



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

- ก.ค.-ก.ย. 2525
- ปีที่ 4 เล่มที่ 3
- Jul.-Sep. 1982
- Vol.4 No.3

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บทิตร กลางกลัยา

Borpit Klangkalya

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITORS

จงกล หนูขวัญ
ชัยชาญ แสงดี
นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

Chongkol Nookhwun
Chaichan Sangdee
Noppamars Wongwitdecha

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กาญจนา เกษสอาด
จินตนา สัตยาศัย
จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ทัศนีย์ สุริยจันทร์
ประกร จุฑะพงษ์
พรเพ็ญ เปรมโยธิน
พลวัต เชนณวาสิน
เมธี สรรพานิข
ลัดดาวัลย์ สันญปรีดากุล
วรา พานิขเกรียงไกร
วัฒนา คนธิคามิ
วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์
สมเกียรติ ทาจำปา
สุรวุฒ ปรัชานนท์
อัมพวัน อภิสรียะกุล
อานวย ธีรพานิช

Kanchana Ketsa-ard
Jintana Sattayasai
Jutamaad Satayavivad
Dhasanai Suriyachan
Prakorn Chudapongse
Pornpen Pramyothin
Polavat Chennavasin
Methi Sunbhanich
Laddawan Sunyapridakul
Vara Panichkriangkrai
Watana Konthicami
Vichitr Lapagasemthip
Somkiat Tachampa
Surawut Prichanont
Amphawan Apisariyakul
Amnuay Thithapandha

ผู้จัดการ MANAGER

ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu

ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

สุเพ็ญ ภทรกิจวานิช

Supen Patarakitvanich

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กท. ๑๐๔๐๐
โทร. ๒๘๒๘๑๘๑ ต่อ ๒๑๐

Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road Bangkok 10400
Tel. 2828181 Ext. 210

พิมพ์ที่ PRINTED AT

กิจสยามการพิมพ์
๑๑/๑๖ ซอยสมบุญสุข
ถนนประชาชื่น โทร. ๕๘๘-๑๗๕๐
อติสรณ์ พุ่มชูศรี
ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา ๒๕๒๔

Kitsiam Press
11/16 Soi Somboonsuk
Phachachuen Road Bangkok Thailand
Tel. 588-1750
Atison Phumchoosri



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จีรวัดก์ สดawangศ์วิวัฒน์
รศ. นพ. บุญเชื้อ ธรณินทร์
พ.อ. สุรินทร์ โรจนวิภาค
รศ. พญ. พาณี เตชะเสน
พลตรี พิศาล เทพสิทธิธา
ศจ. ประสบ บุรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ดร. อุดม จันทราภักดิ์ศรี

อุปนายก

รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์

ผู้ริ่งตำแหน่งนายก

พ.ท. ดร. หักนัย สุริยจันทร์

เลขาธิการ

ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

ผู้ช่วยเลขาธิการ

ผศ. ยุพิน สังวรินทะ

เหรัญญิก

ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ปฎิคม

รศ. น.สพ. ดาณิส ทวีதியานนท์

นายทะเบียน

ผศ. มยุรี หาญตระกูล

ประธานฝ่ายวิชาการ

รศ. ดร. อำนวย ธีรพันธ์

บรรณาธิการวารสาร

พ.ต. ดร. บพิตร กลางกัลยา

กรรมการ

ดร. ภักดี โพธิศิริ

รศ. ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ

ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivad
Boonchua Dhorranintra
Sunan Rojanavipat
Panee Tejasen
Pisarn Tapesitha
Prasob Buranamanas

EXECUTIVE COMMITTEE

President

Udom Chantharaksri

Vice-President

Pairojana Sirivongs

President Elect

Dhasanai Suriyachan

Secretary-General

Jutamaad Satayavivad

Deputy Secretary-General

Yupin Sanvarinda

Treasurer

Pornpen Pramyothin

Reception Secretary & Public Relation

Danis Davitiyananta

Registrar

Mayuree Hantrakul

Chairman of Scientific Section

Amnuay Thithapandha

Editor

Borpit Klangkalya

Members

Pakdee Fothisiri

Oraphan Matangkasombat

Prasert Songkittiguna

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

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

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่นๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนลิขสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร เป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ได้รับไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและวรรคตอนต่างๆ โปรดดูจากเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ช่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ(SUMMARY) บทนำ(INTRODUCTION) วิธีการศึกษา(METHODS) ผลการศึกษา(RESULTS) วิจารณ์ผล(DISCUSSION) บทสรุป(CONCLUSION) คำขอบคุณ(ACKNOWLEDGEMENT) และ เอกสารอ้างอิง(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 คนให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ(et al) และให้จัดลำดับดังนี้

ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง
 บพิตร กลางกลยา. 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 รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตารางรูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15 x 20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการได้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ พ.ด. บพิตร กลางกลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชมัย กรุงเทพฯ 10400 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไขผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 4 เล่มที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2525

Vol. 4 No. 3 Jul.-Sep. 1982

สารบัญ CONTENTS

บทความพิเศษ SPECIAL ARTICLE

- 119 A Second Look at Thai Pharmacology
H. George Mandel

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 131 Modification of Morphine Analgesia by Altering Central
Catecholaminergic and 5-Hydroxytryptaminergic Activity
Chaichan Sangdee

รายงานผู้ป่วย CASE STUDY

- 143 Paracetamol Toxicity - A Case Study
Kampon Sriwatanakul

บทความทั่วไป GENERAL ARTICLE

- 153 ความแก่ของสมอง
บพิตร กลางกลยา
Aging of the Brain
Borpit Klangkalya

Thai Japan Distributors Co., Ltd.

บริษัท ไทย-แจแปน
ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

D.T.C. House 176 Soi Phong Wat Anusorn
Sukhumvit Road (64), Bangkok, Thailand
P.O. Box 2673

Telephone : 311-1371 (6 Lines)
Cable : YAKUGYO BANGKOK
Telex : DITRACO TH 2087

ผู้จำหน่ายเวชภัณฑ์ที่แพทย์ในโรงพยาบาลทั่วประเทศ

นิยมใช้รักษาผู้ป่วย

- | | |
|----------------------|--|
| MAGTACID SUSPENSION | - Antacid + Dimethicone |
| CALFERMIN - C TABLET | - Anti-anemic agent with
Ferrous fumarate |
| SATIBON TABLET | - The perfectly Vitamin
for pregnancy |
| MERCEDIN TABLET | - A complete remedy for
cold symptom |
| DESPA INSTANT SYRUP | - Brand of Colistin
Sulfate for diarrhea |

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท (64) พระโขนง กทม.

โทร. 3111371 - 6

SPECIAL ARTICLE

A SECOND LOOK AT THAI PHARMACOLOGY

H. George Mandel*

*Department of Pharmacology, George Washington University Medical Center
Washington, D.C. 20037, U.S.A.*

SOME TIME AGO

When I was asked to visit Thailand again after my previous brief affiliation in Bangkok with the University of Medical Sciences in 1964, I really did not know how much of a change to expect. I remember my last time there with great fondness because that visit had turned out to be so different from what I had anticipated. I had been granted 8 months sabbatical leave from the George Washington University supported by the Commonwealth Fund to participate in pharmacological research projects in New Zealand and Thailand, and to further my academic development by observing and participating in scientific and teaching activities in those countries. I knew of the enormous efforts being made by the Rockefeller Foundation to build Thailand's strength in education, science and medicine. I had just spent 4 months in Auckland working in Professor R.E.F. Matthew's molecular biology laboratory where we were able to help elucidate the mechanisms by which plant viruses propagated on plant leaves. I assumed that there would be other research programs underway in Bangkok which I might join even though the 2 months I had available seriously limited what we could accomplish in such a short time span.

* Visiting Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

The Rockefeller Foundation in Thailand, then under the leadership of Dr. James S. Dinning, had provided considerable financial support and expertise for the development of basic medical sciences. A most encouraging by-product was the spread of encouragement and enthusiasm to several Thai medical scientists who saw an opportunity for realizing the founding and growth of biomedical research in Bangkok. It rapidly became clear to me that Dr. Stang Mongkolsuk had recognized the role that Thais could and should play in the international efforts of improving medical care and in establishing basic science programs in chemistry and biology as related to health. Obviously, this required imagination, devotion, long range planning and know-how which Dr. Stang undertook with incredible vigor, enthusiasm and success.

Several large, modern and attractive buildings then existed at Sri Ayudhya Road which served as the central focus of the new medical science complex. It housed classrooms, offices and considerable laboratory space but its research facilities remained under-used. There was strong interest in chemistry, and several research projects were in progress on the isolation of natural products. However, the electrical and plumbing facilities were inadequate to cope with the demands of such considerable technology, and were constantly disrupted because of the intense road construction nearby to close the klongs. Most of the professional activity involved teaching, and after I had expressed my readiness to give a few talks on pharmacology, I became rapidly involved in the many programs of instruction at the University of Medical Sciences, the Chulalongkorn School of Pharmacy and Medical School, and neighboring institutions, such as the SEATO and Siriraj Hospitals. I remember particularly developing a series of lectures on the chemical basis of the actions of drugs which I thought might stimulate students interested in applying their background in chemistry. Since I had received my Ph.D. in organic chemistry, I felt that others might also find chemistry a useful and practical introduction to pharmacology.

I discussed the functions of neurohormones and the mechanisms by which drugs interfered with the normal actions of these transmitters. I also reviewed the current thoughts on the chemical mechanisms of action of antibiotics on bacterial growth, the emergence of drug-resistant microorganisms, and the likely basis for patient sensitization to penicillin. One of the young students in that course was Chiravat Sadavongvivad, who now is the Chairman of the Pharmacology Department at Faculty of Science, Mahidol. It is a very unusual experience for a teacher to have evidence that a student was actually listening. I was not only surprised, but also delighted.

In the subsequent years there was extensive activity to broaden the biomedical base of Thailand. The Rockefeller Foundation brought Dr. Albert S. Kuperman to Bangkok to transplant the growing discipline of pharmacology as we had developed it in the United States. He helped introduce modern concepts of teaching and research, and was instrumental in the design and construction of the new Mahidol University complex. Several of the most promising of Thai students, with the help of the Rockefeller Foundation, were dispatched to other countries, mainly the U.S., Britain, Australia and the European continent, where they completed their graduate training and rapidly adopted the concepts, techniques and enthusiasm for research that characterized the laboratories in which they had worked. For example, Amnuay Thithapandha enrolled here at George Washington University Medical Center where he received his M.S. and Ph.D. in pharmacology. Chiravat had gone to the University of Pennsylvania. Both then returned to Thailand and developed their Department in Bangkok.

It was difficult for us to foresee the career of these highly specialized researchers upon their return to their previous environment in Thailand. Regardless of intervening progress, Thai universities were much less geared towards laboratory productivity, were sparsely

equipped with modern research tools, and were skimpily endowed, by American standards. More important, scientific talent was not as readily recognized or appreciated as it had become in the U.S. The differences at that time between our cultures extended also to the attitudes in the classroom. In America, the professor is constantly subject to challenge by alert and often aggressive students who would adore to trap him with difficult questions. The instructor's competence must constantly be reasserted for the student body which will not grant this respect purely because of the teacher's appointed position in the academic hierarchy. Although it occasionally leads to embarrassment and sometimes disaster, there results a closer bond between teacher and student, with less formality, which facilitates learning. I detected little of this egalitarian spirit in Bangkok in 1964, where the professor was still deified by his students. Such a professor system still exists in many parts of Europe and Asia but not in the U.S. Actually, for an American professor, a period of forced glorification is really pleasantly reassuring and heartwarming, but he should not get too firmly accustomed to it if he plans to return to the U.S.

NOW

When I arrived in Bangkok in the end of November, 1981, I was amazed at the changes which had taken place in the intervening 17 years. An enormous building program made it very difficult to recognize most of the familiar city landmarks. Even the temples, which formerly could be seen from a great distance, had become submerged in the new skyline. The traffic and noise, which were already incredible years ago, are now so exaggerated that it appears they can no longer be contained in the streets. New hospitals and medical centers have arisen which compare quite favorable with those in our cities, and the level of medical care has increased enormously. Contact with many of the Thai clinicians reveals how many have returned following additional training in other countries, and how small the world has become.

Undoubtedly, one of the biggest changes has been in the field of pharmacology. Housed in a modern, beautifully designed and convenient structure, sufficiently spacious to permit laboratory work for all staff members and students, the Mahidol Department of Pharmacology resembles that of a fine middle-sized American medical center. More important than the physical attributes, however, is the composition of the group. I found each of the staff members to be research-minded, with a respectable record of scientific accomplishments, and busy with a variety of laboratory and teaching projects. This is especially impressive considering the problems of carrying out research with the relatively limited technical and financial support available. It is far more difficult to be productive when the scientific environment is not as populated, well stocked and competitive as was undoubtedly the case when these investigators received their training overseas. All the more credit therefore should go to these pioneers in the hope they will not give in to frustration. Equally rewarding was the sizeable group of well-trained students who are receiving broadly based didactic and laboratory experience. The training programs for students, as I saw them, not only cover the many scientific disciplines required for understanding pharmacology but also permit the extensive opportunity for independence of thought. Most important, the system is based on individual challenges and questioning, which is a great step from the dependence on rote memory so common years ago. The reliance on English throughout the entire training program, which represents the additional challenge of a foreign language while mastering so many new fields of knowledge simultaneously, certainly increases the versatility of the students once they are finished.

As a consequence, the new graduates should be universally adaptable for further research work or postgraduate training. Although it is unrealistic to expect that each graduate will colonize his or her own research center, in a few years many can be expected to demonstrate their own scientific independence in their own country. They can be expected

to compete internationally for scientific programs and to publish in international journals.

I was also very pleased to observe that so many of the graduate students were simultaneously occupying important positions in governmental and industrial organizations. It is excellent foresight for employers to recognize the value for their employees of additional academic training, which permits professional growth and increased productivity. At my own institution, located in our nation's capital, we have had considerable success with select individuals who are pursuing graduate studies in our Department and who are members of outstanding governmental laboratories.

The three weeks I spent in Thailand went quickly but allowed me to interact with many individuals and groups. Most of my contacts were with young students and faculty members. I provided a series of talks on the basis of cancer chemotherapy, the pharmacology of the aged patient and details on some of our laboratory studies on antitumor agents, at several institutions. In addition to my stay at Mahidol, I visited Siriraj Hospital and Chulalongkorn University and various other laboratories and hospitals in Bangkok and later in Chiang Mai. I was especially glad to renew old friendships with colleagues who had spent some time at George Washington University years ago. I also had plenty of chances to go sightseeing through a considerable area of the country. Thai hospitality without exception was outstandingly generous, thoughtful and imaginative and made our family's trip exciting and most rewarding.

FOR THE FUTURE

Several problems undoubtedly limit the scientific opportunities in Thailand. The tradition for carrying out a career in biomedical

research is still more recent in Thailand compared to other countries. In considerable measure this difference rests on a national economy which has not been able to afford extensive expenditures on basic research. Even under the best of circumstances it is difficult to convince governmental leaderships to view research as a basic investment which will generate enough practical rewards to recover its own costs in the long run, even though this is what usually happens. Thailand, of course, is not alone in this predicament. In the United States, for example, it required World War II to materially advance a national interest in research and to demonstrate the practical values of scientific accomplishment. The success of a Soviet Sputnik finally was required to convince us that scientific competition was not only more than desirable but absolutely necessary. Especially in times of an unfavorable economic climate, such as we are experiencing right now, we tend to put aside the vast opportunity that scientific research offers from point of view of improved human health, increased business opportunities, higher living standards and enhancement in the quality of life. Assistance in a national defense effort is mentioned more readily because it is more politically apparent.

Thai scientists should make every effort to approach the members of their government and to explain the practical achievements of research, since many political leaders are unaware of the almost unlimited new opportunities that arise from successful research discoveries. Scientists over the whole world usually are too uninterested, shy or politically inexperienced to assist their governments in formulating a strong policy for basic research. Certainly in other Asian countries, enormous progress has followed the recognition of the value of research and development, and these countries are now providing excellent scientific leadership and remarkable economic gains due in large part to scientific innovation.

One valuable means of increasing the "visibility" of scientists is by boosting the emphasis on communications between members of the same or closely allied disciplines. Greater cooperation among Thai pharmacologists undoubtedly can be established through the Thai pharmacology society which should be used to facilitate the statement of national goals. At the same time, since many pharmacologists in countries near Thailand may share similar views, aspirations and also problems, closer associations with such regional colleagues (similar to the recent Southeast Asian and Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists) may again clarify issues of professional interest which may be tackled more effectively as a collaborative effort.

An infrequent visitor to Thailand, like myself, probably does not see enough of a cross section of research to make a completely valid assessment of Thai pharmacology. At Mahidol I perceived extensive interest in research, with considerable expertise, opportunity and enthusiasm. In other teaching centers emphasis was directed almost exclusively towards didactic training for students, and the search for new information was limited. A strong effort to challenge current scientific hypotheses and to provide new information is essential to keep the teaching staff abreast of new developments and critical in the acceptance of textbook dogmas.

I believe that certain natural advantages in Thailand have not been adequately exploited. For example, there is extensive folklore about natural products with pharmacological action. Yet, in pursuing these beliefs, one rapidly is forced to conclude that there is very little published information on either the chemical basis of the products in question, or on their biological effectiveness in either animals or man. I am sure that many such studies have been carried out in the past twenty years, but unless these results are formally recorded in the lit-

erature they cannot be accepted by the scientific community. Even though many of these natural products may not pass more careful scrutiny, some undoubtedly will survive to have useful properties. I was pleased to learn that the FDA of Thailand is encouraging scientists to test some of these substances against appropriate biological systems, or to make suitable arrangements to have them evaluated elsewhere in laboratories experienced in such screening. Such test systems include the treatment of hookworm and other helminth infestations, snake bite and even cancer. There is a golden opportunity here for the identification and development of useful products which are native to Thailand. It must be emphasized, however, that these products must be fully acceptable for therapy, since they may also possess toxicity, and their application may deny optimal drug treatment if the natural products can be demonstrated to be inferior to other available drugs. I feel there is sufficient local pharmacological talent available to carry out well-coordinated programs investigating these long-held beliefs, which may provide the needed answers. Such approaches need not be that costly in terms of money, time or laboratory resources.

There still exist extensive under-utilized opportunities for improving the scientific approach toward patient care in the clinical use of drugs. Providing there is interest, confidence and trust, therapeutic teams of physicians, pharmacologists and clinically trained pharmacists should be able to work together with greater ease in Thailand compared to other countries where generations of professional divisions, traditional hospital regulations and lack of contact have hampered cooperation between these disciplines. This collaboration has been growing considerably in the last decade in the U.S., and should permit the more effective use of drugs in the clinic, while providing an additional scientific data base on human pharmacology. Because of the fewer restrictions, Thailand could make significant contributions to our new knowledge in this important area.

Major efforts should be made to encourage the Thai Universities, as well as the government, to support their scientific community more generously. Even relatively small research grants will permit more eligible investigators to continue to carry out their basic studies. Once published, these successful accomplishments will attract the attention of scientists in other countries. Without such a financial start it is virtually impossible to compete in international scientific programs. It should also be mentioned that investment in biomedical research can be expected to bring rewards not only in terms of better well being for the people, but also the increased earnings of a healthier society will permit the return of additional tax revenue to the treasury.

Greater emphasis could then be placed on exchange of scientific personnel with other countries. Thai researchers who in the opinions of their professional peers have distinguished themselves early in their careers should be awarded fellowships to spend a year abroad in a laboratory of their choice. They should then impart their newly acquired knowledge and experiences upon their return to Thailand. These sabbatical experiences or even brief international visits will provide Thai scientists a better opportunity to keep up with their counterparts in other countries and to establish cooperative scientific ventures which will benefit all participants. Similar opportunities for physicians have produced dramatic benefits for the practice of medicine in Thailand, and I was most impressed with how successful and widespread this practice has been.

At the same time, additional opportunities should be created to invite active scientists to Thailand where they might introduce specific techniques or research ideas to their local counterparts, and where they act as stimulants with new suggestions for research or the initiation


of collaborative projects. These personnel exchanges need not be very costly, and industrial and private organizations should be urged to participate with the Thai government and the universities in these international exchanges.

Perhaps our American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET) can be of greater assistance to Thai pharmacologists. Although regular membership requires permanent residency in North America, Thai pharmacologists may become Affiliate Members of ASPET subsequent to nomination and election by the ASPET membership. The current annual dues are \$50.00. Affiliate Members receive the *Pharmacologist*, *Federation Proceedings* and various mailings regarding information on future meetings and other news of importance to our discipline. Occasionally there may be travel fellowships to meetings available to members and nonmembers, but Affiliate Members will have easier access to announcements about those opportunities. Affiliate Members can also receive ASPET journals at member subscription rates substantially less than those for other subscribers. Depending on demand, bulk air mail rates may be offered for more rapid delivery to the Far East.

Lastly, but by no means least, it is my perception that Thai scientists should display more confidence in their abilities, accomplishments and creativity. They should feel that they can compete with their counterparts anywhere, and they should be sure to retain their Thai identity. They should give credit to other Thai laboratories, where appropriate, to help develop greater esprit, collegiality and visibility for Thai scientists. The international scientific community respects the impressive role that these individuals have played, often under difficult and unrewarding circumstances, and would be glad to extend a helping hand. Certainly, many of these distinguished and pioneering Thai scientists have been most valuable and helpful to us in our careers.

อภิธานศัพท์

จาก

 ห้างหุ้นส่วนจำกัด สหรัย

จำหน่าย เคมีภัณฑ์ เครื่องแก้วและอุปกรณ์วิทยาศาสตร์
รับสั่ง เคมีภัณฑ์สำหรับงานวิจัยของ SIGMA CHEMICAL CO. U.S.A.

45/58 ถนนสุขุมวิท 1 คลองกุ่ม บางกะปิ กทม. 10240

โทร. 3777048

ORIGINAL ARTICLE

**MODIFICATION OF MORPHINE ANALGESIA BY
ALTERING CENTRAL CATECHOLAMINERGIC AND
5-HYDROXYTRYPTAMINERGIC ACTIVITY**

Chaichan Sangdee

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Chiang Mai University, Chiang Mai 50000, Thailand.*

SUMMARY

The roles of central catecholamines and 5-hydroxytryptamine in morphine analgesia were investigated. Drugs that are relatively selective in modifying central monoaminergic activity were used. Nociceptive response was tested by the modified hot plate method. L-Dopa and apomorphine antagonized while chlorpromazine, haloperidol, alpha-methyl-para-tyrosine, and clonidine enhanced morphine analgesia. Para-chlorophenylalanine blocked but L-tryptophan potentiated this effect of morphine. All these changes were significant. The results of the present study indicated that increased brain catecholaminergic or decreased 5-hydroxytryptaminergic activity inhibited the analgesic effect of morphine. On the contrary, decreased central catecholaminergic or increased 5-hydroxytryptaminergic activity enhanced morphine analgesia.

The potent analgesic effect of morphine and other opioids is well-known, however, the mechanism by which they produce this effect is not clear and is still under intense investigation. Since the discovery of opioid receptors (1,2) and later of endogenous opioid peptides (3,4), it is generally accepted that morphine and endogenous opioid peptides bind to the same opioid receptors. Morphine interacts complexly with

This work was supported by China Medical Board of New York, grant No. 78-371.

central monoaminergic transmitters and this interaction has been implicated in its analgesic effect (5-10). Although central monoamines can modify morphine analgesia, a consistent pattern has not yet emerged and which monoamine plays a more important role in the analgesic effect of morphine is up for debate.

The present investigation is aimed at verifying the roles of central catecholamines (CA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in morphine analgesia. Various drugs that alter central levels or activity of these monoaminergic transmitters were used. Analgesic analysis was tested by the modified hot plate method. The results indicated that increased CA or lowered 5-HT activity antagonized morphine analgesia whereas lowered CA or increased 5-HT activity potentiated this effect of morphine.

MATERIALS AND METHODS

Albino rats of either sex weighing between 200 to 300 gm were used. Nociceptive response was measured by placing the animal in a 4 l beaker maintained at 65°C by an automatically temperature controlled water bath. The endpoint of this test was usually taken as licking of hind paws. Some animals, however, displayed either intense agitation or dancing behavior. In these instances, these behaviors were regarded as endpoint. All drugs were administered intraperitoneally and the volume of drug solutions for injection were adjusted approximately 0.3 ml. In the control group, animals were injected with saline, and in the morphine group, animals were injected with 10 mg/kg of morphine sulphate. Test for nociceptive response was done 30 min after saline or morphine treatment.

Other drugs were either freshly prepared or commercially available parenteral forms were used. In the acute experiments, apomorphine (1 mg/kg), chlorpromazine (CPZ, 5 mg/kg), haloperidol (2 mg/kg), and clonidine (50 µg/kg) were injected 10 min after morphine treatment.

In subacute experiments, drugs were administered once daily at 9.00 a.m. for 3 days, morphine treatment was done at 11.00 a.m. on the third day. The following drugs were used in subacute experiments: L-dopa (50 mg/kg), alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT, 100 mg/kg), para-chlorophenylalanine (PCPA, 100 mg/kg), and L-tryptophan (200 mg/kg). Statistical analysis of the data was done with Student t-test.

RESULTS

Morphine-induced analgesia

In saline-treated group, nociceptive response in the hot plate test was averaged 6.65 sec. Morphine significantly delayed the reaction time to 19.75 sec (Table 1). This represents a three folds decrease in the nociceptive response.

Table 1. Effect of morphine on nociceptive response.

Drugs	Doses (mg/kg)	N	Nociceptive response Mean \pm S.E. (sec.)
Saline	-	20	6.65 \pm 0.52
Morphine	10	20	19.75 \pm 1.02*

* Significantly different from saline treatment, $P < 0.001$

Alterations of central CA activity on morphine-induced analgesia

Effects of drugs that alter CA levels or activity on morphine analgesia were summarized in Table 2. L-dopa significantly antagonized analgesic effect of morphine. Apomorphine, a DA agonist not only completely and significantly blocked morphine analgesia but also seemed

to reverse morphine effect towards hyperalgesia. This seemingly hyperalgesia induced by apomorphine even in the presence of morphine, however, did not reach a significant level when compared with the saline treated-group (Table 1). Markedly and highly significant potentiation of morphine analgesia was observed after a general CA receptor blocker, CPZ. This drug was also tried at higher and lower doses. At higher dose (10 mg/kg) CPZ caused moderate sedation while at lower dose (2 mg/kg), it produced less potentiation on morphine analgesia (data not shown). A more selec-

Table 2. Effects of drugs that alter central CA activity on morphine analgesia.

Drugs	Doses (mg/kg)	N	Nociceptive response Mean \pm S.E. (sec.)
Morphine	10	20	19.85 \pm 1.42
Morphine + L-Dopa	10 50x3	10	15.70 \pm 1.77*
Morphine + Apomorphine	10 1	10	5.80 \pm 0.70***
Morphine + CPZ	10 5	10	26.90 \pm 2.07**
Morphine + Haloperidol	10 2	10	30.10 \pm 1.70***
Morphine + AMPT	10 100x3	10	35.70 \pm 1.16***
Morphine + Clonidine	10 0.05	10	25.00 \pm 1.11**

* Significantly different from morphine treatment alone, $P < 0.05$
 ** Significantly different from morphine treatment alone, $P < 0.005$
 *** Significantly different from morphine treatment alone, $P < 0.001$

tive DA antagonist, haloperidol showed a greater enhancement of morphine analgesia than CPZ. This enhancement was also highly significant. In addition, AMPT, a depletor of central DA and NE produced the greatest potentiation on morphine analgesia in this study which almost doubled the analgesia produced by morphine alone. Clonidine, a drug that selectively depresses central NE activity was also capable of potentiating morphine analgesia.

Alterations of central 5-HT activity on morphine-induced analgesia

A selective depletor of central 5-HT, PCPA markedly and significantly decreased analgesic effect of morphine. On the contrary, L-tryptophan, a precursor of 5-HT modestly but significantly increased morphine analgesia. The effects of drugs that alter central 5-HT activity on morphine-induced analgesia is shown in Table 3.

All drugs at doses reported in this study by themselves did not produce observable abnormality in general behaviors such as sedation or excitement and did not alter the response to the hot plate test (data not shown).

Table 3. Effects of drugs that alter central 5-HT activity on morphine analgesia.

Drugs	Doses (mg/kg)	N	Nociceptive response Mean \pm S.E. (sec.)
Morphine	10	20	19.70 \pm 1.55
Morphine + PCPA	10 100x3	10	10.10 \pm 1.05**
Morphine + L-tryptophan	10 200x3	10	23.80 \pm 1.15*

* Significantly different from morphine treatment alone, $P < 0.025$

** Significantly different from morphine treatment alone, $P < 0.001$

DISCUSSION

Morphine interacts with several transmitters in the central nervous system and this interaction has been implicated in morphine effects including analgesia. There is evidence that morphine can alter central monoaminergic activity (11-13) and that alterations of central monoaminergic function can modify morphine effects (5,6,7,9,10,14). By far, most interest has been focused on the roles of CA and 5-HT in morphine analgesia. Acetylcholine and other non-monoaminergic transmitters such as gamma-aminobutyric acid and substance P may also be important in the analgesic effect of morphine; with the exception of substance P, they receive less attention by most investigators.

In the present study, depletion of central CA levels by AMPT markedly potentiated morphine analgesia, this finding is in agreement with several investigators (6,15). Reduction of CA levels by a neurotoxin, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) enhances morphine analgesia (16). Furthermore, blockade of CA receptors by CPZ in the present study potentiated morphine analgesia which is consistent with the work of Takemori et al (9) and Eidelberg and Erspamer (17). On the other hand, increase in central levels of CA by their precursor, L-dopa has been found to antagonize morphine analgesia in this study and others (15,18,19). However, conflicting results have also been generated. Inhibition of morphine analgesia is observed after pretreatment of animals with 6-OHDA (14) while one study found negative effect of AMPT pretreatment (5).

Although the above findings tend to support the role of CA in morphine analgesia, they do not discriminate whether DA or NE is involved in this effect of morphine since those drugs like AMPT, 6-OHDA, L-dopa and CPZ affect both transmitters. There is evidence to indicate that DA plays a more important role in morphine analgesia. Haloperidol, a more selective blocker of DA receptors was very effective in potentiating the analgesic effect of morphine in this study which essentially confirms

the findings of others (9,10,17). On the contrary, apomorphine, a drug that is selective as DA agonist was able to prevent morphine analgesia in this study thereby supporting the observations of Tulunay et al (10), Major and Pleuvry (15), and Vander Wande and Spoerlein (19). In addition, apomorphine not only completely antagonized morphine analgesia but also tended to reverse it towards hyperalgesia. Parenteral administration of higher doses of L-dopa (ED 50 = 115 mg/kg) or apomorphine (ED 50 = 4.4 mg/kg) has been found to produce hyperalgesia in mice (10). At least part of the inhibition of the effect of morphine by these DA agonists is attributable to hyperalgesia induced by these drugs.

There is evidence that NE is also involved in the analgesic effect of morphine. Depletion of central NE levels by DA beta-hydroxylase inhibitors such as 1-phenyl-3-(2-thiazolyl)-2-thiourea (7) or diethyl-dithiocarbamate (20) is effective in increase morphine antinociception. An alpha-adrenergic blocker, phenoxybenzamine has been found to enhance morphine analgesia (21). This phenoxybenzamine-induced enhancement of morphine analgesia is reversed by naloxone (21). Clonidine activates presynaptic and postsynaptic alpha-2 inhibitory adrenergic receptors thereby reducing central sympathetic activity (22,23). This drug has been found to produce analgesia (24) which exhibits additive analgesic effect to morphine (25). In accordance with the above findings, clonidine was also found to increase morphine analgesia in the present study. Furthermore, bilateral lesions of the dorsal NE bundle potentiate and prolong this effect of morphine (26).

Evidence for the involvement of 5-HT in morphine analgesia appears to be stronger and more consistent than those of CA. Augmentation of 5-HT levels by intraventricular 5-HT (8,18) or by intravenous 5-hydroxytryptophan (27) potentiate morphine analgesia. On the other hand, central depletion of 5-HT by PCPA (5,28) or by 5,6-dihydroxytryptamine (28) blocks morphine analgesia. The results of the present study that PCPA

reduced and L-tryptophan potentiated morphine analgesia further support the above observations. Acute treatment with morphine or heroin enhances central 5-HT synthesis, the latter being more potent than the former (11). Morphine and heroin activate tryptophan hydroxylase, a rate-limiting enzyme thereby leading to increase 5-HT synthesis (11).

Stimulations of many areas of the periaqueductal gray (PAG), periventricular gray, and midbrain raphe nuclei have repeatedly been shown to produce analgesia (29-32) which can be blocked by PCPA (31). Lesions of PAG and raphe nuclei block the analgesic effect of morphine (16,29,33) or produce hyperalgesia (29). There is evidence for an excitatory connection from PAG to midbrain raphe nuclei (34,35), the origin of 5-HT neurons that project to the spinal cord via the dorsolateral funiculus (36,37). Furthermore, PAG contains moderately high levels of opioid receptors and this is the most consistent sites where morphine produces its analgesic effect as reviewed by Feilds and Basbaum (38). These findings strengthen the role of 5-HT in modulation of pain and morphine analgesia.

The results of the present study and many others suggest that reduction of central CA activity, especially that of DA enhance morphine analgesia. On the contrary, increase in DA activity is associated with hyperalgesia and antagonism of the analgesic effect induced by morphine. Furthermore, 5-HT appears to play an important role in pain modulation and in morphine analgesia. Enhancements of central 5-HT transmissions potentiate morphine analgesia while depletions of its levels or lesions of its pathways antagonize this effect of morphine.

REFERENCES

1. Pert, C.B. and Snyder, S.H. Opiate receptor : Demonstration in nervous tissue. *Science* 179 : 1011-1014, 1973.
2. Terenius, L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 32 : 317-320, 1973.

3. Hughes, J., Smith, T., Morgan, B. and Fotherfill, L. Purification and properties of enkephalin- the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sci.* 16 : 1753-1758, 1975.
4. Terenius, L. and Wahlstrom, A. Morphine-like ligand for opiate receptor in human CSF. *Life Sci.* 16 : 1759-1764, 1975.
5. Fennessy, M.R. and Lee, J.R. Modification of morphine analgesia by drugs affecting adrenergic and tryptaminergic mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol.* 22 : 930-935, 1970.
6. Buxbaum, D.M., Yarbrough, G.G. and Carter, M.E. Biogenic amines and narcotic effects. I. Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 185 : 317-327, 1973.
7. Bhargava, H.N. and Way, E.L. Effect of 1-phenyl-3-(2-thiazolyl)-2-thiourea, a dopamine β -hydroxylase inhibitor, on morphine analgesia, tolerance and physical dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190 : 165-175, 1974.
8. Sewell, R.D.E. and Spencer, P.S.J. Modification of the antinociceptive activity of narcotic agonists and antagonists by intraventricular injection of biogenic amines in mice. *Br. J. Pharmacol.* 51 : 140p-141p, 1974.
9. Takemori, A.E., Tulunay, F.C. and Yano, I. Differential effects on morphine analgesia and naloxone antagonism by biogenic amine modifiers *Life Sci.* 17 : 21-28, 1975.
10. Tulunay, F.C., Sparber, S.B. and Takemori, A.E. The effect of dopaminergic stimulation and blockade on the nociceptive and antinociceptive response of mice. *Eur. J. Pharmacol.* 33 : 65-70, 1975.
11. Perez-Cruet, J., Thoa, N.G. and Ng, L.K.Y. Acute effects of heroin and morphine on newly synthesized serotonin in rat brain. *Life Sci.* 17 : 349-362, 1975.
12. Domino, E.F. Opiate interactions with cholinergic neurons. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 20 : 339-355, 1979.
13. Iwamoto, E.T. and Way, E.L. Opiate actions and catecholamines. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 20 : 357-407, 1979.

14. Blundell, C. and Slater, P. The effect of 6-hydroxydopamine on the antinociceptive action of analgesics in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 29 : 306-307, 1977.
15. Major, C.T. and Pleuvry, B.J. Effects of α -methyl-p-tyrosine, p-chlorophenylalanine, L-3, 4-dihydroxyphenylalanine, 5-hydroxytryptophan and diethyldithiocarbamate on the analgesic activity of morphine and methamphetamine in the mouse. *Br. J. Pharmacol.* 42 : 512-521, 1971.
16. Samamin, R. and Bernasconi, S. Effect of intraventricularly injected 6-OH dopamine or midbrain raphe lesions on morphine analgesia in rats. *Psychopharmacology* 25 : 175-182, 1972.
17. Eidelberg, E. and Erspamer, R. Dopaminergic mechanisms of opiate actions in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192 : 50-57, 1975.
18. Sparkes, C.G. and Spencer, P.S.J. Antinociceptive activity of morphine after injection of biogenic amines in the cerebral ventricles of the conscious rat. *Br. J. Pharmacol.* 42 : 230-241, 1971.
19. Vander Wende, C. and Spoerlein, M.T. Role of dopamine receptors in morphine analgesia and tolerance. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 5 : 35-43, 1973.
20. Watanabe, K., Matsui, Y. and Iwata, H. Enhancement of analgesic effect of morphine by sodium diethyldithio carbamate in rats. *Experientia* 25 : 950-951, 1969.
21. Elliott, H.W., Spieghler, V. and Navarro, G. Effect of naloxone on antinociceptive activity of phenoxybenzamine. *Life Sci.* 19 : 1637-1644, 1976.
22. Kobinger, W. Central α -adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. *Rev. Physiol. Pharmacol.* 81 : 39-100, 1978.
23. Madsen, P.W., Hare, B.D., Sangdee, C. and Franz, D.N. Contrasting effects of clonidine and 5-hydroxytryptophan on spinal sympathetic pathways. *Clin. Exp. Hypertension.* 3 : 1151-1163, 1981.
24. Bentley, G.A., Copeland, I.W. and Starr, J. The actions of some α -adrenoreceptor agonists and antagonists in an antinociceptive test in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 4 : 405-419, 1977.

25. Spaulding, T.C., Venafró, J.J., Ma, M., Cornfeldt, M. and Fielding, S. Interaction of morphine and clonidine in tail flick test. Potentiation studies. *Pharmacologist* 20 : 169, 1978.
26. Price, M.T.C. and Figiger, H.C. Ascending catecholamine systems and morphine analgesia. *Brain Res.* 99 : 189-193, 1975.
27. Dewey, W.L., Harris, L.S., Howes, J.F. and Nuite, J.S. The effect of various neurohumoral modulators on the activity of morphine and the narcotic antagonists in the tail-flick and phenylquinone test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 175 : 435-442, 1970.
28. Vogt, M. The effect of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the rat spinal cord on analgesia produced by morphine. *J. Physiol.* 236 : 483-498, 1974.
29. Proudfit, H.K. and Anderson, E. Morphine analgesia : blockade by raphe magnus lesions. *Brain Res.* 98 : 612-618, 1975.
30. McCreery, D.B., Bloedel, J.R. and Hames, E.G. Effects of stimulating in raphe nuclei and in reticular formation on response of spinothalamic neurons to mechanical stimuli. *J. Neurophysiol.* 42 : 166-182, 1979.
31. Carstens, E., Fraunhoffer, M. and Zimmermann, M. Serotonergic mediation of descending inhibition periaqueductal gray, but not reticular formation, of spinal nociceptive transmission in the cat. *Pain* 10 : 149-167, 1981.
32. Swajkoski, A.L., Mayer, D.J. and Johnson, J.H. Blockade by naltrexone of analgesia produced by stimulation of the dorsal raphe nuclei. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15 : 419-423, 1981.
33. Dostrovsky, J.O. and Deakin, J.F.W. Peri-aqueductal gray lesions reduce morphine analgesia in the rat. *Neurosci. Lett.* 4 : 99-103, 1977.
34. Behbehani, M.M. and Fields, H.L. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res.* 170 : 85-93, 1979.

35. Pomeroy, S.L. and Behbehani, M.M. Physiologic evidence for a projection from periaqueductal gray to nucleus raphe magnus in the rat. *Brain Res.* 176 : 143-147, 1979.
36. Dahlstrom, A. and Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems. *Acta Physiol. Scand.* 64(Suppl. 247) : 5-36, 1964.
37. Martin, R.F., Jordan, L.M. and Willis, W.D. Differential projections of cat medullary raphe neurons demonstrated by retrograde labelling following spinal cord lesions. *J. Comp. Neurol.* 182 : 77-88, 1978.
38. Fields, H.L. and Basbaum, A.I. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Ann. Rev. Physiol.* 40 : 217-248, 1978.

CASE STUDY

PARACETAMOL TOXICITY — A CASE STUDY

Kampon Sriwatanakul

*Department of Pharmacology, Faculty of Science,
Mahidol University , Bangkok 10400 , Thailand.*

SUMMARY

This paper presents a case of a healthy man who ingested a massive dose of paracetamol in a suicide attempt, to serve as a basis for a discussion of paracetamol toxicity. The temporal sequence of signs and symptoms manifested is typical of paracetamol toxicity. Liver function tests showed striking increases in plasma aspartate aminotransferase and lactic dehydrogenase activity. Prothrombin time was prolonged. The serum level of paracetamol 48 h after ingestion was 40 µg/ml. After symptomatic treatment, the patient recovered rapidly; within 2 weeks liver function had returned to normal. N-Acetylcysteine is a highly effective antidote for paracetamol toxicity, particularly if given within 10 h of paracetamol ingestion. If 24 h or more have elapsed, only supportive measures are indicated. During the early phase of intoxication, gastric lavage or induction of emesis should be performed to decrease continuing absorption of the drug.

Paracetamol (acetaminophen), because of its remarkable safety at recommended doses, is one of the most widely used analgesic and antipyretic medications. In potency and duration of effect it is equivalent to aspirin but has little anti-inflammatory action (1). At usual doses, paracetamol does not cause the gastrointestinal irritation or decreased platelet aggregation sometimes associated with aspirin (2). Despite this lack of significant adverse effects, however, massive overdose can cause hepatic

This paper was written during the author's fellowship training in the University of Rochester Medical Center, Rochester, New York.

necrosis and even death (2). There has been an increase in the incidence of acute overdose with paracetamol, particularly in Western countries (3-5). In adults this increase is due mainly to suicide attempts, whereas accidental poisoning accounts for the incidence in children, especially in the age group 1-4 years (5,6). In Thailand, because of the increased availability of paracetamol and its growing popularity with both physicians and consumers, overdose may become a significant factor in the Thai drug toxicity picture.

This paper presents a case study of a healthy man who ingested a massive dose of paracetamol in a suicide attempt. The findings serve as the basis for a discussion of various aspects of paracetamol toxicity, including its treatment.

CASE REPORT

D. H., a 39-year-old white man, was referred to the Strong Memorial Hospital, University of Rochester (Rochester, N.Y.), for the treatment of paracetamol overdose. He stated that he had always been in good health, but occasionally drank excessive amounts of alcohol and smoked one pack of cigarettes a day. Three days before admission, depressed and angry over discordant marital relations, he had taken about 60 tablets of paracetamol (Extra-Strength Tylenol, 400 mg/tablet) over a 1.5-h period, with one bottle of beer. Four hours later he had vague abdominal pain, felt nauseated, and vomited. The vomitus was blood-stained and contained food and some tablet particles. At that time he felt lethargic and light-headed; he described himself as "stumbling around and seeing stars". During the night he again became nauseated and vomited several times. He also had pain in the lower back and the right rib cage, and experienced hot sweats alternating with chills. The following morning the chills had subsided, but he felt feverish and nauseated. In the course of the day he had 3 to 5 episodes of diarrhea, consisting of loose brown stools. His urine appeared darker. He had some eructations, with much flatus.

Initially the patient had been taken to another hospital, where some laboratory tests were done. The significant findings were: serum aspartate aminotransferase, 4250 U/ml; lacticdehydrogenase, 3580 U/ml; and decreased platelets on blood smear analysis.

The patient was first seen at this hospital approximately 48 h after drug ingestion. He was a well-built man who appeared acutely ill and tired. No petechial hemorrhages were seen. The only unusual finding on physical examination was a slight tenderness in the upper right quadrant of the abdomen.

The urine was normal except that the test for bile was 2+ positive. The hematocrit was 47%; the hemoglobin was 16.5 g/100 ml; the white cell count was 9,300, with 78% neutrophils. The platelet count was 50,000. The prothrombin time was 21.3 seconds, with a control of 10.6 seconds, and partial thromboplastin time was 32.8 seconds. The urea nitrogen was 72 mg/100 ml; the creatinine, 1.1 mg/100 ml; the glucose, 118 mg/100 ml; the conjugated bilirubin, 1.2 mg/100 ml; the total bilirubin, 1.0 mg/100 ml; the cholesterol, 126 mg/100 ml; and the protein, 6.2 g (the albumin, 3.8 g, and the globulin, 2.4 g) per 100 ml. The sodium was 139 mmol; the potassium, 4.2 mmol; the chloride, 107 mmol; the carbon dioxide, 28 mmol, the calcium, 9.0 mmol, and the phosphorus, 3.2 mmol per liter. The serum aspartate aminotransferase (SGOT) was 6268 U/ml; the lactic dehydrogenase (LDH), 2911 U/ml, and the alkaline phosphatase, 135 mU/ml.

Toxicological studies revealed small amounts of paracetamol and of nicotine in the urine. A serum level of paracetamol taken 48 h after the ingestion was reported at 40 µg/ml.

The patient was closely observed for signs of hepatic failure and was treated symptomatically. Antidotes for paracetamol, such as acetyl-cysteine, were not administered because his physician felt that it was

too late for any of the recommended treatments to be of benefit. However, the patient recovered rapidly and was discharged after 7 days. At that time he was well and had regained his appetite. Blood chemistry values had returned to normal.

DISCUSSION

The temporal sequence of signs and symptoms manifested in this case is typical of paracetamol toxicity. Usually there are no abnormal physical signs within the first 24 hours. Patients complain of nausea, vomiting, anorexia, and abdominal pain, however. Clinical indications of liver damage appear within 2 to 6 days of ingestion of toxic doses (2,7). Liver function tests often show striking increases in plasma aspartate aminotransferase and lactic dehydrogenase activity, with little or no increase in alkaline phosphatase. The prothrombin time is often prolonged. In non-fatal cases, liver function tests show a return to normal values within 1-2 weeks, with full recovery.

In adults, liver damage may occur after ingestion of a single oral dose of 10-15 g of paracetamol (5). However, correlation of dose with degree of liver damage may be complicated by several factors; namely, inaccurate information regarding total amount of drug ingested, vomiting, and concurrent drug administration. Some individuals, such as chronic alcoholics and those who concurrently ingest alcohol or medications that have enzyme-inducing ability, may be more susceptible to the hepatotoxicity of paracetamol.

Liver damage caused by overdoses of paracetamol is generally believed to result from a chemically reactive metabolite (7,8). Most of the paracetamol is metabolized to conjugates of glucuronide and sulfate. A small fraction of ingested paracetamol is converted, via the mixed function oxidase enzyme system, to an active metabolite

which binds with glutathione and is then excreted as mercapturic acid. Large doses of paracetamol lead to increased formation of this toxic metabolite and depletion of glutathione. The excess metabolite is then free to combine covalently with proteins of the cytosol and of the endoplasmic reticulum of liver cells, leading to cell damage and death. Therefore, the level of activity of the liver microsomal mixed function oxidase system and the tissue level of glutathione are obviously critical to the toxic effects of the drug. Both microsomal enzyme inducers and fasting have been shown to enhance hepatotoxicity of paracetamol (8), perhaps through increased production of the toxic metabolite or decreased inactivation of it.

Postulating from the mechanism of liver injury induced by paracetamol, any form of treatment that prevents formation of the toxic metabolite, either by inhibiting the mixed function oxidase system, preventing glutathione depletion, or acting as an alternative nucleophilic source, should be useful in the treatment of paracetamol overdose. In fact, several compounds have been shown to be effective in preventing paracetamol-induced liver damage in experimental animals through various mechanisms: metyrapone (10) and cimetidine (11) by enzyme inhibition; sodium sulfate (12) by increasing the capacity of the sulfate conjugation process, and propylthiouracil (13) by direct chemical interaction with the reactive metabolite of paracetamol.

Other, more thoroughly studied methods of treatment include the administration of sulfhydryl compounds, which probably act mainly by increased availability of glutathione. Methionine, cysteamine, and acetylcysteine have been given to man with some success in the prevention of paracetamol-induced hepatotoxicity (14-17). N-Acetylcysteine is the most widely used antidote for paracetamol intoxication. Cysteamine may cause unpleasant gastrointestinal and central nervous system toxic

reactions and must be administered intravenously (18). Methionine is contraindicated in severe liver disease and may precipitate hepatic encephalopathy (19).

N-Acetylcysteine is available as a sterile 10 or 20 per cent solution and can be administered either orally or intravenously. The drug should be given with a loading dose of 140 mg/kg followed by a maintenance dose of 70 mg/kg every 4 h for 17 doses (16). The manufacturer recommends the use of the 20 per cent solution diluted to 5 per cent with cola, fruit juice, or water. After mixing, the solution should be consumed within 1 h. Intravenous acetylcysteine is also effective, with minimal side effects (20) and may be used in patients who cannot tolerate oral doses.

The decision for starting the specific antidote should be based, whenever possible, on the plasma levels of paracetamol rather than on the amount of drug reportedly ingested. The plasma levels should be plotted on a nomogram (21) to estimate the degree of potential hepatotoxicity. Acetylcysteine therapy should be initiated if the paracetamol level is more than 200 $\mu\text{g/ml}$ after 4 h, or more than 50 $\mu\text{g/ml}$ after 12 h, or if the half-life is more than 4 h. However, if the history of drug-taking suggests a massive overdose, treatment should be started immediately, without waiting for the result of paracetamol level measurement. If the result later indicates the paracetamol level to be in the toxic range, the patient should receive the full course of treatment; if not, the acetylcysteine may be discontinued.

The other major determinant of the decision to initiate treatment with an antidote is the amount of time that has elapsed since ingestion of the paracetamol. If treatment is started within 10 h of intoxication, the chance of success is better than it would be later (16, 20). The

critical ingestion-treatment interval for protection against liver damage seems to be the same for acetylcysteine, cysteamine, and methionine. Some experts recommend the use of acetylcysteine even up to 24 h after drug ingestion. In the case presented here, the patient was seen 72 h after ingestion; the specific antidote was therefore not given.

As in other drug overdoses, procedures to decrease continuing absorption of the drug (i.e., gastric lavage and induction of vomiting) must be begun immediately. Gastric lavage is indicated if the drug has been taken within 8 h. If another drug which delays gastric emptying, such as anticholinergics or narcotic analgesics, has been taken concurrently, it is still worthwhile to perform a gastric lavage up to 24 h after ingestion. Activated charcoal should not be given if acetylcysteine is to be used because the acetylcysteine would be adsorbed to the charcoal. If charcoal has been given, another gastric lavage should be performed before acetylcysteine is administered. Forced diuresis has not been shown to increase drug elimination significantly. Hemodialysis may be useful if performed within the first 12 h in patients with a plasma level of paracetamol exceeding 120 $\mu\text{g/ml}$ 4 h after drug ingestion (2).

CONCLUSION

N-Acetylcysteine is widely accepted as a safe and highly effective antidote for paracetamol poisoning in man. However, successful treatment is usually achieved when acetylcysteine therapy is initiated within 10 h of drug ingestion. If 24 h or more have elapsed since the estimated time of ingestion, only supportive measures are indicated. Nonspecific treatment of poisoning, such as gastric lavage or induction of emesis, should be performed immediately in all cases during the early phase of intoxication.

REFERENCES

1. Cooper, S. A. Comparative analgesic efficacies of aspirin and acetaminophen. Arch. Intern. Med. 141 : 282-285, 1981.
2. Flower, R. J., Moncada, S. and Vane, J. R. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, edited by Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A. 6 th edn. pp. 325-358, Macmillan Co., New York, 1980.
3. Volaus, G. N. Self-poisoning and suicide due to paracetamol. J. Int. Med. Res. 4 (Suppl.): 7-13, 1976.
4. Meredith, T. J., Vale, J. A. and Goulding, R. The epidemiology of acute acetaminophen poisoning in England and Wales. Arch. Intern. Med. 141 : 397-400, 1981.
5. Hamlyn, A. N., Douglas, A. P. and James, O. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose : clinical and epidemiological studies. Postgrad. Med.J. 54 : 400-404, 1978.
6. Weis, O., Aucamp, A.K. and Muller, F. O. Epidemiological study of poisonings in Bloemfontein and surrounding areas. South African Med. J. 60 : 24-26, 1981.
7. Zimmerman, H. J. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch. Intern. Med. 141 : 333-342, 1981.
8. Gillette, J. R. An integrated approach to the study of chemically reactive metabolites of acetaminophen. Ann. Intern. Med. 141 : 375-379, 1981.
9. Pessayre, D., Wandscheer, J.C., Cobert, B., Level, R., Degott, C., Batt, A.M., Martin, N. and Benhamon, J. P. Additive effects of inducers and fasting on acetaminophen hepatotoxicity. Biochem. Pharmacol. 29: 2219-2223, 1980.
10. Goldstein, M. and Nelson, E. B. Metirapone as a treatment for acetaminophen toxicity in mice. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 23: 203-206, 1979.

11. Rudd, G. D., Donn, K.H. and Grisham, J. W. Prevention of acetaminophen-induced hepatic necrosis by cimetidine in mice. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.* 32 : 369-372, 1981.
12. Slottery, J. T. and Levy, G. Reduction of acetaminophen toxicity by sodium sulfate in mice. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.* 18 : 167-170, 1977.
13. Yamada, T., Ludwig, S., Kuhlkamp, J. and Kaplowitz, N. Direct protection against acetaminophen hepatotoxicity by propylthiouracil. *J. Clin. Invest.* 67: 688-695, 1981.
14. Prescott, L. F., Newton, R.W., Swainson, C. D., Wright, N., Forrest, A. R. and Matthew, M. Successful treatment of severe paracetamol overdose with cysteamine. *Lancet* 1: 588-592, 1974.
15. Vale, J. A., Meredith, T. J. and Goulding, R. Treatment of acetaminophen poisoning : the use of oral methionine. *Arch. Intern. Med.* 141: 394-396, 1981.
16. Rumack, B. H., Peterson, R. C., Koch, C. C. and Amara, I. A. Acetaminophen overdose : 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.* 141: 380-385, 1981.
17. Prescott, L. F. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch. Intern. Med.* 141: 386-389, 1981.
18. Prescott, L. F., Sutherland, G. R. and Park, J. Cysteamine, methionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *Lancet* 2: 109-113, 1976.
19. Meredith, T. J., Newman, B. and Goulding, R. Paracetamol poisoning in children. *Br. Med. J.* 2: 478-479, 1978.
20. Prescott, L.F., Illingworth, R. N., Critchley, J.A.J.H., Stewart, N. J., Adam, R. D. and Proudfoot, A. T. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br. Med. J.* 2: 1097-1100, 1979.
21. Rumack, B. H. and Matthew, H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55: 871-876, 1975.

อนันตนาการ

จาก

ห้างหุ้นส่วนจำกัด โอสก

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพฯ ฯ

โทร. ๓๑๔๗๐๓๘

๓๑๔ ๖๒๕๘

บทความทั่วไป

ความแก่ของสมอง

บทวิตร กลางกลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

AGING OF THE BRAIN

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok.

SUMMARY

This article aims to summarize current knowledge relating to the aging processes of the brain. Several approaches have been carried out to study the changes in the aging brain, from gross-anatomical studies to the molecular events within cells. Out of the prominent alterations which have been detected are cortical atrophy, neuronal loss, accumulation of the aging pigment-lipofuscin, lower brain metabolism, lower activities of neurotransmitter systems, changes in hormonal regulations, and lower or higher cellular responses to neurohumoral agents or drugs. Aging of the brain may be a new state of functioning as a result of shifts in the balances between cell groups or areas of the brain. These changes may be a critical step in producing sequences of responses to the whole body; the information from other organs, however, also influences brain functions. Several lines of information about the pathology of the elderly brain and the drug treatment of these disorders are also discussed. Progresses in research on Alzheimer's dementia have been reviewed in several articles in the past year; the effective pharmacotherapy, however, awaits further investigation. The uses of drugs in other organic brain syndromes need a very careful study and evaluation. Drugs currently used such as vasodilators and derivatives of ergot alkaloids may have only limited advantage in a particular group of patients.

เมื่อวิชาการแพทย์เจริญมากขึ้น การป้องกันและการบำบัดรักษาโรคมีประสิทธิภาพดีขึ้น ปัญหาทางการแพทย์และทางสังคมซึ่งกลายเป็นปัญหาสำคัญ เพิ่มขึ้นประการหนึ่งคือ ปัญหาของผู้สูงอายุ อัตราส่วนของผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี) ต่อประชากรทั้งหมดในประเทศไทยพัฒนา

หลายประเทศเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนมีมากกว่าร้อยละ 10 แนวโน้มของการเพิ่มอัตราส่วนของผู้สูงอายุ ในประชากรของประเทศกำลังพัฒนามากขึ้นเช่นเดียวกัน ปัญหาสุขภาพ หลานามัย และปัญหาเกี่ยวกับการทำงานหรือการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้สูงอายุเหล่านี้นับวันจะมีมากขึ้น การศึกษาให้เข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหรือพยาธิวิทยาในผู้สูงอายุเป็นแนวทางที่จำเป็นสำหรับการแก้หรือบรรเทาปัญหาดังกล่าว แนวทางการศึกษาที่ได้รับความสนใจมากที่สุดในเรื่องนี้ด้านหนึ่งก็คือ การศึกษาว่ามีสิ่งใดผิดปกติ หรือเปลี่ยนแปลงไปในสมองของผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีอาการหลงลืมคล้ายผู้สูงอายุ การพัฒนาเทคโนโลยีต่างๆ ช่วยให้การศึกษาระยะสิบปีที่ผ่านมาได้รับข้อมูลเพิ่มขึ้นอย่างมาก และทำให้สามารถอธิบายปัญหาต่างๆ ได้ดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาระดับโมเลกุลภายในเซลล์ประสาทของสมอง การศึกษาเกี่ยวกับสารส่งกระแสประสาท (Neuro-transmitters) ต่างๆ ทำให้สามารถอธิบายความผิดปกติของสมองได้ชัดเจนขึ้น ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารเคมี เหล่านี้ในสมองของผู้สูงอายุก็มีรายงานจำนวนไม่น้อย ผู้เขียนจึงใคร่ นำข้อมูลต่างๆ เหล่านี้มาสรุปไว้ เพื่อให้ผู้ที่สนใจทราบถึงความก้าวหน้าและแนวทางการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ข้อมูลส่วนมากสรุปมาจากหนังสือและบทความปริทัศน์ซึ่งตีพิมพ์ใน ระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา (โปรดดูบรรณานุกรม)

สมองกับความแก่

มีหลักฐานซึ่งแสดงว่าสมอง (และไขสันหลัง) เป็นอวัยวะที่เปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดในช่วงอายุต่างๆ และเป็นอวัยวะที่มีอายุนานที่สุดในบรรดาอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ เซลล์ประสาทเป็นเซลล์ที่หยุดการแบ่งตัวแล้วและได้พัฒนาไปทำหน้าที่อย่างเฉพาะเจาะจง เซลล์ประสาท (ส่วนมาก) จะมีอายุเท่ากับอายุของสัตว์นั้นๆ การเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่เซลล์ประสาทเช่น การเปลี่ยนรูปร่าง ส่วนประกอบ และเมตาโบลิสมมักนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงต่ออวัยวะอื่นๆ เสมอ เหล่านี้เป็น เหตุผลที่ทำให้มีทฤษฎีว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดสภาพความแก่ในสมองเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของกลไกการเกิดความแก่ในร่างกายทั่วไป แต่กลไกการควบคุมระหว่างสมองกับร่างกายก็เป็นไปได้ทั้งสองทางคือ ร่างกายก็มีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงในสมองด้วย ดังนั้นจึงอาจพิจารณาความแก่ว่าเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ส่วนประกอบ หรือการทำงานของสมอง ซึ่งส่งผลต่อขบวนการต่างๆ ของร่างกายซึ่งแสดงออกถึงสภาพของความแก่

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสมอง

การเปลี่ยนแปลงลักษณะมหัพภาพของสมองที่พบในสมองผู้สูงอายุทั่วไปคือ ปริมาตรและน้ำหนักน้อยลง ส่วนคลื่นของเนื้อสมอง (Gyrus) แคบลงในขณะที่ส่วนร่อง (Sulcus) กว้างและลึกเพิ่มขึ้น ส่วนของโพรงสมอง (Ventricle) ขยายกว้างขึ้น สมองของผู้ใหญ่อายุ 25-30 ปี โดยปกติจะมีน้ำหนักประมาณ 1300 - 1400 กรัม เมื่อถึงอายุ 70-80 ปี น้ำหนักของสมองจะลดลงประมาณ 100 กรัม

จากการศึกษาละเอียดลงไปถึงการเปลี่ยนแปลงทางจุลภาพของสมองพบว่าสมองของผู้สูงอายุมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลงในขณะที่มีเซลล์ประเภทอื่น (Neuroglia) ขึ้นมาแทนที่ ในสมองส่วน Cortex อาจมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลงถึงร้อยละ 25-45 เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเซลล์คอนแรกเกิด ในสมองส่วนอื่นๆ อีกหลายส่วน (Cerebellum, Frontal polar region, Middle temporal gyrus, Locus coeruleus) ก็มีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง เช่นเดียวกัน แต่มีอัตราการลดแตกต่างกันไป บริเวณก้านสมองเป็นส่วนที่มีจำนวนเซลล์ลดลงน้อยที่สุด

ส่วนประกอบภายในเซลล์ที่พบได้เสมอในสมองของผู้สูงอายุ เปรียบเสมือนเป็น "สีที่บอกความแก่" คือการสะสมของสาร Lipofuscin ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา Autoperoxidation ของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์และเยื่อภายในเซลล์ (Mitochondria, Lysosomes, Golgi, Endoplasmic reticulum) การเพิ่มของเม็ดสีของ Lipofuscin ในสมองส่วนต่างๆ มากน้อยแตกต่างกันไป และพบได้ทั้งในเซลล์ประสาทและเซลล์ Neuroglia ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการมี Lipofuscin มากขึ้น ทำให้มีผลต่อการทำงานของเซลล์อย่างไร

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ยังมีลักษณะรายละเอียดอีกหลายประการที่แสดงว่า ในสมองของผู้สูงอายุนั้น ถึงแม้เซลล์บางชนิดจะไม่ตายหรือหายไป แต่ก็อาจมีการทำงานผิดปกติและมีขนาดเล็กลงหรือโตขึ้นก็ได้ เช่นมีผู้รายงานว่า Cytoplasm มากขึ้น มีส่วน Organelles น้อยลง มีส่วนไขมันน้อยลง เซลล์ประสาทมีขนาดเล็กลง เซลล์ของ Neuroglia มีขนาดโตขึ้น เซลล์ประสาทบางกลุ่มอาจมีลักษณะ Nucleus มากกว่า 1 อัน หรือมี Nucleus ปรกติแตกออก ช่องระหว่างเยื่อภายในเซลล์ขยายขึ้น จำนวน Ribosome ลดลง และมี Mitochondria ขวมขึ้น ในขณะที่เซลล์บางกลุ่มยุบแฟบ มี Nucleus หดเล็ก Mitochondria ไม่มีหรือมีภายใน และ Lysosomes มีผนังแตกปรี่ เป็นต้น

ส่วนของเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สำคัญและมีผู้สนใจศึกษากันมากคือ ปลายประสาทและ Synapses ระหว่างเซลล์ประสาท ซึ่งทั้งสองประการนี้มีจำนวนลดลงในสมองของผู้สูงอายุ การเปลี่ยนแปลงที่ปลายประสาทจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารส่งกระแสประสาท ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

การไหลเวียนของเลือด

สมองของคนซึ่งมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 2-2.5 ของน้ำหนักตัว แต่ต้องการเลือดไปหล่อเลี้ยงมากกว่าอวัยวะอื่นใด คือมีปริมาณเลือดไปที่สมองคิดเป็นร้อยละ 18-20 และการใช้ออกซิเจนคิดเป็นร้อยละ 20-25 ของร่างกายทั้งหมด มีปัจจัยหลายประการที่จะส่งผลต่อการไหลเวียนของเลือดไปยังสมอง เช่นความดันโลหิตสูง หลอดเลือดเสื่อม เนื่องจาก Arteriosclerosis และ

สภาพจากความแก่ทั่วๆ ไป การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเด็กและผู้ใหญ่พบว่าเด็กอายุ 5 ขวบ มีการไหลเวียนของเลือดไปยังสมองประมาณ 100 มล.ต่อกรัมต่อนาที ในขณะที่ผู้ใหญ่อายุ 20 ปี มีค่าดังกล่าวลดลงเหลือ 55-58 มล.ต่อกรัมต่อนาที จากรายงานหลายกลุ่มพบว่าค่าดังกล่าวไม่แตกต่างกันมากนักระหว่างกลุ่มอายุ 20, 57 และ 72 ปี นอกจากผู้ป่วยที่มีโรค Arteriosclerosis ซึ่งการไหลเวียนของเลือดอาจลดลงร้อยละ 10-20 การใช้ऑกซิเจนและ ค่า Respiration coefficient ของสมองในผู้สูงอายุก็ไม่แตกต่างจากคนหนุ่มสาว การใช้กลูโคสมีค่าต่ำกว่าเล็กน้อย

แม้ว่าการไหลเวียนของเลือดในสมองทั้งหมดจะเปลี่ยนแปลงน้อย แต่การไหลเวียนเฉพาะบางส่วนของสมองอาจเปลี่ยนแปลงมากน้อยไม่เท่ากัน เช่นมีผู้พบว่าส่วน Frontal และ Temporal มีการไหลเวียนของเลือดลดลงมากกว่าสมองส่วนอื่น ในขณะที่เดียวกันสมองบางส่วนก็มีการปรับสภาพจนเซลล์ประสาทและเซลล์ Glials เข้ามาอยู่ติดกับหลอดเลือดมากขึ้นเป็นต้น

เมตาโบลิซึมของสมอง

ปฏิกิริยาที่สำคัญมากสำหรับเมตาโบลิซึมและการสร้างพลังงานภายในเซลล์ต่างๆ คือ ปฏิกิริยา Oxidative phosphorylation, Glycolysis และ Pentose cycle ปฏิกิริยาเหล่านี้ในสมองของผู้สูงอายุมีประสิทธิผลลดลง การสังเคราะห์ไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับการใช้พลังงาน เช่น ATP และ Creatinine phosphate ลดลงประมาณร้อยละ 20 และ 16 ตามลำดับ มีข้อมูลอีกจำนวนมากซึ่งส่วนมากเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์และ ATP ดังกล่าวแล้วในสมองแต่ละส่วนมีไม่เท่ากัน เช่นพบว่าส่วนก้านสมองมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าส่วนอื่นๆ

ปฏิกิริยา Glycolysis ในสมองมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด Membrane potential (เช่นให้พลังงานสำหรับเอนไซม์ ATPase) และยังมีมีความสำคัญมากขึ้นในผู้สูงอายุ ดังนั้นการที่ปฏิกิริยา Glycolysis ในสมองมีน้อยลงจึงน่าจะเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทของผู้สูงอายุมีความสามารถนำกระแสประสาทได้น้อยลง

ปริมาณกรดอะมิโนและโปรตีน

การเปลี่ยนแปลงปริมาณของ DNA, RNA ซึ่งเป็นกลไกที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน และการทำงานของเซลล์โดยทั่วไปมักจะได้รับความสนใจและมีผู้นำมาอธิบายว่าเป็นขั้นสำคัญประการหนึ่งในขบวนการที่เกิดสภาพของความแก่ แต่ข้อมูลจากการศึกษาในสมองของผู้สูงอายุมิได้มากนักและมีปัญหาอีกหลายประการที่ยังไม่มีคำตอบ

ผู้ศึกษาหลายกลุ่มซึ่งวัดปริมาณของ DNA, RNA และโปรตีนในสมองของผู้สูงอายุ หรือในสัตว์ทดลองพบผลที่แตกต่างกัน มีทั้งรายงานว่าไม่เปลี่ยนแปลง เพิ่มขึ้น หรือลดลง เหตุผลสำคัญประการหนึ่งคือ ลักษณะการเปลี่ยนแปลงในสมองแต่ละส่วนแตกต่างกันอย่างมาก เช่นมี

รายงานว่าสมองส่วน Frontal cortex และ Caudate nucleus มีอัตราส่วน RNA/DNA เพิ่มขึ้นตามอายุ (RNA เพิ่ม DNA ลด) ในขณะที่ Putamen มีอัตราส่วนดังกล่าวลดลง (RNA ไม่เปลี่ยน DNA เพิ่ม)

การศึกษาคุณสมบัติของ DNA, RNA และโปรตีนในสมองก็น่าจะให้ข้อมูลที่สำคัญต่อปัญหาว่าอะไร เป็นส่วนที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อทั้งรูปร่างและการทำงานของเซลล์ แต่ข้อมูลที่พบก็ยังไม่สามารถสรุปได้ รายงานส่วนมากไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลง (ส่วนประกอบ ขนาดโมเลกุล ลักษณะทางฟิสิกส์ และ Turnover) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในบางส่วนของสมองไม่เหมือนกันดังกล่าวแล้ว

สารส่งกระแสประสาทในสมอง

วิธีการศึกษาวิจัยในระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมาได้พัฒนาไปอย่างมาก ทำให้เข้าใจระบบของสารเคมีหลายชนิดในสมองที่ทำหน้าที่ในลักษณะของสารส่งกระแสประสาท กล่าวคือ มีการสังเคราะห์ภายในปลายประสาท มีการเก็บใน Vesicle มีการหลั่งออกมาใน Synapse เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสมแล้วไปออกฤทธิ์ต่อ Postsynaptic receptor ส่งผลของการส่งกระแสประสาทนั้นๆ และมีกลไกที่จะหยุดยั้งการออกฤทธิ์หรือทำลายสารเคมีดังกล่าวไปจาก Synapse ระบบของสารเคมีที่ได้รับความสนใจและมีข้อมูลจากการศึกษาขั้นตอนการควบคุมการทำงานอย่างละเอียดได้แก่ Acetylcholine, Dopamine, Norepinephrine, Serotonin, Histamine, Glutamic acid, Gamma-amino butyric acid (GABA), และกลุ่มสาร Peptides อีกหลายชนิด ซึ่งเป็นกลุ่มที่ค้นพบหลังสุดและได้รับความสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน การศึกษาว่าระบบของสารเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรบ้างในผู้สูงอายุ นอกจากจะช่วยอธิบายว่าสภาพของความแก่และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองเกิดขึ้นได้อย่างไรแล้วยังอาจ เป็นแนวทางอันจะนำไปสู่การป้องกันการเปลี่ยนแปลงหรือการแก้ไขตลอดจนถึงการใช้ยาในการรักษาอาการบางอย่างได้ด้วย

มีเอกสารอ้างอิงหลายร้อยรายการ ที่ได้ศึกษารายละเอียดของการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองส่วนต่างๆ ของผู้สูงอายุ เช่น เอ็นไซม์ที่สำคัญในการสังเคราะห์หรือทำลายสารนั้นๆ จำนวนของสารเคมีนั้นๆ เอง หรือ Metabolites ต่างๆ ข้อมูลที่เป็นการศึกษาในคนได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

นอกจากข้อมูลในคนดังกล่าวถึงแล้วมีข้อมูลที่ละเอียดกว่าอีกมากที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งส่วนมากก็ตรงกับข้อมูลในคนและจะไม่นำมากล่าวถึงในที่นี้

ตารางที่ 1 สรุปการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองของผู้สูงอายุ

ระบบสารส่งกระแสประสาท	สรุปการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ
<u>Acetylcholine</u>	ระดับของ Acetylcholine มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลองซึ่งพบทั้งลดลงและไม่เปลี่ยนแปลง
ก. Choline acetyl transferase	ในคนอายุ 50 ปี เปรียบเทียบกับอายุ 20 ปี พบว่าลดลงในสมองทั่วไป โดยลดลงมากใน Visual cortex (66%), Angular gyrus (65%), Frontal pole (57%), Motor cortex (50%), Thalamus (36%)
ข. Acetylcholinesterase	ลดลงในสมองเกือบทุกส่วน โดยลดมากที่สุดที่ใน Straight gyrus (85%), Medial geniculate (60%), Medial temporal gyrus (53%) แต่ไม่เปลี่ยนแปลงใน Frontal cortex และ Striatum
<u>Catecholamines</u>	ระดับของ Dopamine และ Norepinephrine มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งส่วนมากพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง แต่ Uptake และ Turnover rate ลดลง
ก. Tyrosine hydroxylase	ลดลง 50% ใน Substantia nigra เปรียบเทียบระหว่างอายุ 15 และ 60 ปี แต่ใน Hypothalamus ไม่เปลี่ยนแปลง เปรียบเทียบระหว่างอายุ 20 และ 50 ปี พบว่าลดลงในสมองหลายส่วน โดยลดมากใน Amygdala(61%), Putamen(48%), Caudate nucleus(39%)
ข. Dopa decarboxylase	เปรียบเทียบระหว่างอายุ 15 และ 60 ปี พบว่าลดลง 50% ใน Hypothalamus และ Striatum เปรียบเทียบระหว่างอายุ 20 และ 50 ปี พบว่าลดลงในสมองหลายส่วน โดยลดมากใน Anterior perforated substance (72%), Putamen (54%), Substantia nigra (49%), Nucleus accumbens (47%), Caudate (35%)

ตารางที่ 1 สรุปการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งกระแสประสาทในสมองของผู้สูงอายุ (ต่อ)

ระบบสารส่งกระแสประสาท	สรุปการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ
ค. Monoamine oxidase	เปรียบเทียบระหว่างอายุต่ำกว่า 45 ปี และสูงกว่า 45 ปี พบว่ามี Activity เพิ่มขึ้นในสมองหลายส่วน และเพิ่มมากใน Caudate nucleus, Hypothalamus, Substantia nigra แต่ในสมองบางส่วนไม่เปลี่ยนแปลง
<u>Serotonin</u>	ระดับเอ็นไซม์ Tryptophan hydroxylase มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าลดลงในสมองหลายส่วน รายงานในคนพบว่าระดับของ Serotonin ในก้านสมองไม่เปลี่ยนแปลง ระดับของ 5-Hydroxy-indole acetic acid ในสมองส่วนหลังไม่เปลี่ยนแปลง หรืออาจเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุมากๆ (70 ปี)
<u>GABA</u>	ระดับของ GABA มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่ามีระดับในสมองลดลง และที่พบว่าไม่เปลี่ยนแปลง เอ็นไซม์ Glutamic acid decarboxylase ในสมองคนอายุ 50 ปี เปรียบเทียบกับอายุ 20 ปี พบว่าลดลงทั่วไป โดยลดลงมากใน Inferior olive (72%), Thalamus (31-60%), Superior colliculus (40%), Red nucleus (38%), Lateral geniculate (36%), Cerebellar cortex (33%)

โดยสรุปแล้วระดับของเอ็นไซม์ที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์หรือการทำลายสารส่งกระแสประสาทมักจะมีการทำงานลดลง เมื่อเปรียบเทียบในคนอายุมากกว่า 50 ปีกับคนหนุ่มสาว ยกเว้นเอ็นไซม์ Monoamine Oxidase ซึ่งมีแนวโน้มในทางเพิ่มขึ้น ซึ่งจะแสดงถึงการทำลาย Amines ต่างๆมากขึ้น

การควบคุมการหลั่งของฮอร์โมน

สมองส่วน Hypothalamus มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เป็นส่วนที่เปลี่ยนแปลงและปรับตัวตามสิ่งแวดล้อม จึงทำให้มีผู้สนใจเสนอแนะว่าการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ Hypothalamus เป็นส่วนสำคัญ

ข้อมูลส่วนมากที่ศึกษาเกี่ยวกับการหลั่งของฮอร์โมนต่างๆ เป็นการวัดในสัตว์ทดลอง มีบ้างที่วัดปริมาณของฮอร์โมนในเลือดของผู้สูงอายุ ซึ่งทั้งหมดนี้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนหลายชนิด เช่น

- ปริมาณของฮอร์โมนและการหลั่งของฮอร์โมน (Releasing factors) หลายชนิดจาก Hypothalamus ลดลง
- ปริมาณของ Vasopressin ในเลือดสูงขึ้นตามอายุ และจะสูงมากในผู้สูงอายุที่มีปัญหาโรคหัวใจ
- การหลั่งของ Growth hormone ลดลง แต่ระดับในต่อมใต้สมองไม่เปลี่ยนแปลง และระดับในเลือดอาจลดลงหรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ ACTH ในเลือดและการเปลี่ยนระดับในเวลาต่างๆ ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุ แต่ปฏิกิริยาตอบสนองต่อการตัดต่อหมวกไต (หรือลดการทำงานของต่อมหมวกไต) ลดลง
- การหลั่งของ TSH มีมากขึ้น แต่รายงานระดับของ TSH ในเลือดพบทั้งเพิ่มขึ้นหรือลดลง หรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ในเลือดมีรายงานว่าลดลง หรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ LH, FSH ค่อยๆ สูงขึ้นในสตรีก่อนหมดประจำเดือน และสูงขึ้นมากภายหลังหมดประจำเดือน ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงภายในรอบเดือนหายไป ระดับของ LH ในชายสูงอายุอาจเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยน
- ระดับของ Prolactin ในเลือดลดลง
- การตอบสนองต่อ Stress (เช่น ความเย็น ความเจ็บปวด หรือได้รับ Epinephrine) ลดลง

การตอบสนองของเซลล์และของสมอง

มีรายงานหลายเรื่องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ในสมองของผู้สูงอายุ หรือในสัตว์ทดลองที่อายุมาก เช่นการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งอาจมีได้หลายประการ มีรายงานว่า การซึมผ่านของโซเดียม และ Sodium pump มีน้อยลง เป็นเหตุให้ระดับความต่างศักย์ระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ลดลง และความสามารถของเซลล์ที่จะทำให้เกิด Action potential ก็ลดลง การตอบสนองต่อสัญญาณประสาทจากเซลล์อื่นๆ และการส่งกระแสประสาทไปตาม Axon จึงช้าลง

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ Receptor ของสารส่งกระแสประสาทและฮอร์โมนหลายชนิดที่เยื่อหุ้มเซลล์มีจำนวนลดลง คุณภาพของ Receptor เองก็อาจเปลี่ยนแปลงไปด้วย ดังนั้นการตอบสนองต่อสารส่งกระแสประสาท (Acetylcholine, Dopamine, Norepinephrine) และฮอร์โมน (Epinephrine, Insulin, Glucocorticoids, Thyroxine) ในคนหนุ่มสาวจึงมักเกิดขึ้นมากกว่าในผู้สูงอายุ แต่ในบางกรณี การลดจำนวน Receptor อาจทดแทนด้วยการเพิ่ม Sensitivity ของ Receptor ทำให้การตอบสนองมีมากขึ้นได้ การศึกษาเรื่องนี้จึงยังมีข้อมูลที่ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง การเปลี่ยนการตอบสนองในอวัยวะเดียวกันเองก็อาจจะไม่เหมือนกันได้ เช่นมีผู้พบว่า หัวใจของผู้สูงอายุส่วน Ventricle มีการตอบสนองต่อ Acetylcholine มากขึ้น ในขณะที่การตอบสนองของ Atria ไม่เปลี่ยนแปลง

ดังนั้นการตอบสนองหรือการทำงานของสมองของผู้สูงอายุจึงอาจเรียกได้ว่าเป็นการเปลี่ยนไปสู่อีกระบบหนึ่ง หรือภาวะหนึ่ง ซึ่งเป็นผลรวมของการเปลี่ยนแปลงหลายๆ อย่าง เช่นการมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง มีจำนวนปลายประสาทน้อยลง มีจำนวน Receptor ลดลง มีการเปลี่ยนแปลงของ DNA, RNA โปรตีนและเมตาโบลิซึม ตลอดจนการเปลี่ยนความสามารถของเยื่อหุ้มเซลล์ในการส่งผ่านสัญญาณประสาทและ Action potential ซึ่งเป็นปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเซลล์ประสาทหลายๆ เซลล์ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่มีผลร่วมกันและทำให้การทำงานของสมองหลายๆ เรื่องลดลงหรือเปลี่ยนไป

ตัวอย่างของการทำงานของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ค่อนข้างชัดเจนได้แก่ การลดการเคลื่อนไหว (Psychomotor activity) เพิ่มเวลาในการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (Reaction time) จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 20-96 ปี จำนวนกว่า 800 คน พบว่าผู้สูงอายุมีความสนใจ (Attention) ลดลง ความจำลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภทความจำระยะสั้น และความจำที่เรียก Mechanic memory ลดลง ในขณะที่ Logic memory อาจมีมากขึ้น และมี Motivation มากขึ้น

สมองกับอวัยวะอื่นๆ

คำถามที่นับเป็นหลักการที่สำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเพื่อให้เข้าใจสภาพความแก่ คือปัญหาว่าสภาพความแก่เกิดขึ้นในลักษณะเป็นผลรวมของความแก่ของแต่ละเซลล์เท่านั้น หรือว่าสภาพความแก่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาต่อกันของกลุ่มเซลล์และผลในการควบคุมซึ่งเซลล์ชนิดหนึ่งควบคุมเซลล์ชนิดอื่นๆ ในประการหลังนี้จะยอมรับว่าเซลล์กลุ่มหนึ่ง (เช่นเซลล์ประสาทจากสมอง) มีบทบาทสำคัญกว่าเซลล์อื่นๆ ในการที่ส่งผลต่อสภาพความแก่ของทั้งร่างกาย โดยการเปลี่ยนแปลงในเซลล์เหล่านี้เกิดขึ้นก่อนเซลล์อื่นๆ และส่งผลไปสู่การเปลี่ยนแปลงในเซลล์อื่นๆ

ข้อมูลที่ได้สรุปมาในบทความนี้สนับสนุนว่าการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นในสมอง มีผล

ต่อการเปลี่ยนแปลงของร่างกายทั้งหมดรวมทั้งที่เกี่ยวกับจิตใจ อารมณ์ พฤติกรรมต่างๆ การควบคุม การเคลื่อนไหว การสืบพันธุ์ ตลอดจนการปรับสภาพสมดุล (Homeostasis) ของร่างกายทั่วไป เช่น การควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ศูนย์ควบคุมการหายใจ การกินอาหาร ฯลฯ

การเปลี่ยนแปลงใน Hypothalamus ของผู้สูงอายุเป็นตัวอย่างหนึ่ง ซึ่งส่งผลถึงการควบคุมฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง ซึ่งมีบทบาทต่ออวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย นอกจากนี้การที่ Hypothalamus ขาดประสิทธิภาพที่จำเป็นสำหรับการปรับตัวตามสิ่งแวดล้อมหรือสภาพกดดัน (Stress) ทำให้เกิดสภาพผิดปกติหรือเกิดโรคได้ในผู้สูงอายุ

การเปลี่ยนแปลงระบบ Dopamine ใน Basal ganglia (รวมทั้งการเปลี่ยนรูปร่าง และการไหลเวียนของเลือดในสมองส่วนนี้) เป็นส่วนสำคัญในการเกิดโรค Parkinsonism และความผิดปกติของการควบคุมการเคลื่อนไหวชนิดอื่นๆ

การเปลี่ยนแปลงที่ก้านสมอง น่าจะมีผลต่อหน้าที่สำคัญของสมองส่วนนี้ เช่น การนอนหลับ การมีสติสัมปชัญญะ และการควบคุมระบบสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ไปยังสมองส่วนอื่นๆ

การเปลี่ยนแปลงที่ Frontal cortex เป็นส่วนหนึ่งที่พบได้มาก และน่าจะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงทางด้านจิตใจ ความจำ ความสนใจดังได้กล่าวมาแล้ว

สมองหลายส่วนที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ มักพบว่าการเปลี่ยนแปลงมากกว่าสมองส่วนอื่นๆ หรือมีข้อมูลจากการศึกษามากกว่าสมองส่วนอื่นๆ ดังนั้นจึงมีแนวความคิดว่าภายในสมองเองก็น่าจะมีจุดบางจุดที่เป็น "จุดอ่อน" ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงก่อนส่วนอื่นและมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น การเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นๆ ต่อไป

อีกแนวความคิดหนึ่งเสนอว่า สภาพของความแก่ของสมองเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของการควบคุมความสัมพันธ์ระหว่างสมองส่วนต่างๆ (Age-related disconnection) ซึ่งหลักการเกี่ยวกับการควบคุมกันเองระหว่างสมองหลายๆ ส่วนนี้มีหลักฐานทางกายวิภาคศาสตร์ และสรีรวิทยายืนยันอยู่แล้ว ข้อมูลที่แสดงว่าความผิดปกติของสมดุลระหว่างศูนย์หลายแห่งภายในสมองก็มีผู้รายงานมาเหมือนกัน การที่สมองส่วนหนึ่งส่วนใดถูกควบคุมน้อยลงและมีการคืนตัวมาจะส่งผลต่อการควบคุมอวัยวะต่างๆ ซึ่งจะได้รับข้อมูลที่ผิดพลาดไปจากปกติ

ความรู้ใหม่อีกประการหนึ่งซึ่งยังจะมีการศึกษาอีกมากคือ บทบาทของสารบางชนิด จากปลายประสาทที่จะทำหน้าที่รักษาสภาพของเซลล์รับให้ทำหน้าที่เป็นปกติ การตัดปลายประสาท ไปยังอวัยวะใด ๆ จะทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์รับขึ้นได้หลายแบบ ซึ่งไม่สามารถรักษาไว้ได้ โดยการให้เพียงสารส่งกระแสประสาท การส่งผ่าน RNA โปรตีน กรดอะมิโน และสารอื่นๆ ไปตาม Axon ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของการรักษาสภาพเซลล์รับดังกล่าวลดลงในผู้สูงอายุ และถ้ามองในด้าน ตรงกันข้าม การลดข้อมูลที่จะ Feedback ไปยังสมองก็น่าจะพิจารณาว่าเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมองได้เช่นกัน

พยาธิสภาพของสมอง

โรคของสมองที่พบมากในผู้สูงอายุมักจะเกี่ยวกับอาการทางจิตประสาท ที่พบมากได้แก่ อาการ Dementia ซึ่งในประเทศในยุโรปหลายประเทศ มีรายงานอุบัติการณ์ประมาณ ร้อยละ 3-5 ของผู้สูงอายุทั้งหมด อาการโรคประสาท (Neuroses) มีร้อยละ 4-10 อาการซึมเศร้า (Depression) มีร้อยละ 1-2.5 นอกจากนี้ได้แก่ โรคจิตเภท และพิษสุราเรื้อรัง ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1

อาการ Dementia แบ่งได้เป็น Primary dementia และ Secondary dementia อาการ Primary dementia มีพยาธิสภาพแบบ Alzheimer-type ได้แก่โรค Creutzfeldt-Jacob disease, Pick's disease, Multiple infarct dementia และ Primary degenerative dementia ส่วน Secondary dementia ได้แก่ Depressive pseudo-dementia, Normal pressure hydrocephalus, Drug-induced dementia และ Parkinsonian dementia.

พยาธิสภาพของ Alzheimer-type dementia นับว่าเป็นเรื่องที่ได้รับการสนใจมากที่สุดเรื่องหนึ่ง และในปีที่ผ่านมา มีบทความปริทัศน์หลายเรื่องได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง โรคนี้พบได้ทั้งในผู้ป่วยก่อนวัยสูงอายุ (Presenile dementia) และในวัยสูงอายุ (Senile dementia) จึงเรียกรวมกันว่าเป็น Dementia of the Alzheimer type อาการของโรคนี้ได้แก่ ความจำเสื่อม งุนงง (Confusion) และอาจมีอาการมากขึ้นจนถึงขั้นสับสน (Disorientation) นอกจากนี้อาจมีอาการพูดไม่ชัดคำ และมักมีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย อาการในระยะต่อมาจะมีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติและสับสนมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้ป่วยเหล่านี้ที่พบเสมอคือ สมองฝ่อลง (Atrophy) จำนวนเซลล์ประสาทลดลง เซลล์ประสาทมีแขนง (Dendrite) น้อยลง สมองส่วน Cerebral cortex มีลักษณะเส้นใย (Neurofibrillary tangles) อยู่ภายในเซลล์ประสาทมากขึ้น และมีส่วนผิดปกติของเซลล์ (Neuritic plaques) ซึ่งมีทั้งในเซลล์ประสาทและเซลล์ Astrocytes หรือ Glia ลักษณะของเส้นใย และ Plaques เหล่านี้ในผู้ป่วย Alzheimer dementia เป็นเช่นเดียวกันกับที่พบในสมองของผู้สูงอายุตามปกติ แต่มีการกระจายและมีปริมาณมากกว่าคนปกติหลายเท่า และมีความสัมพันธ์กับอาการหลงลืม (Dementia) ในผู้ป่วย รายละเอียดลักษณะทางชีวเคมีของการเกิดเส้นใยและ Plaques ได้มีบทความปริทัศน์รวบรวมไว้หลายเรื่องแล้ว (โปรดดูบรรณานุกรม)

การเปลี่ยนแปลงที่ระบบสารส่งกระแสประสาทก็เป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ได้รับการสนใจมาก เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานจากหลายกลุ่มยืนยันว่า ในสมองของผู้ป่วย Alzheimer dementia มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่สุดประการหนึ่งคือ มีระดับของเอนไซม์ Choline acetyltransferase ลดลง ซึ่งอาจลดลงเหลือเพียงครึ่งหนึ่งของระดับในสมองของผู้สูงอายุตามปกติ ระดับของเอนไซม์ Acetylcholinesterase และระดับของ Acetylcholine ก็มีผู้รายงานว่าลดลง

เช่นเดียวกัน แต่การวัดระดับของ Acetylcholine หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วอาจได้ค่าที่ผิดพลาดได้มาก เนื่องจากระดับของสารดังกล่าวลดลงอย่างรวดเร็ว

ข้อมูลอีกด้านหนึ่งซึ่งสนับสนุนว่าในสมองของผู้ป่วย Alzheimer dementia มีระดับการทำงานของ Acetylcholine ลดลงก็คือการพบว่ายาซึ่งยับยั้งการทำลาย Acetylcholine (ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase) เช่น Physostigmine มีผลดีต่อผู้ป่วย ช่วยเพิ่มการจำได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน การให้อาหารที่มี Choline มากๆ (เพิ่มการสังเคราะห์ Acetylcholine) มีผลเพิ่มการจำ (Retention) ในหนูในขณะที่ยาด้านฤทธิ์ของ Acetylcholine เช่น Methylscopolamine มีผลลดการจำ อาการความจำเสื่อมเป็นอาการหลักที่พบในผู้ป่วย Alzheimer dementia

นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกหลายกลุ่มที่แสดงว่า อาจมีการเปลี่ยนแปลงที่ระบบสารส่งประสาทอื่นๆ ด้วย เช่นระดับของ Norepinephrine ในสมองส่วน Hypothalamus ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยอื่นๆ ระดับของเอนไซม์ Dopamine β -hydroxylase ลดลงมากในสมองบางส่วนเช่น Hippocampus นอกจากนี้ระดับของ Somatostatin และ Neuropeptides อื่นๆ อาจลดลงด้วย

ความผิดปกติของการควบคุมการเคลื่อนไหวจากสมองส่วน Basal ganglia ทำให้เกิดโรคในผู้สูงอายุอีกหลายโรค ที่ได้รับความสนใจและมีข้อมูลศึกษามากที่สุดได้แก่ โรคปาร์กินสัน ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีในปัจจุบันว่ามีพยาธิสภาพคือ กลุ่มเซลล์ประสาทระบบ Dopamine มีจำนวนลดน้อยลงอย่างมาก ทำให้บทบาทของ Acetylcholine มีมากเกินปกติ และยาที่ใช้ได้ผลในการรักษาคือยาด้านฤทธิ์ของ Acetylcholine และ/หรือยาเสริมฤทธิ์ของ Dopamine แนวทางใหม่ๆ เช่น การใช้ยาด้านเอนไซม์ Monoamine Oxidase B และยาซึ่งมีผลต่อระบบ Enkephalins ก็กำลังได้รับความสนใจ

อาการ Huntington's chorea เป็นความผิดปกติของ Basal ganglia อีกเรื่องหนึ่งที่มีผู้ศึกษากันมาก พยาธิสภาพที่พบคือการมีเอนไซม์ Choline acetyltransferase, Glutamic acid decarboxylase และระดับของ GABA ลดลงอย่างมากในสมองส่วน Striatum ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์ของ GABA และ Acetylcholine ดังกล่าวเสื่อมไป ส่วนเซลล์ของ Dopamine ยังทำหน้าที่ตามปกติหรือเด่นขึ้นทำให้มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีผลต่อความจำและทำให้เกิดอาการแบบ Alzheimer-type dementia ด้วย ปัจจุบันยังไม่มียากลุ่มไหนที่มีประสิทธิภาพดีเป็นพิเศษต่ออาการ Huntington's chorea ยาที่มีรายงานว่าได้ผลได้แก่ Physostigmine และยาที่ยับยั้ง Dopamine receptors (Chlorpromazine, Haloperidol)

การตอบสนองต่อยา

การเปลี่ยนแปลงสภาพร่างกายในผู้สูงอายุซึ่งส่งผลต่อการดูดซึมของยา รวมทั้งการกระจายการเปลี่ยนแปลงและการขับถ่ายยานั้นได้มีบทความรายงานไว้มากแล้วในปีที่ผ่านมา ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้ โดยสรุปแล้วผู้สูงอายุมักมีค่า pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้และการไหลเวียนของเลือดลดลง ซึ่งผลเหล่านี้จะลดการดูดซึมของยาหลายชนิดทำให้ยาได้ผลช้าลง อัตราส่วนของไขมันในผู้สูงอายุมักจะมากกว่าคนหนุ่มสาว ดังนั้นการกระจายของยาที่ละลายได้ดีในไขมันก็จะมากขึ้น (ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง แต่มีการสะสมได้นาน) ในทางกลับกันผู้สูงอายุมักมีระดับ Plasma albumin ลดลงและการจับของยาต่อโปรตีนดังกล่าวลดลงจะทำให้ระดับของยาที่เป็นอิสระมีมากขึ้น อีกสองข้อคือ การทำลายยาโดยตับและอวัยวะต่างๆ และการขับถ่ายยาโดยไตจะลดลงในผู้สูงอายุ ผลทั้งสามอย่างนี้รวมกันจะทำให้ระดับยาในเลือดของผู้สูงอายุมีมากกว่าคนหนุ่มสาว และโอกาสที่จะเกิดพิษก็มากกว่า

การศึกษาที่น่าสนใจอีกด้านหนึ่งคือ การศึกษาการตอบสนองต่อยาโดยตรง (Pharmacodynamics) ดังได้กล่าวมาแล้วว่าในสมองของผู้สูงอายุมีจำนวนเซลล์ประสาทลดลง จำนวนปลายประสาทน้อยลง จำนวน Receptor ต่อสารส่งกระแสประสาทหลายชนิดน้อยลง และมีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่เป็นผลให้เปลี่ยนการตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อสารส่งกระแสประสาท หรือต่อข้อมูลจากเซลล์อื่นๆ ซึ่งในทำนองเดียวกันก็จะมีผลต่อการตอบสนองต่อยาด้วย แม้ว่าจะระดับยาในเลือดจะเท่ากับในคนหนุ่มสาว แต่การตอบสนองของเซลล์ประสาทก็อาจจะไม่เท่ากันได้

มีรายงานการทดลองในสัตว์ทดลองโดยเทคนิคต่างๆ กันไปที่แสดงว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ Receptor ของหลายระบบเช่น ต้องการขนาดยา Atropine น้อยกว่าในการยับยั้งผลของระบบ Acetylcholine (มี Acetylcholine receptor ลดลง) ผลกระตุ้นเอ็นไซม์ Adenylate cyclase โดย Norepinephrine และ Dopamine ลดลง (มี Receptor ของสารทั้งสองน้อยลง) การจับแบบ Specific ของ $(-)^3\text{H}$ -dihydroalprenolol ลดลง (มี β -adrenergic receptor ลดลง)

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะมีจำนวนของ Receptors ของหลายๆ ระบบลดลง แต่เราก็คงไม่สามารถคาดการณ์ได้เสมอไปว่าการตอบสนองต่อยาที่กระตุ้นระบบนั้นๆ จะลดลง เพราะมีอีกหลายรายงานที่สนับสนุนว่าภาวะของ Receptor ในเซลล์เองก็เปลี่ยนแปลงไปได้และอาจมีความไวต่อยาได้มากขึ้น ทำให้การตอบสนองมีมากผิดปกติได้

การให้ยาเพื่อรักษาอาการซึมเศร้า

การให้ยาเพื่อรักษาอาการซึมเศร้า และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

กลุ่ม ๑

A. Benzodiazepines เป็นยาที่ใช้รักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

B. Tricyclic Antidepressants (Imipramine, Amitriptyline) ในผู้สูงอายุให้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดมาตรฐาน การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

C. Antipsychotics (Chlorpromazine, Thioridazine, Haloperidol) ผลเสียของการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

โดยสรุปแล้ว การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

ยาที่ใช้รักษาอาการซึมเศร้า

การใช้ยาเพื่อรักษาอาการซึมเศร้า และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล การให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล และการให้ยาเพื่อรักษาอาการวิตกกังวล

ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย

แต่มีปัญหาสำคัญหลายข้อที่ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่ามียาชนิดใดหรือไม่ที่ใช้ได้ผลในการเพิ่มความจำ
เพิ่มการเรียนรู้ หรือป้องกันการเสื่อมของสมองได้ ปัญหาอันดับแรกคือการวินิจฉัยโรค ซึ่งยังแตก
ต่างกันอย่างมาก การนำรายงานต่างๆ มาเปรียบเทียบกันจึงแทบจะไม่ได้อะไร เพราะกลุ่ม
ผู้ป่วยอาจมีอาการต่างกัน มีอาการหนักเบาและระยะเวลาไม่เท่ากัน มีการคิดเจ็ทมาไม่เหมือน
กัน และวิธีการทดสอบยาก็ไม่เหมือนกัน นอกจากนี้ แนวความคิดหรือการคาดหวังผลจากยายังไม่
เหมือนกัน เช่นบางคนถือว่า OBS เป็นโรคที่รักษาไม่หาย การรักษาเป็นการสูญเสียเปล่า แต่บาง
คนเชื่อว่าสามารถลดอาการบางอย่างหรือยืดเวลาการเพิ่มของอาการต่างๆ ออกไปได้ เป็นต้น

ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันสำหรับผู้สูงอายุที่มีอาการเสื่อมของสมอง (OBS) มีอยู่หลายกลุ่ม
ด้วยกัน กลุ่มใหญ่ได้แก่ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด(ซึ่งเชื่อกันว่าจะเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในสมอง
ทำให้สมองทำงานได้ดีขึ้น) และยาที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาทโดยตรง (ดูตารางที่ 2)

จากข้อมูลที่มีอยู่เป็นการยากมากที่จะสรุปว่ายาเหล่านี้มีผลดีหรือไม่ ผลบางอย่างอาจเป็น
ผลแบบยาหลอก (Placebo effect) หรือผลจากการลดอาการซึมเศร้า ยังไม่มียาใดที่สรุปได้แน่
นอนว่ามีผลต่อการเรียนรู้ การจำ หรือมีผลลดการฝ่อของสมอง หรือป้องกันอาการเสื่อมของสมองได้

มีรายงานการใช้ยายาขยายหลอดเลือดรักษาผู้ป่วย OBS บางกลุ่ม แต่ไม่รวมผู้ป่วยที่มีอาการ
Alzheimer's dementia ซึ่งโดยความเป็นจริงแล้วเป็นการยากมากที่จะแยกกลุ่มผู้ป่วยเช่นนั้นได้
และถ้ายาได้ผลจริงก็ไม่แน่อีกว่าเกิดจากการขยายหลอดเลือด เพราะยาอาจออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท
โดยตรงก็ได้ และการขยายหลอดเลือดก็อาจไม่ช่วยอาการของโรค ถ้าอาการนั้นๆ เกิดจากเซลล์
ประสาทบางกลุ่มเสื่อมไป เหล่านี้เป็นตัวอย่างของปัญหาที่เราต้องพิจารณาในการอธิบายผลของยา

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาทเช่น ยาพวก Ergot (Hydergine^R) เป็นยาที่ได้รับความสนใจ
มากเช่นกัน จากการศึกษาทั้ง in vivo และ in vitro สรุปได้ว่า Hydergine มีฤทธิ์เป็น
Agonist ที่ Receptor ของ Dopamine และ Serotonin ในขณะที่ฤทธิ์ต่อ Receptor
ของ Norepinephrine อาจเป็นแบบ Antagonist (เพิ่ม turnover ของ norepinephrine)
ยังไม่มีใครสรุปได้ว่า Hydergine เพิ่มการเรียนรู้และการจำได้จริงหรือไม่และอย่างไร

กลุ่มที่มองในแง่ดีถึงความหวังไว้ที่ยาใหม่ๆ อีกบางชนิดเช่นยา Piracetam และ
Neuropeptides ที่เป็นส่วนของ ACTH, Vasopressin และ Enkephalins ยา Piracetam
เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งมีส่วนคล้าย GABA ผ่านเข้าสมองได้ และมีฤทธิ์หลายอย่างในสัตว์ทดลองซึ่งใช้
เป็นแบบของการศึกษาผลต่อการเรียนรู้และการจำในคน การศึกษาผลของยาเหล่านี้ในอาสาสมัครและ
ในผู้ป่วยกำลังได้รับความสนใจมากในปัจจุบันและมีรายงานจำนวนมากซึ่งจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้

ตารางที่ 2 ยาซึ่งมีรายงานการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเสื่อมของสมอง (OBS)

ยา	สรุปผล
<u>ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด</u>	
Nilhydrin (Arliden ^R)	ได้ผลคือ Peripheral vascular insufficiency แต่ยังไม่ทราบผลต่อสมอง
Isoxuprine (Duvadilan ^R , Retard ^R , Vasoplex ^R)	อาจได้ผลต่ออาการที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดใน สมองไม่พอ
Cyclandelate (Venala ^R)	ได้ผลในผู้ป่วยบางกลุ่มทั้งต่ออาการรอบนอกหรืออาการใน สมอง
Papaverine (Isutan ^R , Neutromil ^R , Novalucol ^R , Compositum ^R , Perphyllon ^R)	ได้ผลในอาการ Cerebral ischemia
<u>ยาที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท</u>	
Dihydrogenated ergots (Hydergine ^R)	ได้ผลในผู้ป่วยบางกลุ่ม
Antidepressants & Antipsychotics	ได้ผลต่ออาการกระวนกระวายและพฤติกรรมบางอย่าง แต่ไม่มีผลโดยตรงต่อการเรียนรู้
Piracetam	มีข้อมูลว่าเพิ่มการเรียนรู้และการจำทั้งในสัตว์ทดลองและในคน
Peptides	มี Peptides หลายชนิดที่กำลังได้รับความสนใจและมีผลทั้ง ในสัตว์ทดลองและในคน
<u>ยาอื่นๆ</u>	
Anticoagulants	ใช้ในผู้ป่วยที่หลอดเลือดอุดตัน ยังไม่ทราบแน่นอนว่ามีอันตราย และมีประสิทธิภาพต่อการทำงานของสมองเพียงใด
Hyperbaric O ₂	ไม่ได้ผล
Vitamin E	เป็น Antioxidant ยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่าได้ผลดี
Vitamin B Complex, Vitamin C, and Nicotinic acid	เป็นวิตามิน ไม่มีข้อพิสูจน์ว่าได้ผล นอกจากในผู้ป่วยที่ขาด วิตามินเหล่านี้

สรุป

มีปัญหามากมายประการซึ่งผู้ที่ศึกษาพยายามที่จะตอบหรือหาข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้สูงอายุ ดังที่ได้รวบรวมไว้ในบทความนี้ แต่จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนเพียงพอ

มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรบ้างภายในสมอง ข้อมูลในเรื่องนี้มีมากมายมหาศาล แต่ก็ยังมีอีกหลายเรื่องที่ยังไม่ทราบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลภายในเซลล์ การเปลี่ยนแปลงใดเกิดขึ้นก่อนและหลัง คำถามนี้เริ่มตอบยากขึ้นเพราะไม่มีข้อมูลมากพอที่จะทำให้จัดลำดับรายงานต่างๆ ได้ สภาพความแก่เกิดขึ้นอย่างช้าๆ และกินเวลานาน บางอย่างอาจเปลี่ยนตั้งแต่อายุ 50 ปี ในขณะที่บางอย่างอาจพบได้หลังจากอายุ 70 ปี ความแตกต่างของแต่ละบุคคลก็เป็นอีกเรื่องหนึ่งที่มีความสำคัญ

การเปลี่ยนแปลงหรือสภาพความแก่ของสมองเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของกลไกการเกิดสภาพความแก่ของร่างกายหรือไม่ ข้อนี้ถึงแม้จะมีหลักฐานสนับสนุนหลายทาง แต่ก็ต้องไม่ลืมว่าอาจมีการควบคุมกันอยู่ทั้งสองทาง คือข้อมูลจากอวัยวะต่างๆ ในร่างกายที่ส่งกลับไปยังสมองก็มีบทบาทในการควบคุมการทำงานและรักษาสมดุลย์ภายในสมองด้วย

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงภายในสมองเกิดขึ้นอย่างไร ความแก่เป็นเพียงผลรวมของการเปลี่ยนแปลงของแต่ละเซลล์ หรือว่าเป็นอีกภาวะหนึ่งของการทำงานหลังจากการเปลี่ยนสมดุลย์ระหว่างเซลล์กลุ่มต่างๆ ข้อมูลที่สรุปมาแล้วสนับสนุนว่าเป็นการปรับภาวะสมดุลย์หรือปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเซลล์ต่างๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่สมดุลย์เหล่านี้จะส่งผลไปยังเซลล์หรืออวัยวะอื่นๆ ของร่างกายทั้งหมดได้

ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงภายในสมองของผู้สูงอายุ และความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคของสมองอีกหลายเรื่องช่วยให้สามารถเข้าใจว่า บำบัดรักษาอาการของโรคได้ดีขึ้นในปัจจุบัน แต่ก็ยังมีพยาธิสภาพของสมองอีกจำนวนมากที่ยังไม่มียาซึ่งใช้รักษาได้ผล แนวทางสำหรับงานวิจัยเพื่อพัฒนาเกี่ยวกับโรคของสมองจึงยังเปิดทางกว้างอยู่ นอกจากนี้สภาพความแก่ของสมองยังอาจทำให้มีการตอบสนองต่อยาๆ ผลิตไปจากการตอบสนองในคนหนุ่มสาว การศึกษาในเรื่องนี้ยังขาดอยู่อย่างมากเช่นกัน

บรรณานุกรม

1. Ban, T.A. Vasodilators, stimulants and anabolic agents in the treatment of geropsychiatric patients. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1525-1533, Raven Press, New York, 1978.

2. Brizzee, K.R. Structural correlates of the aging process in the brain. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 43-52, 1981.
3. Domino, E.F., Dren, A.T. and Giardina, W.J. Biochemical and neurotransmitter changes in the aging brain. In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1507-1515, Raven Press, New York, 1978.
4. Epstein, L.J. Anxiolytics, antidepressants, and neuroleptics in the treatment of geriatric patients In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp. 1517-1523, Raven Press, New York, 1978.
5. Frolkis, V.V. and Bezrukov, V.V. Aging of the Central Nervous System. *Interdisciplinary Topics in Gerontology Vol. 16*, S. Karger, Basel, 1979.
6. Greenblatt, D.J., Seller, E.M. and Shader, R.I. Drug disposition in old age. *New Eng. J. Med.* 306: 1081-1088, 1982.
7. Hoyer, S. The Aging Brain: Physiological and Pathophysiological Aspects. *Exp. Brain Res. Supp.* 5. Springer-Verlag, Berlin, 1982.
8. Jarvik, L.F. and Small, G.W. Aging. *Psychiat. Clin. N. Am.* 5(1): 1-237, 1982.
9. Marchbanks, R.M. Biochemistry of Alzheimer's dementia. *J. Neurochem.* 39: 9-15, 1982.
10. Meier-Ruge, W. CNS Aging and its Neuropharmacology. *Interdisciplinary Topics in Gerontology Vol. 15*, S. Karger, Basel, 1979.
11. Selkoe, D.J. Molecular pathology of the aging human brain. *Trends Neurosci.* 5: 332-336, 1982.
12. Wisniewski, H.M. and Iqbal, K. Aging of the brain and dementia. *Trends Neurosci.* 3: 226-228, 1980.

วารสารเภสัชวิทยา

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วารสารทางวิชาการราย 3 เดือน กำหนดออกปีละ 4 เล่ม

ถ้าท่านสนใจ ความก้าวหน้าทางวิชาการ " เภสัชวิทยา-วิทยาศาสตร์การแพทย์-
วิทยาศาสตร์แขนงอื่นที่เกี่ยวข้อง "

ว่าจะทำให้เกิดประโยชน์ต่อการนำมาใช้ได้มากน้อยเพียงใด ฯลฯ

โปรดตอบรับเป็นสมาชิกวารสาร โดยติดต่อทางไปรษณีย์ หรือโดยตรงที่

ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

315 ราชวิถี พญาไท

กทม 10400

สมาชิกท่านใด: เปลี่ยนนาม ย้ายที่อยู่ หรือไม่ได้รับวารสารและมิขอแนะนำ

โปรดแจ้งโดยตรงกับ: ผู้จัดการวารสาร

โทร. 2828101 ต่อ 210

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

/ /

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า _____

ที่อยู่ _____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ _____ ฉบับที่ _____ เป็นต้นไป รวม _____ ปี _____ ฉบับ
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาณัติ ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

ส่งจ่าย ณ ป.ณ. สยามเป้า หรือ _____

เป็นจำนวนเงิน _____ บาท ขาเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

(_____)

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา

อัตราบอกรับปีละ 60 บาท

3. นิสิต/นักศึกษา

อัตราบอกรับปีละ 30 บาท

4. ค่าต่างประเทศ (รวมค่าส่ง)

อัตราบอกรับปีละ US \$ 20.00

หรือ US \$ 35.00/ 2 ปี

25-26

26-27

27-28

28-29

29-30

หมายเลข _____

อภิธานศัพท์

จาก

บริษัท เบ็ทเทอร์ฟาร์มา จำกัด

ผู้ผลิต และ จำหน่าย

ยาสัตว์ อาหารเสริม พรีเม็กซ์ วัคซีน สำหรับสัตว์เลี้ยงทุกชนิด

สำนักงาน : 1-7 ถนนยุค 2 (สวนมะลิ) กรุงเทพฯ 10100
โทร. 2231371-9

โรงงาน : 41/3 ถนนเพชรหึงส์ ต.บางยอ อ.พระประแดง
จ.สมุทรปราการ โทร. 4626586-7, 4627886-7

คุณหมอยะแน่ใจว่า ได้วิตามินที่ครบถ้วน
ดังที่ระบุไว้ในฉลาก ถ้าคุณหมอใช้
วิตามินรวม ของสีลมการแพทย์ เพราะมี
วันหมดอายุยาแจ้งไว้ทุกรุ่น

รสหวาน กลิ่นผิวส้ม รับประทานง่าย

Mulvitin Syrup

วิตามินรวมสำหรับเด็กชนิดน้ำ

Mulvitin Drop

วิตามินรวมชนิดหยด
สำหรับเด็กเล็ก

Mulvitin Tablet

วิตามินรวมสำหรับเด็ก
ชนิดเคี้ยว รสหวาน กลิ่นหอม



บริษัท สีลมการแพทย์ จำกัด

27/2 ถนนพญาไท กรุงเทพมหานคร
โทร. 2453391-3, 2454579, 2454589

New from Riker

PULMADIL

Give them Pulmadil because...

Pulmadil is quickly inactivated by the body. It has little tendency to accumulate in the blood even in circumstances where the patient might overuse the inhaler.

Pulmadil Inhaler relieves bronchospasm very fast indeed—studies have shown that relief begins within one minute, with full benefit of treatment achieved after just five minutes.

Pulmadil Inhaler has no measurable effect on the heart at normal dosage, and no significant cardiac effects are apparent even at many times the recommended dose. The margin of safety with *Pulmadil* is such that cardiac stimulation is not apparent until doses representing gross overuse are reached.

Pulmadil Prescribing Information

Composition:

PULMADIL Inhaler contains a suspension of Rimiterol Hydrobromide 10 mg/ml. Each valve depression releases 250 mcg of Rimiterol Hydrobromide.

Indications:

For the acute relief of bronchial asthma and bronchospasm occurring in bronchitis and other bronchopulmonary conditions.

Dosage :

Each valve actuation releases 250 mcg PULMADIL. 1 or 2 inhalations should provide relief. This treatment should not be repeated in less than one hour. Not more than 8 treatments should be taken in any 24 hour period except on the advice of a physician.

PULMADIL should be administered to children only under the supervision of a responsible adult.

Side Effects:

No side effects of any significance have been reported.

Precautions:

Care should be taken in the presence of hyperthyroidism, Cardiovascular, and other sympathomimetic drugs. If a previously adequate dose of PULMADIL becomes ineffective in relieving asthma, the patient should again consult his doctor.

Pregnancy:

Although no teratogenic effects have been observed in animal experiments care with PULMADIL as with all drugs, is recommended in the first trimester of pregnancy.

Adverse Reactions:

No major adverse reactions have been reported.

Presentation:

Metered dose aerosol containing 400 doses supplied with disposable plastic mouth piece and cap. Further information is available on request from Riker Laboratories Australia Pty. Ltd., 9-15 Chilvers Road, Thornleigh, 2120, Australia.

ผู้แทนจำหน่าย

บริษัท เอ. เอฟ. ที. จำกัด

38 ซอย 69 ถนนสุขุมวิท คลองตัน พระโขนง
กรุงเทพมหานคร โทร. 3920001-6

ก้าวใหม่ ก้าวไกล

ก้าวเข้าไปใน..



ธนาคารนครหลวงไทย