครียดและโรคทางระบบประสาท การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบชี้ให้เห็นว่า การบริโภคคาเฟอีนในระดับปานกลาง (มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน) อาจสัมพันธ์กับการลดลงของความเสื่อมทางการรู้คิดและการชะลอการดำเนินของ

โรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะ mild cognitive impairment (MCI) ทั้งนี้ กลไกที่เกี่ยวข้องอาจเกี่ยวข้องกับการลดภาวะเครียดออกซิเดชัน การปรับสมดุล neuroinflammation และการปกป้องการทำงานของซินแนปส์ (Ashfaq et al., 2025) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า คาเฟอีนสามารถยับยั้งความบกพร่องของความจำเชิงพื้นที่ที่เกิดจากภาวะการแยกตัวทางสังคม (social isolation) และภาวะเสื่อมของระบบประสาทที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน (streptozotocin) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ หนูที่ได้รับคาเฟอีนแบบเรื้อรังแสดงระดับความจำที่ดีขึ้นในการทดสอบเขาวงกตน้ำของมอร์ริส (Morris water maze) และมีการลดลงของภาวะเครียดออกซิเดชัน รวมถึงการสะสมของอะไมลอยด์-เบตา (amyloid-beta) ในสมอง นอกจากนี้ยังพบว่าคาเฟอีนมีบทบาทในการส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดประสาท ซึ่งตรวจพบได้จากการแสดงออกของ BrdU ร่วมกับ DCX และยังเพิ่มการอยู่รอดระยะยาวของเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่อีกด้วย (Zhong et al., 2024)

กลไกการออกฤทธิ์ของคาเฟอีนเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่เป็นตัวต้าน (antagonist) ของตัวรับอะดีโนซีน (adenosine receptors) ส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาท เช่น โดปามีนและกลูตาเมตเพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยส่งเสริมความตื่นตัวและการทำงานด้านการรู้คิด นอกจากนี้ คาเฟอีนยังมีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และยับยั้งการตายของเซลล์ (anti-apoptotic effects) อีกทั้งยังส่งผลต่อการแสดงออกของโปรตีนสำคัญในฮิปโปแคมปัส ได้แก่ synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการหลั่งสารสื่อประสาท รวมถึงเพิ่มการแสดงออกของ NR2A และ NR2B ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของตัวรับ NMDA ที่มีบทบาทต่อการส่งผ่านสัญญาณประสาทและความยืดหยุ่นของซินแนปส์ (synaptic plasticity) (Zhong et al., 2024)

ทริโกเนลลีน (trigonelline): นอกจากคาเฟอีนแล้วกาแฟยังเป็นแหล่งของสารพฤกษเคมีที่มีศักยภาพในการส่งเสริมความจำและปกป้องระบบประสาท โดยเฉพาะทริโกเนลลีน ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่พบมากในเมล็ดกาแฟ สารนี้ได้รับความสนใจจากงานวิจัยจำนวนมากในด้านฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และการชะลอการเสื่อม

ของเซลล์ประสาท (Farid et al., 2020) การศึกษาจากแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ที่เหนี่ยวนำด้วย amyloid-beta รายงานว่า การให้ trigonelline ล่วงหน้าช่วยฟื้นฟูความจำเชิงพื้นที่และความจำเกี่ยวกับวัตถุใหม่ในสัตว์ทดลอง พร้อมกับลดภาวะออกซิเดชันในสมองและปรับปรุงการทำงานของไมโตคอนเดรีย นอกจากนี้ยังพบว่า trigonelline ช่วยเพิ่มระดับสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ และเสริมความสามารถของเซลล์ประสาทในการทนต่อภาวะความเครียดออกซิเดชัน งานวิจัยอื่นยังแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการต้านการอักเสบในระบบประสาท โดย trigonelline สามารถลดระดับของ glial fibrillary acidic protein (GFAP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของแอสโตรไซต์ และยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (cox-2) ที่มีบทบาทกระตุ้นการอักเสบในสมอง นอกจากนี้ยังช่วยลดระดับของไซโตไคน์อักเสบที่สำคัญ ได้แก่ TNF-α และ interleukin-6 (IL-6) สะท้อนถึงศักยภาพของ trigonelline ในการควบคุมการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการป้องกันหรือชะลอการเสื่อมของเซลล์ประสาทในภาวะสมองเสื่อม (Farid et al., 2020)

กลไกการออกฤทธิ์ของ trigonelline ครอบคลุมหลายกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการปกป้องเซลล์ประสาท ได้แก่ ลดระดับของ malondialdehyde (MDA) และ lactate dehydrogenase (LDH) ซึ่งเป็นดัชนีความเสียหายจากอนุมูลอิสระ เพิ่มค่าศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มไมโตคอนเดรีย (mitochondrial membrane potential) ซึ่งสะท้อนถึงสุขภาพของไมโตคอนเดรียและความสามารถในการสร้างพลังงาน เพิ่มระดับของ glutathione (GSH) และกระตุ้นกิจกรรมของ SOD ซึ่งช่วยกำจัดอนุมูลอิสระภายในไมโตคอนเดรีย ลดการอักเสบโดยการยับยั้ง cox-2, TNF-α, และ IL-6 กลไกเหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพของเซลล์ประสาทภายใต้ภาวะความเครียดและการอักเสบ (Farid et al., 2020)

พืชสมุนไพรพื้นถิ่น: กระทงลาย (*Celastrus paniculatus*) หรือที่รู้จักในบางพื้นที่ของประเทศไทยว่า “มะแตก” เป็นพืชสมุนไพรพื้นถิ่นในวงศ์ *Celastraceae* ซึ่งพบได้ทั่วไปในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมถึงในประเทศไทย โดยเฉพาะใน

ภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ตามภูมิปัญญาไทยโบราณ น้ำมันจากเมล็ดกระทงลายถูกนำมาใช้ภายนอกเพื่อบรรเทาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและเหน็บชา ในขณะที่การแพทย์แผนอายุรเวทของอินเดียใช้พืชชนิดนี้เป็นยาเสริมความจำ บำรุงสมอง และเพิ่มสมรรถภาพการเรียนรู้ จนได้รับฉายาว่า "brain booster" (Kumar & Gupta, 2002)

หลักฐานจากงานวิจัยปัจจุบันชี้ว่า สารสกัดจากเมล็ดกระทงลายมีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ป้องกันเซลล์ประสาทจากการถูกทำลาย และอาจมีศักยภาพในการชะลอความเสื่อมของสมอง การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้น้ำมันจากเมล็ดกระทงลายสามารถเพิ่มระดับของ GSH และ catalase พร้อมกับลดระดับ MDA ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน นอกจากนี้ การศึกษาในสมองส่วนหน้าแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากกระทงลายสามารถปกป้องเซลล์ประสาทจากการเหนี่ยวนำด้วยกลูตาเมตผ่านการควบคุมการทำงานของตัวรับ NMDA ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเรียนรู้และความจำ ในสัตว์ทดลองที่อยู่ภายใต้ภาวะเครียดเรื้อรัง พบว่าการให้สารสกัดจากเมล็ดกระทงลายช่วยลดการสูญเสียความจำโดยยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase ส่งผลให้ระดับอะเซทิลโคลีนในสมองเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจสนับสนุนการส่งผ่านสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องกับความจำ (Bhagya et al., 2016; Bhanumathy et al., 2010; Godkar et al., 2006; Kumar & Gupta, 2002) นอกจากนี้ การให้สารสกัดจากเมล็ดกระทงลายเป็นเวลา 14 วัน ยังช่วยฟื้นฟูความจำเชิงพื้นที่ในหนูทดลองได้อย่างมีนัยสำคัญ จากการทดสอบด้วยวิธี Morris water maze โดยพบการเพิ่มขึ้นของตัวรับ AMPA ชนิด GluA1 บนผิวเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส และการแสดงออกของโปรตีน Arc และ PSD-95 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ synaptic plasticity (Phattanakiatsakul et al., 2024)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดจากเมล็ดกระทงลาย ที่เกี่ยวข้องกับการเสริมความจำและปกป้องสมองมีความหลากหลาย ได้แก่ การต้านอนุมูลอิสระ โดยเพิ่มระดับ GSH และ catalase และลดระดับ MDA การยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่ง

ส่งผลให้ระดับของอะเซทิลโคลีนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ สารสกัดจากเมล็ดกระทงลายยังแสดงฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาทผ่านการยับยั้งวิถีสัญญาณ GSK-3β/mTOR จากความเสียหายที่เหนี่ยวนำโดยสาร 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ประสาทโดปามีน และถูกใช้กันอย่างแพร่หลายเป็นแบบจำลองของโรคพาร์กินสันในงานวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ ผลการศึกษาดังกล่าวสะท้อนให้เห็นถึงศักยภาพของสารสกัดจากกระทงลายในด้านการปกป้องเซลล์ประสาท (Phattanakiatsakul et al., 2024) นอกเหนือจากฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาทแล้ว ยังมีรายงานว่าสารสกัดจากเมล็ดกระทงลายสามารถส่งเสริมความจำและความยืดหยุ่นของซินแนปส์ในฮิปโปแคมปัส โดยเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของซินแนปส์ ได้แก่ pSer831-GluA1, Arc และ PSD-95 ในฮิปโปแคมปัสของหนูเพศผู้ ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญต่อกระบวนการเรียนรู้และการสร้างความจำ (Thongon et al., 2026) นอกจากนี้ สารสกัดส่วนที่มีขั้วสูงจากเมล็ดกระทงลายยังมีฤทธิ์ลดการกระตุ้นไมโครเกลียที่ถูกเหนี่ยวนำโดยแอสโตรไซต์ ผ่านการยับยั้งสัญญาณ CD40/iNOS และการลดการสร้างไซโตไคน์ก่อการอักเสบ สะท้อนถึงศักยภาพในการลดภาวะการอักเสบของระบบประสาทอีกด้วย (Treerattanakulporn et al., 2026)

รูปแบบการบริโภคอาหาร: รูปแบบการบริโภคอาหาร เช่น อาหารคีโตน (ketogenic diet) การจำกัดพลังงาน (caloric restriction) และการอดอาหารเป็นช่วง (intermittent fasting; IF) เริ่มได้รับความสนใจมากขึ้นในฐานะแนวทางที่อาจส่งผลดีต่อสมองและการทำงานด้านการรู้คิด งานวิจัยในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้สำรวจผลของรูปแบบการบริโภคเหล่านี้ต่อการทำงานของระบบประสาทและการชะลอความเสื่อมของสมอง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุและกลุ่มเสี่ยงต่อโรคทางระบบประสาท (Charbit et al., 2025) นอกจากนี้ การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมจำนวน 10 การศึกษา รวมผู้ป่วย 691 คน ยังชี้ว่าอาหารคีโตนอาจช่วยส่งเสริมความจำและการทำงานด้านการรู้คิดในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยการวิเคราะห์อภิมานล่าสุดจากการศึกษาแบบ randomized controlled trials รายงานว่า ketogenic diet สามารถช่วยเพิ่มคะแนน Mini-Mental

State Examination (MMSE) และลดคะแนน Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog) ได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ β-hydroxybutyrate (βHB) ที่อาจช่วยสนับสนุนการทำงานของไมโตคอนเดรียและการใช้พลังงานของสมอง อย่างไรก็ตาม การใช้อาหารคีโตนอาจสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือดในบางราย จึงควรพิจารณาอย่างเหมาะสมตามภาวะสุขภาพของแต่ละบุคคล (Rong et al., 2024)

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับอาหารคีโตนเป็นเวลา 2 เดือน แสดงให้เห็นว่าระดับของ β-hydroxybutyrate (βHB) ซึ่งเป็นคีโตนบอดี (ketone body) หลัก เพิ่มขึ้นทั้งในซีรัม และสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ การเปลี่ยนแปลงนี้สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นด้านความจำ โดยเฉพาะในหนูเพศเมียวัยกลางคนที่มักมีระดับคีโตนลดลงตามอายุ นอกจากนี้ การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ยังชี้ว่าอาหารคีโตนอาจช่วยส่งเสริมความจำในกลุ่มผู้ที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญาในระยะเริ่มต้น สำหรับการจำกัดพลังงานและการอดอาหารเป็นช่วง แม้ว่าหลักฐานในมนุษย์จะยังมีจำนวนไม่มาก แต่การศึกษาหลายฉบับในสัตว์ทดลองพบว่า แนวทางเหล่านี้ช่วยลดการเสื่อมของระบบประสาท และอาจส่งเสริมการทำงานของสมองโดยเฉพาะในด้านความจำ รูปแบบการอดอาหารที่ได้รับความนิยม เช่น การกินอาหารในช่วงเวลา 8–10 ชั่วโมงต่อวัน หรือ การอดอาหารกลางคืนแบบยาว ถูกเสนอว่ามีผลเชิงบวกต่อการทำงานของสมอง (Krikorian et al., 2012, Fortier et al., 2019) อย่างไรก็ตาม แม้ระดับคีโตนในช่วงทางสรีรวิทยาจะอาจส่งผลดีต่อสมอง แต่การสะสมคีโตนในระดับสูงผิดปกติ เช่น ในภาวะคีโตแอซิโดซิส (ketoacidosis) สามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อระบบประสาทและการทำงานของร่างกายได้ ดังนั้น การใช้รูปแบบการบริโภคอาหารเหล่านี้ควรพิจารณาอย่างเหมาะสมตามภาวะสุขภาพของแต่ละบุคคล

กลไกการออกฤทธิ์ของรูปแบบการบริโภคอาหารเหล่านี้ ประกอบด้วย การเพิ่มระดับ ketone bodies เช่น βHB ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งพลังงานทางเลือกของสมอง และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และช่วยฟื้นฟูสมดุลพลังงาน โดยเฉพาะในวัยกลางคนที่มี

ประสิทธิภาพการเผาผลาญลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าการทานอาหารคีโตนเพิ่มระดับของ fumarate ในฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นโปรตีน nuclear factor erythroid 2–related factor 2 (Nrf2) ที่เกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระและกระบวนการ synaptic plasticity การลดการอักเสบในระบบประสาท การลดความดันโลหิต ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และกระบวนการเมตาบอลิซึมที่เป็นอันตรายต่อสมอง กลไกเหล่านี้สะท้อนให้เห็นว่ารูปแบบการกินอาหารมีบทบาททั้งด้านโภชนาการส่งผลต่อสุขภาพสมองและการชะลอความเสื่อมทางสติปัญญา (Krikorian et al., 2012, Fortier et al., 2010)

2. การนอนหลับ: ปัจจัยสำคัญต่อการเข้ารหัสและประมวลผลความจำ

การจำกัดการนอนหลับ (sleep restriction) หมายถึง การนอนหลับที่มีระยะเวลาสั้นกว่าระยะเวลาปกติของแต่ละบุคคล หรือสั้นกว่าคำแนะนำของมูลนิธิการนอนหลับแห่งชาติ (National Sleep Foundation) ประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับแต่ละช่วงอายุซึ่งอาจเกิดได้ทั้งจากการนอนน้อยเพียงคืนเดียวหรือเกิดอย่างเรื้อรังต่อเนื่องเป็นเวลาหลายเดือนหรือหลายปี มูลนิธิการนอนหลับแห่งชาติแนะนำว่า ผู้ใหญ่ควรนอนหลับประมาณ 8 ชั่วโมงต่อคืน วัยรุ่นประมาณ 9 ชั่วโมง และเด็กวัยเรียนประมาณ 10 ชั่วโมง (Crowley et al., 2024) อย่างไรก็ตาม ประชากรราวหนึ่งในสามถึงครึ่งหนึ่งของผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กวัยเรียน ทั่วโลก นอนหลับไม่ถึงระยะเวลาที่แนะนำ (Kocevska et al., 2021) การจำกัดการนอนหลับเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน จึงมีความสำคัญต่อสาธารณสุขในการทำความเข้าใจผลกระทบของการนอนหลับไม่เพียงพอ ผลกระทบทางกายภาพที่มีรายงานอย่างชัดเจน ได้แก่ การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ลดลง โรคอ้วน โรคหัวใจและหลอดเลือด ความผิดปกติของระบบประสาทต่อมไร้ท่อ และปัญหาสุขภาพจิต นอกจากผลต่อร่างกายแล้ว การนอนหลับไม่เพียงพอยังส่งผลต่อการทำงานของสมอง ได้แก่ การรับรู้ทางประสาทสัมผัส ความจำใช้งาน การแก้ปัญหา และความคิดสร้างสรรค์ (Crowley et al., 2024) โดยหลักฐานจากการวิเคราะห์อภิมานล่าสุดยัง

รายงานว่า การจำกัดการนอนหลับเหลือเพียง 3–6.5 ชั่วโมงต่อคืน ส่งผลเสียต่อการสร้างความจำใหม่อย่างมีนัยสำคัญ และอาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อความจำใกล้เคียงกับการอดนอนทั้งคืน โดยเฉพาะเมื่อการสูญเสียการนอนเกิดขึ้นก่อนกระบวนการเข้ารหัสความจำ (encoding) ทั้งนี้ ผลกระทบดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับการรบกวนการทำงานของ slow-wave sleep และ REM sleep ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการ consolidation ของความจำ (Crowley et al., 2024)

ผลกระทบของการจำกัดการนอนหลับต่อการสร้างความจำระยะยาวได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยกระบวนการสร้างความจำระยะยาวแบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่ การเข้ารหัส การรวมตัว และการดึงข้อมูลกลับ การเข้ารหัสคือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสมองเมื่อได้รับข้อมูลใหม่ ซึ่งอาจเป็นร่องรอยของความจำระยะสั้น จากนั้นข้อมูลจะถูกเสริมความแข็งแรงผ่านกระบวนการรวมตัวในระดับซินแนปส์หรือระดับระบบจนกลายเป็นความจำระยะยาว และสุดท้ายคือการเรียกคืนข้อมูลจากร่องรอยความจำที่ถูกเก็บไว้ ทั้งนี้ ประโยชน์ของการนอนหลับต่อกระบวนการเข้ารหัสและการรวมตัวของความจำได้รับการยืนยันจากงานวิจัยจำนวนมาก โดยมีงานวิจัยต่อเนื่องจำนวนมากที่อธิบายกลไกทางประสาทและการรู้คิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้ (Cordi & Rasch, 2021; Diekelmann & Born, 2010; Paller et al., 2021) คือ การเสริมความจำให้มั่นคง และรวมถึงการเปลี่ยนแปลงคุณภาพของความจำ เช่น การบูรณาการเข้ากับความรู้เดิม และการสร้างองค์ความรู้ ดังนั้น การนอนไม่เพียงพอจึงมีแนวโน้มส่งผลเสียต่อกระบวนการสร้างความจำ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบเมตา (meta-analysis) ล่าสุดที่รวบรวมข้อมูลจาก 31 การศึกษาเกี่ยวกับผลของการอดนอนทั้งคืนก่อนการเข้ารหัสข้อมูล และ 45 การศึกษาเกี่ยวกับการอดนอนหลังการเข้ารหัสพบว่าการอดนอนก่อนการเข้ารหัสส่งผลกระทบต่อความจำมากกว่าการอดนอนหลังการเข้ารหัส (Newbury et al., 2021)

เหตุใดการจำกัดการนอนหลับก่อนการเข้ารหัสความจำจึงส่งผลต่อความจำ

งานวิจัยหลายชิ้นได้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการนอนหลับก่อนกระบวนการเข้ารหัสความจำ โดยทฤษฎีสมดุลสภาวะของซินแนปส์อธิบายว่า การเรียนรู้เกิดจากการเพิ่มความเข้มแข็งของซินแนปส์ (synaptic potentiation) อย่างไรก็ตาม การเพิ่มพลังของซินแนปส์ไม่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง เพราะยิ่งซินแนปส์แข็งแรงมากขึ้น เซลล์ประสาทก็ยิ่งใช้พลังงานสูงขึ้นตามไปด้วย นอกจากนี้ ซินแนปส์ที่แข็งแรงมากจะตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นได้ง่ายขึ้น ส่งผลให้เซลล์ประสาทเหล่านี้มีความไวต่อสัญญาณมากขึ้นจนแยกไม่ออกระหว่างสัญญาณจริงกับสัญญาณรบกวน ซึ่งนำไปสู่การลดลงของความสามารถในการเข้ารหัสข้อมูลใหม่ระหว่างวันอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดปัญหานี้จึงมีการเสนอว่ากระบวนการ “ลดระดับ” (downscaling) ของซินแนปส์จะเกิดขึ้นระหว่างการนอนหลับคลื่นช้า (slow-wave sleep; SWS) ซึ่งเป็นช่วงการนอนหลับลึกที่มีการสั่นประสาทความถี่ต่ำ (1–4 Hz) ในช่วงนี้ ซินแนปส์ที่ถูกใช้งานบ่อยจะคงอยู่ ขณะที่ซินแนปส์ที่อ่อนแอหรือใช้งานน้อยจะถูกลดพลังลง ทำให้สมองกลับสู่สมดุลและพร้อมต่อการเข้ารหัสข้อมูลใหม่อีกครั้ง หลักฐานสนับสนุนทฤษฎีนี้พบในระดับโมเลกุล โครงสร้างและสรีรวิทยาไฟฟ้า โดยแสดงให้เห็นว่าเกิดกระบวนการเพิ่มพลังของซินแนปส์ในช่วงตื่น และเกิดการลดพลังในช่วงหลับ (Cirelli & Tononi, 2021; Cordi & Rasch, 2021) ในระดับพฤติกรรมพบว่าความสามารถในการเข้ารหัสความจำลดลงตลอดช่วงตื่น 6 ชั่วโมงในเวลากลางวัน แต่สามารถฟื้นฟูได้ด้วยการงีบหลับ (March et al., 2023) นอกจากนี้หลักฐานจากการถ่ายภาพสมองแสดงให้เห็นว่าการอดนอนหนึ่งคืน จะทำให้การทำงานของฮิปโปแคมปัสที่เกี่ยวข้องกับการเข้ารหัสลดลง (Van der Werf et al., 2009) จึงสามารถสรุปได้ว่าการนอนหลับไม่เพียงพอก่อนการเข้ารหัส อาจรบกวนกระบวนการลดระดับซินแนปส์และลดทอนความสามารถในการเรียนรู้ อย่างไรก็ตาม ยังมีอีกทฤษฎีหนึ่งเสนอว่าการเชื่อมต่อของซินแนปส์ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลที่เพิ่งเรียนรู้จะถูกเสริมความแข็งแรงระหว่างการนอนหลับอีกด้วย (Crowley et al., 2024)

การนอนหลับหลังการเรียนรู้ช่วยเสริมความจำ

ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดของการนอนหลับหลังการเรียนรู้ช่วยเสริมความจำ คือ ทฤษฎีการรวมตัวแบบแอคทีฟของระบบ (active systems consolidation theory) ซึ่งเน้นบทบาทของการนอนหลับคลื่นช้า หลังการเข้ารหัสข้อมูลใหม่ ในการเปลี่ยนความจำแบบ declarative (หรือความจำที่ขึ้นกับฮิปโปแคมปัส) ไปสู่ความจำที่มั่นคง โดยหลังจากเรียนรู้ ข้อมูลใหม่จะถูกเก็บไว้กระจายอยู่ในบริเวณต่าง ๆ ของซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ แต่ยังคงต้องอาศัยฮิปโปแคมปัสในการเชื่อมโยง ในช่วงการนอนหลับระยะคลื่นช้า กลุ่มเซลล์ประสาทที่แทนความทรงจำจะถูกกระตุ้นซ้ำผ่านกระบวนการที่เรียกว่า “replay” (การเล่นซ้ำของรูปแบบการยิงของเซลล์ประสาท) ซึ่งขับเคลื่อนโดยฮิปโปแคมปัส ส่งผลให้ข้อมูลที่ได้รับการเรียนรู้ล่าสุดค่อย ๆ ถูกจัดระเบียบใหม่ในระดับระบบ และกลายเป็นความจำที่พึ่งพาคอร์เท็กซ์เพียงอย่างเดียว ความจำนี้จะมีเสถียรภาพมากขึ้นและสามารถผสานเข้ากับความรู้เดิมได้ง่าย หลักฐานสนับสนุนทฤษฎีนี้ได้มาจากการทดลองที่เปรียบเทียบการเรียนรู้ภายใต้เงื่อนไขที่มีการนอนหลับหรือไม่ เช่น การให้กลุ่มหนึ่งเรียนในตอนเช้าและทดสอบตอนเย็น (หลังตื่นทั้งวัน) ขณะที่อีกกลุ่มเรียนตอนเย็นและทดสอบในตอนเช้า (หลังนอนหลับหนึ่งคืน) หรือการศึกษาที่ใช้การงีบหลับช่วงกลางวัน 90 นาที ระหว่างเรียนรู้และทดสอบ พบว่ากลุ่มที่ได้หลับมีความจำดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถรวมความจำเข้ากับความรู้เดิมได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Crowley et al., 2024)

3. ฮอร์โมนเพศและความแตกต่างระหว่างเพศในการทำงานของความจำ

การศึกษาความแตกต่างระหว่างเพศในด้านความจำเริ่มต้นขึ้นตั้งแต่ช่วงปลายศตวรรษที่ 19 มีการเสนอว่าผู้หญิงมีความสามารถเหนือกว่าในด้านความจำเชิงคำพูด (verbal memory) ต่อมา มีการทบทวนงานวิจัยกว่า 1,600 ฉบับเกี่ยวกับความแตกต่างทางจิตวิทยาระหว่างเพศ ซึ่งสรุปว่าเพศหญิงมีความเหนือกว่าในการเรียนรู้ที่ใช้คำพูดขณะที่เพศชายมักทำได้ดีกว่าในงานที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้เชิงมิติสัมพันธ์ (visual–spatial

tasks) โดยพบว่าผู้หญิงทำคะแนนได้สูงกว่าผู้ชายอย่างสม่ำเสมอเมื่อต้องจำคำที่อยู่ในหมวดหมู่เฉพาะ เช่น คำที่ขึ้นต้นด้วยตัวอักษรเดียวกัน หรือชื่อสัตว์ ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้หญิงมีความสามารถในการจำเชิงความหมาย (semantic memory) ที่ดีกว่า (Gall et al., 2021)

นอกจากนี้ หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมล่าสุดยังชี้ว่า ปัญหาด้านการรู้คิด (cognitive problems) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในช่วง perimenopause และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้หญิงจำนวนมาก โดยเฉพาะด้าน verbal memory นอกจากนี้ ยังอาจพบความผิดปกติด้าน processing speed, attention และ working memory ได้ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ลักษณะของการเปลี่ยนแปลงด้านการรู้คิดในผู้หญิงแต่ละคนมีความแตกต่างกัน โดยบางรายอาจได้รับผลกระทบเพียงเล็กน้อย ขณะที่บางรายอาจมีความบกพร่องอย่างชัดเจน แม้ว่าจะมีความสนใจเกี่ยวกับการใช้ hormone therapy เพื่อบรรเทาปัญหาด้าน cognition แต่แนวทางปัจจุบันของ North American Menopause Society ยังไม่สนับสนุนการใช้ hormone therapy เพื่อรักษาปัญหาด้านความจำโดยตรง เนื่องจากหลักฐานเชิงคลินิกยังไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยในสัตว์ทดลองบางส่วนชี้ว่า estradiol อาจมีบทบาทช่วยส่งเสริมการทำงานของ working memory ได้ (Metcalf et al., 2023)

เอสโตรเจนส่งเสริม LTP และการเรียนรู้

ข้อมูลเชิงประจักษ์จำนวนมากสนับสนุนว่า เอสโตรเจน (estrogen) ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเดนไดรติกสไปน์ และเพิ่มความสามารถของซินแนปส์ในการเปลี่ยนแปลงการทำงานในฮิปโปแคมปัสของหนูทดลอง ทั้งในหนูเพศเมียที่ตัดรังไข่ออก (ovariectomized; Frye et al., 2007) และหนูเพศเมียที่มีรังไข่สมบูรณ์ (Warren et al., 1995) โดยในเพศเมียที่มีรังไข่สมบูรณ์ ระดับเอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้นระหว่างรอบการเป็นสัดสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของจำนวนเดนไดรติกสไปน์ รวมถึงสัดส่วนของสไปน์รูปร่างเห็ดในบริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัส ในทางตรงกันข้าม เมื่อระดับเอสโตรเจน

ลดลงจะพบจำนวนและสัดส่วนของสไปน์รูปร่างเห็ดลดลงตามลำดับ (Prang-Kiel et al., 2008)

นอกจากนี้งานวิจัยด้านพฤติกรรมยังแสดงให้เห็นว่าความสามารถในการเรียนรู้ของมนุษย์และสัตว์ทดลองแปรผันตามระดับเอสโตรเจนในแต่ละช่วงของรอบเดือนหรือรอบสัด ตัวอย่างเช่น ผู้หญิงมักมีความจำทางภาษาดีขึ้นในช่วงที่เอสโตรเจนสูง แต่ในช่วงเดียวกันกลับมีผลการทำงานที่เกี่ยวข้องกับทักษะเชิงพื้นที่ลดลง ในทำนองเดียวกันหนูเพศเมียในระยะโปรเอสทรัส (proestrus) ซึ่งเป็นช่วงที่ระดับเอสโตรเจนสูงมีความสามารถในการเรียนรู้เชิงพื้นที่ลดลงเมื่อเทียบกับระยะที่ฮอร์โมนอยู่ในระดับต่ำ (Warren et al., 1995; Gall et al., 2021)

มีรายงานสอดคล้องกันว่าเอสโตรเจนส่งเสริมการเกิด LTP ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเข้ารหัสความจำ โดยระดับเอสโตรเจนในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับขนาดของ LTP ในฮิปโปแคมปัส อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนต่อ synaptic plasticity ยังคงเป็นประเด็นที่อยู่ระหว่างการศึกษา โดยมีหลักฐานสนับสนุนทั้งกลไกแบบ genomic และ non-genomic

1. เอสโตรเจนสามารถเพิ่มจำนวนเดนไดรติกสไปน์ผ่านการทำงานของตัวรับ NMDA และการควบคุมการแสดงออกของยีน ซึ่งบ่งชี้ถึงกลไกแบบ genomic ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีนและการเปลี่ยนแปลงระดับยีน (Smith & McMahon, 2005)
2. เอสโตรเจนยังสามารถออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วภายในไม่กี่นาที โดยเพิ่มการตอบสนองของซินแนปส์และกระแสผ่านตัวรับ AMPA ผ่านกลไกแบบ non-genomic ซึ่งไม่จำเป็นต้องอาศัยการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ (Kramar et al., 2009)
3. นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังสามารถควบคุมการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ synaptic plasticity เช่น Arc และ PSD-95 ผ่านเส้นทาง MAPK/PI3K และการทำงานของ ERβ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องทั้งกลไก genomic และ non-

genomic ในการส่งเสริมการรวมความจำและการเปลี่ยนแปลงของซินแนปส์ (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009; 2010)

4. อายุและการเสื่อมของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์: กลไกที่เชื่อมโยงกับความจำถดถอย

ความชรา เป็นกระบวนการทางสรีรวิทยาที่ซับซ้อน ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของสมอง โดยเฉพาะบริเวณฮิปโปแคมปัสที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ หนึ่งในกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับความเสื่อมของสมอง คือความผิดปกติของไมโตคอนเดรีย โดยเฉพาะไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ (synaptic mitochondria) ซึ่งมีบทบาทในการสร้างพลังงานและควบคุมสมดุล Ca^{2+} ความเปราะบางของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ตามอายุส่งผลต่อการลดลงของสมรรถภาพทางปัญญาในผู้สูงวัย

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ มีความแตกต่างจากไมโตคอนเดรียที่อยู่ในตัวเซลล์ประสาท (somatic mitochondria) โดยเฉพาะความสามารถในการรองรับความต้องการใช้พลังงานสูง และการควบคุม Ca^{2+} เพื่อสนับสนุนการส่งสัญญาณประสาทและ synaptic plasticity (Samanta et al., 2025) แนวคิดดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากบทความทบทวนจำนวนมากที่ชี้ว่า ความผิดปกติของไมโทคอนเดรียบริเวณซินแนปส์มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการทำงานบกพร่องของซินแนปส์ ภาวะเครียดออกซิเดชัน และการเสื่อมของความจำในภาวะสูงอายุและโรคอัลไซเมอร์ (Gowda et al., 2022) ไมโตคอนเดรียกลุ่มนี้ควบคุมกระบวนการสำคัญ ได้แก่ การหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitter exocytosis) การดูดกลับของถุงเวสิเคิล (vesicular reuptake) และการกักเก็บ Ca^{2+} ระหว่างการทำงานของเซลล์ประสาท ซึ่งทั้งหมดนี้ช่วยให้การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทมีเสถียรภาพและมีประสิทธิภาพ (Myeong et al., 2024) ดังนั้นความแตกต่างในด้านตำแหน่งและหน้าที่สะท้อนให้เห็นถึงความเฉพาะตัวของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ อย่างไรก็ตาม ในภาวะชราและโรคทางระบบประสาทเสื่อม ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มักเสื่อมก่อนไมโตคอนเดรียประเภทอื่น มีความเปราะบางต่อสิ่งกระตุ้นที่

เป็นอันตรายมากกว่า และความผิดปกติของไมโตคอนเดรียเหล่านี้สัมพันธ์กับความเสื่อมของความจำที่เกิดขึ้นตามอายุ (Olesen et al., 2020) ในเซลล์ประสาท กระบวนการสร้างไมโตคอนเดรียใหม่ (mitochondrial biogenesis) เกิดขึ้นในบริเวณตัวเซลล์ประสาทเป็นหลัก ผ่านกลไกที่จำเพาะ จากนั้นไมโตคอนเดรียที่สร้างขึ้นใหม่จะถูกลำเลียงอย่างมีพลวัตผ่านไมโครทูบูลของเซลล์ประสาท โดยระบบการลำเลียงนี้มีการควบคุมอย่างเข้มงวด (Cicali et al., 2025) ได้แก่

1. **การลำเลียงในทิศทางไปข้างหน้า (anterograde transport)** คือการนำไมโตคอนเดรียจากตัวเซลล์ประสาทไปยังบริเวณส่วนปลายของเซลล์ประสาท เช่น ซินแนปส์
2. **การลำเลียงย้อนกลับ (retrograde transport)** คือการนำไมโตคอนเดรียที่เสียหายกลับไปยังตัวเซลล์ประสาท เพื่อเข้าสู่กระบวนการซ่อมแซม ทดแทน หรือย่อยสลาย

การลำเลียงไมโตคอนเดรียทั้งไปและกลับ มีความจำเป็นต่อการรักษาจำนวนไมโตคอนเดรียที่ทำงานได้ในซินแนปส์ เพื่อรองรับความต้องการเมแทบอลิซึมเฉพาะจุด ระบบนี้ยังช่วยให้ไมโตคอนเดรียกระจายตัวอย่างมีกลยุทธ์ เพื่อผลิต ATP และควบคุม Ca^{2+} ให้สอดคล้องกับกิจกรรมของเซลล์ประสาท ความผิดปกติในการกระจายตัวของไมโตคอนเดรีย เป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่ ความผิดปกติของซินแนปส์ การเสื่อมของระบบประสาท และ โรคที่เกี่ยวข้องกับอายุ การเคลื่อนที่ของไมโตคอนเดรียระหว่างตัวเซลล์ประสาทและซินแนปส์ต้องใช้พลังงานสูง โดยเฉพาะในเซลล์ประสาทที่มีแขนงยาว จึงมีข้อเสนอว่า การสร้างไมโตคอนเดรียใหม่เฉพาะที่อาจช่วยรักษาปริมาณไมโตคอนเดรียที่ทำงานได้ในซินแนปส์ อย่างไรก็ตาม กลไกนี้อาจเสื่อมตามอายุ นำไปสู่ความผิดปกติของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ในผู้สูงอายุ (Duarte et al., 2023; Cicali et al., 2025)

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีความสำคัญต่อการคงอยู่ของโครงสร้างและการสื่อสารของซินแนปส์

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีโครงสร้างที่สามารถตอบสนองต่อความต้องการแบบเฉียบพลัน โดยไมโตคอนเดรียกลุ่มนี้มักมีขนาดเล็กกว่าและมีอัตราส่วนพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูง ซึ่งช่วยให้สามารถรับ Ca^{2+} ได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญสำหรับการตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมของซินแนปส์ที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วระหว่างการยิงสัญญาณของเซลล์ประสาท (Graham et al., 2021; Hill et al., 2018; Seager et al., 2020) การดูดจับ Ca^{2+} อย่างรวดเร็วนี้ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นผ่านโปรตีนตัวนำเข้า Ca^{2+} ของไมโตคอนเดรียที่เรียกว่า mitochondrial Ca^{2+} uniporter (MCU) (Gherardi et al., 2024; Li et al., 2025; Murphy and Eisner, 2025) ซึ่งทำให้ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์สามารถรองรับการเปลี่ยนแปลงของระดับ Ca^{2+} ในส่วนก่อนซินแนปส์ (pre-synaptic Ca^{2+} dynamics) ซึ่งเป็นเงื่อนไขที่จำเป็นสำหรับการหลั่งสารสื่อประสาท อย่างไรก็ตาม ข้อได้เปรียบนี้แลกมาด้วยความเปราะบางต่อความเสียหายจากออกซิเดชันที่สูงขึ้น ในไมโตคอนเดรียบริเวณซินแนปส์ เนื่องจากการไหลเวียนของ Ca^{2+} อย่างต่อเนื่อง จะกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำงานผิดปกติของไมโตคอนเดรียในบริเวณซินแนปส์ (Lores-Arnaiz et al., 2016; Olesen et al., 2020)

ในทางตรงกันข้าม ไมโตคอนเดรียที่อยู่ในตัวเซลล์ประสาท มักมีรูปร่างเป็นท่อ (tubular morphology) และมีความอุดมไปด้วยโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญไขมันและคีโตน ซึ่งบ่งชี้ว่าไมโตคอนเดรียกลุ่มนี้มีการปรับตัวให้เหมาะสมกับการเก็บสะสมพลังงานระยะยาวและการใช้งานแบบต่อเนื่อง มากกว่าการตอบสนองพลังงานในทันที (Hill et al., 2018; Seager et al., 2020) องค์ประกอบโปรตีนของไมโตคอนเดรียชนิดนี้บ่งชี้ว่า ไม่จำเป็นต้องรองรับการเปลี่ยนแปลงของระดับ Ca^{2+} อย่างรวดเร็วเหมือนในซินแนปส์ จึงมีความไวต่อความเสียหายจากสารอนุมูลอิสระต่ำกว่า และเน้นบทบาทในการเสริมความทนทานของเซลล์ มากกว่าการตอบสนองพลังงานแบบเฉียบพลัน (Stauch et al., 2014; Lores-Arnaiz et al., 2016; Olesen et al., 2020)

เนื่องจากสมองมีความต้องการใช้พลังงานสูงถึงประมาณ 20% ของพลังงานทั้งหมดของร่างกาย เซลล์ประสาทจึงมีไมโตคอนเดรียจำนวนมากเพื่อรองรับการใช้

พลังงานดังกล่าว แม้ว่าไกลโคไลซิสจะมีบทบาทในการสร้าง ATP ขณะพัก แต่เมื่อเกิดการส่งสัญญาณประสาท การผลิตพลังงานจะพึ่งพากระบวนการ oxidative phosphorylation เป็นหลัก (Misgeld and Schwarz, 2017) ไมโตคอนเดรียมีบทบาทสำคัญในการผลิต ATP อย่างต่อเนื่องเพื่อรองรับการเกิดศักย์ทำงาน โดยอาศัยกระบวนการหลอมรวม (fusion) และการแยกตัว (fission) ซึ่งมีส่วนในการคงรูปร่างและความเชื่อมโยงของไมโตคอนเดรีย (Chen et al., 2023; Grel et al., 2023) หาก fusion เด่น ไมโตคอนเดรียจะมีลักษณะเป็นเครือข่ายที่เชื่อมต่อกัน ในทางตรงกันข้าม หาก fission เด่น โครงสร้างจะเปลี่ยนเป็นชิ้นเล็ก ๆ ภายใต้สภาวะปกติ กระบวนการทั้งสองอยู่ในภาวะสมดุล แต่ความเด่นของแต่ละกระบวนการสามารถเปลี่ยนแปลงตามความต้องการของเซลล์

งานวิจัยในเซลล์ประสาทที่เพาะเลี้ยงแสดงให้เห็นว่า การปรับระดับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ fusion หรือการ fission ของไมโตคอนเดรียสามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและหน้าที่ของซินแนปส์และเดนไดรติกสไปน์ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสที่เพาะเลี้ยง พบว่า การเพิ่มการแสดงออกของ optic atrophy 1 (Opa1) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ fusion หรือการลดการแสดงออกของ dynamin-related protein 1 (Drp1) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ fission ส่งผลให้ความหนาแน่นของซินแนปส์และการเจริญของเดนไดรต์ลดลง ในทางตรงกันข้าม การเพิ่มการแสดงออกของ Drp1 ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาทปฐมภูมิและการเพาะเลี้ยงแบบ organotypic พบว่าช่วยเพิ่มความหนาแน่นของเดนไดรติกสไปน์ (Li et al., 2025)

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ มีบทบาททั้งในบริเวณก่อนซินแนปส์และหลังซินแนปส์ กล่าวคือ ในบริเวณก่อนซินแนปส์ ไมโตคอนเดรียทำหน้าที่เสมือน โรงงานผลิตพลังงานที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาท โดยให้พลังงานในรูปแบบ ATP และควบคุมพลวัตของ Ca^{2+} หากไมโตคอนเดรียในบริเวณนี้ทำงานผิดปกติจะส่งผลร้ายแรงต่อการส่งผ่านสัญญาณประสาท ตัวอย่างเช่น การยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation จะลดการปลดปล่อยถุงซินแนปส์ (synaptic vesicle release) ซึ่ง

ชี้ให้เห็นถึงความเชื่อมโยงโดยตรงระหว่างการผลิต ATP ของไมโตคอนเดรียกับประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณซินแนปส์ (Ivannikov et al., 2013) ความสามารถของไมโตคอนเดรียก่อนซินแนปส์ในการ ดูดซับ Ca^{2+} (Ca^{2+} buffering) เป็นสิ่งสำคัญต่อการควบคุมระดับ Ca^{2+} ในปลายแอกซอน หากไม่มีไมโตคอนเดรียที่ทำงานได้ดี จะเกิดการสะสมของ Ca^{2+} ในไซโตพลาสซึมมากเกินไป ซึ่งอาจกระตุ้นการปลดปล่อยถุงซินแนปส์อย่างไม่สามารถควบคุมได้ และก่อให้เกิด ความเป็นพิษจากการกระตุ้นมากเกิน (excitotoxicity) (Vaccaro et al., 2017)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาจากหนูที่ขาด โปรตีน Drp1 ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการ fission ของไมโตคอนเดรีย แสดงให้เห็นว่า fission มีความสำคัญต่อการคงไว้ซึ่งจำนวนถุงซินแนปส์ที่สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ โดยการขาด Drp1 ทำให้ขนาดและความสามารถในการรีไซเคิลของถุงซินแนปส์ลดลง (Singh et al., 2018) ดังนั้น การศึกษาทั้งหมดนี้จึงแสดงให้เห็นว่า การรักษาสมดุลระหว่างกระบวนการ fission และ fusion เป็นสิ่งสำคัญ โดย fission มีความจำเป็นต่อหน้าที่พื้นฐานของไมโตคอนเดรีย แต่ในภาวะที่มีกิจกรรมซินแนปส์สูง อาจจำเป็นต้องมีการหลอมรวมชั่วคราวของไมโตคอนเดรียและเมื่อกิจกรรมลดลง ไมโตคอนเดรียจะกลับคืนสู่ขนาดเล็กในบริเวณก่อนซินแนปส์เพื่อช่วยในการควบคุมสมดุลของ Ca^{2+} และสนับสนุนการปลดปล่อยสารสื่อประสาทอย่างเหมาะสม

ในบริเวณหลังซินแนปส์ ไมโตคอนเดรียซึ่งพบมากบริเวณแกนเดนไดรต์ ทำหน้าที่เป็นแหล่งพลังงานเฉพาะที่ซึ่งจำเป็นต่อการทำงานของซินแนปส์ ไมโตคอนเดรียเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการคงไว้ซึ่งโครงสร้างของเดนไดรติกสไปน์และความสมบูรณ์ของซินแนปส์ โดยหากการทำงานของไมโตคอนเดรียถูกรบกวน จะนำไปสู่การสูญเสียของทั้งสไปน์และซินแนปส์ (Thomas et al., 2023)

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ในภาวะชราและโรคทางระบบประสาทเสื่อม

ในภาวะชราที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์จะมี ความเปราะบางต่อความเสียหายเพิ่มขึ้น อาจเนื่องมาจากการสะสมของความเครียดออกซิเดชัน

และปัจจัยรุกรานที่เกิดจากอายุ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นไมโตคอนเดรียในซินแนปส์จะทำงานบกพร่องมากขึ้น โดยแสดงสัญญาณเริ่มต้นคือ การผลิต ATP ที่ลดลง การสร้างสารอนุมูลอิสระ ที่เพิ่มขึ้น และความไวต่อภาวะ Ca^{2+} เกิน (Ca^{2+} overload) ที่สูงขึ้น (Olesen et al., 2020; Graham et al., 2021; Samanta et al., 2025) ความผิดปกติเหล่านี้นำไปสู่การทำงานของซินแนปส์และความจำที่เสื่อมถอยโดยเฉพาะในบริเวณฮิปโปแคมปัส (Olesen et al., 2020)

จากการศึกษาหนูทดลอง พบว่าความสามารถทางสติปัญญาเริ่มเสื่อมถอยหลังอายุ 12 เดือน โดยเฉพาะความจำเชิงพื้นที่ที่ลดลงสอดคล้องกับความผิดปกติของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ แม้หน้าที่ของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์จะเสื่อมลงตามอายุ แต่ในภาวะชราที่ปกติ ไม่ได้พบการลดจำนวนของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์อย่างมีนัยสำคัญ (Torres et al., 2021) ตรงกันข้าม ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ยังคงกระจายตัวอยู่ในบริเวณซินแนปส์ได้ดี แต่มี ความเสื่อมของโครงสร้าง ที่สำคัญได้แก่ **การแตกของเยื่อหุ้มไมโตคอนเดรีย ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ลดลง** และ **การบวม** (Torres et al., 2021) การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างเหล่านี้สัมพันธ์กับ การทำงานที่บกพร่อง ของไมโตคอนเดรีย และส่งผลต่อ การเสื่อมของความสามารถทางสติปัญญาที่เกี่ยวข้องกับอายุในผู้สูงวัย (Olesen et al., 2020) ความเสียหายนี้ส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของ DNA ไมโตคอนเดรียเพิ่มขึ้น การทำงานด้านพลังงานชีวภาพลดลง และเพิ่มความไวต่อการสูญเสียศักย์ไฟฟ้าภายใต้ภาวะ Ca^{2+} เกิน (Stauch et al., 2014; Olesen et al., 2020) ในขณะที่ไมโตคอนเดรียนอกซินแนปส์สามารถทนต่อความเสียหายดังกล่าวได้ดีกว่า (Lores-Arnaiz et al., 2016)

นอกเหนือจากความบกพร่องด้านการทำงานแล้ว ความชรายังส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของไมโตคอนเดรีย ด้วย การสังเกตจากห้องปฏิบัติการในบริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัสในหนูสูงวัย พบว่ามีพื้นที่ของไมโตคอนเดรียเพิ่มขึ้น พบไมโตคอนเดรียที่บวมมากขึ้น และมีความสมบูรณ์ของเยื่อหุ้มลดลง แต่จำนวนของซินแนปส์ที่มีไมโตคอนเดรียอยู่ในบริเวณก่อนและหลังซินแนปส์ไม่ได้ลดลงแสดงว่า ไมโต

คอนเดรียในซินแนปส์ไม่ถูกลดจำนวนลงตามอายุ แต่มีความเสียหายรุนแรงในเชิงโครงสร้าง (Torres et al., 2021) การวิเคราะห์ระดับโครงสร้างละเอียด (ultrastructural analysis) แสดงให้เห็นว่าไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ของบริเวณ CA1 ในฮิปโปแคมปัสของหนูสูงวัยยังคงให้พลังงานแก่ซินแนปส์หลายแห่ง คล้ายกับลักษณะที่พบในสมองของหนูวัยเยาว์ อย่างไรก็ตามไมโตคอนเดรียเหล่านี้มักพบว่า เยื่อหุ้มมีความเสียหายและความหนาแน่นของอิเล็กตรอนลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการทำงานที่บกพร่องของไมโตคอนเดรีย (Cicali et al., 2025)

เหตุใดไมโตคอนเดรียในซินแนปส์จึงมีความเปราะบางมากกว่า?

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีความเปราะบางที่สูงกว่า เนื่องจากมีบทบาทสำคัญในการรองรับกระบวนการต่าง ๆ ที่ใช้พลังงานสูง ซึ่งจำเป็นต่อการทำงานของซินแนปส์ในสมอง (Cicali et al., 2025; Datta & Jaiswal, 2021) ความไวต่อความเสียหายนี้เกิดจากทั้ง ความต้องการทางเมแทบอลิซึมที่สูง และ คุณสมบัติเฉพาะของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ ซึ่งมีผลต่อโครงสร้าง หน้าที่ และกลไกการควบคุมภายในส่งผลให้ ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีแนวโน้ม เสื่อมสภาพด้านหน้าที่ ได้ง่ายกว่าไมโตคอนเดรียที่อยู่นอกซินแนปส์ เนื่องจากต้องเผชิญกับทั้งความเครียดภายในเซลล์และสิ่งกระตุ้นจากภายนอก (Stauch et al., 2014; Olesen et al., 2020)

การวิเคราะห์เชิงโปรตีโอมิกส์ (proteomic analyses) ชี้ให้เห็นว่าไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีองค์ประกอบของโปรตีน ที่ทำให้มีความไวต่อความเสียหายมากกว่าไมโตคอนเดรียนอกซินแนปส์ (Stauch et al., 2014) โดยมีลักษณะสำคัญดังนี้

1. มีการสะสมของความเสียหายต่อ DNA ของไมโตคอนเดรียในระดับสูง ส่งผลให้กระบวนการจำลองและการซ่อมแซม DNA ผิดปกติ
2. มีความผิดปกติในการควบคุมพลวัตของไมโตคอนเดรีย โดยเฉพาะการหลอมรวม (fusion) และการแยกตัว (fission)

3. ความสามารถในการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ Ca^{2+} ลดลง ทำให้ ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์เสี่ยงต่อภาวะ Ca^{2+} overload มากขึ้น

4. มีความไม่สมดุลในการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ fusion และ fission เช่น การลดลงของ Mitofusin 1 (Mfn1) และ Opa1 ซึ่งนำไปสู่การแตกตัวของไมโตคอนเดรียมากเกินไป และอาจกระทบต่อประสิทธิภาพของการทำงานในซินแนปส์

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะการตอบสนองต่อความต้องการพลังงานและการควบคุมสมดุล Ca^{2+} จึงมีความเปราะบางเป็นพิเศษต่อความเสื่อมที่เกิดจากอายุและโรคทางระบบประสาท การเสื่อมของโครงสร้างและหน้าที่ของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ มีความสัมพันธ์กับภาวะบกพร่องทางสติปัญญาในผู้สูงอายุ ดังนั้น การเข้าใจกระบวนการขนส่ง การหลอมรวม การแยกตัว และการควบคุมคุณภาพของไมโตคอนเดรียในบริเวณนี้ อาจเป็นกุญแจสำคัญในการพัฒนาวิธีรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมของเซลล์ประสาทในอนาคต

ประเด็นที่ยังต้องศึกษาเพิ่มเติม:

แม้ว่าปัจจุบันจะมีหลักฐานสนับสนุนบทบาทสำคัญของไมโทคอนเดรียต่อการทำงานของเซลล์ประสาท การส่งสัญญาณซินแนปส์ และการสร้างความจำ แต่ยังคงมีคำถามสำคัญหลายประการ เช่น กลไกที่เชื่อมโยงพลวัตของไมโทคอนเดรียกับความยืดหยุ่นของซินแนปส์ ความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของไมโทคอนเดรียกับภาวะสมองเสื่อมตลอดจนบทบาทของไมโทคอนเดรียในเซลล์เกลียและกระบวนการอักเสบของระบบประสาท นอกจากนี้ ยังไม่เป็นที่ชัดเจนว่าการมุ่งเป้าต่อไมโทคอนเดรียจะสามารถพัฒนาเป็นแนวทางรักษาหรือฟื้นฟูการทำงานของสมองได้เพียงใด ซึ่งประเด็นเหล่านี้ยังคงได้รับความสนใจอย่างมากในงานวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ปัจจุบัน

5. สรุปแนวทางส่งเสริมสุขภาพสมองและความจำในชีวิตประจำวัน

จากหลักฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ในปัจจุบัน การทำงานของสมองและความจำไม่ได้ขึ้นอยู่กับอายุหรือพันธุกรรมเพียงอย่างเดียว แต่ยังได้รับอิทธิพลจากพฤติกรรมและวิถีชีวิตในชีวิตประจำวันอย่างใกล้ชิด ทั้งด้านโภชนาการ การนอนหลับ การออกกำลังกาย การจัดการความเครียด และสมดุลของฮอร์โมน ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการทำงานของฮิปโปแคมปัส ความยืดหยุ่นของซินแนปส์ การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ และการทำงานของไมโทคอนเดรียในเซลล์ประสาท

การรับประทานอาหารที่เหมาะสมต่อสมองอาจช่วยสนับสนุนการเรียนรู้และความจำได้ โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินบี ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทและกระบวนการสร้างสารสื่อประสาท รวมถึงกรดไขมันไม่อิ่มตัว โดยเฉพาะโอเมกา-3 ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและซินแนปส์ นอกจากนี้ สารต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินซี วิตามินอี เช่น โพลีฟีนอลและฟลาโวนอยด์ อาจช่วยลดความเครียดออกซิเดชันและสนับสนุนการทำงานของสมองในระยะยาว

ในด้านพลังงานของสมอง คีโตนบอดี (ketone bodies) ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการอดอาหารเป็นช่วง (intermittent fasting) หรือการจำกัดพลังงาน อาจเป็นแหล่งพลังงานทางเลือกของเซลล์ประสาท และอาจส่งผลต่อการทำงานของไมโทคอนเดรีย ความยืดหยุ่นของซินแนปส์ และกระบวนการสร้างความจำ อย่างไรก็ตาม แนวทางเหล่านี้ยังควรพิจารณาให้เหมาะสมกับสุขภาพและบริบทของแต่ละบุคคล

การนอนหลับเป็นอีกปัจจัยสำคัญต่อความจำ โดยเฉพาะต่อกระบวนการเข้ารหัส (encoding) และการจัดเก็บความจำ (memory consolidation) ระหว่างการนอนหลับสมองมีการปรับเปลี่ยนความแข็งแรงของซินแนปส์และมีการกระตุ้นวงจรประสาทที่เกี่ยวข้องกับความจำซ้ำอีกครั้ง การอดนอนหรือการนอนหลับไม่เพียงพอจึงอาจส่งผลต่อการเรียนรู้ และประสิทธิภาพของความจำได้อย่างชัดเจน

นอกจากนี้ ฮอร์โมนหลายชนิดยังมีบทบาทต่อการทำงานของสมองและความจำ เช่น เอสโตรเจนที่เกี่ยวข้องกับ synaptic plasticity และการทำงานของฮิปโปแคมปัส ขณะที่ฮอร์โมนความเครียด เช่น กลูโคคอร์ติคอยด์ อาจส่งผลเสียต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่และการทำงานของความจำเมื่ออยู่ในระดับสูงเป็นเวลานาน การดูแลสุขภาพกายและสุขภาพจิตอย่างเหมาะสมจึงอาจช่วยส่งเสริมการทำงานของสมองในระยะยาวได้

แม้ว่าปัจจุบันองค์ความรู้ด้านประสาทวิทยาศาสตร์จะมีความก้าวหน้าอย่างมาก แต่ยังคงมีคำถามสำคัญอีกหลายประการเกี่ยวกับกลไกของความจำและการเสื่อมของสมองในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม หลักฐานจำนวนมากชี้ให้เห็นว่า พฤติกรรมและวิถีชีวิตประจำวันสามารถส่งผลต่อสุขภาพสมองได้จริง การดูแลสมองจึงอาจเริ่มต้นได้จากการรับประทานอาหารที่เหมาะสม การนอนหลับอย่างเพียงพอ และการลดความเครียดในชีวิตประจำวัน

บทสรุป

ความสามารถในการทำงานของความจำขึ้นอยู่กับปัจจัยทางชีวภาพหลายประการที่ส่งผลโดยตรงต่อโครงสร้างและหน้าที่ของสมอง โภชนาการและสารอาหารจำเป็น เช่น โอเมกา-3 วิตามิน และสารต้านอนุมูลอิสระ มีบทบาทในการเสริมสร้างการทำงานของเซลล์ประสาทและการสื่อสารระหว่างซินแนปส์ การนอนหลับมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเข้ารหัส จัดเก็บ และรวมข้อมูลความจำ โดยเฉพาะในช่วงการนอนหลับแบบ slow-wave sleep และช่วงที่ดวงตาเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว หรือระยะ rapid eye movement (REM) sleep ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ consolidation นอกจากนี้ ฮอร์โมนเพศ เช่น เอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรน มีผลต่อความยืดหยุ่นของซินแนปส์และการทำงานของระบบความจำ โดยมีความแตกต่างทางเพศในกลไกประมวลผลและประสิทธิภาพของความจำในบางลักษณะ ช่วงวัยก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ โดยเฉพาะการเสื่อมของไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ที่เกิดขึ้นตามอายุ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของพลังงานและความสามารถในการรักษาความมั่นคงของวงจรประสาท อันเป็นพื้นฐานของความจำองค์ความรู้เหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของปัจจัยชีวภาพในการกำกับและคงไว้ซึ่งการทำงานของความจำในทุกช่วงวัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ashfaq, Z., Younas, Z., Nathaniel, E., Rehman, A., Siddiqi, A., Rasool, N., & Amir, M. (2025). Association between caffeine intake and Alzheimer's disease progression: A systematic review. *Cureus, 17*(3), e80923.
2. Bhagya, V., Christofer, T., & Shankaranarayana Rao, B. S. (2016). Neuroprotective effect of *Celastrus paniculatus* on chronic stress-

induced cognitive impairment. *Indian Journal of Pharmacology*, 48, 687–693.

3. Bhanumathy, M., Harish, M. S., Shivaprasad, H. N., & Sushma, G. (2010). Nootropic activity of *Celastrus paniculatus* seed. *Pharmaceutical Biology*, 48, 324–327.
4. Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (2009). Estrogen stimulates activity-regulated cytoskeleton associated protein (Arc) expression via the MAPK- and PI-3K-dependent pathways in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters*, 449(2), 134–138.
5. Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (2010). Genomic and non-genomic actions of estrogen on synaptic plasticity in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters*, 470(1), 49–54.
6. Charbit, J., Vidal, J.-S., & Hanon, O. (2025). Effects of dietary interventions on cognitive outcomes. *Nutrients*, 17(12), 1964.
7. Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: Mechanisms and potential targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 333.
8. Cirelli, C., & Tononi, G. (2021). The why and how of sleep-dependent synaptic downselection. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *125*, 91–100.
9. Cicali, K. A., Torres, A. K., & Tapia-Rojas, C. (2025). Synaptic mitochondria in aging and neurodegenerative diseases: Unraveling their functional decline and vulnerability. *Neural Regeneration Research*, *20*(6), 2145-2152.
10. Cordi, M. J., & Rasch, B. (2021). How robust are sleep-mediated memory benefits? *Current Opinion in Neurobiology*, *67*, 1–7.
11. Crowley, R., Alderman, E., Javadi, A.-H., & Tamminen, J. (2024). A systematic and meta-analytic review of the impact of sleep restriction

on memory formation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *167*, 105929.

12. Datta, S., & Jaiswal, M. (2021). Mitochondrial calcium at the synapse. *Mitochondrion*, 59, 135–153.
13. Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114–126.
14. Duarte, F. V., Ciampi, D., & Duarte, C. B. (2023). Mitochondria as central hubs in synaptic modulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *80*, 173.
15. Farid, M. M., Yang, X., Kuboyama, T., & Tohda, C. (2020). Trigonelline recovers memory function in Alzheimer's disease model mice: Evidence of brain penetration and target molecule. *Scientific Reports*, *10*(1), 16424.
16. Fortier, M., Castellano, C.-A., Croteau, E., Langlois, F., Bocti, C., St-Pierre, V., Vandenberghe, C., Bernier, M., Roy, M. & Descoteaux, M., Whittingstall, K., Lepage, M., Turcotte, É. E., Fulop, T., Cunnane, S. C. (2019). A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *15*, 625–634.
17. Frye, C. A., Duffy, C. K., & Walf, A. A. (2007). Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *88*, 208–216.
18. Gall, C. M., Le, A. A., & Lynch, G. (2021). Sex differences in synaptic plasticity underlying learning. *Journal of Neuroscience Research*, *99*(10), 2423–2441.
19. Ghasemi, S. G., Khoshrou, A., Kakhki, S., Feizabadi, A. S., Masoudi, M., Bagherifar, F., & Beheshti, F. (2024). Ascorbic acid supplementation improves adolescent stress-induced cognitive impairment. *Neuroscience*, *549*, 55–64.

20. Gherardi, G., Weiser, A., Bermont, F., Migliavacca, E., Brinon, B., Jacot, G. E., Hermant, A., Sturlese, M, Nogara, L, Vascon, F, De Mario, A, Mattarei, A., Garratt, E., Burton, M., Lillycrop, K., Godfrey, K. M., Cendron, L., Barron, D., Moro, S., Blaauw, B., Rizzuto, R., Feige, J. N., Mammucari, C., & De Marchi, U. (2024). Mitochondrial calcium uptake declines during aging and is directly activated by oleuropein. *Cell Metabolism*, *37*, 477–495.
21. Gillies, N. A., Milan, A. M., Cameron-Smith, D., Mumme, K. D., Conlon, C. A., von Hurst, P. R., Haskell-Ramsay, C. F., Jones, B., Roy, N. C., & Coad, J., Wall, C. R., Beck, K. L. (2023). Vitamin B and one-carbon metabolite profiles and cognitive function. *Journal of Nutrition*, *153*(11), 3529–3542.
22. Godkar, P. B., Gordon, R. K., Ravindran, A., & Doctor, B. P. (2006). *Celastrus paniculatus* seed oil attenuates hydrogen peroxide- and glutamate-induced injury. *Phytomedicine*, *13*, 29–36.
23. Gowda, P., Reddy, P. H., & Kumar, S. (2022). Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: Focus on synapse and mitochondria. *Ageing Research Reviews*, *73*, 101529.
24. Graham, L. C., Kline, R. A., Lamont, D. J., Gillingwater, T. H., Mabbott, N. A., Skehel, P. A., & Wishart, T. M. (2021). Profiling cortical synaptic mitochondrial proteome. *Cells*, *10*, 3403.
25. Grel, H., Woznica, D., Ratajczak, K., Kalwarczyk, E., Anchimowicz, J., Switlik, W., Olejnik, P., Zielonka, P., Stobiecka, M., & Jakiela, S. (2023). Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*, 13033.
26. Holland, T. M., Agarwal, P., Wang, Y., Dhana, K., Leurgans, S. E., Shea, K., Booth, S. L., Rajan, K. B., Schneider, J. A., & Barnes, L. L. (2023). Dietary flavonols and cognition. *Neurology*, 100, e694–e702.

27. Hill, R. L., Kulbe, J. R., Singh, I. N., Wang, J. A., & Hall, E. D. (2018). Synaptic mitochondria and TBI-induced oxidative damage. *Neuroscience*, 386, 265–283.
28. Iske, C. J., Johnson, A. K., Kappen, K. L., Deever, R. M., & Morris, C. L. (2025). Dietary vitamin E and cognitive behavior in rats. *Translational Animal Science*, *9*, txaf049.
29. Ivannikov, M. V., Sugimori, M., & Llinás, R. R. (2013). Synaptic vesicle exocytosis and mitochondrial volume. *Journal of Molecular Neuroscience*, 49, 223–230.
30. Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Andreeva, V. A., Touvier, M., Scalbert, A., Hercberg, S., & Galan, P. (2012). Polyphenol intake and long-term cognitive function. *Journal of Nutrition*, 142, 76–83.
31. Kocevska, D., Lysen, T. S., Dotinga, A., Koopman-Verhoeff, M. E., Luijk, M. P., Antypa, N., Biermasz, N. R., Blokstra, A., Brug, J., Burk, W. J., Comijs, H. C., Corpeleijn, E., Dashti, H. S., de Bruin, E. J., de Graaf, R., Derks, I. P. M., Dewald-Kaufmann, J. F., Elders, P. J. M., Gemke, R. J. B. J., & Tiemeier, H. (2021). Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: A systematic review and meta-analysis. *Nature Human Behaviour*, *5*(1), 113–122.
32. Kowaltowski, A. J., Menezes-Filho, S. L., Assali, E. A., Goncalves, I. G., Cabral-Costa, J. V., Abreu, P., Miller, N., Nolasco, P., Laurindo, F. R. M., & Shirihai, O. S. (2019). Mitochondrial morphology and Ca(2+) uptake. *FASEB Journal*, *33*, 13176–13188.
33. Krikorian, R., Shidler, M. D., Dangelo, K., Couch, S. C., Benoit, S. C., & Clegg, D. J. (2012). Dietary ketosis enhances memory in MCI. *Neurobiology of Aging*, 33, e19–e27.
34. Kumar, M. H., & Gupta, Y. K. (2002). Antioxidant property of *Celastrus paniculatus* Willd. *Phytomedicine*, *9*, 302–311.

35. Li, Y., Hu, H., Chu, C., & Yang, J. (2025). Mitochondrial calcium uniporter complex as therapeutic target. *International Journal of Molecular Medicine*, *55*, 40.
36. Lores-Arnaiz, S., Lombardi, P., Karadayian, A. G., Orgambide, F., Cicerchia, D., & Bustamante, J. (2016). Brain cortex mitochondrial bioenergetics and aging. *Neurochemical Research*, 41, 353–363.
37. Maltais, M., Lorrain, D., Léveillé, P., Viens, I., Vachon, A., Houeto, A., Presse, N., & Plourde, M. (2022). Omega-3 supplementation and cognition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 178, 102415.
38. Metcalf, C. A., Duffy, K. A., Page, C. E., & Novick, A. M. (2023). Cognitive problems in perimenopause: A review of recent evidence. *Current Psychiatry Reports, 25*(10), 501–511.
39. Minihane, A. M. (2025). Omega-3 fatty acids, brain health, and menopause. *Post Reproductive Health*, 30 May, 20533691251341701.
40. Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2018). B vitamins and ageing. *Subcellular Biochemistry*, 90, 451–470.
41. Murphy, E., & Eisner, D. A. (2025). Mitochondrial Ca2+ during ischemia/reperfusion. *Journal of General Physiology*, 157, e202313520.
42. Myeong, J., Stunault, M. I., Klyachko, V. A., & Ashrafi, G. (2024). Metabolic regulation of single synaptic vesicle cycling. *Cell Reports*, 43, 114218.
43. Newbury, C. R., Crowley, R., Rastle, K., & Tamminen, J. (2021). Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychological Bulletin*, *147*(11), 1215–1240.
44. Nouchi, R., Kawata, N. Y. S., Saito, T., Nouchi, H., & Kawashima, R. (2023). Wasabi supplement and memory in older adults. *Nutrients*, 15, 4608.

45. Ogunmiluyi, O. E., Naiho, A. O., Emojevwe, V. O., Oladele, T. S., Adebisi, K. A., Siyanbade, J. A., & Akinola, A. O. (2024). Zinc/Vitamin E against neurotoxicity. *Journal of Toxicology*, 2024, 9317271.
46. Olesen, M. A., Torres, A. K., Jara, C., Murphy, M. P., & Tapia-Rojas, C. (2020). Mitochondrial dysfunction and memory loss in aging. *Redox Biology*, 34, 101558.
47. Paller, K. A., Creery, J. D., & Schechtman, E. (2021). Memory and sleep: How sleep cognition can change the waking mind for the better. *Annual Review of Psychology*, *72*(1), 123–150.
48. Phattanakiatsakul, T., Chaemsawang, W., Athipornchai, A., Thongon, N., & Chamniansawat, S. (2024). *Celastrus paniculatus* protects against MPP+ toxicity. *Biomedical Reports*, 20(3), 46.
49. Prange-Kiel, J., Jarry, H., Schoen, M., Kohlmann, P., Lohse, C., Zhou, L., & Rune, G. M. (2008). Gonadotropin- releasing hormone regulates spine density via its regulatory role in hippocampal estrogen synthe sis. *Journal of Cell Biology*, 180, 417– 426.
50. Rong, L., Peng, Y., Shen, Q., Chen, K., Fang, B., & Li, W. (2024). Effects of ketogenic diet on cognitive function of patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 28*(8), 100306.
51. Rossi, M. J., & Pekkurnaz, G. (2019). Mitochondrial plasticity at the synapse. *Current Opinion in Neurobiology*, 57, 149–155.
52. Samanta, S., Akhter, F., Xue, R., Sosunov, A. A., Wu, L., Chen, D., Arancio, O., Yan, S. F., & Yan, S. S. (2025). Synaptic mitochondria glycation and cognitive dysfunction. *Brain*, 148(1), 262–275.
53. Singh, M., Denny, H., Smith, C., Granados, J., & Renden, R. (2018). Dynamin-related protein 1 and synaptic vesicle cycling. *Journal of Physiology*, 596, 6263–6287.

54. Stauch, K. L., Purnell, P. R., & Fox, H. S. (2014). Proteomics of synaptic mitochondria. *Journal of Proteome Research*, 13, 2620–2636.
55. Thomas, C. I., Ryan, M. A., Kamasawa, N., & Scholl, B. (2023). Postsynaptic mitochondria and dendritic spines. *eLife*, 12, RP89682.
56. Thongon, N., Phattanakiatsakul, T., & Chamniansawat, S. (2026). nhancement of memory and synaptic plasticity by *Celastrus paniculatus* seed extract: Upregulation of pSer831-GluA1 trafficking and Arc/PSD-95 expression in the hippocampus of male rats. *The ScientificWorldJournal, 2026, 5390307*.
57. Torres, A. K., Jara, C., Olesen, M. A., & Tapia-Rojas, C. (2021). Phosphorylated tau in synaptic mitochondria. *Scientific Reports*, 11, 4448.
58. Treerattanakulporn, T., Thongon, N., & Chamniansawat, S. (2026). TLC-derived high-polar fractions of *Celastrus paniculatus* seeds attenuate astrocyte-driven microglial activation through suppression of CD40/iNOS signaling and pro-inflammatory cytokines. *International Journal of Molecular Sciences, 27*(8):3551.
59. Vaccaro, V., Devine, M. J., Higgs, N. F., & Kittler, J. T. (2017). Miro1 and mitochondrial positioning. *EMBO Reports*, 18, 231–240.
60. Van der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. 2009. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience, 12*(2), 122–123.
61. Wang, B., Li, D., Peng, C., Hong, J., & Wu, Y. (2024). Dietary omega-3 intake and cognition in older adults. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, *60*, 912174241284925.
62. Warren, S. G., Humphreys, A. G., Juraska, J. M., & Greenough, W. T. (1995). LTP varies across the estrous cycle: Enhanced synaptic plasticity in proestrus rats. *Brain Research*, *703*, 26–30.

63. Yeung, L.-K., Alschuler, D. M., Wall, M., Luttmann-Gibson, H., Copeland, T., Hale, C., Sloan, R. P., Sesso, H. D., Manson, J. E., & Brickman, A. M. (2023). Multivitamin supplementation improves memory. *American Journal of Clinical Nutrition*, *118*, 273–282.
64. Zhong, Z., Dong, H., Zhou, S., Lin, C., Huang, P., Li, X., Zhang, J., Xie, J., Wu, Y., & Li, P. (2024). Caffeine's neuroprotective effect under hypoxia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *30*(12), e70134.
65. Zhou, L. (2023). Association of vitamin B2 intake with cognitive performance in older adults. *Journal of Translational Medicine*, *21*, 870.

ดัชนี

ก

การกระจายสัญญาณ 32, 41
การเข้ารหัสบริบท 43
การจำกัดการนอนหลับ 177, 178, 179
การจำกัดพลังงาน 176, 191
การเก็บความจำ 100
การลืม 90, 101, 103, 104, 105, 107
การรวมสัญญาณ 29
การเรียกคืนความจำ 2, 16, 78, 79, 99, 101, 102, 104
การวางเงื่อนไขแบบคลาสสิก 97, 98
การอดอาหารเป็นช่วง 176, 177
กระทงลาย 174, 175, 176
กระตุ้นนำ 98

ข

ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุ 112, 114, 115, 116, 120, 130
ข้อมูลเชิงพื้นที่ 115, 118, 120, 121, 130

ค

คอสไปน์ 55, 56
คีโตนบอดี 177, 192
คาเฟอีน 172, 173
ความจำเชิงกระบวนการ 97
ความจำเชิงคำพูด 181
ความจำเชิงความหมาย 95, 96
ความจำเชิงอัตชีวประวัติ 95, 96
ความจำระยะสั้น 90, 91, 92, 93, 94, 107
ความจำระยะยาว 2, 16, 28, 56, 90, 91, 93, 94, 95, 97, 101, 104, 105, 107, 113, 115, 126, 130
ความจำแบบฉาก 95, 96

ความจำแบบรู้ตัว 126, 127
ความจำแบบไม่รู้ตัว 96
ความต้านทานอินพุต 154, 155
คลื่นธีตา 43
คลื่นแหลมแบบริปเปิล 43

ซ

เซลล์กริด 107, 108
เซลล์แกรนูล 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 43, 45 124, 136, 138, 139, 140, 141, 143, 144, 146, 147, 149, 154, 155, 156, 157, 161
เซลล์มอสซี 24, 25, 30, 31, 41
เซลล์พีระมิด 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 125, 143, 156

ด

เดนไดรติกสไปน์ 30, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 65, 66, 67, 72, 77, 78, 81, 182, 183, 187, 188

ต

ตัวรับ AMPA 63, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 175, 183
ตัวรับ NMDA 60, 62, 63, 70, 71, 74, 173, 175, 183

ท

ทริโกเนลลีน 173

น

นีช 139

พ

โพลีฟีนอล 171, 192

ฟ

ฟลาโวนอยด์ 171, 192

ม

ไมโตคอนเดรียในซินแนปส์ 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 194

ร

โรคพาร์กินสัน 58, 176

โรคลมชักกลีบขมับ 32, 80

โรคอัลไซเมอร์ 124, 176

ว

วิตามินซี 171, 172, 192

วิตามินบี 169, 170, 192

วิตามินอี 171, 172, 192

ศ

ศักย์ไฟฟ้าขณะพัก 154, 155

ส

เส้นใยมอสซี 22, 30, 31, 32, 33, 37, 39

ห

หัวสไปน์ 55, 66

อ

อาหารคีโตน 176, 177, 178

อินเตอร์นิวรอน 28, 34, 36, 37, 38, 43, 44

เอสโตรเจน 171, 192, 194

ฮ

ฮอร์โมนความเครียด 126

A

Actin-binding proteins 66

Alveus 14, 36, 39

Amygdala 10, 105, 113, 117, 118, 126, 127, 128, 128, 130

Anterograde amnesia 8, 102

Apical dendrites 30, 36, 37

Archicortex 36

Axon initial segment 44

B

Basal excitatory transmission 60

Basolateral amygdala 116, 126, 127,128, 129

Basket cells 36, 44

Bistratified cells 44

C

Calbindin 43, 144, 153, 154

Calretinin 144

CaMKII 64, 73, 74, 75

Chandelier cell 44

Cingulate gyrus 15

Collateral axons 31, 32, 39

Commissural fibers 36, 41

Cornu ammonis 2, 5, 6, 12, 22, 36, 38, 39

Corpus callosum 10, 11

Splenium 10, 11

D

Dentate fascia 5

Dentate gyrus 2, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 39, 41, 115, 123, 136, 137, 139, 140, 141, 143, 146, 151, 152, 153, 155, 156

Digitationes hippocampi 10

Dorsal hippocampus 127

Dorsal visual system 118, 119

E

Echoic memory 92

Eicosapentaenoic acid 170

Entorhinal cortex 13, 15, 22, 23, 24, 25, 27, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 42, 44, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 121, 123, 124

Epileptiform activity 40

Excitatory postsynaptic potential 34

F

Fimbria 11, 14, 36, 39, 41

Fornix 14, 15, 36, 39, 123, 124

G

GABAergic 32, 34, 31, 41

Granular layer 26, 27, 28

H

Hebbian synaptic plasticity 51

Henry Molaison (H.M.) 2, 8

High-frequency stimulation 51

Hilus 13, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 42

Hippocampal arc 11

Hippocampal body 10

Hippocampal fissure 12

Hippocampal head 10

Hippocampal tail 11

Hippocampus proper 2, 6, 25, 26, 28, 30

I

Iconic memory 92

Immature granule cell 143

Inferior horn of lateral ventricle 4

L

Lateral diffusion 72

M

Mammillary bodies 14, 15, 124

Mammillothalamic tract 15
Mature granule cell 144
Medial temporal lobe 9, 112, 113
Molecular layer 26, 27, 28, 35

N

Neuronal nitric oxide synthase 43
Neuropeptide Y 43

P

Parahippocampal cortex 3, 9, 113, 114, 115, 118, 119, 120, 123
Parahippocampal gyrus 9, 10, 114, 123
Parvalbumin 43, 44
Papez circuit 13
Pattern separation 124, 125
Pattern completion 36, 40
Perforant pathway 22, 23, 25, 27, 30, 34, 39
Perirhinal cortex 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121
Pes hippocampi 10
Polymorphic layer 26, 28
Postsynaptic density 53, 54, 67

R

Radial glia-like cell 140, 141
Recurrent collaterals 36, 39, 40
Retrograde amnesia 102

S

Septal nuclei 14, 26, 124
Slow-wave sleep 179, 180
Stratum lacunosum-moleculare 26, 37, 42, 43
Stratum lucidum 26, 30, 37
Stratum moleculare 37

Stratum oriens 26, 36, 41, 43, 44
Stratum pyramidale 26, 36, 37
Stratum radiatum 26, 37, 41, 44
Subgranular zone 29, 35, 136, 139, 140, 141, 142, 143
Subiculum 2, 12, 13, 22, 23, 25, 38, 42
Synchronous bursting 40
Synaptic plasticity 32, 43, 50, 51, 55, 61, 63, 64, 67, 71, 75, 79, 80, 173, 175, 178, 183, 184

T

Thorny excrescences 30, 41
Treadmilling 66
Trisynaptic circuit 22, 24

U

Uncus 10

V

Ventral hippocampus 127, 129
Ventral visual system 116

ฮิปโปแคมปัส: จากสัญญาณเซลล์สู่การสร้างความจำ

หนังสือเล่มนี้พาผู้อ่านดำดิ่งสู่โลกของ “ฮิปโปแคมปัส” โครงสร้างสมองขนาดเล็กที่มีบทบาทสำคัญในการเรียนรู้และความจำ โดยอธิบายตั้งแต่โครงสร้าง กายวิภาค วงจรประสาท กลไกระดับเซลล์และโมเลกุล ไปจนถึงระบบความจำของมนุษย์ พร้อมทั้งเชื่อมโยงองค์ความรู้ด้านโภชนาการ การนอนหลับ ฮอร์โมน และอายุ ที่มีผลต่อการทำงานของสมองอย่างครอบคลุม เหมาะสำหรับนักศึกษา อาจารย์ และนักวิจัยในสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ ตลอดจนผู้สนใจกลไกเบื้องหลังความจำของมนุษย์

หนังสือเล่มนี้ไม่เพียงให้ความรู้เชิงลึกทางวิชาการ แต่ยังจุดประกายความเข้าใจต่อสมองมนุษย์ในมิติเชิงระบบอย่างรอบด้านและเป็นปัจจุบัน

9 786166 361070