



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 0125-3832

เม.ย. - มิ.ย. 2527

ปีที่ 6 เล่มที่ 2

APR. - JUNE 1984

VOL. 6 NO. 2

a primary
antihypertensive
agent

NATRILIX[®]
indapamide

simply



one tablet
daily

offers a simple, effective and
safe means of controlling blood pressure
and ensures patient compliance.

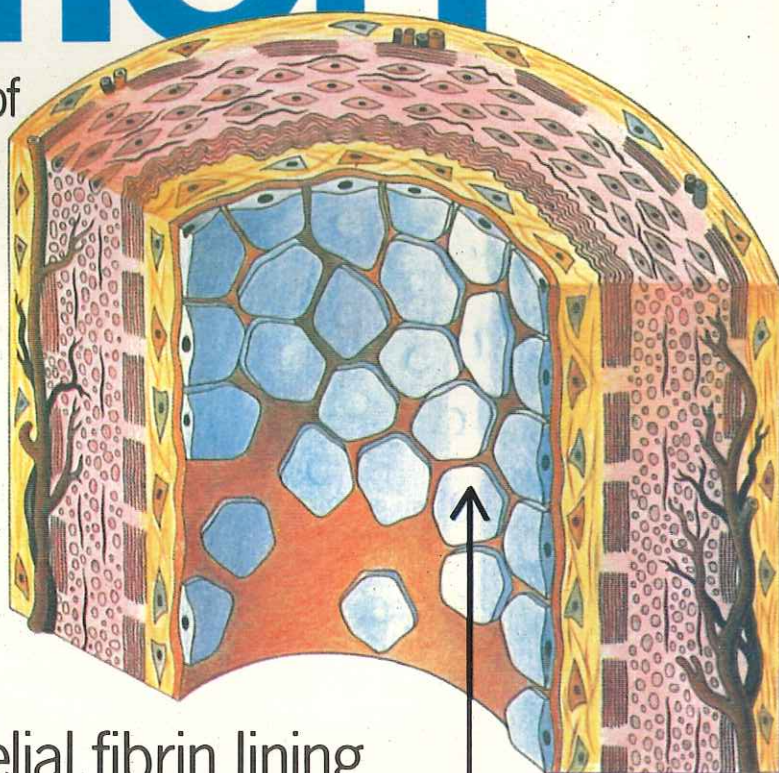
Box of 60 sugar-coated tablets, each tablet contains 2.5 mg indapamide

 **servier**
France

Les Laboratoires Servier
c/o F.E. Zuellig (Bangkok) Ltd
1 Silom Rd, Bangkok 10500
Tel : 2332789 2335870

daflon[®]

for the management of
venous capillary
disease



daflon restores
the endo-endothelial fibrin lining

section
of a vein

- **phlebology**
varicose veins
and their complications,
heavy legs

- **gynecology**
dysfunctional uterine
bleeding

- **proctology**
haemorrhoids
acute manifestations
of haemorrhoids

In haemorrhoid attacks:
12 tablets
(3 tablets, 4 times daily)
over 3 days

4
tablets per day



2 at lunchtime,

2 in the evening

Composition : 0.375 g flavonoid extracts of Rutaceae equivalent to 0.150 g diosmine, per tablet. How supplied : box of 30 sugar-coated tablets.

 **servier**
France

Les Laboratoires Servier
c/o F.E. Zuellig (Bangkok) Ltd
1 Silom Rd, Bangkok 10500
Tel : 2332789 2335870

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บพิตร กลางกัลยา

Borpit Klangkalya

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITOR

ชัยชาญ แสงดี

Chaichan Sangdee

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กรองทอง ยูวถาวร
กาญจนา เกษะอาด
กำพล ศรีวัฒนกุล
จงกล หนูขวัญ
จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ดาณิศ ทวีตยานนท์
ทัศนัย สุริยจันทร์
นพมาศ ว่องวิทย์เดชา
ประภร จูทะพงษ์
ปราโมทย์ อีรพงษ์
ปิติ ทฤษฎีกุศล
พรเพ็ญ เปรมโยธิน
พิสมัย เหล่าภัทรเกษม
ภัคดี โพธิศิริ
เมธี สรรพพานิช
ยุพิน สังวรินทะ
ลัดดาวัลย์ สัญญูปรีดากุล
วรา พานิชเกรียงไกร
ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
สมิง เก่าเจริญ
สมเกียรติ ทาจำปา
อัมพวัน อภิสริยะกุล
อานวย ธิฐาพันธ์

Krongtong Yoovathavorn
Kanchana Ketsa-ard
Kampon Sriwatanakul
Chongkol Nookkwun
Jutamaad Satayavivad
Danis Davitiyananta
Dhasanai Suriyachan
Noppamars Wongwitdecha
Prakorn Chudapongse
Pramote Teerapong
Piti Trisdikoon
Pornpen Pramyothin
Pisamai Laupattarakasem
Pakdee Pothisiri
Methi Sunbhanich
Yupin Sanvarinda
Laddawan Sunyapridakul
Vara Panichkriangkrai
Srichan Phornchirasilp
Sming Kaojarern
Somkiat Tachampa
Amphawan Apisariyakul
Amnuay Thithapandha

ผู้จัดการ MANAGER

สุมิตรา ไชยเสนะ
สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช
สุภัททา เต็มบุญเกียรติ
อุบลวรรณ พงศ์ประยูร

Sumitra Chaiyasena
Supen Patarakitvanich
Supatta Temboonkiat
Ubonwan Pongprayoon

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กท. 10400 โทร. 2458272

Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road Bangkok 10400 Tel. 2458272

พิมพ์ที่ PRINTED BY

ไดมอนด์เพรส
308/169 ถนนจรัญสนิทวงศ์ กรุงเทพฯ

Diamond Press
308/169 Jaransanitwong Road Bangkok



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

คณะกรรมการบริหาร

EXECUTIVE COMMITTEE

นายก	<i>President</i>
พ.ท. ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์	Dhasanai Suriyachan
อุปนายก	<i>Vice-President</i>
รศ. นสพ.ดาณิศ ทวีติยานนท์	Danis Davitiyananta
ผู้รั้งตำแหน่งนายก	<i>President Elect</i>
รศ. ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์	Jutamaad Satayavivad
เลขาธิการ	<i>Secretary-General</i>
ภญ. ดร.ชวณี ทองโรจน์	Chavanee Tongroach
เหรัญญิก	<i>Treasurer</i>
พ.ด.หญิง สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช	Supen Patarakitvanit
ปฏิคม	<i>Reception Secretary & Public Relation</i>
รศ. นสพ.สมเกียรติ ทาจำปา	Somkiat Tachampa
นายทะเบียน	<i>Registrar</i>
ผศ. ลัดดาวัลย์ การะโชติ	Laddawan Karachot
กรรมการวิชาการ	<i>Chairman of Scientific Section</i>
รศ. ดร. นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล	Kampon Sriwatanakul
บรรณาธิการวารสาร	<i>Editor</i>
พ.ด. ดร.บพิตร กลางกัลยา	Borpit Klangkalya
กรรมการ	<i>Member</i>
รศ. นพ.ไพโรจน์ ศิริวงษ์	Pairojana Sirivongs
ผศ. ภญ. อุษา หงส์วาริวัฒน์	Usana Hongvareewat
รศ. ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ	Oraphan Matangkasombat
ภก. ดร.ภักดี โพธิศิริ	Pakdee Pothisiri
ผศ. พญ. นงลักษณ์ ชินสมบุรณ์	Nonglux Chinsomboon
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี	Udom Chantharaksri

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 6 เล่มที่ 2 เม.ย.-มิ.ย. 2527

Vol. 6 No. 2 Apr.-Jun. 1984

สารบัญ CONTENTS

ห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 59 Correlations Among Levels of Consciousness, Degree of Brain Damage and Neurotransmitter Alterations in Head Injury Patients
Thyon Chentanez, Chutcharin Ungsuparkorn, Veera Sinpornchai, Prasert Sarnvivad and Tweesak Chanvitayanushit
- 71 คุณสมบัติอะนาเลปติกของไดออสคอร์ิน
บุญยงค์ ตันติสิระ, จงรักษ์ อุตรารัตน์กิจ, พิศมัย ท่อเกียรติ, พงษ์ศักดิ์ กรรณล้วน และ ภาวิธ ทองโรจน์
Analeptic Properties of Dioscorine
Boonyong Tantisira, Jongrak Utrarachkij, Pisamai Hokierti, Pongsak Kunluan and Pavich Tongroach

บทความปริทัศน์ REVIEW ARTICLE

- 85 การเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งสัญญาณประสาทในผู้ป่วยจิตเภท
บพิตร กลางกัลยา
Neurotransmitter Alterations in Schizophrenia
Borpit Klangkalya

บทความทั่วไป GENERAL ARTICLE

- 101 สารส่งสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง
นพมาศ ว่องวิทย์เดช
Neurotransmitters in the Central Nervous System
Noppamars Wongwitdecha

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Published Quarterly

Aims and Scope

Thai Journal of Pharmacology publishes (within 4 months of acceptance) the article in all branches of pharmacology. Papers of the related biomedical sciences will also be considered for publication. Authors need not be members of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Call for Papers

The Editors will be pleased to receive contributions from authors for editorial consideration and rapid publication. Manuscript will be reviewed by the editorial board or the invited referee; the author will be notified of any change or suggestion for modification before the final typing and publication.

Manuscripts

Manuscripts will be classified as original article, case report, review article, general article, point of view, letter to editor, book review, and editorial; the language can be Thai or English. The original article, case report, and review article must contain a SUMMARY in English. References should be given as numbers in order of citation in the text, not in alphabetical order. Tables and figures, including footnotes, should be in the size not larger than 15 x 20 cm. Two copies of the manuscript should be sent to Borpit Klangkalya, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

Subscription

Subscribers in Thailand	60 Baht/Year
Subscribers outside Thailand	U.S. \$20.00 /Year
	U.S. \$35.00 /2 Years

Prices include surface mail postage.

Please send subscription request and make cheque or money order payable to: Chainarong Cherdchu, Manager, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

CORRELATIONS AMONG LEVELS OF CONSCIOUSNESS, DEGREE OF BRAIN DAMAGE AND NEUROTRANSMITTER ALTERATIONS IN HEAD INJURY PATIENTS

Thyon Chentanez*, Chutcharin Ungsuparkorn**, Veera Sinpornchai***,
Prasert Sarnvivad*** and Tweesak Chanvitayanushit***

*Department of Physiology, Faculty of Science, **Department of Nursing
and ***Department of Surgery, Ramathibodi Faculty of Medicine,
Mahidol University, Bangkok, Thailand.

SUMMARY

Data were obtained from head-injury subjects with different levels of consciousness, mostly male, 25 to 35 years old, and in most cases 2-10 days after head injury. The most common damage was hematoma and concussion of frontal, temporal and parietal lobes of the brain. In general, there was a greater degree of brain damage in patients with a lower levels of consciousness. Subjects in most stages of consciousness showed no significant change in cerebrospinal fluid (CSF) and plasma noradrenaline (NA), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) concentrations from that of the control except that there was a significant reduction in the CSF-NA concentration in semicomatose (grade III) subjects. There were significant decrease in the 24 hr. urine content of NA, DA, and 5-HT in comatose (grade IV) and some other stages of consciousness from the control or the alert (grade I) head injury subjects. The decreases in neurotransmitter content in 24 hr urine may be partially caused by general damage of brain tissue and seem to be parallel to the degree of consciousness and brain damages.

The measurement of monoamines and their metabolites in cerebrospinal fluid (CSF) has been used in determining alterations of the central monoamine metabolism in patients with certain neurological diseases (1). The biogenic amines, noradrenaline (NA), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) are regarded as neurotransmitters in the central nervous system (2,3). There are changes in the CSF levels of neurotransmitter metabolites, such as dopaminergic, as well as in the serotonergic system in head-injury subjects (4). Ischemia, edema or neuronal destruction from trauma can increase the release of NA and 5-HT from the brain tissue into

the CSF (5). There is an increase in the blood brain barrier permeability in mild cerebral concussion or osmotic stress (6), which could increase leakage of neurotransmitter into the CSF and plasma. Ischemic condition releases 5-HT from the brain into the cerebral venous blood and into the circulation (7). Alteration of the levels of NA and 5-HT has also been detected in the CSF, plasma and urine. When they are present in abnormal amounts, these amines may alter normal cerebral metabolism, produce cerebral edema and depress neural functions (5,8) and may lead to impairment of the reticular formation functions and alter the level of consciousness (9-11). The objective of this study is to study correlations of the CSF, plasma and urine levels of catecholamines.(NA, DA) and serotonin (5-HT) with levels of consciousness in the head injury patients. This may give more understanding about the pathophysiological basis of altered consciousness.

MATERIALS AND METHODS

Subjects in this study were patients who had head injury, with or without other organ injury, and who were hospitalized in the Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand during the period from October 1, 1981 to April 30, 1982.

This study included twenty-seven subjects. Twenty-three were males and four were females. The mean age was 29.8 years, the mean admission period was 9.4 days. Most patients were admitted because of traffic accidents: twelve were motor cycle drivers, four were pedestrians and the others were victims of nontraffic accidents. The clinical investigation showed that these subjects have cerebral concussion, subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma, epidural hematoma, intracerebral hemorrhage and cerebral contusion. Most of these subjects had multiple damage of the brain (see details in table 1). The levels of consciousness of subjects were graded into 4 categories according to a level of consciousness protocol adapted from Kintzel (12).

Grade I (Alert): The subject is aware of himself and his environment, and follows commands properly.

Table 1 The patients with grade I-IV consciousness, indicating sex, age, diagnosis and the post-traumatic day that samples were collected. (F = female, L = left, M = male, R = right).

Grade	Case No	Sex	Age	Post-Traumatic day	Diagnosis
I	3	F	46	6	R Frontal parietal subdural hematoma and laceration at the frontal tip.
	5,3	M	18	21	Contusion at the R frontal lobe.
	2,2	M	18	5	R Epidural hematoma
	14	M	18	3	R Temporo-parietal epidural hematoma with subarachnoid hemorrhage
	16	M	22	4	R Temporal epidural hematoma
	17	M	31	5	L Subdural hematoma with contusion 2 cms in diameter
	Mean		25.5	7.3	
II	2,1	M	18	3	R Epidural hematoma
	5,2	M	18	19	R Frontal lobe contusion
	9,2	M	27	9	Generalized cerebral contusion with subarachnoid hemorrhage
	10	M	27	2	Generalized cerebral contusion
	11	M	23	4	Generalized cerebral contusion
	12	M	55	4	L Temporo-occipital epidural hematoma
	13	M	46	9	Generalized cerebral contusion
	15	M	60	13	Intracerebral hematoma with R fronto-temporal cerebral contusion
	Mean		34.3	7.9	
III	1	F	23	51	R Temporo-parietal subdural hematoma
	4,1	M	29	2	Generalized cerebral contusion
	5,1	M	18	18	R Frontal lobe cerebral contusion
	6,2	M	26	12	Generalized cerebral contusion
	7,1	M	38	6	R Temporo-parietal epidural hematoma with subarachnoid hemorrhage
	8	M	43	8	L Frontal subdural hematoma
					R Frontal subdural hematoma
					L Frontal intracerebral hematoma
					R Frontal intracerebral hematoma
	9	M	27	1	Generalized cerebral contusion with subarachnoid hemorrhage
	Mean		29.1	14	
IV	4,2	M	29	8	Generalized cerebral contusion
	6,1	M	26	4	Generalized cerebral contusion
	7,2	M	38	8	R Temporo-parietal epidural hematoma with subarachnoid hemorrhage
	18	F	23	10	Generalized cerebral contusion generalized brain edema
					R Frontal hematoma
					L Temporal hematoma
					Fracture R Parietal bone
					R Frontal lobe laceration with subdural hematoma
					L Frontal subdural hematoma
					L Temporal epidural hematoma
	20	M	27	2	Intracerebral hematoma, intraventricular hemorrhage, subdural hematoma
	Mean		34.7	6.5	

Grade II(Drowsy): The subject is confused or sleep but arousable or restless or uncooperative.

Grade III (Semicomatose): The subject responds to deep pain by withdrawal or purposeful response to the stimuli.

Grade IV (Comatose): The subject either responds to deep pain by non-purposeful response as flexor or extensor rigidity of limbs or does not respond to deep pain stimulation.

The control specimens were obtained from subjects who were undergoing myelogram of vertebral discs.

Specimens, namely CSF and plasma were collected immediately after grading of the levels of consciousness. The specimens were immediately chilled in ice and centrifuged for 6 min at 3000 RPM in a clinical centrifuge. The supernatant was then frozen at -20°C until assay. The 24 hr urine was collected on the day that the lumbar puncture was done. The urine volume was read and then the whole specimen was preserved in 10 ml of 5N HCl. The 10 ml of urine was centrifuged for 6 min at 3000 RPM and the supernatant was frozen at -20°C until assay. Catecholamine contents in CSF, plasma and urine were extracted and assayed using the combined techniques of Chang (13), Barchas et al (14) Shellenberger and Gordon (15). The serotonin was extracted and measured using the technique of Miller and Maickel (16).

The mean values of NA, DA, 5-HT concentration of CSF, plasma, and their amount in 24 hr urine in each grade of consciousness were compared using unpaired t-test.

RESULTS

Age, sex and nature of the brain trauma of subjects used have been summarized in Table 1. Computerized axial tomography scanning was done for all subjects in order to locate the injury and determine the degree of brain damage (Table 1). With exceptions in few cases, the degree of brain damage for alert subjects (grade I) was less than that in subjects who were drowsy (grade II), who in turn, had suffered less damage than those in semicoma (grade III) who in turn, had suffered less damage than those in coma (grade IV).

Table 2 Levels or contents of NA, DA and 5-HT in the CSF, plasma and urine in normal control (Ct), grade I (alert), grade II (drowsy) grade III (semicoma) and grade IV (coma) head injured subjects, * = $P < 0.05$; ** = $P < 0.01$ with respect to the control group + = $P < 0.05$ with respect to Grade I (alert) group.

Parameters	Control (Ct)	Grade I (alert)	Grade II (drowsy)	Grade III (semicoma)	Grade IV (coma)
CSF-NA (ng/ml)	4.1±1.0	3.04±1.1	7.9±3.0	0.4±0.24 ⁺ *	2.0±1.16
Plasma-NA (ng/ml)	39.0±11.7	40.0±9.8	40.0±6.2	20.5±11.7	20.5±8.8
Urine-NA (µg/24 hr)	49.0±31.4	69.0±30.4	38.2±10.8	19.2±7.84	19.4±4.9 ⁺
CSF-DA (ng/ml)	18.4±9.7	28.1±10.9	28.7±16.5	9.7±4.9	38.8±27.2
Plasma-DA (µg/ml)	0.34±0.23	0.39±0.18	0.17±0.08	0.31±0.23	0.42±0.34
Urine-DA (mg/24 hr)	0.86±0.70	0.33±0.14	0.10±0.06	0.08±0.03	0.06±0.03 ⁺
CSF-5HT (µg/ml)	0.18±0.11	0.14±0.04	0.12±0.04	0.12±0.02	0.14±0.02
Plasma-5-HT (µg/ml)	0.92±0.38	0.19±0.05	0.29±0.04 [†]	0.38±0.09 ⁺	0.33±0.05 ⁺
Urine-5-HT (mg/24 hr)	1.74±0.29	1.16±0.39	0.87±0.29 [*]	0.77±0.19 ^{**}	1.06±0.39 [*]

The levels of consciousness were used as a basis for grouping of subjects in the comparisons of neurotransmitter levels in CSF, plasma and urine. The NA content was reduced in CSF and 24 hr urine in the semicomatose and comatose compared with that in the alert head injury subjects (Table 2). There was no significant difference in the plasma and CSF-DA concentration among the control, alert, drowsy, semicomatose, and the comatose subjects. On the other hand, the 24 hr urine DA and NA contents show a significant decrease in the coma subjects compared with that in the alert.

Table 2 shows no significant difference in the CSF-5-HT concentration among the various groups of head injury subjects and the control. There was significant increase in the plasma 5-HT concentration in the drowsy, the semicomatose and the comatose over that of the alert subjects. The 24 hr urine 5-HT contents in drowsy, semicomatose and comatose subjects were significantly lower than that of the control, whereas that in the alert was not significantly different from that of the control.

DISCUSSION

Concerning diagnosis of patients with different stages of consciousness shown in Table 1, patients with greater degree of brain damage had lower level of consciousness (higher in the grade number). The locations of brain damages were most frequent in the orbital surface of the frontal lobes and in the anterior halves of the temporal lobes, and including generalized cerebral contusion. These injuries are caused mostly by acceleration or deceleration of the brain in relation to the skull at impact of the head with objects (17).

There are theories on causes of alteration in consciousness after head injury based on several lines of data. For examples, it has been shown (9,10,18-20) that stimulating the reticular formation at the rostral brain stem produced a generalized non-specific activation of the electroencephalogram (EEG) and arousal or alert behaviorally; destruction of the midline structures of brain and brain-stem in experimental animals results in a state of akinesia and hypersomnia resembling coma in man (9). Causes of coma by

brain injury can be divided into two categories, the immediate and the delayed ones (17). The immediate injury is a result of excessive movement of the brain which thrusts the brain stem against the sharp, unyielding edges of the tentorium causing a contusion or laceration of the upper brain stem. The delayed brain injury follows the displacement of the medial portion of the temporal lobe and its herniation down below the tentorium. This herniation produces vascular changes, i.e., venous stasis, ischemia and hemorrhage in the midbrain region which, in turn, induce changes in neurological status, such as varying degrees of change in muscle power, coordination, tone and posture, changes in conscious states, disturbance of vital functions, affecting cranial nerves and their nuclei. Changes in the state of consciousness are related to the damage in the reticular formation (17,21).

There are many reports concerned with studies of neurotransmitter metabolites in the CSF of head injury patients. However, the results have often been contradictory and there are conflicting interpretations of the data (4,22,23). The fact that there is brain tissue damage to varying degrees and at different locations in the brain in every group of subjects with different levels of consciousness (Table 1) indicates that there must be degeneration of nerves containing various neurotransmitters, at least at the nerve terminals, since neurons containing NA, DA, 5-HT and acetylcholine distribute widely to almost every part of the brain (2,3,24). However, among the neurotransmitters measured in the CSF only the NA showed a significant reduction in the semicomatose subjects, therefore, the alterations in its transmission after brain injuries are likely. This seems to agree with the data of Yates and coworkers (23), which showed that there was no significant change in the concentrations of CSF-MHPG (3-methoxy, 4-hydroxyphenylglycol, the NA metabolite), HVA (Homovanillic acid) and 5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid) in 8 comatose head injury patients who recovered, except for two patients in whom HVA increased as coma progressed. However, Porta et al. (22) found that the concentration of ventricular CSF-HVA and 5-HIAA were elevated a few days after a severe traumatic brain injury. In another study (4) no significant change in the lumbar CSF-5-HIAA concentration at the fifth post traumatic day was found.

The discrepancy between the data of Porta et al., (22) and that of Vecht et al., (4) and the data in this report may be due partly to the length of time elapsed between trauma and the sample collection. In the report of Porta et al., (22), samples of ventricular CSF were collected 2-3 days after head injury whereas the samples of Vecht et al., (4) were collected on the 5th post-traumatic day and the samples in this report were collected between the second and the tenth post-traumatic days. There may be changes in neurotransmitter metabolism in neurons and changes in brain neurotransmitter concentrations at different points of time after brain damage (2,22,25-28). However, the present data showed no significant reduction in concentrations of CSF-DA, 5-HT, and NA except CSF-NA in semi-comatose subjects even though there may be degenerations of their nerves or nerve endings. This indicates complex changes; there was no significant change in the plasma NA, DA and 5-HT concentration while there was decrease in some of these amine contents in the 24 hr urine of the comatose when compared to that in alert and drowsy subjects. However, changes in the levels of the NA, DA and 5-HT that appear in the urine may be the result of NA, DA and 5-HT changes in both the brain and the blood, therefore it should reflect some of their functional changes of both or either central or peripheral system. The fact that the portion of the reticular formation which controls consciousness may be a different system from those of the 5-HT, DA and NA containing neurons (29,30), leads us to speculate that changes in CSF, plasma and urine NA, DA and 5-HT may not be directly due to the degree of damage to the reticular formation and/or to the stages of consciousness even though there was some correlation. Instead, the changes in neurotransmitter content in 24 hr urine may be partially caused by general damage of brain tissue and seem to be parallel to the degree of general brain damages and consciousness.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was partly supported by Mahidol University Research Grant in 1981. The authors would like to thank to Mr. Richard Goldrick,

Dr. Chumpol Pholpramool and Dr. Borpit Klangkalya for their editorial help and Mrs. Kosoom Vongthai for her secretarial help.

REFERENCES

1. Meyer, J.S., Welch, K.M.A., Okamoto, S. and Shimazu, K. Disordered neurotransmitter function demonstration by measurement of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in CSF of patients with recent cerebral infarction. *Brain* 97: 655-664, 1974.
2. Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* 367: 1-48, 1971.
3. Jacobowitz, D.M. and Palkovits, M. Topographic atlas of catecholamines and acetylcholinesterase containing neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.* 157: 13-25, 1974.
4. Vecht, C.J., Van Woerkom, T.C.A.M., Teelken, A.W. and Minderhoud, J.M. 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) levels in the cerebrospinal fluid in consciousness and unconsciousness after head injury. *Life Sci.* 16: 1179-1186, 1975.
5. Osterholm, J.L., Bell, J., Meyer, R. and Pyensen, J. Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury. Part 1-3, *J. Neurosurg.* 31: 408-421, 1969.
6. Bakay, L., Glasauer, F.E. and Alker, G.J. Head injuries. Boston: Little Brown and Co. pp. 11-258, 1980.
7. Welch, K.M.A., Hashi, K. and Meyer, J.S. Ischemic anoxia and cerebral serotonin levels. *J. Neurol. Sciences.* 16: 85-92, 1972.
8. Mohanty, S., Dey, P.K. and Ray, A.K. The role of serotonin in cerebral edema. *Indian J. Med. Res.* 69: 1001-1007, 1979.
9. French, J.D., Van Amerongen, F.K. and Magoun, H.W. An activating system in brain stem of monkey. *Arch. Psychiatry.* 68: 577-590, 1952.
10. Feldman, S.M. and Waller, H.J. Dissociation of electrocortical activation and behavioral arousal. *Nature.* 196: 1320-1962.
11. Ingvar, D.H., Sourander, P. and Sweden, L. Destruction of the reticular core of the brain-stem. *Arch. Neurol.* 23: 1-8, 1970.

12. Kintzel, C.K. *Advanced Concepts in Clinical Nursing.*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1971.
13. Chang, C.C. A sensitive method for spectrophotofluorometric assay of catecholamines. *Int. J. Neuropharmacol.* 3: 643, 1964.
14. Barchas, J., Erdelyi, C. and Angwin, D. Simultaneous determination of 5-hydroxytryptamine and catecholamine in tissue using a weak cation exchange resin. *Anal. Biochem.* 50: 1-12, 1972.
15. Shellenberger, M.K. and Gordon, J.H. A rapid simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxy — tryptamine from discrete brain areas. *Anal. Biochem.* 39: 356-372, 1971.
16. Miller, F.P. and Maickel, R.P. Fluorometric determination of indole derivatives. *Life Sci. (Part I).* 9: 747-752, 1970.
17. Hooper, R. *Patterns of Acute Head Injury.* pp. 1-167. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1969.
18. Moruzzi, G. and Magoun, H.W. Brain-stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1: 455-473, 1949.
19. Magoun, H.W. Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.* 30: 459-476, 1950.
20. Moruzzi, G. Reticular influences on the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 16: 2-17, 1964.
21. Plum, F. and Posner, J.B. *The Diagnosis of Stupor and Coma.* 3rd Edition. F.A. Davis Co., Philadelphia, 1980.
22. Porta, M., Bareggi, S.R. Collice, M., Assael, B.M. Selenati, M., Calderini, G., Rossandanda, M. and Morselli, P.L. Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid in the CSF of patients after a severe head injury. *Eur. Neurol.* 13: 545-554, 1975.
23. Yates, C.M., Tsementzis, S.A. and Wilson, H. Amine metabolites in ventricular cerebrospinal fluid in coma. *J. Neurol. Neurosurg. and Psych.* 42: 87-91, 1979.
24. Costa, E. and Aprison, H.M. Studies on the 5-HT (serotonin) content in human brain. *J. Nerv. Ment. Dis.* 126: 289-293, 1958.

25. Zervas, N.T., Hori, H., Negora, M., Wurtman, R.J., Larin, F., Lavyne, M.H. Reduction on brain dopamine following experimental cerebral ischemia. *Nature*. 247: 283-284, 1974.
26. Robinson, R.G., Shoemaker, W.J., Valk, T. and Bloom, F.E. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behavior. *Nature*. 255: 332-334, 1975.
27. Brown, R.M., Kehr, W. and Carlsson, A. Functional and biochemical aspects of catecholamine metabolism in brain under hypoxia. *Brain Res.* 85: 491-509, 1975.
28. Davis, J.N. and Carlsson, A. The effect of hypoxia on monoamine synthesis, levels and metabolism in rat brain. *J. Neurochem.* 21: 783-790, 1973.
29. Jouvet, M. The states of sleep. *Sci. Amer.* 216: 62-72, 1967.
30. Jouvet, M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science*. 163: 32-40, 1969.

ขอเชิญเข้าร่วมประชุมวิชาการ และเสนอผลงานวิจัย

ใน

การประชุมสามัญและวิชาการประจำปี

ของ

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ณ

ห้องประชุมวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

วันที่ 1 - 3 พฤษภาคม 2528

มีเรื่องที่น่าสนใจมากมาย อาทิ เช่น

การอภิปรายกลุ่ม - Management of Peptic Ulcer
- Anti-atherosclerotic Agents
- Pharmacological Basis of
Neuropsychiatric Disorders

การบรรยายพิเศษ - บัญชียาหลักแห่งชาติ

- New Thought on the Uses of Calcium Blockers
- Drug-Receptor Update
- Antifungal Agents
- Antiviral Agents
- Chemical Warfare

นอกจากนี้ ยังมีการเสนอผลงานวิจัยที่น่าสนใจจากสถาบันต่างๆ อีกเป็นจำนวนมาก

อย่าพลาด !! ฝึเป็นโอกาสดีที่ท่านจะได้พบปะสังสรรค์กับสมาชิก เพื่อนฝูง
และนักวิชาการชั้นนำ ในบรรยากาศที่เป็นกันเอง

คุณสมบัติอะนาเลปติกของไดออสคอร์รีน

บุญยงค์ ดันติสิระ*, จงรักษ์ อุตรารักษ์กิจ**, พิศมัย ห่อเกียรติ***,
พงษ์ศักดิ์ กรรณล้วน* และ ภาวิธ ทองโรจน์*

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ** วิทยาลัยพยาบาล
สภากาชาดไทย, และ *** คณะพยาบาลศาสตร์รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Analeptic Properties of Dioscorine

Boonyong Tantisira, Jongrak Utrarachkij, Pisamai Hokierti, Pongsak Kunluan
and Pavich Tongroach

Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Science,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

SUMMARY

Analeptic properties of dioscorine (principle alkaloid from *Dioscorea hispida*, Dennstedt), bemegride and picrotoxin were compared in mice and rats. In mice, symptoms produced by intravenous injection of dioscorine, bemegride and picrotoxin were hypokinesia, respiratory stimulation, hypersensitivity to external stimuli. Following high dose injection, tonic convulsion, clonic convulsion and death occurred. Dioscorine possessed the highest respiratory stimulant index among these 3 compounds. All compounds decreased the sleeping time produced by pentobarbitone, with picrotoxin being the most potent antagonist. LD50 of pentobarbitone reduced significantly following the administration of these compounds. Further studies of antagonistic effect of dioscorine hydrobromide, bemegride and picrotoxin were performed in rats intoxicated with pentobarbitone. Changes in the depressed patterns of respiratory rate, heart rate, blood pressure and EEG were observed. The depressed respiration was restored. Heart rate and blood pressure increased significantly. Flattened EEG was converted to a wave form EEG.

กลอย (*Dioscorea hispida*, Dennstedt) เป็นพืชที่ใช้เป็นอาหารกันมานานทั้งในประเทศไทยและประเทศใกล้เคียง โดยที่หัวกลอยซึ่งอยู่ใต้ดินมีสารอาหารพวกคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนใหญ่ มีโปรตีนและไขมันบ้าง (1) แต่หัวกลอยนี้ก็มีพิษตามธรรมชาติจะต้องกำจัดพิษออกเสียก่อนจึงใช้รับประทานได้ อาการพิษมีทั้งอาการประสาทหลอน, การชักกระตุกของกล้ามเนื้อ, ใจสั่น, วิงเวียน, คลื่นไส้, อาเจียน, เหงื่อออกมาก, ชีด, ตาพร่า, ชีพจรเบาเร็ว, เป็นลม ฯลฯ (2,3) จากรายงานความเป็นพิษของกลอยโดยใช้สิ่งสกัดในน้ำสกัดหยาบ โดยใช้หนูขาวเป็นสัตว์ทดลอง

ลอง พบว่ามีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดการชักกระตุกและชักเกร็ง (Clonic and tonic convulsion) และอาการอื่น ๆ อีกเช่น ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น หายใจถี่, สดุ้งตกใจง่าย, หูซี้ด, กระวนกระวาย, หายใจขัดข้อง, ตัวเขียว และตาย (4) อาการดังกล่าวพบในหนูขาวที่ได้รับ ไดออสคอร์ริน (Dioscorine) ซึ่งเป็นสารบริสุทธิ์และเป็นอัลคาลอยด์หลักที่สกัดจากกลอย นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยาสงบประสาทชนิดต่างๆ เพื่อลดความเป็นพิษและอัตราการตายของสัตว์ทดลอง เนื่องจากไดออสคอร์รินอีกด้วย (5)

จากรายงานต่าง ๆ ดังกล่าวจะเห็นว่าผลและความเป็นพิษอันเนื่องมาจากกลอยนั้น เกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และสามารถแก้อาการต่าง ๆ ได้โดยการให้ยากดประสาทส่วนกลางชนิดต่าง ๆ จึงเป็นที่น่าสนใจในการนำไดออสคอร์รินไปแก้ความเป็นพิษ ซึ่งเนื่องมาจากยากดประสาทดังกล่าว และศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้ไดออสคอร์รินเป็นยาอะนาเลปติก (Analeptic, CNS Stimulant) การวิจัยนี้ จึงมุ่งที่จะหาข้อมูลพื้นฐานที่จะบ่งชี้ถึงความเป็นไปได้นี้ โดยศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติต่าง ๆ ของไดออสคอร์ริน กับเบมิโกรด์ (Bemegride) และพิโครทอกซิน (Picrotoxin) ซึ่งเป็นยาอะนาเลปติกที่ใช้กันในปัจจุบัน ทั้งนี้เพราะในปัจจุบันอันตรายจากการรับประทานยาระงับประสาทเพื่อฆ่าตัวตายหรือเนื่องจากอุบัติเหตุ หรือการรับประทานยาเกินขนาดยังมีอยู่มาก การรักษาโดยวิธีการประคับประคองต้องเสียค่าใช้จ่ายสูง ต้องมีอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ดี และต้องใช้บุคลากรที่มีความชำนาญเป็นจำนวนมาก ยาอะนาเลปติกจึงอาจยังมีประโยชน์ในทางการรักษาอยู่ แต่อย่างไรก็ดียาต่าง ๆ ในกลุ่มนี้ที่ใช้กันในปัจจุบันมีอันตรายค่อนข้างสูงจึงน่าที่จะได้มีการเสาะหายาตัวใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น

วัสดุ และวิธีการทดลอง

1. การเตรียมไดออสคอร์ริน ใช้ไดออสคอร์รินทั้งในรูปไดออสคอร์ริน เบส ซึ่งมีลักษณะขุ่นเหนียว สีน้ำตาล และในรูปไดออสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ ซึ่งเป็นผงสีขาว โดยสกัดจากหัวกลอยตามวิธีการของรพีพล ภโวาท (6) และพิสูจน์ความบริสุทธิ์ โดยการเปรียบเทียบค่า Rf จาก Thin layer chromatography, เปรียบเทียบจุดหลอมเหลว และเปรียบเทียบ Infra-red spectrum โดยใช้เครื่องมือ Infra-red spectrophotometer (Perkin Elmer-283) ระหว่างอัลคาลอยด์ที่เตรียมได้กับอัลคาลอยด์มาตรฐาน

2. การเปรียบเทียบ Acute toxicity และ Convulsant activity ระหว่างไดออสคอร์ริน กับเบมิโกรด์ และพิโครทอกซินในสัตว์ทดลองโดย

2.1 เปรียบเทียบขนาดของไดออสคอร์ริน, เบมิโกรด์ และพิโครทอกซิน ที่ทำให้หนูถีบจักรจำนวนครึ่งหนึ่งเกิดการชัก (Convulsant dose-50, CD50) และขนาดที่ทำให้หนูถีบจักรจำนวนครึ่งหนึ่งเกิดอาการพิษจนตาย (Lethal dose-50, LD50)

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์สวิส เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 16-30 กรัม โดยแบ่งเป็น 3 พวก

พวกที่ 1 แบ่งหนูออกเป็น 7 กลุ่ม กลุ่มละ 12 ตัว หนูทุกตัวฉีดสารละลายไดออกส-
คอริน ความเข้มข้น 4 มก/มล ในน้ำกลั่นขนาด 40, 42, 44, 46, 48, 50 และ 60 มก/กก
น้ำหนักตัวทางช่องท้อง

พวกที่ 2 แบ่งหนูออกเป็น 8 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว หนูทุกตัวฉีดสารละลายเบมิไกรด์
ความเข้มข้น 3 มก/มล ใน 0.9% NaCl ขนาด 14, 17, 20, 23, 30, 35, 40 และ 45
มก/กก น้ำหนักตัวทางช่องท้อง

พวกที่ 3 แบ่งหนูออกเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว หนูทุกตัวฉีดสารละลายทีโครทอก-
ซิน ความเข้มข้น 0.5 มก/มล ในน้ำกลั่น ขนาด 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 มก/กก น้ำหนักตัว
ทางช่องท้อง

นับจำนวนหนูที่เกิดการชักทั้งแบบชักกระตุกและชักเกร็งในเวลา 2 ชั่วโมง
และนับจำนวนหนูที่ตายในแต่ละกลุ่มภายในเวลา 24 ชั่วโมง นำผลที่ได้มาเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์
ระหว่างขนาดที่ให้กับผลที่ทำให้เกิดการชักและตายเนื่องจากไดออกสคอริน, เบมิไกรด์ และทีโครทอกซิน
หาค่า LD 50 และ CD 50 ตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon (7)

2.2 สังเกตพฤติกรรมต่าง ๆ ของการชักและการตายของหนูถีบจักรเนื่องจากยาทั้ง
3 ชนิด ตามข้อ 2.1 โดยสังเกตพฤติกรรมต่าง ๆ ภายหลังการฉีดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

3. เปรียบเทียบ Respiratory stimulant index ของไดออกสคอริน เบมิไกรด์
และทีโครทอกซิน โดยการเปรียบเทียบอัตราส่วน Convulsant dose ต่อ Respiratory stim-
ulant dose ของยาทั้ง 3 ชนิด

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์สวิส เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 27-35 กรัม แบ่งเป็น 3
กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว

กลุ่มที่ 1 ฉีดสารละลายไดออกสคอริน ความเข้มข้น 3 มก/มล ในน้ำกลั่น

กลุ่มที่ 2 ฉีดสารละลายเบมิไกรด์ ความเข้มข้น 1 มก/มล ใน 0.9% NaCl

กลุ่มที่ 3 ฉีดสารละลายทีโครทอกซิน ความเข้มข้น 1 มก/มล ในน้ำกลั่น

การฉีดสารทั้ง 3 ชนิดนี้ ใช้ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำที่หาง โดยใช้ Infusion
pump ควบคุมอัตราการฉีดในขนาด 0.1 มล/นาที จนหนูเกิดการชัก เปรียบเทียบอัตราส่วนของขนาด
สารที่ทำให้เกิดการชักกับขนาดของสารที่ทำให้เริ่มมีการกระตุ้นการหายใจ โดยถือการเริ่มมีการกระตุ้น
การหายใจในหนูถีบจักรจากการเพิ่มความแรงของการหายใจ และ/หรือการเพิ่มอัตราการหายใจขึ้นไป
จากเดิมอย่างน้อย 40 ครั้ง/นาที โดยการนับอัตราการหายใจด้วยเครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์

4. ศึกษาเปรียบเทียบการต้านฤทธิ์ (Antagonism) ของเพนโตบาร์บิโตน โดยไดออกส-
คอริน, เบมิไกรด์ และทีโครทอกซิน

4.1 การเปรียบเทียบระยะเวลาในการหลับ (Sleeping time) ของสัตว์ทดลอง
ที่ได้รับเพนโตบาร์บิโตน กับสัตว์ทดลองที่ได้รับเพนโตบาร์บิโตนร่วมกับยาแต่ละชนิด

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์สวิส เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 25-35 กรัม แบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว โดยหนูทุกกลุ่มได้รับการฉีดเพนโตบาร์บิโทน ขนาด 50 มก/กก น้ำหนักตัวเข้าทางช่องท้อง เมื่อหนูเสีย Righting reflex แล้วจึงฉีดหนูแต่ละกลุ่มด้วย 0.9% NaCl 0.25 มล เข้าทางช่องท้อง หรือสารละลายไดออกสคอร์รินในน้ำกลั่น ขนาด 39 มก/กก น้ำหนักตัวหรือสารละลายเบมิไกรด์ใน 0.9% NaCl ขนาด 16 มก/กก น้ำหนักตัว หรือสารละลายฟิโครทอกซินในน้ำกลั่น ขนาด 4.9 มก/กก น้ำหนักตัว ตามลำดับ

บันทึก Sleeping time ของหนูทุกกลุ่ม โดยเริ่มจากการที่หนูเสีย Righting reflex จนหนูเริ่มมี Righting reflex ใหม่ เปรียบเทียบความแตกต่างของ Sleeping time เนื่องจากสารทั้งสามตัว โดยใช้ Student's t-test ในการวิเคราะห์ผลการทดลอง

4.2 ศึกษาเปรียบเทียบการแก้พิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนในสัตว์ทดลองด้วย ไดออกสคอร์ริน, เบมิไกรด์ และฟิโครทอกซิน โดยการหาการเปลี่ยนแปลงค่า LD 50

ใช้หนูถีบจักรพันธุ์สวิส เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 20-30 กรัม แบ่งหนูออกเป็นกลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว แต่ละกลุ่มฉีดเพนโตบาร์บิโทนเข้าทางช่องท้องขนาด 80, 100, 120, 140 และ 160 มก/กก น้ำหนักตัวตามลำดับ นับอัตราการตายในหนูแต่ละกลุ่มภายใน 24 ชั่วโมง นำข้อมูลที่ได้มาคำนวณ และเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายกับขนาดของเพนโตบาร์บิโทนที่ให้เข้าไป แล้วคำนวณหาค่า LD 50 ของเพนโตบาร์บิโทนตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon (7) จากนั้นหาความสามารถในการแก้พิษเพนโตบาร์บิโทนของสาร โดยแบ่งหนูถีบจักรออกเป็น 3 พวก พวกแรก แบ่งเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว แต่ละกลุ่มฉีดเพนโตบาร์บิโทนขนาด 120, 130, 140, 150 และ 160 มก/กก น้ำหนักตัว หลังจากนั้น 2 นาที ฉีดไดออกสคอร์รินขนาด LD 50 คือ 42.5 มก/กก น้ำหนักตัวเข้าทางช่องท้อง ดูอัตราการตายใน 24 ชั่วโมง นำผลที่ได้ไปเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายกับขนาดของเพนโตบาร์บิโทน นำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหาค่า LD 50 ใหม่ ว่ามีความแตกต่างไปจากเดิมเพียงใด หรือไม่

สำหรับหนูพวกที่ 2 และ 3 นั้น แต่ละพวกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว แต่ละพวกฉีดเพนโตบาร์บิโทน ขนาด 100, 120, 140 และ 160 มก/กก น้ำหนักตัว แล้วทำการทดลองตามแนวทางเดียวกับในหนูพวกแรก ในหนูพวกที่ 2 ฉีด เบมิไกรด์ขนาด LD 50 คือ 33 มก/กก น้ำหนักตัว ทางช่องท้อง และพวกที่ 3 ฉีดฟิโครทอกซินขนาด LD 50 คือ 9 มก/กก น้ำหนักตัวเข้าทางช่องท้อง

4.3 การศึกษาเปรียบเทียบปฏิกิริยาต่อต้านระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์ริน ไฮโดรโบรไมด์ หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซิน โดยดูการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิต จากระดับของการเกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทน ดังนี้

4.3.1 ศึกษาเปรียบเทียบปฏิกิริยาต่อต้านระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์ริน ไฮโดรโบรไมด์ เบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซิน ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนอยู่ในภาวะ Deep narcosis โดยหนูที่อยู่ในภาวะนี้จะไม่มีการตอบสนองต่อ Severe pain

หายใจช้า เบาและตื้น แต่ไม่มีอาการ Cyanosis ค่า Mean arterial pressure (MAP) ลดลงจากขณะเริ่มต้นบันทึกอย่างน้อย 30%

สัตว์ทดลองใช้หนูขาวพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 150-300 กรัม แบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม หนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโทนแต่เพียงอย่างเดียว

กลุ่มที่ 2 หนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกซอริน ไฮโดรโบรไมด์ ขนาด 16 มก/กก น้ำหนักตัว

กลุ่มที่ 3 หนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโทนกับเบมิไกรด์ ขนาด 16 มก/กก น้ำหนักตัว

กลุ่มที่ 4 หนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโทนกับฟิโครทอกซิน ขนาด 4.4 มก/กก น้ำหนักตัว

การเตรียมสัตว์ทดลองก่อนที่จะทำให้หนูขาวเกิดอาการพิษ ให้เตรียมสัตว์ทดลองตามขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

1. Anesthesia ทำให้หนูขาวหมดความรู้สึก โดยฉีดเพนโตบาร์บิโทน ขนาด 45 มก/กก น้ำหนักตัวทางช่องท้อง

2. Tracheal cannulation เพื่อป้องกันการอุดตันของทางเดินของลมหายใจ

3. Jugular vein cannulation เพื่อฉีดเพนโตบาร์บิโทน และยาต่าง ๆ

4. Carotid artery cannulation เพื่อบันทึกความดันโลหิตโดยต่อเข้ากับ Statham Blood Pressure Transducer เพื่อบันทึกผล

5. Electrocardiography (EKG) บันทึกผลแบบ Bipolar limb lead

6. การบันทึกการหายใจใช้ Thermocouple electrode สอดเข้าไปใน Tracheal tube เพื่อหาการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของ Inspired และ Expired air

การทำให้หนูขาวเกิดอาการพิษนั้น ทำโดยฉีดเพนโตบาร์บิโทนเข้าทาง Jugular vein ครั้งละ 20% ของขนาดของยาที่ทำให้หมดความรู้สึกในครั้งแรก โดยฉีดทุก 2 นาที จนหนูอยู่ในภาวะ Deep narcosis การบันทึกผลทำใน Grass Model 7 Polygraph และบันทึกผลอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหลังการให้ยาแต่ละตัว

4.3.2 การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างเพนโตบาร์บิโทน กับไดออกซอรินไฮโดรโบรไมด์หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซิน ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนหยุดหายใจ

สัตว์ทดลองและวิธีเตรียมการทดลองทำเช่นเดียวกับในข้อ 4.3.1 แต่ควบคุมระดับอาการพิษของหนูขาวให้มากขึ้นจนหนูขาวหยุดหายใจ

ขนาดของสารที่ให้ ให้ไดออกซอรินไฮโดรโบรไมด์ ขนาด 16, 32 และ 64 มก/กก น้ำหนักตัว เบมิไกรด์ขนาด 16, 32 และ 64 มก/กก น้ำหนักตัว และฟิโคร-

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของ Respiratory stimulant dose (RD) และ Convulsant dose (CD) ของ Dioscorine base, Bemegride และ Picrotoxin ในหนูถีบจักรซึ่งคงความสามารถในการรับรู้และได้รับสารเหล่านี้ทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 0.1 มล./นาที (n = 6)

Substances	Conc (mg/cc)	RD (mg/kg)	CD (mg/kg)	Ratio CD/RD
Dioscorine base	3	31.4	79.92	2.55
Bemegride	1	9.9	20.91	2.11
Picrotoxin	1	8.86	16.14	1.82

3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบ Respiratory stimulant index ของไดออกสคอร์น, เบมิไกรด์และพิโครทอกซิน โดยการหาขนาดของยาที่ทำให้เกิด Respiratory stimulant และ Convulsant activity ในหนูถีบจักร และหาอัตราส่วนระหว่างขนาดเฉลี่ยของยาที่มีผล Respiratory stimulant และ Convulsant activity ของยาทั้งสามตัวได้ผลการทดลองตามตารางที่ 2

4. ผลการศึกษาเปรียบเทียบการต้านฤทธิ์ (Antagonism) ที่เกิดขึ้นระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์น, เบมิไกรด์ และพิโครทอกซิน

ผลการศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง Sleeping time และ LD 50 ในหนูถีบจักรที่ได้รับเพนโตบาร์บิโทนอย่างเดียว, กับในหนูถีบจักรที่ได้รับเพนโตบาร์บิโทนร่วมกับไดออกสคอร์น หรือเบมิไกรด์ หรือพิโครทอกซิน ได้สรุปไว้ในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของ Sleeping time ในหนูถีบจักรที่ได้รับ Pentobarbitone และ Dioscorine base, Bemegride และ Picrotoxin (n = 6)

Treatment and Dose	Average Sleeping time (min)±SE
Pentobarbitone 50 mg/kg + 0.9% NSS 0.25cc (Control)	98 ± 12.5
Pentobarbitone 50 mg/kg + DCR base 39 mg/kg	53 ± 5.94*
Pentobarbitone 50 mg/kg + Bemegride 16 mg/kg	72 ± 6.1*
Pentobarbitone 50 mg/kg + Picrotoxin 4.9 mg/kg	33.5 ± 5.39*

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก Control ที่ $P < 0.05$

ตารางที่ 4 แสดงผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนด้วยไดออกสคอร์ริน เบส, เบมิไกรด์ และฟิโครทอกซินในขนาด LD₅₀ โดยดูผลการแก้อาการพิษจากการเพิ่มมากขึ้นของ LD₅₀ เมื่อเทียบกับ LD₅₀ ของหนูกลุ่มควบคุม

Substance (mg/kg)	No. of animals	Slope function	LD ₅₀ of Pentobarbitone mg/kg (95% confidence limits)
Pentobarbitone (Control)	30	1.29	105 (85.4 - 129.2)
Pentobarbitone + Dioscorine 42.5 mg/kg	30	1.28	140 (123.9 - 158.2) *
Pentobarbitone + Bemegride 33 mg/kg	24	1.28	135 (119.1 - 164.5) *
Pentobarbitone + Picrotoxin 9 mg/kg	24	1.27	145 (123.9 - 169.7) *

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก Control ที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเพนโตบาร์บิโทน กับไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซินในหนูขาว โดยดูผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิตและอัตราการหายใจในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษเนื่องจากเพนโตบาร์บิโทนจนอยู่ในระยะ Deep Narcosis โดยเปรียบเทียบระหว่างหนูที่ได้รับเพนโตบาร์บิโทน จนอยู่ในภาวะ Deep Narcosis กับหนูที่ได้รับเพนโตบาร์บิโทน จนอยู่ในภาวะ Deep Narcosis แล้วให้ไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซิน ผลการทดลองพบมีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และอัตราการหายใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.1$) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2

ผลการศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซินในหนูขาว โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และอัตราการหายใจในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนแต่เพียงอย่างเดียวจนหยุดหายใจ เปรียบเทียบกันหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนหยุดหายใจแล้วให้ไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ หรือเบมิไกรด์ หรือฟิโครทอกซิน ขนาดต่าง ๆ กัน พบมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.1$) ของอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และอัตราการหายใจเนื่องจากผลของสารทั้งสามตัวและในทุกขนาดของสารที่ใช้ (รูปที่ 3 แสดงผลของไดออกสคอร์ริน ส่วนผลของเบมิไกรด์และฟิโครทอกซิน ซึ่งได้ผลคล้ายกันมิได้แสดงไว้)

ผลการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ขนาดต่าง ๆ โดยการศึกษาการเปลี่ยนแปลงคลื่นสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนเพียงอย่างเดียว จนได้คลื่นสมองเป็นเส้นตรงเป็นกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบกับการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทน จนได้คลื่นสมองเป็นเส้นตรงแล้วให้ไดออกสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์ขนาดต่าง ๆ เข้าไป พบการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในรูปที่ 4

ไกรต์มี Analeptic potency อยู่ระหว่างพิโครทอกซินกับสตรีกนิน นอกจากนั้นในอดีตยังได้มีการใช้ยาเหล่านี้ไปรักษาผู้ป่วย และนำมาศึกษาทดลองกันอย่างกว้างขวาง

การเปรียบเทียบ Acute toxicity และ Convulsant activity ของพิโครทอกซิน, เบมิไกรต์ และไดออสคอรีนนั้น พบว่าพิโครทอกซินมีความเป็นพิษมากที่สุด รองลงมาได้แก่ เบมิไกรต์ และไดออสคอรีนตามลำดับ การเกิดพิษเนื่องจากสารทั้งสามตัวมีลักษณะคล้ายกัน โดยเริ่มจากการนั่งอยู่กับที่, มีการกระตุกการหายใจ, มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้น มีการชักทั้งแบบกระตุกและแบบเกร็ง จนกระทั่งตาย แต่อาการของสัตว์ทดลองก่อนเกิดการชักพบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับพิโครทอกซินจะมีการนั่งอยู่กับที่และมีการอ่อนเปลี้ยของกล้ามเนื้อลายโดยทั่วไปด้วย ส่วนสัตว์ทดลองที่ได้รับเบมิไกรต์ และไดออสคอรีนไม่พบการอ่อนเปลี้ยของกล้ามเนื้อลายแต่อย่างใด อาการดังกล่าวคล้ายกับรายงานของ Ramwall และ Shaw (10) ที่พบว่าเบมิไกรต์และพิโครทอกซินจะทำให้เกิดการนั่งอยู่กับที่ได้ โดยที่พิโครทอกซินจะทำให้กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยด้วย ส่วนลักษณะการชักที่เกิดขึ้นเนื่องจากสารทั้งสามนั้นตรงกับรายงานของ Broadbent และ Schnieden (11) ที่กล่าวว่าไดออสคอรีนทำให้เกิดอาการชักที่มีลักษณะคล้ายอาการชักที่เกิดจากพิโครทอกซิน

ผลที่ทำให้เกิดการกระตุกการหายใจนั้น ทำให้เราอาจสามารถใช้สารเหล่านี้ไปแก้อาการพิษที่เกิดจากยากดประสาทส่วนกลาง ซึ่งมักแสดงพิษโดยกดการหายใจ เช่น ยาบาร์บิทูเรตได้ ส่วนการตายที่เกิดขึ้นจากการได้รับสารทั้ง 3 ตัวนั้น เข้าใจว่าสารเหล่านี้เมื่อให้ในขนาดสูง ๆ จะแพร่ไปกระตุ้นสมองส่วนกลางโดยทั่วไปแบบ Nonspecific CNS stimulant ทำให้เกิดการชัก และสัตว์ทดลองจะตัวเกร็งอย่างรุนแรงจนตาย เนื่องจากการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับขบวนการหายใจ และสัตว์ทดลองหายใจไม่ได้

ผลการศึกษา Respiratory stimulant index ของไดออสคอรีนเปรียบเทียบกับเบมิไกรต์และพิโครทอกซิน โดยการหาอัตราส่วนระหว่างขนาดที่สามารถไปกระตุ้นการหายใจ (Respiratory stimulant dose) ซึ่งเป็นขนาดที่อาจนำไปใช้แก้อาการพิษจากยากดประสาทส่วนกลางได้ กับขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองเกิดการชัก (Convulsant dose) ซึ่งเป็นขนาดที่เกิดความเป็นพิษนั้น พบว่า พิโครทอกซินสามารถกระตุ้นการหายใจได้ดีที่สุด รองลงมาได้แก่เบมิไกรต์ และไดออสคอรีนตามลำดับ ส่วนค่า Respiratory stimulant index นั้นพบว่า ไดออสคอรีนมีค่าสูงสุด รองลงมาได้แก่เบมิไกรต์ และพิโครทอกซินตามลำดับ

การศึกษาการต้านฤทธิ์ที่เกิดขึ้นระหว่างเพนโตบาร์บิโตนกับสารทั้งสามตัวนั้นพบว่าสารทั้งสามสามารถลดค่า Sleeping time และเพิ่มค่า LD 50 ในหนูถีบจักรที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโตนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการต้านฤทธิ์ยากดประสาทส่วนกลางได้

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และอัตราการหายใจในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนจนอยู่ในภาวะ Deep Narcosis หรือจน

หยุดหายใจด้วยไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์, เบมิไกรด์ และพิโครทอกซินขนาดต่าง ๆ และในระยะเวลาต่าง ๆ นั้น พบว่าสารทั้งสามตัวสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต และอัตราการหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทุกขนาดของยาที่ใช้ การเปลี่ยนแปลงจะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของสารที่ให้ และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับหนูขาวที่อยู่ในภาวะ Deep Narcosis ที่ได้รับพิษน้อยกว่าจะมีมากกว่าหนูขาวในภาวะที่หยุดหายใจ ซึ่งได้รับพิษจากเพนโตบาร์บิทอนมากกว่า แต่การให้ไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์, เบมิไกรด์ และพิโครทอกซินขนาดสูงมาก ๆ อาจทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการพิษเนื่องจากฤทธิ์ของสารทั้งสามตัวนี้ก็ได้

การเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมองของหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดความเป็นพิษด้วย เพนโตบาร์บิทอนจนได้คลื่นสมองเป็นเส้นตรง แล้วให้ไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์ขนาดต่าง ๆ เข้าไปแก้การพิษนั้นจากการเปรียบเทียบลักษณะคลื่นสมองกับหนูกลุ่มควบคุมในระยะเวลาต่าง ๆ พบว่า ไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์สามารถทำให้ลักษณะของคลื่นสมองหนูขาวกลับเข้าสู่ภาวะปกติหรือภาวะการสลบที่ตื้นขึ้นได้เร็วกว่าหนูกลุ่มควบคุม การเพิ่มขนาดของไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์ก็ยิ่งทำให้ลักษณะคลื่นสมองกลับเข้าสู่ภาวะปกติได้เร็วยิ่งขึ้น แต่หากขนาดของไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์สูงเกินไป เราอาจพบความเป็นพิษของไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์เกิดขึ้นได้ โดยพบมีการกระตุกของกล้ามเนื้อ โดยเราจะพบลักษณะ Electromyograph อยู่ปะปนกับคลื่นสมอง ซึ่งเกิดตั้งแต่การให้ไดออกสออรินไฮโดรโบรไมด์ขนาดตั้งแต่ 64 มก/กก น้ำหนักตัวเป็นต้น

จากการศึกษาในแง่มุมต่าง ๆ ดังกล่าว เราอาจสามารถสรุปผลในระดับหนึ่งได้ว่า ไดออกสออรินมีคุณสมบัติเป็นอะนาเลปติก ซึ่งมีฤทธิ์ต่าง ๆ คล้ายคลึงกับเบมิไกรด์ และพิโครทอกซินมาก มีความแรงค่อนข้างสูงอยู่ระหว่างพิโครทอกซิน และเบมิไกรด์ ขณะเดียวกันก็พบว่าไดออกสออรินมีค่า Respiratory stimulant index สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับเบมิไกรด์และพิโครทอกซิน ค่านี้เป็นองค์ประกอบอย่างหนึ่งซึ่งแสดงถึงความปลอดภัยในการใช้ อย่างไรก็ตามผลการวิจัยนี้เป็นเพียงข้อมูลเริ่มต้นที่เสนอเพื่อพิจารณาเท่านั้น ยังมีความจำเป็นต้องศึกษาคุณสมบัติของไดออกสออรินในแง่มุมต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้นอีก ก่อนที่จะพิจารณานำมาใช้ในผู้ป่วยต่อไป

คำขอบคุณ

การวิจัยเรื่องนี้ได้รับทุนอุดหนุนโดย ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้รับความเอื้อเฟื้อเรื่องสถานที่ และเครื่องมือวิจัยจากคณะสัตวแพทยศาสตร์ และคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Nelson A. Medical Botany. E & S Livingstone. Edinburgh, 1951.
2. อ่ำโพ บั่นทอง และ วรา จันทรศิริศรี. ปัญหาการใช้กลอยเป็นอาหาร. เชียงใหม่เวชสาร 14: 184-187, 2519.
3. อวย เกตุสิงห์. การศึกษาพิษของหัวกลอย. 25 : 195-214, 2485.
4. วรา จันทรศิริศรี และพาณี เตชะเสน. การศึกษาผลของกลอยต่อระบบประสาทส่วนกลาง. เชียงใหม่เวชสาร 16: 57-64, 2520.
5. พิมพ์อ่ำโพ โกวาทิ. การศึกษาผลของไดออกสคอร์อินต่อระบบประสาท. วิทยานิพนธ์ปริญญา มหาบัณฑิต ภาควิชาสรีรวิทยา. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2522.
6. Pavovat, R. "A Study of Tropane Derivatives from Thorn Apple Leaves (Datura metal) and Wild Yam Tubers (Dioscorea hispida). Master Thesis, Department of Pharmacognosy, Graduate School, Chulalongkorn University, 1973.
7. Litchfield J.T., and Wilcoxon, F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96 : 99-113, 1949.
8. พิศมัย ห่อเกียรติ. ผลของไดออกสคอร์อินภายใต้ฤทธิ์ของเพนโดบาร์บิทอน. วิทยานิพนธ์ ปริญญา มหาบัณฑิต ภาควิชาสรีรวิทยา. บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2523.
9. Nieforth, K.A. and Cohen, M.L. Principles of Medicinal Chemistry (Foye, W.O. ed.) pp.303-309, Lea Febiger, Philadelphia, 1980.
10. Ramwell, P.W. and Shaw, J.E. The effect of picrotoxin on motor activity and the electroencephalogram of mice. Brit. J. Pharmacol. 24 : 651-658, 1965.
11. Broadbent, J.T. and Schnieden, A comparison of some pharmacological properties of dioscorine and dioscine. Brit. J. Pharmacol. 13:213-215, 1958.

การเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งสัญญาณประสาทในผู้ป่วยจิตเภท

บทิตร กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Neurotransmitter Alterations in Schizophrenia

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok.

SUMMARY

It is now established that neurotransmitters play a key role in the communication among nerve cells. In linking neurotransmitter systems to a specific psychiatric disorder, for example, schizophrenia, it is necessary to demonstrate that: 1) a characteristic pattern of alteration in the neurotransmitter system occurred in relation to the disorder, 2) increasing the alteration leads to exacerbation of the disease symptoms, and 3) suppressing the alteration is therapeutically beneficial to the patients. According to these criteria, the current evidence supporting the involvement of the neurotransmitter systems in schizophrenia is reviewed and discussed in this article.

Among several neurotransmitters being linked to schizophrenia, dopamine hypothesis has received much attention. The evidence supporting this hypothesis can be summarized in three categories relevant to the above criteria. 1. There is an increase in dopaminergic activity, either be dopamine overactivity or dopamine receptor supersensitivity or both, in the brain of schizophrenic patients; among the confirmed positive findings in post-mortem neurochemical studies are the increase in dopamine levels in amygdala and the increase in dopamine receptor (D-2) numbers in caudate nucleus and nucleus accumbens. 2. Increasing dopaminergic activity, by amphetamine or related drugs, produces the symptoms indistinguishable from paranoid schizophrenia. 3. The drugs that decrease dopaminergic activity, i.e., dopamine receptor blocking agents, are effective in relieving the symptoms of schizophrenia.

The norepinephrine (NE) hypothesis also gained lines of evidence to support that its overactivity may relate to schizophrenia. In addition to pharmacological studies, post-mortem studies in the brain of chronic paranoid schizophrenic patients found significant increase in NE levels in the limbic structures. Increases in NE and its metabolite in CSF of schizophrenic patients were also reported.

In addition to the dopamine and norepinephrine hypothesis, researchers have demonstrated certain relationships between schizophrenia and number of neurotransmitters, including serotonin, gamma-aminobutyric acid, and recently, endorphins. Many of these systems may normally operate interrelatedly with dopaminergic transmission in a particular brain area. The molecular pathology of schizophrenia, thus, seems to be the disturbance of these balanced systems.

โรคจิตเภท (Schizophrenia) เป็นกลุ่มของอาการหลายชนิดซึ่งอาจแสดงความผิดปกติของความคิด 'ประสาทสัมผัส อารมณ์ ความประพฤติ หรือบุคลิกภาพ ในระยะหลายสิบปีที่ผ่านมา มีผู้ตั้งสมมุติฐานอธิบายสาเหตุและพยาธิสภาพของโรคจิตเภทไว้มากมายหลายประการจนยากที่ใครจะสามารถรวบรวมไว้ได้ทั้งหมด ผู้สนใจศึกษาทางด้านใดด้านหนึ่งก็มักจะมีหลักฐานจำนวนหนึ่งที่สนับสนุนว่า ความผิดปกติในขั้นตอนของระบบนั้น ๆ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคจิตเภท ดังนั้นจึงมีสมมุติฐานทั้งในเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคของเนื้อเยื่อสมอง ความผิดปกติทางชีวเคมี กรรมพันธุ์ ปฏิกริยา Autoimmune สาเหตุจากสิ่งคมและสิ่งแวดล้อม การได้รับเชื้อไวรัสบางชนิด การได้รับสารพิษ ฯลฯ รายละเอียดปลีกย่อยภายในแต่ละสมมุติฐานเหล่านี้แบ่งออกไปได้อีกตามข้อมูลที่มีอยู่ เช่น สมมุติฐานทางชีวเคมี มีผู้เสนอว่ามีความผิดปกติของการสังเคราะห์สาร Adrenochrome จาก Catecholamines (Adrenochrome hypothesis) การมีปฏิกริยา Transmethylation ทำให้สร้างอนุพันธ์ของ Catecholamines หรือ Indolamines ที่มีสูตรคล้ายสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน (Transmethylation hypothesis) การมีระดับของเอนไซม์ Monoamine Oxidase ต่ำทำให้ทำลาย Amine ได้น้อย และเกิดการสะสมของ Amine มากผิดปกติ การมีระดับของเอนไซม์ Dopamine β -hydroxylase ต่ำ ทำให้สร้าง Norepinephrine น้อย และเกิดการสะสมของ Dopamine การมี Metabolism ของ Carbohydrate หรือ Protein ผิดปกติ ทำให้เกิดสารเป็นพิษขึ้น การมีระดับของฮอร์โมนบางชนิดเปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น ข้อมูลเหล่านี้ส่วนมาก มีผู้รวบรวมอยู่ในตำราทางจิตเวชและจิตวิทยาแล้วจึงจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้ แต่จะสรุปและวิจารณ์ข้อมูลของสมมุติฐานทางชีวเคมีเพียงด้านหนึ่ง ซึ่งมีรายงานเพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะสิบปีที่ผ่านมา จนอาจกล่าวได้ว่าเป็นยุคใหม่ของสมมุติฐานและความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคจิตเภท นั่นคือข้อมูลที่เกี่ยวกับการควบคุมการส่งสัญญาณประสาทประเภทยของสารเคมีที่มีบทบาทในการส่งสัญญาณประสาทในกลุ่ม เซลล์แต่ละกลุ่มในส่วนต่าง ๆ กันของสมอง และความผิดปกติของขบวนการที่เกี่ยวข้องกับสารเคมีเหล่านี้ในสมองของผู้ป่วยจิตเภท ยังไม่มีใครสามารถทำนายได้ว่า ความรู้เกี่ยวกับขบวนการของสารเคมีภายในสมองจะสามารถอธิบายการทำหน้าที่ทุกอย่างของสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะอธิบายจิต และความผิดปกติของจิตได้ แต่ข้อมูลที่สรุปและวิจารณ์ต่อไปนี้ เป็นตัวอย่างของความพยายามที่จะอธิบายโรคของจิตออกมาเป็นลักษณะทางเคมี ผู้เขียนได้พยายามเกี่ยวโยงสมมุติฐานต่าง ๆ กับบางอาการของโรคจิตเภท โดยยึดถือหลักว่าการเสียสมดุลระหว่างสารเคมีหลายระบบมีส่วนร่วมในพยาธิสภาพของโรคของสมอง

การศึกษามหาบทของสารควบคุมการส่งสัญญาณประสาทในสมอง มีสมมุติฐานหลักอยู่ว่าพฤติกรรมและความผิดปกติของจิต เป็นผลเนื่องมาจากการควบคุมการส่งผ่านสัญญาณประสาทระหว่างเซลล์ต่าง ๆ ความคิดเช่นนี้มีใช้เป็นการปฏิเสธมหาบทของปัจจัยทางจิตโดยตรง หรือปัจจัยทางกรรมพันธุ์ สิ่งคม และสิ่งแวดล้อม แต่อาจพิจารณาว่าเป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นด้วยกันหรือต่อเนื่องกันก็ได้ การศึกษาเพื่อที่จะให้ได้ข้อมูลว่าการเปลี่ยนแปลง ณ จุดใดในขบวนการใดของการส่งสัญญาณประสาท มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมหรือความผิดปกติชนิดไหน เป็นเป้าหมายสำคัญของการวิจัยที่กำลังดำเนินอยู่ หลักการพิจารณาในเรื่องนี้ต้องการข้อมูลดังต่อไปนี้ (1)

1. ขบวนการนั้น ๆ เปลี่ยนแปลงไปตามการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมหรือความผิดปกติของจิต
2. การกระทำใด ๆ ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของขบวนการดังกล่าว 1 หรือทำให้เกิดการเสียดุลกับระบบอื่น ๆ สามารถส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม หรือความผิดปกติของจิตได้
3. ถ้าสามารถหยุดยั้งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว 1 หรือ 2 และสามารถทำให้กลับสู่ภาวะปกติได้ การกระทำเช่นนั้นควรจะสมารถเปลี่ยนพฤติกรรมหรือความผิดปกติของจิตให้กลับ เป็นปกติได้ด้วย

ในระยะสิบปีที่ผ่านมา มีข้อมูลจำนวนมากที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคจิตเภทกับความผิดปกติของขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาทหลายชนิด เทคนิคของการศึกษาขั้นตอนการส่งสัญญาณประสาทได้รับการพัฒนาไปมาก เช่น การศึกษาการกระจายของสารเคมี เอนไซม์ การหลังจากปลายประสาท การรับกลับ การจับกับ Receptors ทำให้ได้รับข้อมูลเพิ่มขึ้น เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งนำไปสู่การอธิบายผลของยาทางคลินิก และสมมุติฐานของโรคจิตเภท สมมุติฐานที่มีผู้สนใจอย่างมากคือ สมมุติฐานความผิดปกติของระบบ Dopamine และ Norepinephrine นอกจากนั้นผู้ที่ศึกษาบทบาทของสารส่งสัญญาณประสาทอื่น ๆ ก็มีข้อมูลที่น่าสนใจ ซึ่งในที่นี้จะสรุปข้อมูลเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาทแต่ละชนิด และวิจารณ์โดยสังเขปต่อไป

Dopamine (DA)

ความสนใจต่อสมมุติฐานการเกี่ยวข้องของ DA ในโรคจิตเภท เป็นแรงกระตุ้นประการหนึ่งที่ทำให้เกิดการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงบทบาทของ DA ในสมอง (ดู 2) รวมทั้งการพัฒนาเทคนิคในการศึกษา DA receptors (ดู 3,4) ซึ่งทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวข้องกับการทำงานของโรคจิตเภทอีกมาก ข้อมูลที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่าง DA กับโรคจิตเภทได้มีผู้รวบรวมวิจารณ์และตีพิมพ์แล้วหลายครั้ง (เช่น 4-10) รวมทั้งบทความที่ตีพิมพ์ในปีที่ผ่านมาอีกหลายเรื่อง (เช่น 11-13) ในที่นี้จะสรุปข้อมูลเหล่านั้นโดยย่อแสดงในตารางที่ 1 และจะวิเคราะห์เหตุผลที่เกี่ยวข้องต่อไป

ถ้าจะเปรียบเทียบข้อมูลจากตารางที่ 1 กับหลักการพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างขบวนการโดยขบวนการหนึ่งกับพฤติกรรมหรือความผิดปกติของจิตดังได้กล่าวมาแล้ว อาจเห็นได้ว่ามีเหตุผลสนับสนุนทั้ง 3 ข้อ แต่มีรายละเอียดที่สมควรพิจารณาเพิ่มเติมดังนี้

1. มีการเปลี่ยนแปลง DA activity ในสมองของผู้ป่วยจิตเภท ความสนใจในข้อนี้ในระยะแรกมุ่งไปที่การหาว่ามี Metabolite ของ DA เพิ่มขึ้นในสมองหรือน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยจิตเภทหรือไม่ ซึ่งจะบอกได้ว่า Turnover rate หรือการทำงานของ DA เพิ่มขึ้นหรือไม่ ข้อมูลที่ได้แตกต่างกันจนสรุปไม่ได้ (7) รายงานในข้อ ก. สนับสนุนว่า อาจมีการส่งสัญญาณประสาทโดย DA มากผิดปกติ ส่วนข้อ ข. สนับสนุนว่าเซลล์ของ DA อาจปกติ แต่การตอบสนองต่อ DA มีมากผิดปกติ รายงานทั้ง 2 เรื่องนี้เป็นข้อมูลใหม่และเป็นหลักฐานที่จำเป็นสำหรับสมมุติฐานนี้ จึงต้องการการยืนยันจากผู้วิจัยอื่นๆ อีกอย่างยิ่ง อาจมีผู้ป่วยบางคนหรือบางกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เช่น ข้อใดข้อหนึ่งใน 2 ข้อนี้ ซึ่งต้องศึกษาต่อไปอีกว่าเพราะเหตุใด อนึ่ง ข้อมูลที่ได้จะต้องสามารถยืนยันได้ด้วยว่า

ตารางที่ 1 ข้อมูลซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่าง Dopamine (DA) กับโรคจิตเภท

1. มีการเปลี่ยนแปลง DA activity ในสมองของผู้ป่วยจิตเภท
 - ก. สมองของผู้ป่วยจิตเภท มีระดับของ DA ในบางส่วนของ Limbic system สูงกว่าระดับในสมองของผู้ป่วยอื่น ๆ (14-17)
ระดับของ DA เพิ่มขึ้นที่ Amygdala ด้านซ้าย (16)
 - ข. สมองของผู้ป่วยจิตเภททั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่เคยได้รับการรักษาด้วย Antipsychotics มีจำนวน DA receptor มากกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ (17-21)
D-2 receptor เพิ่มขึ้นใน Basal ganglia และ nucleus accumbens (21)
2. การเพิ่ม DA activity เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการของโรคจิตเภท
 - ก. ผู้ใช้ยา Amphetamine ในขนาดสูง ๆ หรือผู้ติดยาระยะนาน มักมีอาการเหมือนกับผู้ป่วยจิตเภทแบบหวาดระแวง เรียกว่า Amphetamine psychosis (22-24)
 - ข. Amphetamine มีการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ เพิ่มการหลั่งและยับยั้ง Reuptake ของ DA (23)
 - ค. Amphetamine และ Levodopa (DA precursor) ทำให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีอาการเลวลง (23,25)
3. การลด DA activity มีผลในการลดอาการของโรคจิตเภท
 - ก. การออกฤทธิ์ที่สำคัญของยา Antipsychotics คือ การยับยั้งการจับที่ DA receptor ด้วยเหตุผลว่ายาเหล่านี้
 - แทนที่การจับของยาอื่นที่ DA Receptor ได้อย่างมีประสิทธิภาพสูง ยาที่มีฤทธิ์ทางคลินิกแรงกว่า แทนที่ได้ดีกว่า (ดู 4-6)
 - มีผลยับยั้งการสร้าง Cyclic-AMP ซึ่งตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ DA receptors (26,27)
 - มีผลเพิ่มระดับ Metabolites ของ DA ทั้งในคนและสัตว์ และเพิ่ม DA turnover rate ทั้ง 2 ประการนี้อาจเกิดจาก Feedback mechanism หลังจากการยับยั้งที่ DA receptors (28,29)
 - มีผลยับยั้งผลทางพฤติกรรมของ DA agonist เช่น Amphetamine, Apomorphine, Bromocriptine ซึ่งทำให้เกิด Stereotype behavior, Circular movement และลดอาการ Amphetamine psychosis (24,30,31)
 - เพิ่มการหลั่งของ Prolactin จากต่อมใต้สมองซึ่งปกติถูกควบคุมโดย DA (32)
 - มีผลข้างเคียงคืออาการ Parkinsonism ซึ่งเชื่อกันว่าเกิดจากการขาด DA ในสมองส่วน Basal ganglia (33)
 - ข. ยาอื่น ๆ ที่ลด DA activity เช่น Reserpine ซึ่งลดการกักเก็บ DA ในปลายประสาท และ Alpha-methyl-p-tyrosine ซึ่งลดการสังเคราะห์ DA มีผลในการลดอาการโรคจิตเภทด้วย (7)

การเปลี่ยนแปลงที่พบมิใช่เป็นผลทางอ้อมจากพยาธิสภาพของโรค หรือจากการรักษาด้วยยา หรือจากการเปลี่ยนแปลงภายหลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วหรือจากเทคนิคของการศึกษา ทั้งหมดนี้นับว่ายากลำบากมากที่จะศึกษาตามมาตรการที่ต้องการโดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นการศึกษาในคน

ภายหลังรายงานแรกๆ ที่พบว่าสมองของผู้ป่วยจิตเภทมีการจับกับ DA receptor เพิ่มขึ้น (18,19) ผลการศึกษาในระยะต่อมายืนยันได้ว่าเป็นการเพิ่มจำนวนการจับ (Bmax) มิใช่เพิ่ม Affinity (17,20,21) และจำนวน Receptor ที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็นประเภท D-2 (20,21)

การมีระดับ DA เพิ่มขึ้นในสมองส่วน Striatum ของผู้ป่วยจิตเภท (14,17) ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าเป็นพยาธิสภาพของโรคหรือเป็นผลสืบเนื่องจากการใช้ยารักษาโรคจิตซึ่งยับยั้งที่ DA receptor และส่งผลให้เพิ่มการสังเคราะห์ DA ขึ้นมาชดเชย มีผู้วิจารณ์หลายคนที่เชื่อว่าเป็นเหตุผลหลัง (12) เพราะผลของยารักษาโรคจิตในสัตว์ทดลอง ทำให้ระดับของ DA ในสมองเพิ่มขึ้นได้

การเพิ่มจำนวน D-2 receptor ในสมองส่วน Basal ganglia และ Limbic system ก็เป็นที่สงสัยเช่นเดียวกันว่าอาจเกิดจากการใช้ยารักษาโรคจิต ข้อมูลของ Mackay และคณะ (17) สนับสนุนว่าอาจเกิดจากการได้รับยา ส่วนข้อมูลของ Owen และคณะ (18,20) พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งซึ่งไม่ได้รับยารักษาโรคจิตมากกว่า 1 เดือนก่อนเสียชีวิต ก็มีระดับของ DA receptor เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ถึงแม้จะเพิ่มน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยามาตลอด กลุ่มของ Owen (20) ยังรายงานด้วยว่าการเพิ่ม D-2 receptor มีความสัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มอาการด้านบวก (ได้แก่อาการประสาทหลอน หลงผิด ความนึกคิดผิดปกติดังที่มีในผู้ป่วยที่มีอาการเฉียบพลัน และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่ยับยั้ง DA receptor) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคอื่นๆ เช่นโรค Huntington ซึ่งได้รับยารักษาโรคจิตจนถึงเสียชีวิตมีระดับ D-2 receptor ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเดียวกันที่ไม่ได้รับยา

2. การเพิ่ม DA activity เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการของโรคจิตเภท ในข้อนี้มีคำถามที่น่าจะพิจารณา เช่น

ก. Amphetamine มีผลเพิ่มการหลั่งและลด Reuptake ของทั้ง DA, Norepinephrine (NE) และ Serotonin (5-HT) (23) อาการ Amphetamine psychosis อาจเป็นผลจากระบบอื่นที่ไม่ใช่ DA ได้หรือไม่ ข้อนี้ก็ยังไม่มีความชัดเจน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า Amphetamine ออกฤทธิ์ที่ระบบ DA ได้ดีกว่า รวมทั้งผลของ Amphetamine ต่อพฤติกรรมในสัตว์ทดลองหลายกรณีไม่ถูกยับยั้งโดย NE หรือ 5-HT antagonists แต่ถูกยับยั้งได้โดย DA antagonists (23,24) เป็นไปได้ว่าอาการบางอย่างของโรคจิตที่เกิดขึ้นอาจเกี่ยวข้องกับระบบของ NE และ/หรือ 5-HT ด้วย (ดังจะกล่าวถึงต่อไป) ในขณะที่บางอาการเกิดจากระบบ DA

ข. Amphetamine ทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภทจริงหรือไม่ ในข้อนี้หลักฐานที่มีอยู่ (ดู 22-24) ซึ่งแสดงถึงอาการ หลงผิด หวาดระแวง ประสาทหลอน ซึ่งหายไปเมื่อหมดฤทธิ์ยา หรือเมื่อให้ยา Antipsychotics น่าจะสรุปได้ว่า Amphetamine ทำให้เกิดบางอาการของโรคจิตเภทจริง

ค. มียาอื่นๆ ที่เพิ่ม DA activity แต่ไม่ทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภทหรือไม่ ในข้อนี้ยังไม่มียาเพียงพอสืบค้น เพราะยา DA agonist ยังมีการทดลองในคนอย่างจำกัด Levodopa ทำให้อาการของผู้ป่วยจิตเภทเลวลง แต่ยังไม่มียาว่ายาชนิดนี้ในขนาดสูงทำให้คนปกติมีอาการของโรคจิตเภทได้หรือไม่ การให้ Levodopa อาจไม่สามารถเพิ่ม DA activity ในสมองได้มากพอที่จะทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภทก็ได้ เพราะยาส่วนมากถูกกำจัดไปโดยระบบทางเดินอาหารและตับ และผ่าน Blood brain barrier ไม่ได้ในจำนวนจำกัดเท่านั้น ยาอื่นๆ ที่เป็น DA agonist เช่น Apomorphine และ Bromocriptine ทำให้เกิดอาการ Stereotypy และ Circular

movement ในสัตว์ทดลองคล้ายกับผลของ Amphetamine ซึ่งผลเช่นนี้จะเปรียบเทียบกับอาการเคลื่อนไหวผิดปกติในผู้ป่วยจิตเภทได้หรือไม่ยังไม่อาจสรุปได้ แต่เป็นที่น่าสังเกตว่ายา Antipsychotics มีผลยับยั้งอาการจาก DA agonist เหล่านี้ อันเนื่องการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้ที่ความเข้มข้นต่ำๆ มีฤทธิ์เด่นต่อ presynaptic DA-autoreceptor และมีรายงานซึ่งสนับสนุนว่าการใช้ยาที่ออกฤทธิ์เช่นนี้ได้ผลหรือน่าจะได้ผลในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท (34,35) แต่ข้อมูลเกี่ยวกับผลในการรักษาของ Levodopa และ Apomorphine ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่

3. การลด DA activity มีผลในการลดอาการของโรคจิตเภท ก่อนที่จะสรุปได้เช่นนี้ ควรจะพิจารณาคำถาม เหล่านี้ก่อนเช่น

ก. ยา Antipsychotics มีผลในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทจริงหรือไม่ คำตอบที่น่าจะถูกต้องกว่าคือ ยาเหล่านี้ (เช่นกลุ่ม Phenothiazines, Butyrophenones) มิได้มีผลในการรักษาทุกอาการของโรคจิตเภท แต่มีผลต่อบางอาการมากกว่าเช่น ต่ออาการหลงผิด หวาดระแวง และประสาทหลอน ในขณะที่มีผลน้อยต่อผู้ป่วยอารมณ์เฉยเมย และแยกตัวจากสังคม (36) หรือผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง ซึ่งพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของ Cerebral Ventricles (37)

ข. ยาที่อ้างถึงออกฤทธิ์โดยแย่งที่การจับที่ DA receptor จริงหรือไม่ และการออกฤทธิ์เช่นนั้น เป็นเหตุให้เกิดผลในการรักษาอาการของโรคจิตเภทหรือไม่ รายละเอียดและเหตุผลของเทคนิคในการศึกษาเรื่อง Receptor binding ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง เหตุผลที่สำคัญในเรื่องของ DA คือการพิสูจน์ทาง Kinetics ว่า การแย่งที่กันระหว่าง DA และยารักษาโรคจิต เป็นแบบ Competitive และความสามารถของยาในการแย่งที่จับกับ Receptor สัมพันธ์กับกับความแรงของยาในการใช้ทางคลินิก (3-6) และสัมพันธ์กับผลต่อพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง เช่น การลด "excessive arousal and excessive attention to focal objects" (6)

ข้อมูลในระยะแรกเกี่ยวกับลำดับความแรงของยาซึ่งแย่งที่กันที่ DA receptor อาจสับสนอยู่บ้าง เนื่องจากมีการใช้ Radioactive ligand ที่ต่างกัน ผลการศึกษาในระยะต่อมาทำให้แบ่งลักษณะของ DA receptor ออกได้เป็นหลายแบบ (ดู 3,4) และยืนยันได้ว่ายารักษาโรคจิตแย่งที่จับที่ D-2 receptor ได้ดีและสัมพันธ์กับความแรงของยาในการใช้ทางคลินิก ส่วนการจับที่ D-1 receptor (กระตุ้นการสังเคราะห์ Cyclic-AMP) ซึ่งมีผู้เสนอว่าน่าจะเป็นกลไกในการรักษาโรคจิตนั้น ผลการศึกษาในระยะต่อมาไม่สนับสนุนทฤษฎีนี้ กล่าวคือ พบยากกลุ่ม Phenothiazines ยับยั้งการสร้าง Cyclic-AMP ได้ดีในขณะที่ยาซึ่งมีฤทธิ์ทางคลินิกแรงกว่า เช่นกลุ่ม Butyrophenones มีผลดังกล่าวน้อย (26,27) ผลการศึกษาในสมองของผู้ป่วยจิตเภททั้งโดยการกระตุ้นการสังเคราะห์ Cyclic-AMP และโดย Ligand binding ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ D-1 receptor (ดู 12)

ส่วนปัญหาว่ายา Antipsychotics มีผลยับยั้งที่ Receptors ของ Acetylcholine, NE และ 5-HT ด้วย (9,38,39) นั้น ก็อาจจะเป็นส่วนหนึ่งที่มีความสำคัญต่อผลในการรักษาโรคจิตเภทได้ แต่เมื่อการจับกับ DA receptor เกิดได้ดีกว่า (มี Affinity สูงกว่า) และมีความสัมพันธ์กับผลของยาทางคลินิกดังกล่าวแล้ว ปัญหาข้อนี้ก็ไม่น่าจะขัดแย้งกับสมมุติฐานของ DA อันเนื่อง รายงานที่มีอยู่ยังไม่อาจ

สรุปได้ว่า ยาที่ยับยั้งเฉพาะการจับที่ NE หรือ 5-HT receptor มีผลในการรักษาโรคจิตเภท

ค. ยาทุกชนิดที่มีผลยับยั้งการทำงานของ Dopamine มีผลในการรักษาโรคจิตเภทหรือไม่ สำหรับข้อนี้คงเป็นการยากที่จะตอบโดยรวมๆ ให้ถูกต้องทั้งหมด เพราะ DA ในสมองมีอยู่หลายระบบ (ดู 2) และยาบางชนิดอาจเลือกออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้ การออกฤทธิ์ต่อระบบใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาโรคจิตเภทก็ยังเป็นปัญหาอยู่

อนึ่ง มียาใหม่บางชนิดที่มีผลในการรักษาโรคจิตเภท ในขณะที่มีผลอย่างอ่อนมากคือ DA receptor (D-2) และมีผลเสียทาง Extrapyramidal System (EPS) น้อย เช่น Clozapine ซึ่งเรียกเป็น Atypical antipsychotic ยาดังกล่าวนี้มี Affinity สูงต่อ Receptor อื่นๆ หลายชนิด เช่น Muscarinic receptor, Histamine H_1 receptor, α -Adrenergic receptors (39) จึงอาจมีการออกฤทธิ์หลายทาง ทำให้มีผลทาง Electrophysiology ต่อ DA neurons ในสมองแตกต่างจากยาอื่นๆ (40,41) เช่น ไม่มีผลระยะยาวในการกดสัญญาณประสาท ใน A-9 เหมือนยารักษาโรคจิตอื่นๆ ซึ่งอาจทำให้ยานี้มีผล EPS น้อยดังกล่าวแล้ว

Norepinephrine (NE)

ความสนใจเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงระบบสารส่งสัญญาณประสาท NE ในสมองของผู้ป่วยจิตเภทเริ่มมาจากข้อมูลที่พบว่า สมองของผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับของเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ NE (Dopamine β -hydroxylase) ลดลง แต่ผลการศึกษาของอีกหลายกลุ่มในระยะต่อมาไม่สามารถยืนยันได้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ดังกล่าว (ดู 12,42) ความสนใจในระยะต่อมาเริ่มจากรายงานของ Farley และคณะ (43) ซึ่งพบว่าสมองของผู้ป่วยจิตเภทกลุ่มอาการหวาดระแวงมีระดับของ NE ในส่วน Limbic areas เพิ่มขึ้น ผลการศึกษาของกลุ่มอื่นๆ อีกอย่างน้อย 2 กลุ่มพบการเพิ่มของ NE เช่นเดียวกัน รวมทั้งรายงานของอีก 4 กลุ่มถึงการเพิ่มระดับของ NE ในน้ำไขสันหลัง (ดู 42,44, 45) ข้อมูลอื่นๆ ซึ่งได้จากผลของยา ส่วนมากจะได้อะจากการที่ยานั้นๆ มีผลต่อทั้งระบบ DA และ NE จากข้อมูลเหล่านี้ได้มีผู้รวบรวมสรุปและวิจารณ์ทฤษฎีเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระบบ NE ในสมองของผู้ป่วยจิตเภทตีพิมพ์แล้วหลายครั้งในระยะ 2 ปีที่ผ่านมา (เช่น 12,42,44,46,47) ซึ่งในที่นี้จะนำข้อมูลดังกล่าวมาสรุปดังแสดงในตารางที่ 2 และจะวิจารณ์บางส่วนที่เกี่ยวข้องต่อไป

ข้อมูลเกี่ยวกับการเพิ่มระดับ NE และเมตาโบไลต์ในสมอง เป็นจุดสำคัญที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบส่งสัญญาณประสาท นี้ในผู้ป่วยจิตเภท จึงได้รับความสนใจและมีผู้วิจารณ์ตีความแตกต่างกันไป (42,44,45,47) เช่นมีผู้เห็นว่าการเพิ่มระดับ NE น่าจะเกิดจากการใช้ยาเพราะระดับไม่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้หยุดยาไปหลายๆ สัปดาห์ก่อนเสียชีวิต (50) แต่ก็มีข้อมูลที่พบการเพิ่มระดับ NE ในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (ดู 44,45) และผู้ที่เสนอว่าการเพิ่ม NE ในสมองจะเห็นได้ชัดเจนและยืนยันได้เมื่อแยกวินิจฉัยและวัดเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการหวาดระแวง (ดู Hornykiewicz replies, 45)

อีกประเด็นหนึ่งซึ่งยังถกเถียงกันอยู่ (46,47) คือการตีความโดย Mason (42) ว่าการ

ตารางที่ 2 ข้อมูลซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่าง Norepinephrine (NE) กับโรคจิตเภท

1. มีการเปลี่ยนแปลง NE activity ในสมองของผู้ป่วยจิตเภท
 - ก. NE ในสมอง (Limbic areas) และ CSF ของผู้ป่วยจิตเภทกลุ่มที่มีอาการหวาดระแวง มีระดับสูงกว่าสมองและ CSF ของผู้ป่วยจิตเภทกลุ่มอื่นหรือกลุ่มควบคุมอื่นๆ (12, 43, 45)
 - ข. เมตาโบไลต์ของ NE (3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol; MHPG) ในสมองของผู้ป่วยจิตเภท มีระดับสูงกว่าผู้ป่วยหรือกลุ่มควบคุมอื่นๆ (ดู 44)
 - ค. การตอบสนองต่อ Clonidine (ลด MHPG ในพลาสมา) ในผู้ป่วยจิตเภทลดลง ซึ่งแสดงถึงการลด α_2 -Adrenergic receptor sensitivity และอาจเพิ่มการหลั่งของ NE (48)
 - ง. ^3H -dihydroergocryptine binding (α -Adrenergic receptor) ในเกล็ดเลือดของผู้ป่วยจิตเภทกลุ่มอาการหวาดระแวง มีมากกว่าผู้ป่วยอื่นๆ (49)
2. การเพิ่ม NE activity ทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท
 - ก. ยา Amphetamine และ Levodopa มีผลเพิ่มการทำงานของ NE เช่นเดียวกับผลต่อ DA (23)
3. การลด NE activity มีผลลดอาการของโรคจิตเภท
 - ก. ยารักษาโรคจิต (ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งที่ DA receptors) มีฤทธิ์ยับยั้งที่ NE receptors ด้วย และยับยั้งการกระตุ้นการสร้าง Cyclic-AMP โดย NE ที่สมองส่วน Limbic (ดู 39, 44)
 - ข. Reserpine และยาอื่นๆ ซึ่งมีผลในการรักษาโรคจิตและออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์หรือการกักเก็บ DA ก็มีผลต่อ NE ด้วย เช่นเดียวกัน
 - ค. มีรายงานผลของการใช้ Propranolol และ Clonidine รักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท แต่ยังไม่สามารถสรุปว่าได้ผล (ดู 11, 42, 44)
4. การลด NE activity ทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท
 - ก. มีอาการหลายอย่างที่สามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างหนูซึ่งถูกทำลาย NE ที่ Forebrain กับผู้ป่วยจิตเภท และ Disulfiram ซึ่งยับยั้งการสังเคราะห์เฉพาะ NE ทำให้เกิดอาการคล้ายโรคจิตเภทได้ (ดู 42)

เพิ่มระดับของ NE ที่พบอาจเนื่องมาจากการลด NE activity (ลดการหลั่งจากปลายประสาท) ซึ่งจะสอดคล้องกับข้อมูลจากการใช้ยาหรือการทำ Lesion ในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าการลด NE activity ทำให้สัตว์มีพฤติกรรมที่เปรียบเทียบได้กับอาการของผู้ป่วยจิตเภท Mason ยังวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมอีกหลายทางเพื่อแสดงว่าผู้ป่วยจิตเภทอาจมี NE activity ต่ำ และยาที่น่าจะมีผลดีซึ่งควรศึกษาในอนาคตได้แก่ยาที่เพิ่มการหลั่งของ NE Reynolds (47) เห็นว่าอาการในสัตว์ทดลองซึ่งเหมือนอาการ Attentional deficit ในคน น่าจะใกล้เคียงกับอาการ Dementia ใน Alzheimer's disease มากกว่าอาการในโรคจิตเภท

สารควบคุมสัญญาณประสาทอื่น ๆ

นอกเหนือจากการศึกษาเกี่ยวกับสารเคมีซึ่งเป็นที่ยอมรับกันว่าทำหน้าที่ส่งสัญญาณประสาทภายในสมอง เช่น ตัวอย่าง DA และ NE ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีผู้ที่สนใจศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยจิตเภทซึ่งเกี่ยวข้องกับสารเคมีอื่น ๆ อีกเป็นจำนวนมาก เช่น Prostaglandins ซึ่งมีได้ทำหน้าที่ส่งสัญญาณประสาทโดยตรง เป็นแต่เพียงปรับการทำงานของสารส่งสัญญาณประสาทเท่านั้น หรือสารอื่น ๆ ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมสัญญาณประสาทที่ยังไม่ทราบ ลักษณะแน่ชัด เช่น Phenylethylamine

ตารางที่ 3 สมมุติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของ สารส่งสัญญาณประสาท และสารควบคุมสัญญาณประสาทอื่น ๆ ในโรคจิตเภท และข้อมูลที่สนับสนุน

1. Serotonin (5-HT) low activity
 - 5-HT มีบทบาทสำคัญสำหรับการรับรู้และอารมณ์ การลด 5-HT activity มีผลต่อการฝัน และอาการประสาทหลอน
 - 5-Hydroxytryptophan (5-HT precursor) มีผลลดอาการโรคจิตเภท แต่การศึกษาในระดับ 5-HT และ metabolites ไม่พบความผิดปกติ
 - LSD ซึ่งทำให้เกิดอาการประสาทหลอน ออกฤทธิ์โดยยับยั้งที่ 5-HT receptor
2. GABA deficiency
 - GABA เป็นสารส่งสัญญาณประสาทซึ่งยับยั้งที่เซลล์ DA ผู้ป่วยจิตเภทมีระดับ Glutamic acid decarboxylase ในบางส่วนของสมอง ต่ำกว่าระดับในสมองของผู้ป่วยอื่น ๆ
 - Baclofen ซึ่งเป็น GABA agonist มีผลในการรักษาโรคจิตเภท แต่ข้อนี้ไม่สามารถยืนยันได้จากการศึกษาของกลุ่มอื่น
3. Endorphins imbalance
 - การฉีด Endorphins ในสัตว์ทดลองทำให้เกิด Catatonia
 - Naloxone มีผลในการรักษาโรคจิตเภท - ลดอาการประสาทหลอน
 - โรคจิตเภทอาจเกิดจากการไม่สมดุลของ α - และ γ -Endorphins โดยอนุพันธ์ของ γ -Endorphin มีผลในการรักษาโรคจิตเภท
 - β -Endorphin และบางอนุพันธ์มีผลดีในผู้ป่วยจิตเภทและอารมณ์เศร้า
 - มีรายงานการใช้วิธี Hemodialysis รักษาผู้ป่วยจิตเภทได้ผลและพบสารกลุ่ม Endorphins ในสารละลายที่ออกมา
4. Tryptamine (Tm) overactivity
 - อาจเป็น excitatory neurotransmitter ในสมอง ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน คล้ายฤทธิ์ของ LSD แต่ยังไม่พบความผิดปกติในผู้ป่วยจิตเภท
5. Acetylcholine (ACh) imbalance
 - มีสมดุลระหว่าง DA และ ACh ยา Cholinergic ลดอาการ Stereotypy จาก DA และ Anticholinergic เพิ่มอาการนี้ในสัตว์ทดลอง
 - Physostigmine และ Arecoline ซึ่งเป็นยากระตุ้นระบบ ACh มีผลลดอาการโรคจิตเภท ซึ่งเพิ่มมากขึ้นจากการใช้ Methylphenidate
6. Phenylethylamine (PEA) overactivity
 - อาจเป็น สารส่งสัญญาณประสาทในสมอง มีฤทธิ์คล้าย Amphetamine ซึ่งฤทธิ์ถูกยับยั้งได้โดยยา Antipsychotics ผู้ป่วยที่มีระดับ PEA ในเลือดสูง มักมีอาการแยกตัว
 - ผู้ป่วยจิตเภทมีระดับ Metabolite ของ PEA ในเลือดสูง
7. Histamine (Hm) low response
 - แรกทีเดียวมีรายงานจำนวนมากเชื่อว่าผู้ป่วยจิตเภทมีระดับ Hm ในเลือดสูงกว่าปกติ แต่การศึกษาต่อมาพบว่าไม่จริง ต่อมาพบว่าผู้ป่วยจิตเภทมักมีการตอบสนองต่อการฉีด Hm ในผิวหนังต่ำกว่าคนปกติ
8. Prostaglandins (PGs) deficiency
 - ยา Antipsychotics มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ PGs ในขณะที่ยากดการสังเคราะห์ PGs มีผลทำให้เกิดอาการคล้ายโรคจิตเภทได้ อีกประการหนึ่งผู้ป่วยจิตเภทมักทนต่อความเจ็บปวด การอักเสบ และไม่มี Rheumatoid arthritis ซึ่ง PGs เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการเหล่านี้ อาจเป็นไปได้ที่ปกติ PGs ควบคุม DA และผู้ป่วยจิตเภทมี PGs น้อย

ข้อมูลเกี่ยวกับสารที่มีบทบาทในการควบคุมสัญญาณประสาทเหล่านี้ มีรายงานเพิ่มขึ้นอยู่ตลอดมา เนื่องจากมีสารหลายชนิดและมีเอกสารอ้างอิงจำนวนมาก จึงจะไม่นำมาอ้างอิงอย่างละเอียด ข้อมูลส่วนมากซึ่งสรุปไว้ในตารางที่ 3 ได้จากหนังสือหลายเล่ม (เช่น 50-53) และบทความปริทัศน์อีกหลายเรื่อง (เช่น 10-12) ซึ่งได้กล่าวถึงความสัมพันธ์ของสารเหล่านี้กับโรคจิตเภทไว้อย่างละเอียด

ความสนใจเกี่ยวกับบทบาทของ Serotonin ในเรื่องการหลับ การฝัน การรับรู้และอารมณ์ต่าง ๆ ของคน นับว่ามีมานานหลายสิบปีแล้ว ข้อมูลว่า LSD และสาร Indoles อื่นหลายชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งที่ Serotonin receptor สามารถส่งผลให้เกิดอาการประสาทหลอนได้ ทำให้เรื่องนี้ได้รับความสนใจมากขึ้นอีก ข้อมูลที่ยังไม่สมบูรณ์แต่จำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการเกี่ยวข้องบทบาทของ Serotonin กับโรคจิตเภท คือ การพิสูจน์ว่ามีอะไรผิดปกติที่ระบบของ Serotonin โดยตรงและการเสริม Serotonin activity เป็นวิธีที่ใช้ได้ผลในการรักษาโรคจิตเภทจริงหรือไม่

ข้อมูลเกี่ยวกับ GABA ทั้งในสมองและไขสันหลังจนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้ป่วยจิตเภทหรือไม่ ข้อมูลระยะหลังจากการศึกษาระดับของ GABA และเอนไซม์ Glutamic acid decarboxylase ในสมองของผู้ป่วยจิตเภทพบว่าไม่ต่างจากสมองผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ (ดู 12)

มีข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับบทบาทของ Endorphins ซึ่งมีผู้เสนอว่าอาจเป็นการเสียการสมดุลของ α - และ γ -Endorphins ซึ่งมีฤทธิ์หลายอย่างในทางตรงกันข้าม (ดู 54) สิ่งที่น่าสนใจอีกประการหนึ่ง คือ หลักฐานซึ่งแสดงว่า เซลล์ที่ใช้ Endorphins เป็นสารส่งสัญญาณประสาทอาจมี Synapse อยู่ที่ปลายประสาทของ Catecholamines เช่น ปลายประสาท Dopamine (ดู 54,55) ทำให้เป็นไปได้ที่ระบบทั้ง 2 นี้จะมีสมดุลกันอยู่ ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับบทบาทของสาร Endorphins ต่อความผิดปกติทางจิตประสาทต่าง ๆ เป็นเรื่องที่ได้ได้รับความสนใจมาก และมีบทความต่าง ๆ ตีพิมพ์มากอยู่แล้ว (เช่น 56-58) จึงจะไม่นำมากล่าวถึงอีก

ผลการศึกษาเกี่ยวกับสารควบคุมสัญญาณประสาทอื่น ๆ ดังสรุปไว้ในตารางที่ 3 ส่วนมากเป็นเพียงข้อมูลทางอ้อมจากผลของยา หรือการวัดระดับสารนั้น ๆ หรือเมตาโบไลต์ในน้ำไขสันหลังหรือในพลาสมา ซึ่งมีข้อจำกัดอย่างมากในการแปลความหมายเป็นการเปลี่ยนแปลงในสมอง ส่วนข้อมูลจากการศึกษาในสมองของผู้ป่วยจิตเภทโดยตรงยังไม่มี

บทสรุป

การศึกษามบทบาทของสารส่งสัญญาณประสาทต่อการทำงานและความผิดปกติของสมอง เป็นแนวทางที่กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก มีสมมุติฐานจากนักวิจัยหลายกลุ่มในระยะเวลาที่ผ่านมา ซึ่งอธิบายว่าความผิดปกติของระบบสารส่งสัญญาณประสาทเป็นเหตุให้เกิดอาการต่าง ๆ ของโรคจิตเภท สมมุติฐานที่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างแข็งขันที่สุดน่าจะเป็นสมมุติฐานความผิดปกติของระบบ DA ซึ่งยาที่กระตุ้นระบบนี้ เช่น Amphetamine สามารถทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท และยาที่ยับยั้ง เช่น ยา Anti-psychotics มีผลในการรักษาอาการของโรคจิตเภทได้ การศึกษาในระยะหลังยังพบความผิดปกติ

ของระบบ DA ในสมองของผู้ป่วยจิตเภทโดยตรง เช่น การมีจำนวน DA ในสมองบางส่วนมากผิดปกติ หรือการมีจำนวน DA receptor มากทำให้มีการตอบสนองมากผิดปกติเป็นต้น หลักฐานประการหลังนี้เป็นสิ่งจำเป็นมากสำหรับสมมติฐานความผิดปกติของระบบ DA จึงต้องการการยืนยันจากผู้วิจัยอื่น ๆ อีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลักฐานแสดงความผิดปกติในส่วนต่าง ๆ ของสมองของผู้ป่วยจิตเภทกลุ่มอาการต่าง ๆ โดยใช้เทคนิคการศึกษาที่ป้องกันการลำเอียงได้ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เหมาะสม และมีจำนวนผู้ป่วยมากพอในการเปรียบเทียบทางสถิติ ข้อมูลเกี่ยวกับระบบ NE ซึ่งมีรายงานเพิ่มขึ้นมากในระยะหลังนี้ ก็มีลักษณะปัญหาและต้องการผลยืนยันจากผู้วิจัยกลุ่มอื่น ๆ เช่นเดียวกับเรื่องของ DA

ปัญหาที่ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนอีกประการหนึ่งคือผลของการใช้ยารักษาโรคจิตในระยะยาว ต่อ Receptors หรือการทำงานของเซลล์ประสาท DA และ NE ทำให้ยากที่จะอธิบายว่าการเพิ่มหรือการลดการทำงานของระบบเหล่านี้ที่มีผลในการรักษาโรคจิตเภท เช่น ผลในการยับยั้งที่ DA receptors อาจเกิดได้ตั้งแต่วันแรกที่ให้ยา แต่ผลในการรักษาจะปรากฏชัดภายหลังการใช้ยาต่อไปประมาณ 2-3 สัปดาห์ ผลการเพิ่มจำนวน DA receptor เนื่องจากการให้ยาในคนจะเริ่มเกิดขึ้นเมื่อใดคงไม่มีใครตอบได้ การที่จะเสนอว่าผลยับยั้ง DA receptor ในสมองส่วน Limbic เป็นเหตุผลของผลการรักษา จึงเป็นเพียงการคาดการณ์เท่านั้น และอาจเป็นการเพิ่มจำนวน DA receptor ก็ได้ ที่ทำให้เกิดผลในการรักษา ผลการเพิ่ม DA receptor ใน Basal ganglia เป็นเหตุของการเกิด Tardive dyskinesia จริงหรือไม่ก็เป็นเพียงการคาดการณ์เช่นเดียวกัน

อนึ่ง รายงานการเพิ่ม DA receptor หรือการเพิ่มระดับของ NE ในสมองของผู้ป่วยจิตเภทดังกล่าวมาแล้วนั้น ก็ยังไม่อาจสรุปให้แน่ชัดว่าเป็นผลของยาหรือเป็นพยาธิสภาพของโรค เพราะมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ศึกษาได้เพียงจำกัด และการวินิจฉัยหรือใช้กลุ่มผู้ป่วยลักษณะแตกต่างกันก็อาจได้ข้อมูลที่ไม่ตรงกัน (ดู 45) การที่จะให้ได้ว่าผู้ป่วยลักษณะเดียวกัน พร้อมกับไม่ได้รับยารักษาโรคจิตมาก่อน หรือไม่ได้รับยาเป็นเวลานานก่อนเสียชีวิต นับว่ามีโอกาสน้อยมาก หรือแทบจะเป็นกรณีที่เกิดขึ้นไปด้วยซ้ำ

ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งในการตีความในลักษณะว่าอะไรเป็นเหตุให้เกิดอาการของโรคจิตเภท คือการที่มีขั้นตอนหรือระบบอื่น ๆ เกี่ยวข้องกับเรื่องนั้น ๆ อยู่หลายทาง สมมติว่าการยับยั้งที่ DA receptor เป็นเหตุผลในการรักษาโรคจิตเภทจริง แต่ก็ยังไม่พอที่จะสรุปว่าการเพิ่มการตอบสนองที่ DA receptor เป็นสาเหตุของโรคจิตเภท เช่นเดียวกับการให้ยา Anticholinergic รักษาผู้ป่วย Parkinsonism ได้ แต่ก็ไม่สามารถสรุปได้ว่าอาการ Parkinsonism เกิดจากการมี Activity ของ Acetylcholine มากขึ้น ทั้งนี้เพราะพยาธิสภาพของโรคอาจเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างสารส่งสัญญาณประสาทหลาย ๆ ระบบก็ได้

สมมติฐานของโรคจิตเภทในส่วนที่เกี่ยวข้องกับสารส่งสัญญาณประสาท เป็นเพียงส่วนย่อยของสมมติฐานทางชีวเคมี ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสมมติฐานทั้งหมดที่พยายามอธิบายสาเหตุและพยาธิสภาพของโรคจิตเภทดังได้กล่าวมาแล้ว ภายในกรอบของสมมติฐานเกี่ยวกับสารส่งสัญญาณประสาท ประเด็น

ที่น่าสนใจและท้าทายความสามารถของนักวิจัยในปัจจุบันอย่างมาก คือการศึกษาหาข้อมูลข่าวสารเหล่านี้ มีความสัมพันธ์กันอยู่ในสมองในลักษณะอย่างไรบ้าง เช่นการหาลักษณะสมดุลระหว่าง DA และ GABA, Serotonin, Acetylcholine, Endorphins, Prostaglandins และ NE ดังได้กล่าวมาแล้ว วิธีการศึกษาใหม่ ๆ เช่น Autoradiography, Computed tomographic (CT) scans, Brain electrical activity mapping (BEAM) และ Positron emission tomography (PET) ซึ่งทำให้เห็นภาพรวม ๆ คือการกระจายของสารหรือ Receptor, ลักษณะรูปร่างส่วนย่อยภายในสมอง, ลักษณะการทำงานทางไฟฟ้าในแต่ละส่วนของสมอง และลักษณะเมตาโบลิสมหรือการกระจายของสารเคมีในแต่ละส่วนของสมองตามลำดับ เมื่อนำข้อมูลมาศึกษาร่วมกับข้อมูลซึ่งเป็นรายละเอียดทางเคมีที่กล่าวมาในบทความนี้ น่าจะทำให้มีความรู้ความเข้าใจในเรื่องการทำงานและความผิดปกติต่าง ๆ ของสมองได้ดีขึ้นอย่างมากในอนาคตอันใกล้ วิธีการศึกษาเหล่านี้ได้มีผู้นำมาศึกษาลักษณะการทำงานของสมองของคนปกติหรือผู้ป่วยจิตเภทแล้วและมีผลที่น่าสนใจในเรื่องนี้อีกมาก (เช่น 59-61).

เอกสารอ้างอิง

1. Barchas, J.D., Akil, H., Elliott, G.R. et al, Behavioral neurochemistry: neuroregulators and behavioral states. Science 200:964-973, 1978.
2. บพิตร กลางกัลยา. Dopamine วิเคราะห์บทบาทต่อการทำงานและความผิดปกติของสมอง. วิทยาสารเสนารักษ์ 33:135-146, 2523.
3. Creese, I., Sibley, D.R., Hamblin, M.W. and Leff, S.E. The Classification of dopamine receptors: relatioligand binding. Ann.Rev.Neurosci. 6:43-71, 1983.
4. Seeman, P. Brain dopamine receptor. Pharmacol.Rev.32:229-313, 1980.
5. Snyder, S.H. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. Am.J.Psychiatry 133:197-202, 1976.
6. Matthysse, S.W. The role of dopamine in schizophrenia. In: Neuroregulators and Psychiatric Disorders, edited by E. Usdin, D.A. Hambrug and J.D. Barchas, pp.3-13, Oxford University Press, New York, 1977.
7. Berger, P.A., Elliott, G.R. and Barchas, J.D. Neuroregulators and schizophrenia. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress, edited by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam, pp.1071-1082, Raven Press, New York, 1978.
8. Fredrickson, P. and Richelson, R. Dopamine and schizophrenia-a review. J. Clin. Psychiatry 40:399-405, 1979.

9. Stevens, J.R. Schizophrenia and dopamine regulation in the mesolimbic system. *Trends Neurosci.* 2:102-105, 1979.
10. Snyder, S.H. Neurotransmitters and CNS disease: Schizophrenia. *Lancet* 2: 970-974, 1982.
11. Henn, F. Psychopharmacological studies into the nature of schizophrenia. In: *Psychopharmacology I part 2. Clinical Psychopharmacology*, edited by H. Hippius and G. Winokur, pp.28-42, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
12. Rodnight, R. Schizophrenia: some current neurochemical approaches. *J. Neurochem.* 41:12-21, 1983.
13. Sayed, V. and Garrison, J.M. The dopamine hypothesis of schizophrenia and the antagonistic action of neuroleptic drugs-a review. *Psychopharmacol. Bull.* 19:283-288, 1983.
14. Bird, E.D., Spokes, E.G.S. and Iversen, L.L. Increased dopamine concentration in limbic area of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain* 102:347-360, 1979.
15. Crow, T.J., Owen, F., Cross, A.J. et al. Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post mortem neurochemical findings. *Br.J. Psychiatry* 134: 249-256, 1979.
16. Reynolds, G.P. Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature* 305:527-529, 1983.
17. Mackay, A.V.P., Iversen, Rossor, M et al. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 39:991-997. 1982.
18. Owen, F., Crow, T.J., Poulter, M., et al. Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 2:223-226, 1978.
19. Lee, T. and Seeman, P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 137:191-197, 1980.
20. Owen, F., Cross, A.J., Crow T.J. et al. Increased dopamine receptors in schizophrenia: specificity and relationship to drugs and symptomatology. In: *Biological Psychiatry*, edited by C. Perris, G. Struwe and B. Janssen, pp.699-706, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1981.
21. Cross, A.J., Crow, T.J. and Owen, F. ^3H -Flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D-2 receptors. *Psychopharmacology* 74:122-124,

22. สมภพ เรืองตระกูล และคณะ. โรคจิตจากแอมเฟตามีน รายงานจากผู้ป่วย 2 ราย และบททวนลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของโรค. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 24:339-347, 2522.
23. Costa, E. and Garatini, S. International Symposium on Amphetamine and Related Compounds. Raven Press, New York, 1970.
24. Angrist, B., Lee, H.K. and Gershon, S. The antagonism of amphetamine induced symptomatology by a neuroleptic. Am. J. Psychiatry 131:817-819, 1974.
25. West, A.P. Interaction of low-dose amphetamine use with schizophrenia in out-patients. three case reports. Am. J. Psychiatry 131:321-323, 1974.
26. Clement-Cormier, Y.C., Keabadian, J.W., Petzold, G.L. and Greengard, P. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: a possible site of action of antipsychotic drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69:2145-2149, 1974.
27. Miller, R.J., Horn, A.S. and Iversen, L.L. The action of neuroleptic drug on dopamine-stimulated adenosine cyclic 3,5-monophosphate production in neostriatum and limbic forebrain Mol. Pharmacol. 10:759-766, 1974.
28. Carlsson, A. and Lindqvist, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.
29. Fahn, S. Biochemistry of the basal ganglia. Adv. Neurol. 14:59-88, 1976.
30. Fuxe, K., Fredholm, B.B., Ogren, S.O., et al. Pharmacological and biochemical evidence for the dopamine agonistic effect of bromocriptine. Acta Endocrinol. 88:27-56, 1978.
31. Ungerstedt, U., Ljungberg, T. and Schultz, W. Dopamine receptor mechanism: behavioral and electrophysiological studies. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 19:311-321, 1978.
32. Sachar, E.J. Neuroendocrine response to psychotropic drugs. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress, edited by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam. pp.499-507, Raven Press, New York, 1978.
33. Hornykiewicz, O. Parkinsonism induced by dopaminergic antagonists. Adv. Neurol. 9:155-164, 1975.
34. Tamminga, C.A., Schaffer, M.H., Smith, R.C. et al. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine, Science 200:567-568, 1978.

35. Nilsson, J.L.G. and Carlsson, A. Dopamine-receptor agonist with apparent selectivity for autoreceptors: a new principle for antipsychotic action? *Trends Pharmacol. Sci.* 3:322-325, 1982.
36. Crow, T.J. Two syndromes in schizophrenia? *Trends Neurosci.* 5:351-354, 1982.
37. Weinberger, D.R., Bigelow, L.B., Kleinman, J.E., et al. cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 37:11-15, 1980.
38. Leysen, J.E., Niemegeers, C.J.E., Tollenaere J.P., et al. Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature* 272:168-171, 1978.
39. Richelson, E. Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. *J.Clin. Psychiatry.* 45:331-336, 1984.
40. White, F.J. and Wang, R.Y. Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons, *Science* 221: 1054-1057, 1983.
41. Bunney, B.S. Antipsychotic drug effects on the electrical activity of dopaminergic neurons. *Trends Neurosci.* 7:212-215, 1984.
42. Mason, S.T. Designing a non-neuroleptic antischizophrenic drug: the noradrenergic strategy. *Trends Pharmacol. Sci.* 4:353-355, 1983.
43. Farley, T.J., Price, K.S., McCullough, E., et al. Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above normal levels in limbic forebrain. *Science* 200:465-468, 1978.
44. Hornykiewicz, O. Brain catecholamines in schizophrenia: a good case for noradrenaline. *Nature* 299:484-486, 1982.
45. Iversen, L.L., Reynold, G.P. and Synder, S.H. Pathophysiology of schizophrenia-causal role for dopamine or noradrenaline? and Oleh Hornykiewicz replies. *Nature* 305:577-578, 1983.
46. Van Kammen, D.P. and Antelman, S. Impaired noradrenergic transmission in schizophrenia? *Life Sci.* 34:1403-1413, 1984.
47. Reynolds, G.P. Noradrenaline and schizophrenia; Harrison-Reed, P.E. Noradrenergic and other strategies for devising new drug treatments of schizophrenia; Mason, S.T. A reply from Dr. Stephen Mason. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:138-141, 1984.

48. Sternberg, D.E., Charney, D.S., Heninger, G.R., et al. Impaired presynaptic regulation of norepinephrine in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 39:285-289, 1982.
49. Kafka, M.S. and Van Kammer, D.P. α -Adrenergic receptor function in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 40:264-270, 1983.
50. Usdin, E., Hamburg, D.A. and Barchas, J.D. *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*. Oxford University Press, New York, 1977.
51. Wing, J. *Biochemical and Pharmacological Studies in Schizophrenia*. Academic Press, London, 1978.
52. Lipton, M.A. DiMascio, A and Killam, K.F. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1978.
53. Hemmings, G. *The Biochemistry of Schizophrenia and Addiction: In Search of a Common Factor*. University Park Press, 1980.
54. DeWied, D. Schizophrenia as an inborn error in the degradation of β -endorphin-a hypothesis. *Trends Neurosci.* 2:79-82, 1979.
55. Schwartz, J-C. Opiate receptors on catecholaminergic neurons in brain. *Trends Neurosci.* 2:137-139, 1979.
56. ขพิตร กลางกัลยา. Opiate receptors and opioid peptides: สรุปความก้าวหน้าของงานวิจัยและความสำคัญทางคลินิก. *วิทยาศาสตร์สาร* 34:241-257, 2524.
57. Berger, P.A. and Barchas, J.D. Pharmacologic studies of beta-endorphin in psychopathology. *Psychiat. Clin. N. Am.* 6:377-391, 1983.
58. Oliverio, A., Castellano, C. and Puglisi-Allegra, S. Psychobiology of opioids. *Intern. Rev. Neurobiol.* 25:277-334, 1984.
59. Wagner Jr., H.N., Burn, H.D., Dannals, R.F. et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221: 1264-1266, 1983.
60. Morihisa, J.M., Duffy, F.H. and Wyatt, R.J. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 719-728, 1983.
61. Rieder, R.O., Mann, L.S., Weinberger, D.R., et al. Computed tomographic scans in patients with schizophrenic, schizoaffective, and bipolar affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 40:735-739, 1983.

สารส่งสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Neurotransmitters in the Central Nervous System

Noppamars Wongwitdecha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok.

SUMMARY

Neurotransmitters play a key role in communication among nerve cells in the CNS. They are involved in the regulation of psychiatric, neurological and neuroendocrine functions. Recent hypotheses suggest that alteration of the balance between two or more neurotransmitters may underlie the pathogenesis of various neurological, psychiatric and endocrinological disorders. At present, the commonly used drug treatments in these illnesses are specified according to their effects on neurotransmission. The drug actions have developed along with the knowledge of synaptic mechanisms. Rapidly increasing knowledge on the possible roles of the neurotransmitters and the discovery of several neurotransmitter systems within the brain have led to the development of important therapeutic agents used in treating neurological, psychiatric and neuroendocrinological disorders, as well as to a better understanding of the pharmacology of several older drugs. Information on the distribution and possible functional roles of these neurotransmitter systems will be summarized in this article with emphasizing on acetylcholine, γ -aminobutyric acid and the biogenic amines.

ภายในระบบประสาทส่วนกลางมีสารเคมีมากมายหลายชนิด ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาท ความเข้มข้นของสารเคมีแต่ละชนิดและสมดุลของสารเคมีเหล่านี้ภายในเซลล์หรือกลุ่มเซลล์ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อพฤติกรรมปกติของมนุษย์และสัตว์ ถ้าความเข้มข้นหรือสมดุลของสารเหล่านี้เปลี่ยนไป อาจมีผลทำให้เกิดอาการผิดปกติทางจิต หรือทางประสาทได้ สารเคมีที่มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบประสาท อาจแบ่งเป็นพวกใหญ่ ๆ ได้ 2 พวก คือ พวกที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณประสาท (Neurotransmitters) และพวกที่ทำหน้าที่ปรับสัญญาณประสาท (Neuromodulators) สารเคมีทั้งสองพวกนี้เรียกรวมกันว่า สารควบคุมสัญญาณประสาท (Neuroregulators) สารที่เชื่อกันว่าอาจเป็นสารควบคุมสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลางได้แสดงในตารางที่ 1

สารส่งสัญญาณประสาท (Neurotransmitters)

การส่งสัญญาณประสาทจาก เซลล์ประสาทเซลล์หนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งในระบบประสาทส่วนกลางของมนุษย์และสัตว์ ส่วนใหญ่เป็นแบบการปล่อยสารเคมีจากปลายประสาทของเซลล์แรกซึ่งไปออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาทถัดไป สารเคมีที่ปล่อยออกมาเรียกว่าสารส่งสัญญาณประสาทซึ่งมีอยู่มากมายหลายชนิด แต่ละชนิดต่างมีบทบาทสำคัญต่อพฤติกรรมและอารมณ์ของมนุษย์ ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ใช้บำบัดความผิดปกติทางจิตประสาทจะออกฤทธิ์โดยตรงหรือโดยทางอ้อมต่อสารส่งสัญญาณประสาท การศึกษาวิจัยกลไกการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้จึงช่วยเพิ่มพูนความรู้เกี่ยวกับบทบาทของสารส่งสัญญาณประสาทในสมอง ดังจะเห็นได้ว่ามีสมมุติฐานต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับความผิดปกติทางอารมณ์หรือจิตใจซึ่งมักอาศัยความรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อสารส่งสัญญาณประสาท

ตารางที่ 1 สารเคมีที่เชื่อว่าทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง

Acetylcholine (ACh)	Dopamine (DA)
γ -Aminobutyric acid (GABA)	Norepinephrine (NE)
γ -Hydroxybutyrate (GHB)	Epinephrine
Glycine	Tyramine
Glutamate	Octopamine
Histamine	Phenylethylamine
Taurine	Phenylethanolamine
Purine	Dimethoxyphenylethylamine (DMPEA)
Aspartate	Serotonin (5-hydroxytryptamine)
Enkephalins	Melatonin
β -Endorphin	Tryptamine
Substance P	Dimethyltryptamine (DMT)
Angiotensin	5-Methoxytryptamine
Somatostatin	
Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)	Corticosteroids
Thyroid releasing hormone (TRH)	Estrogens
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Testosterone
Sleep factor delta	Thyroid hormone
	Prostaglandins

หลักเกณฑ์ที่สำคัญในการพิจารณาจัดสารเคมีบางชนิดว่าเป็นสารส่งสัญญาณประสาทมีดังนี้

1. สารเคมีนั้นต้องมีอยู่ในปลายเส้นประสาท ซึ่งสามารถพิสูจน์ได้หลายวิธี เช่น การใช้เทคนิคทาง histochemical หรือ autoradiographic อนึ่ง สารเคมีนั้นควรสลายไปพร้อม ๆ กับการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาท

2. ควรมีการสังเคราะห์สารเคมีนั้นในเซลล์ประสาท นอกจากนี้เอนไซม์และ cofactors ที่ใช้ในการสังเคราะห์ควรมีอยู่ในเซลล์ประสาทรานั้นด้วย

3. เมื่อมีการกระตุ้นเซลล์หรือเส้นประสาท สารเคมีนั้นจะถูกปล่อยจากปลายประสาทสู่ของเหลวที่อยู่นอกเซลล์ซึ่งสามารถวัดปริมาณของสารเคมีนั้นได้

4. การทำให้หมดฤทธิ์ ควรมีกลไกที่แยกสารเคมีนั้นจากการจับกับ receptor โดยอาจมีเอนไซม์ทำลายสารนั้น หรือสารนั้นอาจซึมกลับเข้าสู่ปลายประสาทที่ได้ปล่อยมันออกมา มิฉะนั้นสารเคมีนั้นก็อาจแพร่ออกไปจากบริเวณ synapse

5. เมื่อให้สารเคมีนั้นต่อเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทที่อยู่บริเวณ synapse เช่น อาจให้โดยวิธี microiontophoretic เป็นต้น สารเคมีนั้นจะเสริมฤทธิ์หรือเพิ่มผลการกระตุ้นเส้นประสาทหรือมีฤทธิ์คล้ายการกระตุ้นเส้นประสาทนั้น

6. การออกฤทธิ์ของสารเคมีนั้น และผลการกระตุ้นเส้นประสาทจะมีลักษณะคล้าย ๆ กัน และถูกเปลี่ยนแปลงแบบเดียวกันด้วยฤทธิ์ของยาหรือสารอื่น เช่น ถูกต้านฤทธิ์โดย antagonists หรือถูกเสริมฤทธิ์โดย potentiators

สารปรับสัญญาณประสาท (Neuromodulators)

คือสารเคมีที่ทำหน้าที่ปรับขบวนการส่งสัญญาณประสาท สารเคมีเหล่านี้มีอยู่หลายชนิดในระบบประสาทส่วนกลาง

หลักเกณฑ์ในการพิจารณาจัดสารเคมีให้เป็นสารปรับสัญญาณประสาท มีดังต่อไปนี้

1. สารนั้นไม่กระทำเสมือนเป็นสารส่งสัญญาณประสาท เช่น ไม่ได้ถูกปล่อยออกจากปลายประสาทแล้วไปออกฤทธิ์ต่อเซลล์ถัดไป

2. สารนั้นต้องมีอยู่ในสารละลายที่อยู่บริเวณหรือตำแหน่งที่สารนั้นทำหน้าที่ปรับฤทธิ์ด้วยความเข้มข้นที่มากพอที่จะปรับสัญญาณประสาท

3. การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารนั้นที่มีอยู่ในสมอง (endogenous concentrations) จะมีผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาทบริเวณนั้น ซึ่งสามารถคาดคะเนผลที่จะเกิดขึ้นได้

4. ถ้าให้สารนั้นจากภายนอก ควรมีผลเสริมฤทธิ์สารนั้นที่มีอยู่แล้วในสมอง

5. สารนั้นควรมีตำแหน่งในการออกฤทธิ์เฉพาะของมันเอง ซึ่งอาจมี 1 ตำแหน่งหรือมากกว่า เพื่อทำให้มันสามารถเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ประสาท

6. กลไกในการสลายฤทธิ์ของสารนั้นควรมีอยู่ในช่วงเวลาที่เหมาะสม

7. การทำงานของเซลล์ประสาทอาจเปลี่ยนไป เนื่องจากมีการเพิ่มระดับหรือความเข้มข้นของสารนั้นในสมอง โดยการเปลี่ยนนั้นมีผลเสมือนกับการให้สารนั้นจากภายนอกเข้าสู่ร่างกายด้วยความเข้มข้นที่สูงขึ้น

Acetylcholine

Acetylcholine (ACh) เป็นสารเคมีชนิดแรกที่ได้ชื่อว่าเป็นสารส่งสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ACh มีกระจายอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง ดังนี้

ก. อยู่ในเส้นประสาท collateral ที่ไปยัง Renshaw cells ซึ่งอยู่ในไขสันหลัง Renshaw cells สามารถยับยั้งการทำงานของ motoneurons จึงช่วยป้องกันการกระตุ้นกล้ามเนื้ออย่างแรง ซึ่งเป็นประโยชน์ในการป้องกันอาการชัก

ข. เซลล์ประสาทใน cerebral cortex และ cerebellum ส่วนใหญ่ ACh จะมีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทเหล่านี้ แต่จะยับยั้งและหรือกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทใน medulla และ pons

ค. เซลล์ประสาทใน reticular system, thalamus, hypothalamus, basal ganglia และ retina ฯลฯ (ดูตารางที่ 2)

ACh ที่ปล่อยจากเซลล์ประสาทหรือยาที่เสริมฤทธิ์ ACh จะออกฤทธิ์โดยจับกับ Cholinergic receptors ซึ่งในสมองส่วนใหญ่เป็น muscarinic receptor โดยมีมากกว่า nicotinic receptors ประมาณหนึ่งร้อยเท่า

บทบาทของ ACh ต่อการทำงานของเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง อาจสรุปตามข้อมูลที่มีอยู่ได้ ดังนี้

1. ACh อาจมีผลยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทในแต่ละส่วนของสมองไม่เหมือนกัน แต่ส่วนใหญ่ ACh จะให้ผลไปในทางกระตุ้น
2. ACh อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด
3. ACh อาจเป็นสารส่งสัญญาณประสาทชนิดหนึ่งของเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกอ่อนหนาว รับรู้รสชาติ รวมทั้งที่ศูนย์คลื่นไส้และอาเจียน
4. โดยทั่วไปเส้นประสาท cholinergic มักอยู่ใกล้ ๆ หรือตามไปกับเส้นประสาทพวก Catecholamines หรือ Serotonin ดังนั้นจึงต้องมีสมดุลของสารเคมีเหล่านี้ โดย ACh มีผลกระตุ้นในขณะที่ Catecholamines มีผลยับยั้ง ตัวอย่างเช่น การทำงานระบบประสาท extra-pyramidal จะขึ้นกับสมดุลของ ACh และ Dopamine (DA) ถ้าเสียสมดุลอาจเป็นสาเหตุให้เกิดความผิดปกติ หรือโรคทางประสาทบางชนิด เช่น โรค Parkinson ซึ่งสมมุติฐานของโรคเชื่อว่า เซลล์ประสาทใน basal ganglia ทำหน้าที่เสื่อมลงโดยมีบทบาทของ ACh มากเกินไป และมี Dopamine น้อยเกินไป

ตารางที่ 2 สารส่งสัญญาณประสาทและวิถีประสาทของสารเหล่านี้

สารส่งสัญญาณประสาท	วิถีประสาท
Acetylcholine	Anterior horn cells to all voluntary muscles and to Renshaw cells. Lateral horn cells to all autonomic ganglia. Post-ganglionic parasympathetic fibers Nuclei of cranial nerves III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII. Septal - hippocampal tract. Striatal interneurons (caudate nucleus). Cortical neurons.
Norepinephrine	Post-ganglionic sympathetic fibers. Ganglionic interneurons. Locus coeruleus-limbo-cortical pathway. Locus coeruleus-cerebellum. Ventral brain stem-limbo-cortical pathway. Brain stem-spinal cord.
Epinephrine	Adrenal medulla. Mammalian central nervous system : generally widespread but usually in much lower concentrations than norepinephrine.
Dopamine	Nigrostriatal pathway (A9 cells). Mesocortical pathway (A10 cells). Mesolimbic pathway (A10 cells). Tuberoinfundibular pathway (A12 cells). Cylinder cells of the chemoreceptor trigger zone. Retinal interneurons. Olfactory bulb interneurons. Superior cervical ganglion interneurons.
5-Hydroxytryptamine (Serotonin)	Brain stem-spinal cord Brain stem-diencephalon-telencephalon.
γ -Aminobutyric acid	Cerebellum : Purkinje cells, Golgi cells, basket cells, stellate cells. Hippocampal basket cells. Striatonigral neurons, Pallidonigral neurons. Neostriatal interneurons. Cortical interneurons. Retinal interneurons. Olfactory bulb interneurons. Spinal cord interneurons.
Glutamic acid	Spinal cord
Glycine	Spinal cord
Histamine	Hypothalamus, mid brain.
Substance P.	Widespread distribution through central nervous system and peripheral nervous system; including substantia nigra and dorsal root ganglion (spinal cord).

5. มีหลักฐานพบว่าเมื่อนุญหรือสัตว์สลบหรือเซื่องซึมจะมีระดับ ACh ค่อนข้างสูง แต่ถ้าเกิดอาการชักระดับ ACh จะลดลง นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ACh อาจมีบทบาทสำคัญต่อสรีรวิทยาของการตื่น การนอนหลับ และการฝัน

6. ACh อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการซึมเศร้า (Depression) ซึ่งเชื่อกันว่าถ้าระดับของ ACh ในสมองสูงเกินไป จะเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการซึมเศร้า ยาที่บำบัดอาการซึมเศร้าส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ ACh ด้วย

Norepinephrine (Noradrenaline)

Norepinephrine มีมากในสมองส่วน hypothalamus และในบริเวณ postrema ของ fourth ventricle ส่วนที่ grey matter ของ medulla และ mid brain มีอยู่บ้างสำหรับที่ brain stem มีเซลล์ประสาทที่มี Catecholamines อยู่หลายกลุ่ม Dahlstrom และ Fuxe ตั้งชื่อแต่ละกลุ่มเป็นตัวอักษร คือ A1 ถึง A14 โดยให้ A1 อยู่ท้ายสุดของสมองและ A14 อยู่หน้าสุดของสมอง ได้แก่กลุ่ม A1 - A4 อยู่ในสมองส่วน medulla A5-A7 อยู่ใน pons A8-A10 อยู่ใน mid brain และ A11-A14 อยู่ใน diencephalon เซลล์ประสาทกลุ่ม A8-A14 ภายในมี Dopamine เป็นสารส่งสัญญาณประสาท อย่างไรก็ตามเซลล์ประสาทบางเซลล์ในกลุ่ม A11 ภายในมี Dopamine แต่บางเซลล์ก็มี Norepinephrine

กลุ่มเซลล์ประสาทที่มี Norepinephrine ที่สำคัญคือ A4 และ A6 ซึ่งอยู่ใน locus coeruleus โดยมีปลายประสาทส่งไปยัง cerebellum, diencephalon, limbic system และ cerebral cortex

บทบาทของ Norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลางมีผลต่อหลายระบบ เซลล์ประสาท Norepinephrine ส่วนใหญ่ส่งปลายประสาทกระจายไปยังหลายส่วนของสมอง ดังนั้นบทบาทของ Norepinephrine จึงไม่เด่นชัดต่อระบบใดระบบหนึ่งในสมอง แต่จะเป็นแบบรวม ๆ โดยมีส่วนเกี่ยวข้องกับสารส่งสัญญาณประสาทชนิดอื่น ๆ

บทบาทของ Norepinephrine ในสมองอาจสรุปตามข้อมูลที่มีอยู่ได้ดังนี้

1. Norepinephrine อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของการตื่นและการนอนหลับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาจมีบทบาทสำคัญในการทำให้มนุษย์และสัตว์ตื่นตัว (alert) และเมื่อนอนหลับแล้ว Norepinephrine อาจเกี่ยวข้องกับการฝัน

2. Norepinephrine อาจมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของฮอร์โมนและต่อการควบคุมอุณหภูมิในร่างกาย

3. Norepinephrine อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางจิตประสาทและอารมณ์หลายเรื่อง เช่น

ก. โรคซึมเศร้า (Depression) มีหลักฐานหลายอย่างชี้แนะว่าถ้าระดับของ Nor-epinephrine ในสมองต่ำกว่าปกติอาจเป็นเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการซึมเศร้า ผลจากการวิจัยต่างๆ พบว่าผู้ที่ เป็นโรคซึมเศร้าจะมีความเข้มข้นของเมทาโบไลต์ของ Norepinephrine คือ 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) ในปัสสาวะต่ำกว่าคนปกติ ยาที่ใช้บำบัดโรคซึมเศร้าส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ทำให้การส่งผ่านของ Norepinephrine ในสมองเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น ยาแก้อาการซึมเศร้าพวกสามวงแหวน (Tricyclic antidepressants) ได้แก่ Imipramine, Amitriptyline ฯลฯ สามารถยับยั้งการซึมกลับของ Norepinephrine เข้าสู่เซลล์ประสาท ยาแก้อาการซึมเศร้าอีกประเภทหนึ่ง คือ ยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase (MAOIs) ได้แก่ Phenelzine, Pargyline และ Tranylcypromine ฯลฯ สามารถยับยั้งการทำลาย Norepinephrine

ข. โรคคลุ้มคลั่ง (Mania หรือ hypomania) มีสมมุติฐานว่าถ้าความเข้มข้นของ Norepinephrine ในสมองสูงกว่าปกติอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการคลุ้มคลั่ง (mania หรือ hypomania) ทั้งนี้ได้มีรายงานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการคลุ้มคลั่งจะมีความเข้มข้นของ MHPG ในปัสสาวะสูงกว่าคนปกติ ยาบางชนิดที่กระตุ้น adrenergic receptor เช่น Amphetamine จะทำให้เกิดอาการคลุ้มคลั่งได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของ MHPG ในปัสสาวะจะสูงหรือต่ำ บางครั้งอาจไม่มีความสัมพันธ์หรือไม่สามารถชี้แนะว่าผู้ นั้นจะเป็นโรคซึมเศร้าหรือคลุ้มคลั่งหรือไม่ ทั้งนี้เนื่องจากมีองค์ประกอบอื่น ๆ ที่มีผลทำให้ความเข้มข้นของ MHPG ในปัสสาวะเปลี่ยนไป องค์ประกอบเหล่านี้ได้แก่ อายุ เพศ อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน และช่วงเวลาในแต่ละปี ฯลฯ

ค. โรคจิตเภท (Schizophrenia) ปัจจุบันมีแนวโน้มที่เชื่อว่า Norepinephrine เป็นสารชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดอาการของโรคจิตเภท กล่าวคือ ถ้าระดับหรือการทำงานของ Norepinephrine เพิ่มขึ้นมากเกินไป อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท

Dopamine

Dopamine เป็นสารส่งสัญญาณประสาทที่ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์มาเป็นเวลากว่า 20 ปีแล้ว ทั้งนี้เนื่องจากมีหลักฐานที่แสดงว่าสารนี้มีบทบาทสำคัญต่อจิตประสาท การทำงานของกล้ามเนื้อ และการควบคุมระดับของฮอร์โมนในร่างกาย สมมุติฐานของโรคทางจิตประสาท ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย และความผิดปกติของฮอร์โมนบางชนิด ฯลฯ มักจะมีแนวโน้มที่เชื่อว่า Dopamine เป็นสารชนิดหนึ่งที่เป็นมูลเหตุทำให้เกิดอาการหรือความผิดปกติเหล่านี้ ปัจจุบันบทบาทของ Dopamine ในสมองยังไม่ทราบแน่ชัดแม้ว่าได้มีการศึกษาวิจัยทั้งในด้านกายวิภาค สรีรวิทยา และเภสัชวิทยา ฯลฯ อย่างมากมายมาเป็นเวลากว่า 2 ทศวรรษ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยเหล่านี้บ่งชี้ว่ามีประโยชน์อย่างมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งการค้นพบเซลล์ประสาท Dopamine ในระบบต่าง ๆ ในสมองได้นำไปสู่การพัฒนาค้นหายาใหม่ในการบำบัดโรคหรือความผิดปกติที่ได้อธิบายมาแล้วข้างต้น

เซลล์ประสาท Dopamine ในสมองแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ดังนี้

ก. กลุ่มเซลล์ประสาทในระบบ nigrostriatal ได้แก่เซลล์ประสาท Dopamine ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ใน zona compacta (A9) ของ substantia nigra และบางส่วนใน ventral tegmental area (A10) ส่งปลายเส้นประสาทไปที่ striatum (caudate nucleus และ putamen) และบางส่วนไปที่ globus pallidus โดยอาจมี synapse อยู่กับเซลล์ประสาทหลายกลุ่ม เช่นเซลล์ของ ACh ซึ่งเป็น interneurons อยู่ใน striatum โดยเซลล์ประสาท ACh อาจมี synapse อยู่กับเซลล์ประสาท γ -Aminobutyric acid (GABA) และ Substance P เซลล์ประสาท GABA มีปลายเส้นประสาทยาวลงมายัง substantia nigra ซึ่งมีผลในการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาท Dopamine อีกทีหนึ่ง รายงานการวิจัยที่ผ่านมาส่วนใหญ่จะชี้แนะว่าเซลล์ประสาท Dopamine ในระบบนี้มีบทบาทยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทอื่น ๆ ใน striatum เช่น เซลล์ประสาท ACh ในภาวะปกติการทำงานของระบบ extrapyramidal จำเป็นต้องมีความสมดุลของระบบ Dopamine และ ACh ใน striatum ซึ่งระบบทั้งสองยังอาจถูกถ่วงดุลโดยสารส่งสัญญาณประสาทอื่น ๆ ถ้าระดับหรือการทำงานของ Dopamine ในระบบนี้ลดลงจะมีผลทำให้เกิดโรค Parkinsonism อนึ่ง ผู้ที่ได้รับยาบำบัดโรคจิตเภท (Antipsychotics) มักจะมีอาการข้างเคียงคล้ายกับเป็นโรค Parkinsonism ทั้งนี้เนื่องจากยาพวกนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง Dopamine receptors

นอกจากโรค Parkinsonism แล้ว Dopamine ในระบบ nigrostriatal ยังมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับความคิดปกติในการทำงานของกล้ามเนื้อ หรืออาการผิดปกติในการเคลื่อนไหวของร่างกายประเภทอื่น ๆ เช่น Tardive dyskinesia, Huntington's chorea และ chorea อื่น ๆ

ข. กลุ่มเซลล์ในระบบ mesolimbic และ mesocortical system เซลล์ประสาทส่วนใหญ่มาจาก ventral tegmental nucleus (A10) และบางส่วนจาก substantia nigra ส่งปลายประสาทไปยัง limbic system (nucleus accumbens, olfactory tubercle ฯลฯ) และไปที่ isocortex มีรายงานมากมายที่ชี้แนะว่า Dopamine ในระบบนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการต่าง ๆ ของโรคจิตเภท (schizophrenia) โดยมีสมมุติฐานว่าการทำงานของ Dopamine มากเกินไปจะทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท ข้อมูลต่าง ๆ ที่สนับสนุนสมมุติฐานนี้พอสมควรโดยย่อได้แก่

ข 1 ยาบำบัดโรคจิตเภทเกือบทุกขนานออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ Dopamine โดยไปจับกับ Dopamine receptor ทำให้อัตราเร็วในการสังเคราะห์และการเปลี่ยนแปลง (turnover rate) ของ Dopamine เพิ่มขึ้น เพื่อที่จะแย่งจับ receptor จากยาพวกนี้อีกดั่งนั้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยาพวกนี้ระดับของ Homovanillic acid (HVA) ในน้ำไขสันหลังจะเพิ่มขึ้น การที่ยาพวกนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง Dopamine receptor นับเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบ extrapyramidal เช่น มีอาการคล้ายโรค Parkinsonism

ข 2. ยาที่เพิ่มระดับหรือการทำงานของ Dopamine ในสมอง เช่น Amphetamine, L-dopa จะทำให้ผู้ที่ เป็นโรคจิตเภทอาการหนักกว่าเดิม และถ้าให้ในขนาดสูงเป็นเวลานานแค้นปกติ ก็อาจจะทำให้ผู้นั้นมีอาการคล้ายเป็นโรคจิตเภทได้ เช่น การใช้ Amphetamine ในขนาดสูงเป็นเวลานาน จะทำให้มีอาการโรคจิตแบบหวาดระแวง (paranoid psychosis) เป็นต้น

ทำงานเพิ่มขึ้น มีการตื่นตัวเพิ่มขึ้นจนอาจถึงกับทำให้เกิดอาการชัก ซึ่งมีรายงานการวิจัยที่ชี้แนะว่าผู้ที่เป็นโรคลมชักบางรายมีระดับของ GABA ในสมองต่ำกว่าคนปกติ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานจากการวิจัยจำนวนมากที่แสดงว่าการยับยั้งระบบของ GABA ทำให้เกิดอาการชักได้ เช่น ยาที่ยับยั้ง GABA receptor (Picrotoxin, Bicuculline) หรือยาที่ยับยั้งการหลั่งของ GABA (Tetanus toxin) และสารที่ยับยั้งการสังเคราะห์ GABA ล้วนแต่มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชักทั้งในคนและสัตว์ ส่วนยาที่ใช้แก้ อาการชัก เช่น Diazepam และ Valproic acid ส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ GABA

3. GABA อาจมีบทบาทเกี่ยวข้องต่อความผิดปกติทางจิตประสาท ได้แก่

- ก. ความรู้สึกวิตกกังวล มีรายงานวิจัยที่แสดงว่า ผู้ที่มีความวิตกกังวลอยู่เสมอ อาจเนื่องจากมีความเข้มข้นของ GABA ในสมองต่ำกว่าคนปกติ และยาที่ใช้ระงับความวิตกกังวล เช่น ยาพวก Benzodiazepines ฯลฯ มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ GABA ในสมอง
- ข. โรคจิตเภท มีรายงานวิจัยมากมายที่ชี้แนะว่า ถ้าความเข้มข้น หรือการทำงานของ GABA ในสมองลดลง อาจมีผลทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย GABA โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GABA-T หรือสารที่กระตุ้น GABA receptor เช่น Muscimol ซึ่งทำให้การทำงานของ GABA เพิ่มขึ้น จะทำให้การทำงานของ Dopamine น้อยลง สารเหล่านี้มีฤทธิ์บำบัดอาการของโรคจิตเภท นอกจากนี้ยาที่นิยมใช้บำบัดอาการของโรคจิตเภท เช่น Haloperidol ก็มีฤทธิ์เพิ่มการหลั่ง GABA จากเซลล์ประสาท ทำให้ระดับของ GABA ในสมองเพิ่มขึ้น

สารส่งสัญญาณประสาทอื่น ๆ นอกจากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เช่น Glutamic acid, Substance P และ Endorphin ขณะนี้ได้มีการวิจัยศึกษาบทบาทของสารเหล่านี้อย่างมาก ซึ่งจะช่วยให้รู้จักบทบาทของสารเหล่านี้ในสมอง รวมทั้งเข้าใจการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางได้ดีขึ้น

บทสรุป

สารเคมีในสมองมีมากมายหลายชนิด แต่ละชนิดมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการทำงานของ เซลล์ประสาทในระบบต่าง ๆ ของสมอง ความเข้มข้นของสารเคมีเหล่านี้ที่มีอยู่ในสมองจะต้องมีระดับพอดีไม่มากหรือน้อยเกินไป เพราะถ้าความเข้มข้นหรือสมดุลของสารเคมีต่าง ๆ เปลี่ยนไป อาจมีผลทำให้เกิดความผิดปกติทางจิตประสาท การทำงานของกล้ามเนื้อ และความผิดปกติของฮอร์โมนต่าง ๆ ฯลฯ ความรู้ที่ได้จากการศึกษาวิจัยบทบาทของสารเคมีเหล่านี้ นับว่าเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการเข้าใจสมมุติฐานของโรค หรืออาการผิดปกติที่เกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง และนำไปสู่การพัฒนายาใหม่ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา และลดอาการข้างเคียงให้น้อยลง นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่นิยมใช้บำบัดอาการของโรคหรือความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลาง อีกด้วย

คำขอบคุณ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณยุพิน มีลาภลั่น ที่กรุณาพิมพ์ต้นฉบับของบทความนี้

บรรณานุกรม

1. Bannon, M.J. and Roth, R.H. : Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. Pharmacol. Rev. 35 : 53-68, 1983.
2. Iversen, S.D. : Brain chemistry and behavior. Psychol. Med. 10 : 527-539, 1980.
3. Langer, S.Z. : Presynaptic regulation of the release of catecholamine. Pharmacol. Rev. 32 : 337-359, 1981.
4. Mackay, A.V.P. : Neurotransmitters in psychiatry. Medical Education (International). 1531-1535, 1983.
5. Martin, J.B. : Huntington's disease : new approaches to an old problem. Neurology 34 : 1059-1072, 1984.
6. Penney, J.B. and Young, A.B. : Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. Ann. Rev. Neurosci. 6 : 73-94, 1983.
7. Potter, W.Z. : Psychotherapeutic drugs and biogenic amines, current concepts and therapeutic implications. Drugs 28 : 127-143, 1984.
8. Seeman, P. : Brain dopamine receptors. Pharmacol. Rev. 32: 229-313, 1980.
9. Synder, S.H. : Drugs and neurotransmitter receptors in the brain. Science 224 : 22-31, 1984.
10. Snyder, S.H. : Dopamine receptors, neuroleptics and schizophrenia. Am. J. Psychiat. 138 : 460-464, 1981.
11. Wurtman, R.J., Hefti, F. and Melamed, E. : Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacol. Rev. 32 : 315-336, 1981.
12. Yamawaki, S., Lai, H. and Horita, A. : Dopaminergic and serotonergic mechanisms of thermoregulation : Mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 227 : 383-388, 1983.

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท โอสกลา (เติกเองθυ) จำกัด

2100 ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร ฯ

โทร. 377-7121.31.41.51

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

“วารสารเภสัชวิทยา” เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่าง ๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียดลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้น ๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือข้อเสนอแนะนั้น ๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่อง ๆ ไป

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่น ๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ระบุไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อผู้ส่ง และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 × 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและ

วรรคตอนต่าง ๆ โปรดดูจากเรื่องที่ดีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ (SUMMARY) บทนำ (INTRODUCTION) วิธีการศึกษา (METHODS) ผลการศึกษา (RESULTS) วิจารณ์ผล (DISCUSSION) บทสรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENT) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ บทนำและเนื้อเรื่อง (ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) บทสรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง

การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีชื่อผู้เขียนไม่เกิน 4 คนให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนเกิน 4 คน ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ (et al) และให้จัดลำดับดังนี้ ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก - หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง
บพิตร กลางกัลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. วารสารเภสัชวิทยา 3 : 85-93, 2524.

Nelson, J.A. and Nechay, B.R. Interaction of ouabain and K^+ in vivo with respect to renal adenosine triphosphatase and Na^+ reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176:558-562, 1971.

Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. Life Sci. 9:513-523, 1970.

การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่มจัดลำดับดังนี้

Costa, E. and Trabucchi, M. Editors: Neural Peptides and Neuronal Communication. Advance in Biochemical Psychopharmacology, Volume 22, Raven Press, New York, 1980.

การอ้างอิงบทในหนังสือจัดลำดับดังนี้

Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.

7. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตารางรูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15×20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการได้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ พ.ต.บพิตร กลางกัลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชมัย กรุงเทพฯ 10400 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป



บริษัท แอล.แอนด์ อาร์. เอ็นเตอร์ไพรส์ จำกัด

52/6 เสนานิคม 1 หมู่ 11 บางกะปิ กรุงเทพฯ 10230

โทร. 579-4880, 579-6749

ผู้แทนจำหน่ายผลิตภัณฑ์ชั้นนำดังต่อไปนี้ :

Bio-Tek Instruments, Inc.	U.S.A.	Microplate Reader
Diagnostic Products Corporation (DPC)	U.S.A.	Radio-Immuno Assay (RIA Reagents)
Daiichi	JAPAN	Platelets Aggregometer
Helena Laboratories	U.S.A.	Electrophoresis, Densitometer, Spectrophotometer (Digi Spec), etc.
Electronucleonics (ENI)	U.S.A.	Clinical Chemistry Analyzer: Gemstar, Gemeni, Flexigem etc.
Germfree Laboratories, Inc.	U.S.A.	Biohazard Hood, Laminar Flow , etc.
NOVA Biomedical	U.S.A.	Electrolyte Analyzer: NOVA 1 NOVA 3, NOVA 5, etc.
Nucleus	U.S.A.	Gamma Counter
Precision System	U.S.A.	Osmometer, Calcette Analyzer, Etc.
Radiomatic Instruments & Chemical Co, Inc. (RIC)	U.S.A.	B - Counter
RAI Chem	U.S.A.	Diagnostics Reagents.
Sequoia-Turner Corporation	U.S.A.	Hematology ANALYZER: - Cell Counter: CD 300, CD 900, etc. Whole Blood Platelet Analyzer : CD 100

EXCLUSIVE AGENT



- LKB Produkter AB, Sweden**
- Fraction Collector, UV Monitors
 - Column for chromatography
 - Electrofocusing, Electrophoresis
 - Laser Densitometer, Fermenter
 - Ultramicrotome
 - Centrifuge
 - HPLC
- LKB/Wallac, Finland**
- Liquid Scintillation Counter
 - Gammacounter
 - Luminometer
- LKB/Biochrom, England**
- Amino Acid Analyzer (AAA)
 - Peptide Sequencer
 - UV/VIS Spectrophotometer

ATAGO



HIRAYAMA MANUFACTURING CORPORATION Japan

- Hand Refractometer
- Abbe Refractometer
- Table Refractometer
- Clinical Refractometer
- Salinity Refractometer



- Autoclaves
- Laboratory Equipment's



- Composition analyzer
- General Quality Analyzer
- Feed Quality Analyzer
- Grain Moisture Analyzer
- Milk Analyzer
- Moisture Analyzer
- Velasco Fluorotaxin Meter

- Baths and Circulators
- Blood Bank Equipments
- Glassware Washers
- CO₂ Incubators
- Cell Roller
- Anaerobic System
- Electric Loop Sterilizer
- Ultralow Temperature Freezers
- Digital Thermometer

BAUSCH & LOMB



- Spectronic 21 Spectrophotometer
- UV/VIS Spectrophotometer
- Abbe Refractometer
- Clinical Analyzer
- Microscope
- Spectrophotometer



- Micropipettor
- Dispenser
- Dilutor
- Aquametry Apparatus



- Energy Dispersive X-ray Microanalysis
- Automated Analysis SEM

THOMAS SCIENTIFIC

Scientific Apparatus and Reagents



- EAI Enzyme Immunoassay Analyser
- Laboratory Instruments

JEOL

- Electron Microscopes
- Scanning Microscopes
- FT Infrared Spectrophotometer
- ESR Spectrometers
- Mass Spectrometers (GCMS)
- NMR Spectrometers
- X-ray Spectrometers/diffractometers
- Thermoviewer



- Rotary Evaporators
- Water Still
- Nitrogen Determination Apparatus
- Determination of melting points
- Ball tube oven
- Stercomodels
- DCC chromatograph

CHEMTRIX

- pH and Specific Ion Meter
- Conductivity Meters
- Digital Colorimeters
- pH Electrodes
- Oxygen Meter



- Electronic Top-loading Balance
- Electronic Analytical Balance



- Lasers
- Optics
- HPLC
- Gas Chromatograph



- Leak Detectors
- HPLC & HPPLC
- Thermal Analysis System (TA)
- Diamond Knife for Ultratome



- The Laminar Flow Biological Safety cabinet
- Horizontal Laminar Flow



บริษัท เบคไทย กรุงเทพมหานครเคมีภัณฑ์ จำกัด
Becthai Bangkok Equipment & Chemical Co., Ltd.

1017-1019 Phaholyothin Road, Bangkok 10400, Thailand.

Tel. 279-2903, 278-5123, 278-5569

Telex 20418 BECTHAI TH

ห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล