ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

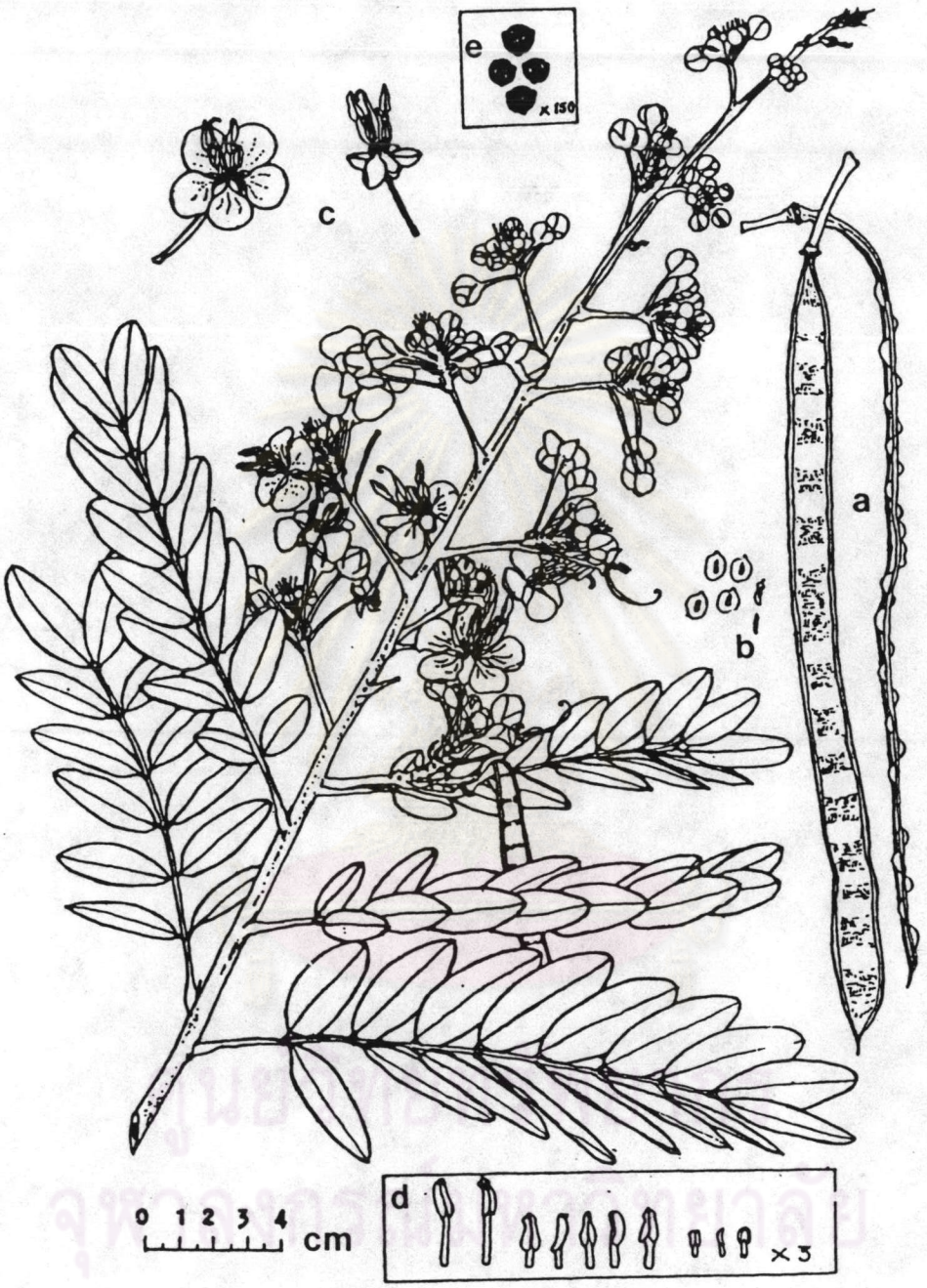
บทนำ

ต้นขี้เหล็กมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า Cassia siamea Lamk.(C.siamea Britt., C. florida Vatile.) อยู่ในวงศ์ Caesalpiniaceae พบทั่วไปในบริเวณแถบอากาศค่อนข้างร้อน รวมทั้งประเทศไทย โดยมีชื่อท้องถิ่นต่างๆกันคือ ขี้เหล็กแก่น(ราชบุรี) , ขี้เหล็กบ้าน (ลำปาง,สุราษฎร์ธานี) , ขี้เหล็กหลวง(ภาคเหนือ) , ขี้เหล็กใหญ่(ภาคกลาง) , ผักจี้ลี้(ฉาน-แม่ฮ่องสอน) , จิหรี่(ภาคใต้) , ยะหา(ปัตตานี) (คู่มือการใช้สมุนไพรเล่ม 1, กระทรวงสาธารณสุข ,2527; เล่ม 3, 2529 ,สนม ,2526)

ลักษณะของต้นขี้เหล็กเป็นไม้ยืนต้นขนาดกลาง เปลือกไม่เรียบ ใบเป็นใบประกอบสีเขียว มีใบย่อยประมาณ 10-20 ใบย่อย มีลักษณะเป็นรูปไข่ ยาวประมาณ 3-4 ซม. ใบอ่อนมีสีน้ำตาลอมเขียว เส้นใบด้านใต้ใบชัดกว่าด้านบน มีขนเล็กน้อย ดอกเป็นช่อสีเหลือง ฝักแบนหนา (รูปที่1) ใบอ่อนและดอกตูมสามารถนำมาทำเป็นอาหารได้ มีรสขม ต้องต้มน้ำทิ้งหลายครั้งก่อน

นอกจากนั้นยังสามารถนำส่วนต่างๆมาใช้เป็นสมุนไพรรักษาโรคต่างๆได้ด้วย คือ แก้อาการท้องผูก(laxative), อาการนอนไม่หลับ(insomnia), ริดสีดวง(hemorrhoid), ถ่ายพยาธิ(anthelmintic), ยาลดไข้(antipyretic) และหืด(antiasthma) อีกด้วย (พยอม, 2521; สนม,2526; พเยาว์ ,2526; คู่มือการใช้สมุนไพรเล่ม 1,3, กระทรวงสาธารณสุข, 2527, 2529)

ในปี พ.ศ.2485 ซึ่งเป็นสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 (ปรีชา, 2530) มีการขาดแคลนยารักษาโรคต่างๆ ดังนั้นศาสตราจารย์ นายแพทย์ อวย เกตุสิงห์ จึงได้พยายามศึกษาค้นคว้าโดยการนำสมุนไพรไทย ซึ่งใช้เป็นยาแผนโบราณที่มีอยู่ทั่วไปมาศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacology) และพบว่าสมุนไพรหลายชนิดที่ออกฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง และทำให้เกิดอาการเชื่องซึม แต่ส่วนใหญ่มีฤทธิ์มีนเมามากไม่ปลอดภัยสำหรับคน อย่างไรก็ดีพบว่า ในบรรดาสมุนไพรทั้งหลายที่นำมา ศึกษานั้นในใบและดอกขี้เหล็ก(Cassia siamea Lamk)มีพิษน้อยที่สุด ซึ่งอาจนำมาเป็นประโยชน์รักษาผู้ป่วยได้ แต่ยังไม่ได้ศึกษาในรายละเอียด เพื่อประเมินผลให้เป็นที่แน่นอน



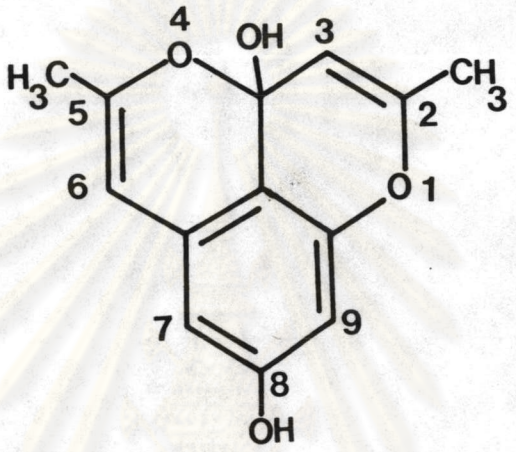
รูปที่ 1 CASSIA SIAMEA LAMK.

a.pods,b.seeds,c.flowers,d.stamens,e.pollens under microscope.

ต่อมาในปี พ.ศ.2489 แพทย์หญิง อุไร อรุณลักษณ์ แผนกสรีรวิทยา (อุไร, 2489) โรงพยาบาลศิริราช ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของใบขี้เหล็กโดยอาศัยแนวทางที่ นายแพทย์ อวย เกตุสิงห์ ทำไว้ จากการศึกษาโดยทำการสกัดสารจากใบขี้เหล็กโดยใช้แอลกอฮอล์ (alcoholic extract) และนำมาทดลองในสัตว์ทดลองปรากฏว่า ใบขี้เหล็กมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจหลายอย่าง โดยมีฤทธิ์ที่เด่นชัดและน่าสนใจที่สุดคือ ฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง (central nervous system suppressant) ทั้งที่บริเวณสมองและไขสันหลัง โดยสามารถลดการกระตุ้นระบบประสาทส่วยกลางของยา คาร์ดิอาโซล (cardiarsole) และสตริคนิน (strychnine) ซึ่งเป็นยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางทั่วๆไป (central nervous system stimulants) ได้ นอกจากนั้นได้นำไปทดลองศึกษาในผู้ป่วยที่มีปัญหาต่างๆกันในการนอนหลับ 8 คน พบว่าผู้ป่วยมีอาการนอนหลับได้ดีตลอดทั้งคืน และเมื่อทำการศึกษาทางพิษวิทยาเบื้องต้นต่ออวัยวะส่วนต่างๆของสัตว์ทดลองไม่พบความผิดปกติแต่อย่างใด ซึ่งแพทย์หญิงอุไร อรุณลักษณ์ ให้ข้อคิดเห็นว่าสารที่สกัดได้จากใบขี้เหล็กนี้น่าจะนำมาใช้เป็นยาสงบระงับได้ (sedative) แต่ระยะต่อมาก็ไม่มีผู้ใดศึกษาต่อ

จนกระทั่งปี พ.ศ.2528 รองศาสตราจารย์ ดร.ภาวิช ทองโรจน์ แห่งภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีความสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดจากใบและดอกของขี้เหล็กอย่างจริงจัง เนื่องจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ แห่งภาควิชาเภสัชเวทสามารถสกัดสารบริสุทธิ์จากใบและดอกขี้เหล็กได้สารสีเหลืองที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นสารบาราคอล "barakol"(3a, 4-Dihydroxy-2, 5-dimethyl-1, 4-dioxaphenalene, รูปที่ 2) จากการศึกษาฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นโดยฉีดเข้าเยื่อบุช่องท้อง(intraperitoneal) ของหนูถีบจักร(mice) พบว่าสารนี้ทำให้หนูมีอาการชัก สงบหมอบนิ่งจริงในขนาด 5 mg/kg คล้ายกับที่ได้อธิบายไว้ในการศึกษาโดยการสกัดหยาบ และเมื่อเพิ่มขนาดเรื่อยๆจนถึง 275 mg/kg พบว่าทำให้สัตว์ทดลองมีอาการกระวนกระวายหายใจตื้นและช้ามีอาการเขียวตามจมูก, ปาก, ขา ทั้ง 4 ข้าง, และตายในที่สุด ซึ่งผลการทดลองเบื้องต้นเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ของสารสะกัด barakol ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (Guyton, 1984)

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษา พิษของสารสะกัด barakol จากใบและดอกของขี้เหล็ก, ศึกษาผลในการสงบระงับ(sedative action), และทางปฏิกิริยาต่อกันกับยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง(interaction with CNS stimulating agents) คือ picrotoxin, bicucullin, strychnine และ analgesic action ของมัน นอกจากนั้นยังศึกษาต่อถึงฤทธิ์ของ barakol ต่อระบบ sertonergic และ dopaminergic system เพื่อเป็นแนวทางการหากลไกการออกฤทธิ์(mechanism of action) อีกด้วย



รูปที่ 2 Barakol (3a , 4-Dihydro-3a , 8-dihydroxy-2 , 5-dimethyl-1 , 4-dioxaphenalene

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดำเนินการศึกษาวิจัย

การศึกษาพิษของ barakol(toxicity study)

การศึกษาพิษของ barakol โดยฉีดทางช่องท้องนี้ทำโดยอาศัยการศึกษาการหาขนาดที่ทำให้หนูถีบจักรจำนวนครึ่งหนึ่งของทั้งหมดเกิดอาการเป็นพิษจนกระทั่งเกิดอาการชัก "CD_{50}" (Convulsant Dose-50) และขนาดที่ทำให้หนูถีบจักรจำนวนครึ่งหนึ่งของทั้งหมดเกิดอาการเป็นพิษจนกระทั่งหนูตาย "LD_{50}" (Lethal Dose-50) ตามวิธีการศึกษาของ Litchfield และ Wilcoxon (1949)

ผลของการสงบระงับของ barakol (sedative action of barakol)

การศึกษา sedative action ของ barakol นี้ ศึกษาโดยการทำ locomotor activity test โดยใช้การบันทึก activity ของสัตว์ทดลองอย่างต่อเนื่องทั้งก่อนและหลังการให้ barakol ในเชิงปริมาณ ผลของการทดลองเป็นการนับจำนวนการเคลื่อนไหว ในแต่ละช่วงเวลาที่ทำการศึกษา เป็นจำนวนครั้ง / หน่วยเวลา

ศึกษาปฏิกริยาของ barakol กับยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (Interaction of barakol on CNS stimulating agents)

การให้สารสกัดจากธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์ (natural or synthetic substance) บางชนิดในจำนวนที่มากพอทำให้เกิดอาการแสดงการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางอย่างรุนแรงในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ (toxic levels) หรือไม่รุนแรงในลักษณะที่เป็น side effect ซึ่งสืบเนื่องมาจากการกระตุ้น (excitability) ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) โดยเกิดจากความไม่สมดุลย์ระหว่างการเกิด excitatory และ inhibitoty ที่ควบคุมให้มีความปกติของระบบประสาทส่วนกลาง

ยาที่สามารถเพิ่ม excitability หรือ ไปขัดขวาง (block) การเกิด inhibition เช่น strychnine, picrotoxin, bicucullin เป็นยาที่สำคัญ ที่ใช้ในการศึกษา ค้นคว้า หายาใหม่ๆที่จะไป กด (suppress) หรือ กระตุ้น (activate) ระบบ CNS

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

strychnine ทำให้เกิดการชักโดยการไปรบกวนที่ postsynaptic action ซึ่ง mediated โดย glycine เนื่องจาก glycine เป็น inhibitory transmitter ที่สำคัญต่อ motorneuron และ interneuron ในไขสันหลัง (spinal cord) โดย strychnine มีผลเป็น selective, competative antagonist ที่จะไป block ผลของ glycine receptor ส่วน picrotoxin และ bicucullin นั้นเป็น selective antagonist ของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่เป็น predominant inhibitory transmitter บริเวณ post-synaptic (Gilman, Goodman, Rall และ Murad, 1985)

วิธีการศึกษาผลของ barakol ต่อการระงับความเจ็บปวด

การศึกษา analgesic activity ในสัตว์ทดลองทำได้โดยดูผลการตอบสนองของสัตว์ที่ได้รับ painful stimulus ซึ่งมีวิธีการศึกษาโดยทั่วไปที่นิยมมี 2 ชนิด คือ tail flick และ hot-plate test

การศึกษาแบบ tail flick อาศัยการใช้ความร้อนของดวงไฟส่องตรงไปที่หางของสัตว์ทดลอง ซึ่ง D' Amour และ Smith (1941) เป็นคนแรกที่ทำการศึกษา และดูการตอบสนองของ spinal reflex ของสัตว์ทดลองที่เบนหางหนีออกจากความร้อนนั้น ความร้อนของดวงไฟมีขนาดต่างๆกัน คือ 100 วัตต์ (Akill และ Mayer, 1972) , 120 วัตต์ (Randall และ Roger, 1985) และ 300 วัตต์ (Reddy, Moderdrut และ Yash 1980; Howe และคณะ, 1983) โดยการใช้เวลาที่สัตว์ทดลองตอบสนอง โดยการเบนหางออกจากความร้อน เป็น tail flick latency และ กำหนดเวลาเมื่อสัตว์ทดลองไม่ตอบสนองต่อการทดลองนี้ในเวลาต่างๆกันซึ่งเรียก "Cut-off time" มาใช้ เพราะถ้าทำซ้ำหลายๆครั้งหรือ ใช้เวลานานกว่านี้จะเป็นอันตรายต่อหางของสัตว์ทดลอง cut-off time ที่ใช้ คือ 6 วินาที (Reddy และคณะ, 1980 ; Howe และคณะ, 1983), 10 วินาที (Smith, Amour, M.C.D. และ Amour F.E.D., 1943, Randall และ Roger ,1985) และ 14 วินาที (Proudfit และ Hammond , 1981; Proudfit และ Sagens, 1984).

ส่วน hot plate test นั้น ผู้ที่ทำการทดลองคนแรกคือ Woolfe และ Macdonald (1944) โดยการให้ความร้อนกระตุ้น (thermal stimulus) ที่บริเวณเท้าของสัตว์ทดลอง หลังจากนั้นนำสัตว์ทดลองมาวางบนแผ่นความร้อน (metal plate) ที่ควบคุมอุณหภูมิคงที่

ในช่วงไม่เกิน ± .5 °ซ. ส่วนจุดความร้อนที่ใช้นั้นมีต่างๆกัน คือ 52.5 °ซ. (Howe et al., 1984) หรือ 55 °ซ.(Sahamin และคณะ, 1970 ;Proudfit และ Hammond , 1981 ; Proudfit และ Sagens , 1984) อาการแรกที่สัตว์ทดลองแสดงออกมา คือ เกิดความรู้สึกไม่สบายที่เท้าและจะนั่งลงบนเท้าหลังและยกเท้าหน้าขึ้นมาเลีย 2-3 วินาทีต่อมาสัตว์ทดลองจะถีบเท้าหลังไปมา และพยายามจะกระโดดออกมาจากกล่องทดลอง โดยใช้การนับเวลาเป็นวินาทีต่อการตอบสนองเหล่านี้ และเรียกว่า "Response latency" โดยจะนับจากการตอบสนองของสัตว์ทดลองในการเลียเท้าหน้า หลังจากวางสัตว์ทดลองบนแผ่นความร้อนแล้ว สัตว์ทดลองบางตัวอาจจะแสดงอาการกระวนกระวายไม่หยุดนิ่ง (behavioral agitation), อาการอยู่นิ่งไม่ได้ของเท้าหลัง(vigorous stroming with the hind feet) หรือกระโดดหนี (jumping) ซึ่งก็ถือว่าเป็น endpoint เช่นกัน และเวลาสิ้นสุด (cut-off time) ของสัตว์ทดลองที่ไม่ตอบสนอง คือเวลา 40 วินาที (Proudfit และ Hammond ,1981 ; Proudfit และ Sagens ,1984) หรือ 60 วินาที (Howe และคณะ ,1983)

ช่วงเวลาที่ทำการวัดผลของการตอบสนองอย่างต่อเนื่อง คือ ทันทีที่ฉีดยาให้สัตว์ทดลอง และ วัดผลซ้ำที่เวลา 5, 15 และ 30 นาที (Proudfit และ Hammond ,1981 ; Proudfit และ Sagens ,1984) หรือ 10 , 20 , 30 นาทีหลังจากการฉีดยา และทุกๆ 30 นาทีจนถึง 240 นาที (Ossipor และคณะ ,1984)

สำหรับการทดลองในครั้งนี้จะใช้เฉพาะการทำ hot plate test เพราะผลการทดลองทั้งสองชนิด คือ hot plate และ tail flick test นั้นไม่แตกต่างกัน (Reddy, Moderdrut และ Yaksh ,1980 ; Hammond และ Tyes , 1981 ;Jensen และ Yaksh, 1984 ; Sagens และ Proudfit ,1984)

การศึกษาที่ระบบ Serotonergic และ Dopaminergic system

1. Behavioral model for serotonin receptor activation

วิธีการศึกษาที่นำมาใช้ คือ การใช้รูปแบบเชิงพฤติกรรมต่อการสนองตอบของสัตว์ทดลองที่เกิดขึ้นเมื่อมีจากการกระตุ้น CNS ด้วย 5 - HT receptor ทำให้เกิดพฤติกรรม 2 อย่าง คือ 1. พฤติกรรมการสบัดหัว (head shake behavior) และ 2. กลุ่มอาการที่เรียกว่า 5-HT syndrome หลังจากการให้ เฉพาะ 5-HT precursors หรือให้ Monoamine oxidase

inhibitor (MAOI) ร่วมด้วย (Corne , Pikering และ Warner ,1963 ; Grahame Smith ,1971 a,b;Jacobs ,1976 ; Matthews และ Smith ,1980) การให้ 5-HT agonist (Lalonde และ Botez ,1985 ; Sill และคณะ ,1985) และการทำ 5-HT uptake inhibitor ร่วมกับ MAOI (Koshikawa และคณะ ,1985)

การให้สัตว์ทดลองเช่นหนูถีบจักร(mice) และหนูขาว(rat) ได้รับ tryptophan หรือ 5-Hydroxytryptophan(5-HTP) ซึ่งเป็น 5-HT precursor จะทำให้เกิดพฤติกรรมสบัดหัว (head shake behavior) ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วย 5-HT synthesis inhibitor (Corne และคณะ ,1963 ; Matthews และ Smith ,1980 ; Lucki, Nobler และ Flazer ,1984) นอกจากนั้นการสบัดหัวนี้จะเกิดได้เช่นกัน โดยการให้ยาที่ไปทำให้เกิดการหลั่งของ 5-HT เช่น jenflulamine (Matthews และ Smith ,1980) หรือการให้ 5-HT โดยตรงที่บริเวณ cerebral ventricle (Mawson และ Whittington ,1970; Drust, Sloviter และ Conner ,1979) ซึ่งพฤติกรรมการสบัดหัวนี้ เกิดจากการกระตุ้นที่ CNS 5-HT receptor และสามารถยับยั้งการเกิดด้วย 5-HT antagonist (Matthews และ Smith ,1980 ; Lucki, Noblerและ frazer ,1983)

ส่วนกลุ่มอาการของ 5-HT syndrome ประกอบด้วยอาการต่างๆเหล่านี้ คือ อาการตะปบที่ขาหน้าทั้ง 2 ข้างสลับกัน (reciprocal treading of the forepaws) , ขาหลังกางแผ่ออก (abduction of hindlimbs) , หางชี้แข็ง (Straub's tail) , มีอาการแข็งเกร็ง (Hypertonicity), มีอาการหัวส่ายไปมา ซ้าย-ขวา(lateral weaving of the head) และหัวสั่นขณะพัก(resting tremor) (Grahame-Smith ,1971 a,b; Jacobs ,1976 ;Trulson และ Jacobs ; Dourish ,1982) อาการเหล่านี้เกิดเนื่องมาจากการให้ 5-HT precursor ร่วมกับ MAOI และสามารถยับยั้งได้โดย 5-HT synthesis inhibitor (Grahame - Smith ,1971 a ; Deakin และ Green ,1978) และโดยการให้ 5-HT receptor antagonist เช่น 5-MeDMT (5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine) (Corne และคณะ , 1963 ; Grahame Smith , 1971 b ; Trulson และ Jacobs ,1976 ;Lalonde และ Botez , 1985 ;Sills Lucki และ frazerffff ,1985) นอกจากนั้นอาการดังกล่าวยังเกิดขึ้นได้โดยการให้ fenfluramine (Trulson และ Jacobs ,1976) หรือการให้ 5-HT โดย Central administration (Davis, Astrachan และ Kass 1980) ข้อพิสูจน์ว่ายาเหล่านี้ออกฤทธิ์ที่เซลล์ประสาท serotonin สรุปได้จากการที่ทำลาย 5-HT neuron แล้วจะทำให้ 5-HT Syndrome เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับ antogonist (Trulson และ

Jacobs ,1976 a ;Deakin และ Green ,1978) ซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิด supersensitivity ของ receptor (Sbviter, 1978 ; Matthews และ Smith, 1980) ในทางกลับกัน 5-HT Syndrome เหล่านี้สามารถป้องกันได้โดยการให้ 5-HT antagonist บางตัว (Green และคณะ ,1981 ; Lucki และคณะ ,1983)

การศึกษาโดยละเอียดแสดงให้เห็นว่า พฤติกรรมการสบัดหัว และกลุ่มอาการของ 5-HT syndrome นั้นไม่ได้กระทำผ่านที่ receptor ชนิดเดียวกัน โดยกล่าวว่าพฤติกรรมการสบัดหัวนั้นกระทำผ่านที่ 5-HT_2 receptor และ 5-HT syndrome นั้นกระทำผ่าน 5-HT_1 receptor (Lucki และคณะ ,1983 ; Koshikawa และคณะ ,1985) เนื่องจากเมื่อให้ selective และ non-selective 5-HT antagonist (metergoline, ketaserine, pipamperone, methysergide) สามารถ block พฤติกรรมการสบัดหัวที่เกิดจาก 5-HT agonist (quipazine) ได้ แต่สามารถป้องกันการเกิด กลุ่มอาการของ 5-HT syndrome ได้เฉพาะการ pretreatment ด้วย non-selective 5-HT receptor antagonist เท่านั้น ส่วนการให้ 5-HT_2 receptor antagonist ไม่สามารถป้องกันการเกิดกลุ่มอาการเหล่านี้ได้ (keterserine, pipamperone) (Lucki และคณะ ,1984) และนอกจากนั้นพบว่าปริมาณของ Cortical 5-HT_2 receptors ลดลงเมื่อความถี่ของการสบัดหัวลดลง

2. Rotational behavioral model of dopaminergic system

ขณะนี้เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปแล้วว่าการทำ lesion ที่บริเวณ dopaminergic nigrostriatal pathway ข้างใดข้างหนึ่งแล้วให้ apomorphine จะทำให้สัตว์ทดลองหมุนได้ (rotate หรือ turn in circle) ซึ่งเริ่มทำครั้งแรกโดย Anden และคณะ ในปี ค.ศ.1966 (Anden, Dahlstrom, Fuxe และ Larsson, 1966) เพื่อนำมาศึกษา action ของ dopamine neurons และต่อมาเป็นที่รู้จักกันดี และใช้มากเมื่อ Ungerstedt และ Arbuthnott มาดัดแปลงให้ทำง่ายขึ้นในปี ค.ศ.1970 (Ungerstedt และ Arbuthnott, 1970)

การทำ lesion ที่บริเวณ substantia nigra ทำโดยฉีดสาร neurotoxin ที่ชื่อว่า 6-hydroxy-dopamine (6-OH-DA) ลงไปบริเวณ cell bodies ของบริเวณนั้นซึ่งจะทำให้ cell bodies ของ DA neuronsเหล่านี้ถูกทำลายเกือบทั้งหมดภายในเวลา 2-3 วัน (Ungerstedt ,1968 ; Ungerstedt และ Arbuthnott ,1970 ; Agid และคณะ , 1974) หลังจากนั้นเมื่อเราให้สารพวก dopamine agonist แก่สัตว์ทดลองจะทำให้สัตว์ทดลองแสดงพฤติกรรมการหมุน (rotation behavior) (Ungerstedt ,1971 a,b) จากพฤติกรรม

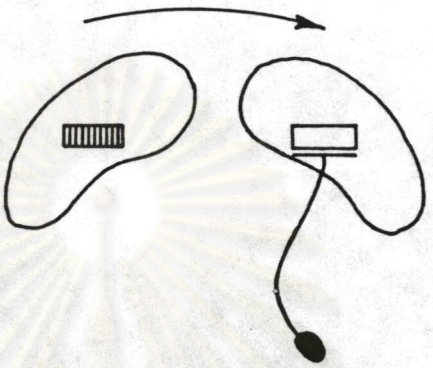
ดังกล่าวเชื่อว่า เกิดเนื่องจากการทำลาย dopamine cell ข้างหนึ่งในภาวะปกติต้องปรับสมดุลย์ของระบบ dopamine ในสมอง เพื่อให้ทรงตัวและการเคลื่อนไหวสมดุลย์กัน โดยการปรับสมดุลย์นี้เอง เชื่อว่าเกิดจาก dopamine receptor ที่ corpus striatum ด้านที่มีการทำลายของ dopamine containing afferent มีการ develope ของ supersensitivity เพื่อให้ dopamine ที่มีเพียงเล็กน้อยที่บริเวณด้านที่มีการทำลายช่วยให้ไม่เสียสมดุลย์ในการเคลื่อนไหวได้

การทดสอบด้วย dopamine agonist 2 ตัว คือ apomorphine และ amphetamine

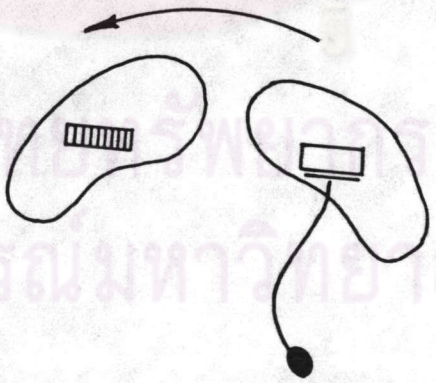
1. Amphetamine เป็นสารที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง DA ที่ dopamine-containing afferent (Glowinski และ Axetrod ,1965 ; Carlsson และคณะ ,1966 ; Fuxe และ Ungerstedt ,1968) เพราะฉะนั้นเมื่อให้ยากลุ่มนี้แก่สัตว์ทดลอง ที่ทำ unilateral lesion แล้วจะทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการหมุน โดยจะหมุนไปด้านที่ทำ lesion เนื่องจากมีการเพิ่มของ DA activity ของข้างที่ไม่ได้ทำ lesion (Ungerstedt ,1970 ; Ungerstedt และ Arbothnoit ,1970) (รูปที่ 3).

2. Apomorphine เป็นสารที่ไปกระตุ้น Postsynaptic DA receptor (Anden และคณะ ,1967) จะทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการหมุนเช่นกัน แต่จะหมุนไปด้านตรงข้ามกับที่ทำ lesion (Ungerstedt ,1971 b ; Marshall และ Ungerstedt ,1977; Staunton และคณะ ,1982) (รูปที่ 4).

การเกิด supersensitivity บริเวณ striatum จะเกิดขึ้นประมาณ 1.5-3 วัน หลังการทำ lesion โดยจะเกิดขึ้นมากที่สุดภายใน 2 สัปดาห์ และจะลดลงเรื่อยๆจนถึง 28 วัน ส่วนจำนวนในการหมุนของหนูระหว่างวันที่ 5 ถึง 14 หลังการทำ lesion นั้น ไม่มีความแตกต่างกัน (Neve และคณะ ,1982) นอกจากนั้นยังพบว่า nigrostriatal DA จะถูกทำลายมากกว่า 93 % ในหนูที่ทำ lesion แล้วเกิดอาการหมุนได้ (Tuanson และคณะ ,1981) และยังพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวน receptor site อีกด้วย (Greese และคณะ ,1977 staunton, Wolfe, Groves และ Molinoff, 1981)



รูปที่ 3 Direction of apomorphine induced contralateral (away from the lesion) rotation.



รูปที่ 4 Direction of amphetamine induced ipsilateral (to the side of the lesion rotation.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทดสอบให้ DA receptor blocker เช่น haloperidol สามารถยับยั้งการเกิดการหมุนเนื่องจากการให้ apomorphine นี้ได้ เช่นเดียวกับการให้ haloperidol และ spiroperidol สามารถยับยั้งการเกิดการหมุนเนื่องจากให้ amphetamine ได้ (Anden , Butcher, Corrodi, Fuxe และ Ungerstedt,1970) ยิ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีการศึกษาข้างต้นนี้ เป็นวิธีการศึกษาเฉพาะต่อระบบ DA system

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย