หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

วิจารณ์และสรุปผล

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาผลของกรดอะมิโนและสารต้านกรดอะมิโนต่อกระแสประสาทของเส้นประสาทเวสติบูลาร์ที่เข้าไปสู่เวสติบูลาร์นิวเคลียส สารต้านกรดอะมิโนที่ใช้ในการวิจัยมี 2 ชนิด ชนิดหนึ่งคือ DAA ซึ่งต้านฤทธิ์ของ aspartate และ NMDA มีความเฉพาะเจาะจงในการจับกับ NMDA receptor อีกชนิดหนึ่งคือ GDEE จะต้านฤทธิ์ของ glutamate และ quisqualate ที่ quisqualate receptor ได้ดี รวมทั้งต้านฤทธิ์ kainate ที่ kainate receptor ได้บ้าง มีความเจาะจงในการจับกับ quisqualate receptor

การให้ DAA และ GDEE ทางเส้นเลือดไม่มีผลกระทบกระเทือนต่อฟิลด์โพเทนเชียล แม้ในขนาดสูงถึง 10 มก./กก. ก็ตาม ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากเหตุผล 2 ประการ คือ สารต้านกรดอะมิโนดังกล่าวไม่มีผลต่อฟิลด์โพเทนเชียลจริง ๆ หรือเป็นเพราะสารต้านกรดอะมิโนไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ไปได้ ทั้งนี้เนื่องจากกรดอะมิโนทั่ว ๆ ไป ไม่ใคร่จะผ่าน blood brain barrier อยู่แล้ว (Curtis and Watkins, 1965) สารต้านกรดอะมิโนคือ DAA และ GDEE ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโน aspartate และ glutamate ตามลำดับ มีขนาดใหญ่กว่ากรดอะมิโนก็ไม่สมควรที่จะผ่าน blood brain barrier ไปได้เช่นกัน ด้วยเหตุนี้สารต้านกรดอะมิโนจึงไม่มีผลเมื่อให้ทางเส้นเลือด

การพิสูจน์ฤทธิ์อันแท้จริงของสารต้านกรดอะมิโนกระทำโดยการให้สารนี้โดยตรงต่อเวสติบูลาร์นิวเคลียสด้วยวิธี iontophoresis พบว่า DAA และ GDEE ขนาด 250 nA x 5 สามารถลดคลื่น N_1 และ N_2 ภายใน 35 นาที โดยไม่มีผลต่อคลื่น P จากการที่คลื่น Pไม่เปลี่ยนแปลงนี้แสดงว่าปรากฏการณ์ในบริเวณ presynaptic membrane ของเส้นประสาทเวสติบูลาร์ยังคงดำเนินไปตามปกติ ดังนั้นการที่ N_1 ลดลง ควรมาจากความบกพร่องของการนำกระแสประสาทที่ postsynaptic membrane ของเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์ที่รับใยประสาทขาเข้าจากเส้นประสาทเวสติบูลาร์ เมื่อ N_1 ลดลงก็ส่งผลกระทบต่อ N_2 ทำให้ N_2 ลดลงด้วยเช่นกัน

รายงานผลการทดลองในอดีตได้กล่าวถึงบทบาทของ Ach ในการเป็นสารสื่อประสาทของเส้นประสาทเวสติบูลาร์และคาดว่าเกี่ยวข้องกับ muscarinic receptor ซึ่งยับยั้งฤทธิ์ได้ด้วย atropine ในการทดลองนี้จึงนำ atropine มาให้ทางเส้นเลือดในขนาด 50 ไมโครกรัม/กก., 1.0 และ 5.0 มก./กก. พบว่าไม่มีผลกระทบต่อฟิลด์โพเทนเชียลสันนิษฐานได้เพียงประเด็นเดียวคือ atropine ไม่มีผลต่อฟิลด์โพเทนเชียลจริง ๆ เพราะสารนี้สามารถผ่าน BBB เข้าไปอยู่ในน้ำไขสันหลังได้ภายใน 2 ชั่วโมง และคงอยู่นานถึง 10ชั่วโมง (Albanus, Sundwall, Vangbo and Winbladh, 1968) และเพื่อเป็นการยืนยันอีกครั้งหนึ่งจึงทดลองให้ atropine โดยตรงต่อเวสติบูลาร์นิวเคลียสโดยวิธี iontophoresis ในขนาด 250 nA x 5 และ 500 nA x 5 ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของฟิลด์โพเทนเชียลทั้ง 3 คลื่น แต่อย่างใด จึงเป็นไปตามข้อสันนิษฐานว่า atropine ไม่ควรมีผลต่อฟิลด์โพเทนเชียลจริง ๆ ดังนั้นสมมุติฐานที่ว่า Ach จะทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทของเส้นประสาทเวสติบูลาร์จึงสมควรได้รับการทบทวนเสียใหม่

สำหรับ atropine ที่ให้ทางเส้นเลือดในขนาด 10 มก./กก. จะลดฟิลด์โพเทนเชียลทั้ง 3 คลื่น เช่นเดียวกันกับการให้ DAA และ GDEE แบบ iontophoresisในขนาด 500 nA x 5 การที่คลื่น P ลดลงแสดงว่ากระแสประสาทของ presynaptic fiber ที่จะถ่ายทอดผ่านซัยแนปส์นั้นลดลง อาจเนื่องมาจากสารในขนาดที่ใช้นี้สูงเกินไปจนทำให้เกิดการยับยั้งแบบไม่เฉพาะเจาะจงในนิวเคลียส และเหตุการณ์ที่จะเกิดตามมาจากการลดลงของคลื่น P ก็คือ N_1 และ N_2 ลดลงตามไปด้วย

เซลล์ประสาทเวสติบูลาร์ตอบสนองต่อกรดอะมิโนทั้ง 5 ชนิดโดยการเพิ่ม SFR ด้วยกระแสขนาดต่าง ๆ กันดังรูปที่ 22 ในการทดลองนี้ใช้การเพิ่ม SFR หนึ่งเท่าตัวเป็นเกณฑ์ในการเปรียบเทียบกระแสที่ใช้ พบว่าสามารถจำแนกกรดอะมิโนตามกระแสที่ใช้ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ aspartate (95 nA), glutamate (70 nA) และ NMDA (75 nA) กลุ่มหนึ่งกับ quisqualic acid (30 nA) และ kainic acid (35 nA) อีกกลุ่มหนึ่ง ดังรูปที่ 26 ซึ่ง quisqualic acid และ kainic acid ใช้กระแสต่ำสุดคือสามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์ได้ง่ายกว่ากรดอะมิโนอื่น quisqualic acid และ kainic acid เป็นสาร analogue ของ glutamate ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อ glutamate receptor ที่ quisqualate และ kainate receptor ตามลำดับ แสดงว่าควรจะมี glutamate

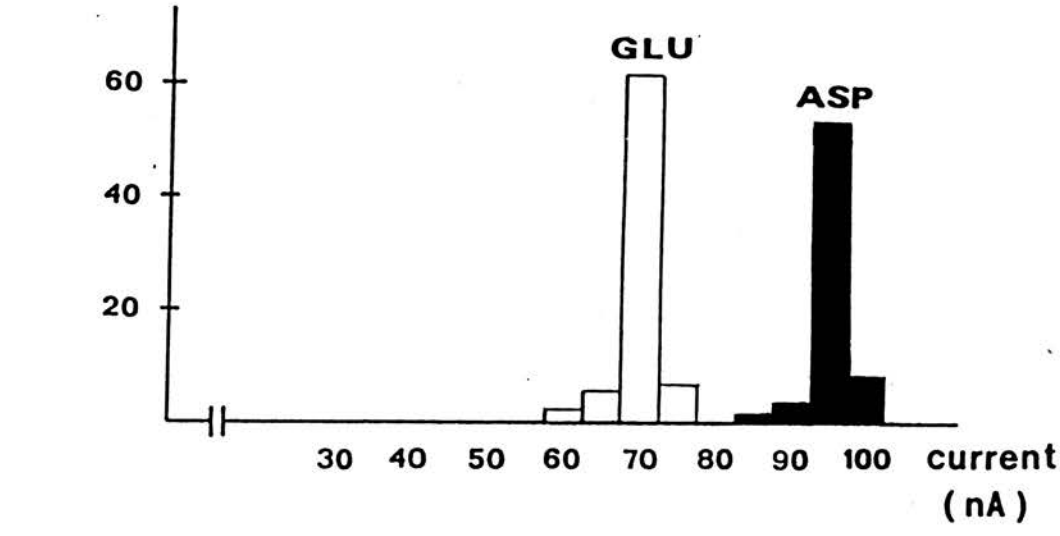
receptor แบบใดแบบหนึ่งอยู่บนเวสติบูลาร์นิวเคลียส นั่นคือ glutamate มีแนวโน้มที่จะเป็นสารสื่อประสาทมากกว่า aspartate ประกอบกับผลทางด้านการให้สารต้านกรดอะมิโน คือ DAA มีผลลด SFR ของเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์ลงครึ่งหนึ่งด้วยกระแส 85 nA ในขณะที่ GDEE ใช้กระแสเพียง 40 nA

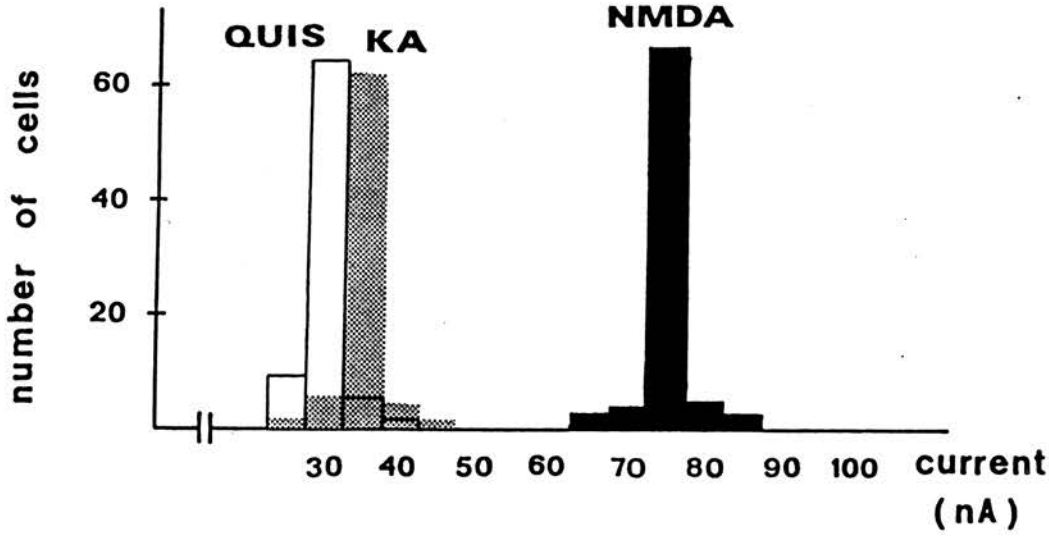
ในการศึกษาทางกายวิภาคศาสตร์ ใยประสาทขาเข้าของเส้นประสาทเวสติบูลาร์มาสิ้นสุดในบริเวณแลทเทอราลของมีเดียลนิวเคลียส (Walberg et al., 1958) อย่างหนาแน่น และการศึกษาทางสรีรวิทยาไฟฟ้าในการวิจัยนี้ก็พบโมโนซัยแนปส์ติคสไปค์ในบริเวณแลทเทอราลเช่นเดียวกัน เมื่อทดลองให้ GDEE ขนาด 55-60 nA นาน 5-6 วินาที ก็สามารถยับยั้งโมโนซัยแนปติคสไปค์ที่พบทั้ง 13 เซลล์ได้อย่างสมบูรณ์ดังแสดงในรูปที่ 25 การยับยั้งดังกล่าวเป็นไปในลักษณะที่ขึ้นกับขนาดของกระแสที่ใช้คือเป็นลักษณะ dose-dependent ดังแสดงเป็นกราฟรูปที่ 27 สารต้านกรดอะมิโนอีกตัวหนึ่งที่นำมาทดสอบฤทธิ์คือ DAA ขนาด 140-150 nA นาน 15-20 วินาที จะยับยั้งการเกิดสไปค์ได้เพียง 20% เท่านั้น และ atropine ในขนาดเดียวกันไม่มีผลต่อสไปค์ การทดลองนี้แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า glutamate มีโอกาสที่จะเป็นสารสื่อประสาทสูงมาก

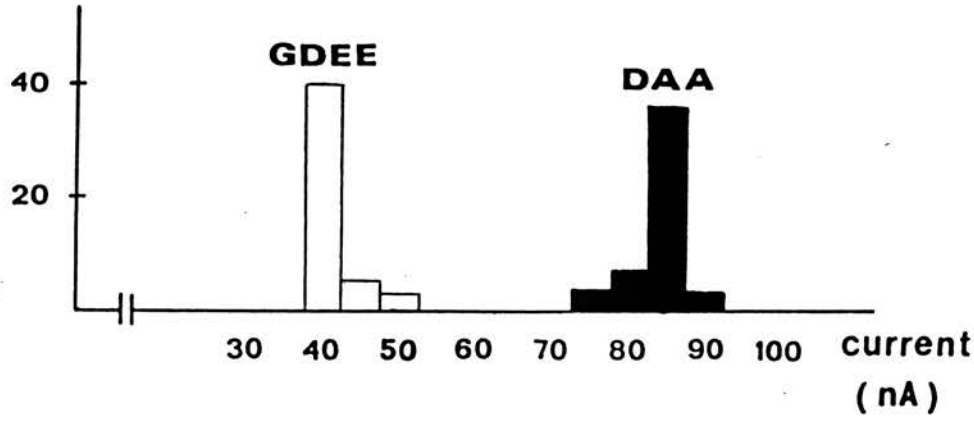
การศึกษาในเรื่องโพลีซัยแนปสติคสไปค์ให้ผลคล้ายกับโมโนซัยแนปส์ติคสไปค์ กล่าวคือ GDEE ขนาด 40-80 nA นาน 4-6 วินาที ก็ยับยั้งการเกิดสไปค์ได้อย่างสมบูรณ์ โดย DAA ขนาด 140-150 nA นาน15-20 วินาที ยับยั้งการเกิดสไปค์ได้เพียง 20% และ atropine ในขนาดเดียวกันไม่มีผลต่อสไปค์ชนิดนี้ อาจเป็นไปได้ว่า glutamate เข้ามามีบทบาทในการสื่อประสาทระหว่างเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์กับเซลล์ประสาทอื่น

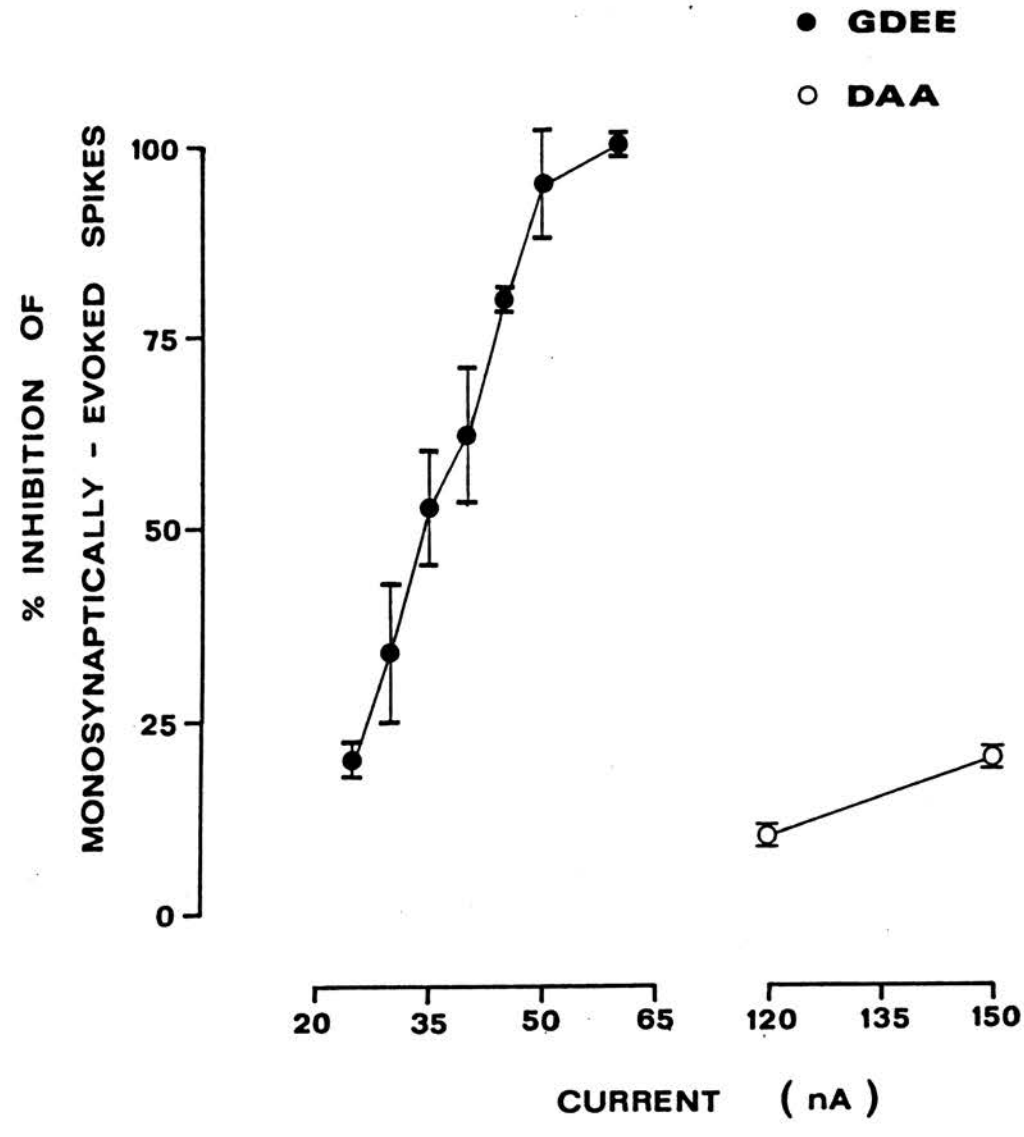
จากผลการวิจัยโดยทั่ว ๆ ไปสังเกตุได้ว่า การยับยั้งขบวนการสื่อประสาทของ GDEE มีประสิทธิภาพเหนือกว่า DAA และ atropine ไม่มีผลยับยั้งได้แม้จะใช้ในขนาดเดียวกับสารต้านกรดอะมิโนทั้งสองก็ตาม ซึ่งหมายถึงโอกาสของ Ach ในการเป็นสารสื่อประสาทก็น้อยลงด้วย ดังนั้นหากจะกล่าวโดยสรุปจากผลการวิจัยนี้ก็สามารถสนับสนุนสมมุติฐานที่ว่า กรดอะมิโนตัวหนึ่งตัวใดคือ aspartate และ/หรือ glutamate ทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทของเส้นประสาทเวสติบูลาร์และโอกาสของ glutamate ที่จะเป็นสารสื่อประสาทมีสูงมาก อย่างไรก็ดีการสรุปผลในเรื่องนี้ยังต้องการการทดลองในอีกหลายแนวมาสนับสนุน เช่น neurochemistry เป็นต้น

รูปที่ 26 histogram แสดงถึงกระแสที่สามารถเพิ่ม SFR ของเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์หนึ่งเท่าตัวของ aspartate,glutamate, NMDA, quisqualic acid และ kanic acidรวมทั้งกระแสที่สามารถลด SFR ลงครึ่งหนึ่งของ DAA และ GDEE


GLU
ASP
60
40
20
30 40 50 60 70 80 90 100
current
(nA)


QUIS
KA
NMDA
number of cells
60
40
20
30 40 50 60 70 80 90 100
current
(nA)


GDEE
DAA
40
20
30 40 50 60 70 80 90 100
current
(nA)



รูปที่ 27 แสดง dose-response curves ของ GDEE และ DAA ที่ให้โดยตรงต่อเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์ด้วยวิธี iontophoresis ต่อโมโนซัยแนปส์ติคสไปค์ของเซลล์ประสาทเวสติบูลาร์