

วิจารณ์ผลการทดลองและสรุป

จากผลการทดลองเบื้องต้นทั้งหมดเหล่านี้เพื่อสรุปในขั้นต้นได้ว่า barakol ซึ่งเป็นสารสกัดจากใบอ่อนและดอกของช้เหล็ก มีฤทธิ์ที่น่าสนใจหลายอย่าง และมีเหตุผลที่จะสนับสนุนได้ว่า ผลต่างๆที่เกิดขึ้นทั้งหมดนั้นอาจจะผ่านระบบ dopaminergic system เนื่องจากมีผลงานวิจัยหลายฉบับกล่าวถึงผลของ dopaminergic system ในการควบคุม locomotion, analgesic effect และมี inhibitory influence ต่อระบบ serotonergic system ดังจะกล่าวต่อไปคือ

ผลของ dopamine system ต่อ analgesic effect

ถึงแม้จะมีรายงานว่า serotonergic system สามารถเพิ่ม nociceptive threshold ได้ (Belcher, Ryall and Schaffner, 1978 ; Headley, Duggen and Criesmith, 1978 ; Yask, Hammond and Tyce, 1981) ก็ตาม ระบบ dopaminergic system เองก็มีรายงานว่า มีผลในการควบคุม nociception เช่นกัน ดังจะกล่าวต่อไป และจากการทดลองหา effects ต่างๆของ barakol ในเบื้องต้นพบว่า barakol ไป suppress serotonergic system activity แต่ไป activate dopaminergic system activity ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า analgesic effect ที่เกิดขึ้นนี้ควรจะกระทำผ่าน (mediated) ระบบ dopaminergic system

มีงานวิจัยหลายฉบับรายงานว่า dopaminergic system นี้ควบคุม analgesic effect เนื่องจากการทดลองทางเภสัชวิทยา พบว่า dopamine สามารถทำให้การทำ nociceptive stimulation ในสัตว์ทดลองได้นานขึ้น (prolong nociceptive stimulation) โดยที่ให้สารพวก DA agonist สามารถทำให้ nociceptive threshold เพิ่มขึ้น (hypoalgesia) และสามารถบล้างได้ด้วย dopamine antagonist, dopamine agonist ที่ใช้ทดลองและสามารถเพิ่ม nociceptive threshold คือ apomorphine (Cheng and Pomeranz, 1981 ; Curzon, Hutson and Tricklebank, 1981 ; Jensen and Smith, 1982, 1983 ; Jensen and Yask, 1984) , amphetamine (Curzon, Hutson and Tricklebank, 1981) และ DA precursor, L-DOPA (Akil

and Libeskind, 1975) และ analgesic effect ที่เกิดขึ้นนี้สามารถ antagonize ได้ด้วย DA antagonist คือ cis-flupenthixol (Jensen and Smith, 1982), pimozide (Curzon, Hutson and Tricklebank, 1981), haloperidol (Kulkani, 1981 ; Curzon, Hutson and Tricklebank) และจะ antagonize ได้เช่นเดียวกันเมื่อให้การ pretreated ด้วย dopamine neurotoxin, 6-OHDA (Curzon, Hutson and Tricklebank, 1981) นอกจากนี้ในการศึกษาโดยใช้การทำลาย หรือ กระตุ้น DA neuron ก็เกิดผลเช่นเดียวกัน คือ เมื่อทำ electrical stimulation ที่ SN ซึ่งก็เท่ากับว่าได้ไป activate dopaminergic efferent fibers ทำให้ nociceptive threshold เพิ่มขึ้น (Sanberg and Segal, 1978) และการทำ lesion ด้วย 6-OHDA ที่ SN ทำให้ DA content ที่ lesioned side ลดลง และพบว่าลด nociceptive threshold ด้วยเช่นกัน (hyperalgesia) (Cary, 1981) นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ DA agonist ในขนาดที่ต่างกัน จะทำให้การตอบสนองต่อความเจ็บปวดต่างกันคือ ให้ apomorphine ขนาดที่ต่ำจะทำให้เกิด hypoanalgesia และในขนาดที่สูงจะทำให้เกิด hyperanalgesia (Paalzow, G.H.M. และ Paalzow, L.K., 1983) จากการทดลองดังกล่าวข้างต้นเหล่านี้พอจะสรุปได้ว่า dopaminergic system มีบทบาทในการ regulated nociceptive response

ผลของ DA ต่อ locomotor activity

มีการศึกษาทดลองพบว่า postsynaptic receptor ที่ mediate การเกิด excitation และ stereotyped behavior นั้นในบางสภาวะทาง pharmacology และ physiology จะถูกควบคุมจากการมี inhibitory control ต่อ electrical activity จาก DA ที่หลั่งมาจาก dendrite โดยจะไม่มี action ที่ DA autoreceptor (Grove, et al., 1975 ; Nieoullon et al., 1979 ; Cheramy, Leviel and Glowinski, 1981) ซึ่งอยู่บริเวณ cell body และ dendrite ของ dopaminergic neuron (Nagy et al., 1978 ; Reisine et al., 1979 ; Murrine, Gale and Kuha, 1979 ; Leviel and Glowinski, 1981)

DA agonist (apomorphine) ในขนาดที่พอเหมาะจะทำให้เกิด behavioral response ในลักษณะจำเพาะของการกระตุ้นที่ DA receptor ได้แก่ การเกิด stereotype behavior เช่น compulsive gnawing และ biting (Costall and Naylor, 1973 ; Ljungberg and Ungerstedt, 1977), cage climbing behavior เพิ่มขึ้น (Martres et al., 1977 ; Kendler, Bracha and Davis, 1982) และเพิ่ม

locomotor activity (Strombom, 1975 ; Ljungberg and Ungerstedt, 1977) อีกด้วย พฤติกรรมต่างๆเหล่านี้จะเกิดมากขึ้นเมื่อทำ bilateral nigrastratial pathway lesion ก่อนให้ apomorphine เนื่องจากเป็นผลของการเกิด postsynaptic DA supersensitivity (Schoenfeld and Vretsky, 1972 ; Greese and Iversen, 1973, 1975 ; Marshall and Ungerstedt, 1977 ; Stannton et al, 1981 ; Nave et al, 1982) และสามารถ block ได้ด้วยการให้ DA antagonist, haloperidol (Martres et al, 1977 ; Kender and Davis, 1982)

ในทางกลับกันในขนาด low dose จะทำให้เกิดพฤติกรรมในทางตรงกันข้าม คือ ลด climbing behavior (Kendler, Bracha and Davis, 1982), locomotor activity ลดลง (Strombom, 1975 ; Costall, Lim and Naylor, 1981), เกิด sedation (Feldman, Susselman and Barrea, 1945 ; Chiara et al, 1976) นอกจากนี้ผลการทดลองในคนที่ เป็นโรคจิตยังพบว่า apomorphine ในขนาด low dose ทำให้ อาการทางจิต (psychotic symptom) เช่น paranoid, schizo phrenia ตีขึ้น (Felman, Susselman and Barrea, 1945 ; Tamminga, et al, 1978) ผลจากการตอบสนอง ทั้งหมดดังกล่าวนี้ เป็นผลเนื่องมาจาก dopaminergic autoreceptor ซึ่ง ไปควบคุมโดยการยับยั้ง dopamine ในการ synthesis, การหลั่ง (release) และหน้าที่ ของ dopaminergic neurons โดยพบว่า DA agonist ในขนาดต่ำ (apomorphine, amphetamine, bromocriptine, N-n-propylnorapomorphine) ลดการสังเคราะห์ และการหลั่งของ DA ในขณะที่ DA antagonist (haloperidol, sulpiride) ไปเพิ่ม และพบว่าผลที่เกิดขึ้นจาก DA agonist สามารถ antagonize ได้ด้วย DA antagonist และในทางตรงกันข้าม, (Nieoullon et al, 1979 ; Agiolas et al, 1982 a, b; Parker and Cubeddu, 1984) ทั้งใน SN และ caudate nucleus (CN) นอกจากนี้ยัง พบว่า firing rate ของ DA neurons จะถูก depress เมื่อให้ apomorphine ใน ขนาด low dose (Skirbol, Grace and Bunne, 1979 ; Arnt, et al, 1983 ; Grace and Bunney, 1985) โดยไม่ได้ขึ้นกับ intact neuronal feed back loop จาก striatum (Agiolas et al, 1982) ทั้งยังพบว่าการ inhibit ของ direct acting ของ DA agonist นั้นจะมากกว่าผลที่เกิดจาก postsynaptic cells ใน striatum เองถึง 6-10 เท่า (Skirbol, Grace and Bunne, 1979)

และจากการให้ putative specific DA autoreceptor agonist 3-PPP (3-phenethyl-pp) มีผลการทดลองเช่นเดียวกับการให้ apomorphine ขนาด low dose (Arnt, et al, 1983) เช่นกัน และเป็นเหตุผลสุดท้ายที่สนับสนุนว่า ผลของการยับยั้งของ DA agonist (ในขนาด low dose) นี้มี predominant action ในภพ regulate postsynaptic receptor ที่ dopaminergic autoreceptor ในขณะที่ในขนาด high dose ไปเพิ่ม action ของ postsynaptic DA receptor ดังนั้น DA agonist ขนาด low dose นั้นเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการที่จะนำมารักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต

ผลการยับยั้ง serotonergic transmission ของ dopaminergic system

ได้มีการศึกษาพบว่า dopaminergic system นี้มาควบคุมยับยั้ง serotonergic system activity ที่ dopaminergic system, 2 ทาง คือ nigrostriatal pathway ซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากบริเวณ substantia nigra compacta (A9 cell group ตามการเรียกของ Dahlstrom และ Fuxe (Dahlstrom และ Fuxe, 1964) โดย A9 cell group นี้จะส่ง afferent fiber ไปยับยั้ง serotonergic neurons ที่บริเวณ caudate putamen ของ striatum และ habenula-dorsal raphe pathway ที่มีต้นกำเนิดมาจาก ventral tegmental area (VTA) (A10 cell group) จะส่ง afferent fiber ไปที่บริเวณ lateral habenula ผ่านไปยับยั้ง serotonergic neurons ของ dorsal raphe nuclei ที่ส่งวิถีประสาทไปยัง basal ganglia

1. habenulo - dorsal raphé pathway

มีการศึกษาพบว่า dopamine input จาก ventral tegmental area (VTA) มีอิทธิพลในการควบคุม serotonergic neuron ของ dorsal raphé nuclei ที่ส่งวิถีประสาทไปยัง basal ganglia และอิทธิพลนี้อาจเกิดผ่านทาง habenula ดังจะกล่าวต่อไป

จากการทำ fiber tracing technique พบว่า lateral habenula ได้รับ fiber มาจาก VTA (Herkenham และ Nauta, 1977 ; Beckstedt, Domesick และ Nauta, 1979 ; Phillipson และ Pycock, 1982) ซึ่งเป็น A10 dopaminergic cell group (Dahlström และ Pycock, 1964) โดยมีเหตุผลว่าเป็น dopaminergic input

คือ พบ dopamine content และการหลั่งของ dopamine ที่ lateral habenula (Reisine, Soubrie, Ferron, Blas, Romo และ Glowinski, 1984) และเมื่อทำ lesion ที่บริเวณ VTA จะพบว่าปริมาณของ dopamine ที่ lateral habenula ลดลง (Kizer, Palkovits และ Brownstein, 1976 ; Phillipson และ Pycock, 1982) นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้ dopamine uptake inhibitor (benztropine) ทำให้ dopamine content ที่ lateral habenula เพิ่มขึ้นอีกด้วย (Reisine และคณะ, 1984)

และมีการศึกษาพบว่า dopamine จาก lateral habenula นี้ยับยั้ง serotonergic activity ของ dorsal raphe nuclei ที่ส่ง output ไปยัง basal ganglia โดยพบว่าเมื่อทำการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ที่ habenula แล้วจะลดความถี่ของกระแสประสาทของ serotonergic neurons ที่ dorsal raphe nuclei (Wang และ Aghajanian, 1977 ; Stern, Johnson, Bronjino และ Morgan, 1979) และเมื่อทำ lesion ที่ habenula พบว่า 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HT metabolite) ใน dorsal raphe เพิ่มขึ้น (Speciale, Neckers, Wyatt, 1980) และเมื่อให้ dopamine ที่ habenula พบว่าการหลั่งของ 5-HT ที่ substantia nigra ลดลง โดยผลนี้สามารถป้องกันด้วยการให้ DA antagonist (domperidone) ที่ habenula และ GABA antagonist (picrotoxin) ที่ raphe nuclei (Reisine, Soubrie, Ferron, Blas, Romo และ Glowinski, 1984) ซึ่งผลยับยั้งของ dopaminergic ต่อ serotonergic system ทาง habenula raphe cells นี้จะผ่าน interneurons ซึ่งเป็น GABAergic neuron อีกทีหนึ่ง (Reisine และคณะ, 1984)

2. nigrostriatal pathway

สำหรับในส่วนของ nigrostriatal pathway นั้น ได้มีผู้ค้นพบเช่นกันว่า dopaminergic fibers จาก substantia nigra นั้นมาควบคุมยับยั้ง serotonergic neurons activity ที่บริเวณ striatum

Striatum ได้รับ dopamine afferent fibers มาจาก substantia nigra (Dahlstrom และ Fuxe, 1964; Beckstead, Domesick และ Nauta, 1979;) และได้รับ serotonergic afferent fiber มาจาก dorsal raphe nuclei (Priestly, Somogyi และ Gullo, 1980; Steinbusch, Van der Kooy, Verhofstad และ Pellagrino, 1980) ซึ่ง dopamine จาก substantia nigra ที่ไปยัง striatum นี้เอง

เป็นตัวควบคุมยับยั้ง activity ของ serotonergic neurons ที่ striatum ได้รับจาก dorsal raphe nuclei อีก pathway หนึ่ง

โดยพบว่าเมื่อทำ lesion ที่บริเวณ nigrostriatal DA afferents (SN) จะทำให้ปริมาณของ 5-HT และ 5-hydroxyindoleacetic acid ที่บริเวณ striatum เพิ่มขึ้น (Breese, Baunmeister, McCown, Emerick, Frye, Crotty และ Mueller, 1980; Stachowiak, Bruno, Sydes, Stricker และ Zigmond, 1984) และมีการเพิ่มจำนวนของ neuron projection จาก dorsal raphe nuclei ที่ส่งไปยัง striatum อีกด้วย (Abigail, Zigmond และ Lund, 1986) นอกจากนี้เมื่อทำการหา tryptophan hydroxylase (TPH) activity หลังการให้ dopamine releasing drug (metaamphetamine) ในสัตว์ทดลองที่ทำ bilateral nigral lesion ด้วย 6-OHDA พบว่า TPH activity ลดลงอีกด้วย (Johnson, Stone, Hanson, Gibb, 1987)


จากที่กล่าวพอสรุปได้ว่า dopaminergic system ควบคุมยับยั้ง serotonergic transmission ที่ 2 pathway ด้วยกันคือ habenulo - dorsal raphe pathway กับ nigrostriatal pathway ดังรูปที่ 25 ซึ่งการทดลองผลของ barakol ต่อระบบ serotonergic system นั้นพบว่า barakol มีฤทธิ์คล้ายกับ dopamine agonist คือไปเพิ่มพฤติกรรม การหมุนของหนูที่เกิดจากการให้ dopamine receptor agonist (apomorphine) แต่มีฤทธิ์ยับยั้ง serotonergic system activity เพราะไปลดจำนวนการ สัมผัสของหนูทดลอง ดังนั้นเป็นไปได้ว่า barakol ออกฤทธิ์โดยตรงในการกระตุ้น dopaminergic system และมีฤทธิ์ทางอ้อมผ่าน dopaminergic system ทาง 2 pathway นี้เพื่อไปควบคุมยับยั้ง serotonergic system activity ในการลดพฤติกรรม การสัมผัสของหนูทดลอง

สรุปผลการทดลอง

จากข้อมูลต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นพอสรุปได้ว่า barakol สารสกัดจากใบอ่อนและ ดอกของต้นขี้เหล็ก มีผลเป็น dopamine agonist เพราะไป activate ที่ระบบ dopaminergic system (เพิ่มจำนวน turning behavior) และมีผลต่อการลด locomotion ใน ขนาดที่ต่ำ (low dose) (10, 25, 50, 75, 100 mg/kg) เพิ่ม nociceptive threshold ในขนาดสูง (100, 125, 150, 175, 200 mg/kg) และยัง suppress serotonergic system activity (ลดจำนวนการสัมผัส) และไม่ได้มีผลผ่านที่ระบบ GABAergic system หรือ glycine-mediated post-synaptic inhibition เพราะ

ฤทธิ์ของ barakol ไม่สามารถไป antagonist action ของ GABA antagonist (picrotoxin, bicucullin) หรือ activate ที่ glycine mediated post-synaptic inhibition ได้ (ไม่สามารถ suppress activity ของ strychnine ได้)

ดังนั้นเป็นไปได้ว่าถ้ามีการศึกษาเพิ่มเติมโดยละเอียดที่ระดับ cell แล้วอาจสามารถนำสารสกัดนี้ (barakol) มาใช้ประโยชน์ในการเป็นยาสงบระงับ (sedative drug) ยาแก้ปวด (analgesic drug) และสามารถ improve อาการทางจิตของผู้ป่วยได้ โดยมี effective dose ที่ต่ำ และมี toxic dose ที่สูงมาก ซึ่งอาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยมากก็เป็นได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย