

อิทธิพลของมอร์ฟีน และ Periventricular Nuclei ต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต และการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท Sciatic*

ราตรี วงศ์ดอกไม้**

จิตร สิทธิอมร**

สุจินต์ พรรธนะแพทย์***

สุทิพย์ พรรธนะแพทย์**

ทวินศรี วรวรรณ**

อาทรทิพย์ วัฒนพงศ์ศิริ**

ได้ทำการทดลองในสุนัข 13 ตัว เพื่อศึกษาว่าจะใช้การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตวัดระดับความเจ็บปวดได้หรือไม่ โดยแบ่งกลุ่มสุนัขที่ได้ทดสอบออกเป็น 2 กลุ่มคือ

1. สุนัขกลุ่มที่หนึ่ง ได้รับมอร์ฟีนปริมาณต่าง ๆ กัน (0-480 มิลลิกรัม) เข้าหลอดเลือดดำแล้วกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ด้วยกระแสไฟฟ้านาฬิกาเก็นพอ พบว่าขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นคงที่ ไม่ว่าจะให้มอร์ฟีนปริมาณเท่าใดก็ตาม สำหรับการหายใจนั้นจะเพิ่มขึ้นเมื่อเส้นประสาทถูกกระตุ้น ปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อสัตว์ได้รับมอร์ฟีนน้อยกว่าเมื่อสัตว์ไม่ได้รับยานั้น จาก การคำนวณหาอัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นนั้น เป็นไปอย่างรวดเร็ว เมื่อสัตว์ได้รับมอร์ฟีนจนถึง 60 มิลลิกรัม การให้มอร์ฟีนมากกว่า 60 มิลลิกรัมทำให้อัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงน้อย

2. สุนัขกลุ่มที่สอง ได้รับการผ่าตัดกระโหลกศีรษะและผ่าน bipolar microelectrode ไปสู่ periventricular nuclei ของ mesencephalon โดยอาศัยเครื่อง stereotaxic ช่วย พบว่าเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic พร้อมกับกระตุ้น periventricular nuclei ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงเท่ากับตอนที่กระตุ้นเส้นประสาท sciatic โดยไม่ได้กระตุ้น periventricular nuclei สำหรับการเปลี่ยนแปลงการหายใจ พบว่าขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ร่วมกับกระตุ้น periventricular nuclei นั้น การหายใจที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic โดยไม่ได้กระตุ้น periventricular nuclei

* ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** แผนกสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปว่า การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตไม่สามารถวัดระดับความเจ็บปวดได้ ส่วนคุณค่าของอัตราการลดลงของปริมาณการหายใจที่เพิ่มขึ้นในการประเมินระดับความเจ็บปวดเป็นสิ่งที่ต้องศึกษาต่อไป

บทนำ

ความเจ็บปวดเป็นความรู้สึกที่ก่อให้เกิดความไม่สบายและความทรมาน ผู้ป่วยมักต้องการลดความรู้สึกนั้น เมื่อเกิดสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด จะมีปรากฏการณ์ 2 อย่างเกิดขึ้นเสมอคือ

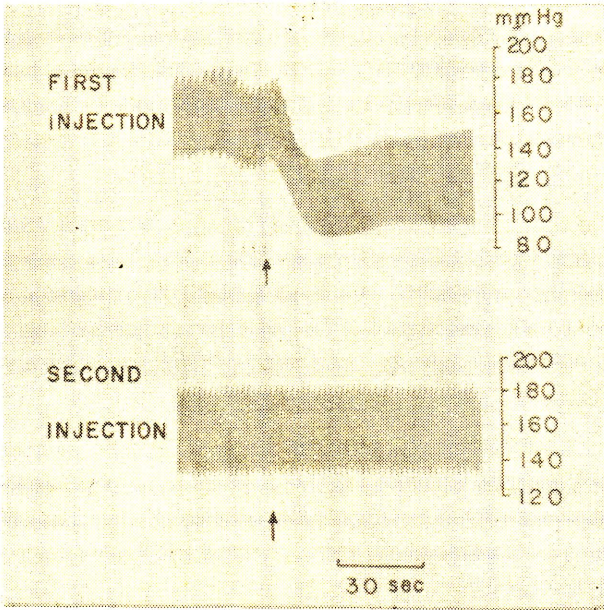
1. ปรากฏการณ์ที่เป็นความรู้สึก หรือที่เรียกว่า sensation และ perception of pain ปรากฏการณ์นี้เกิดจากการที่ sensory receptors เปลี่ยนสิ่งกระตุ้นที่ทำลายเนื้อเยื่อเป็นกระแสประสาท (Action potential) ซึ่งถูกนำผ่านไป ตามเส้นประสาทและไซสันหลังสู่สมองส่วนที่แปลกระแสประสาทนั้นออกมาเป็นความรู้สึกเจ็บปวด สมองส่วนที่แปลกระแสประสาทเหล่านี้ได้แก่ส่วน thalamus และ cerebral cortex²¹

2. ปรากฏการณ์ที่เป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อความรู้สึกเจ็บปวด หรือที่เรียกว่า reaction to pain ปฏิกิริยาตอบสนองนี้อาจเป็น ปฏิกิริยาทางจิตที่เรียกว่า ความทรมาน³¹ หรือปฏิกิริยาทางระบบประสาทร่างกาย เช่น การเกร็งกล้ามเนื้อ การกระตุกส่วนของร่างกายออกจากอันตราย²² และ ปฏิกิริยาทางระบบประสาทอัตโนมัติ เช่นการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ เป็นต้น²²

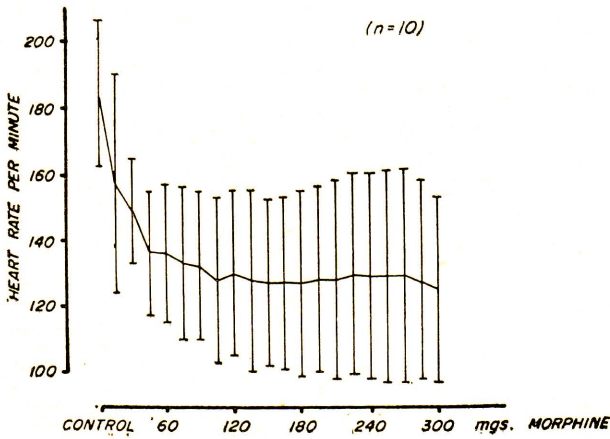
การวิจัยเพื่อวัดความเจ็บปวด จึงมักจะกระทำกัน 2 วิธีคือ

1. การวัดปรากฏการณ์ที่เป็นความรู้สึก วิธีนี้ทำได้เฉพาะในคน เพราะคนเท่านั้นที่สามารถบอกได้ว่าตนเองเจ็บปวดหรือไม่^{5,11,25} และเจ็บปวดเท่าใด¹¹ การวิจัยเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการวัดความรุนแรงของสิ่งกระตุ้นน้อยที่สุดที่ทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด หรือที่เรียกว่า threshold ของความเจ็บปวด จึงก่อให้เกิดความเจ็บปวดที่ไม่รุนแรง เพราะการทำให้เกิดการเจ็บปวดที่รุนแรง ย่อมก่อให้เกิดปัญหาทางจริยธรรม จึงเป็นการยากที่จะนำข้อมูลของการวิจัยเหล่านี้มาประยุกต์กับผู้ป่วย

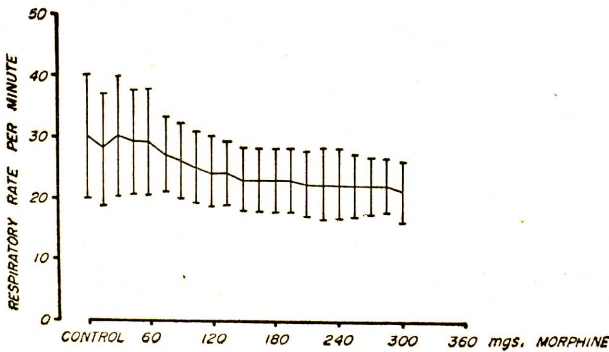
2. การวัดปฏิกิริยาที่เกิดจากความรู้สึกเจ็บปวด เช่น วัดการเปลี่ยนแปลงการเต้นของหัวใจ¹¹ การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต^{11,27,38} การหายใจ¹⁰ หรือการวัดปฏิกิริยาตอบสนองโดยกระตุกส่วนของร่างกายที่ได้รับความเจ็บปวดออกจากสิ่งกระตุ้น เช่นการกระตุกหางออกจากสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เจ็บ (Tail flick response)^{16,18} เป็นต้น วิธีการเหล่านี้ บางอย่างใช้วัดการเปลี่ยนแปลงในระดับ threshold ของความเจ็บปวด¹⁸ แต่ก็มีรายงานหลายฉบับที่พยายามใช้ปฏิกิริยาตอบสนองเหล่านี้วัดความเจ็บปวดที่



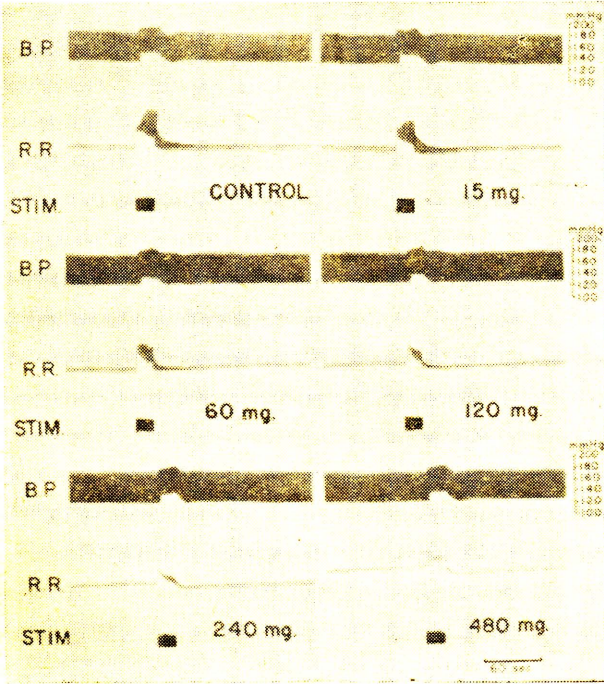
รูปที่ 1 แสดงผลของมอร์ฟีนต่อความดันโลหิต



รูปที่ 2 แสดงผลของมอร์ฟีนต่ออัตราเต้นหัวใจ

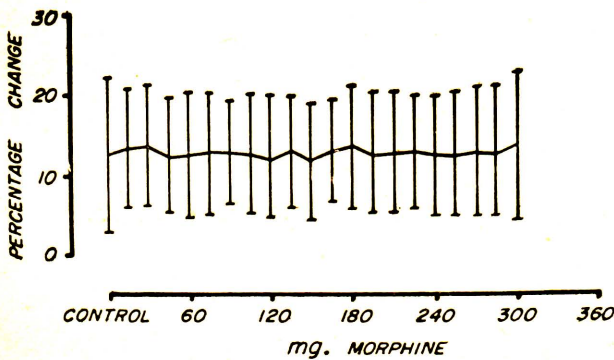


รูปที่ 3 แสดงผลของมอร์ฟีนต่ออัตราการหายใจ

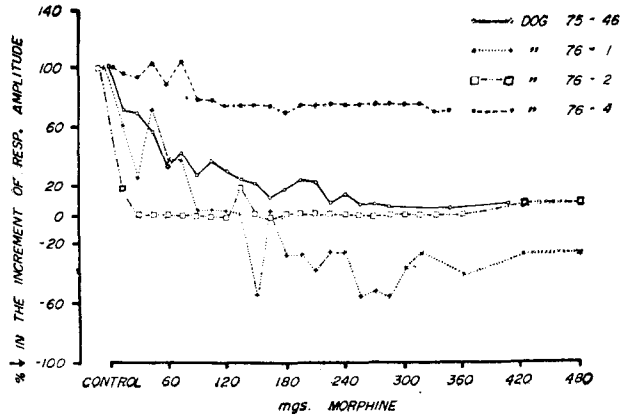


รูปที่ 4 แสดงผลของมอร์ฟีนเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ของสุนัขขณะสลบ

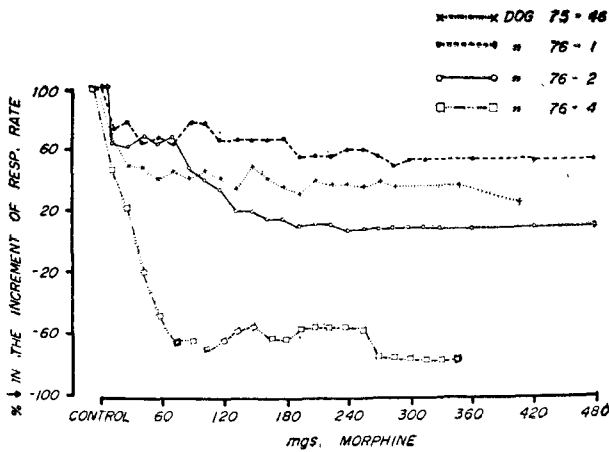
B.P. = ความดันโลหิต
 R.R. = อัตราการหายใจ
 Stim = จุดที่กระตุ้น



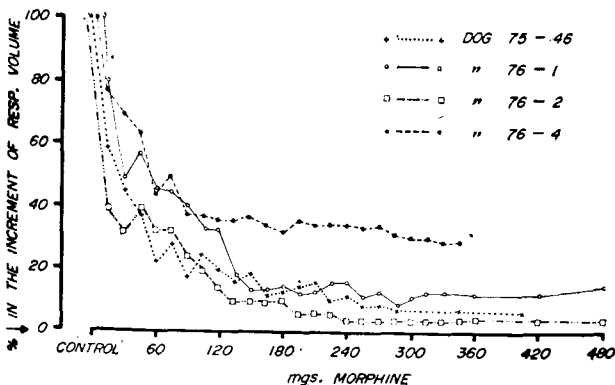
รูปที่ 5 แสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure เมื่อกระตุ้นประสาท Sciatic ของสุนัขภายหลังฉีดมอร์ฟีน



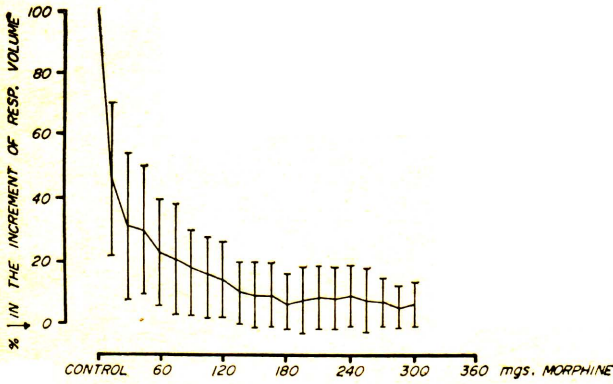
รูปที่ 6 แสดงอัตราการลดลงของความแรง
อัตราและปริมาณการหายใจตามลำดับ
ระหว่างกระตุ้นเส้นประสาท sciatic
พร้อมกับเพิ่มปริมาณมอร์ฟีน



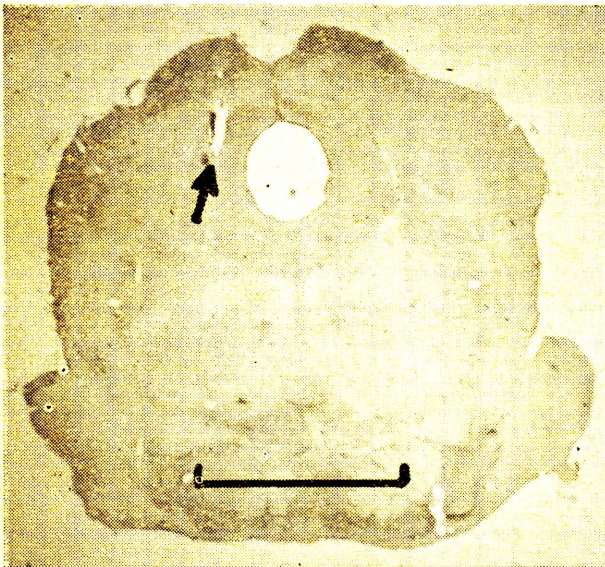
รูปที่ 7 แสดงอัตราการลดลงของความแรง
อัตราและปริมาณการหายใจตามลำดับ
ระหว่างกระตุ้นเส้นประสาท sciatic
พร้อมกับเพิ่มปริมาณมอร์ฟีน



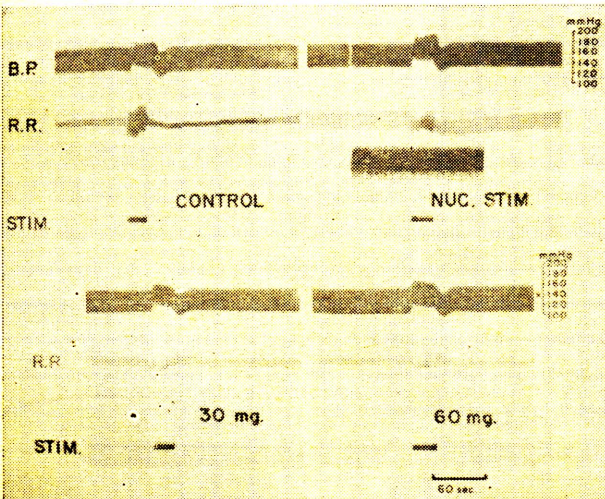
รูปที่ 8 แสดงอัตราการลดลงของความแรง
อัตราและปริมาณการหายใจตามลำดับ
ระหว่างกระตุ้นเส้นประสาท sciatic
พร้อมกับเพิ่มปริมาณมอร์ฟีน



รูปที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยอัตราการลดลงของปริมาณการหายใจระหว่างกระตุ้นเส้นประสาท sciatic พร้อมกับเพิ่มปริมาณมอร์ฟีน



รูปที่ 10 แสดงตำแหน่งปลาย electrode ที่ใช้กระตุ้น periventricular nuclei ความยาวในรูปเท่ากับ 0.5 ซม.



รูปที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของการหายใจและความดันโลหิตระหว่างการกระตุ้น Periventricular nuclei กับการให้มอร์ฟีน

รุนแรงมาก ๆ เช่น Therington และคณะ³⁸ ใช้การตอบสนองด้วยความดันโลหิตวัด “ความเจ็บปวด” ที่เกิดจากการบีบกระดูกเท้าของกระต่าย ด้วยโลหะอย่างรุนแรง และพบว่าเมื่อบีบกระดูกเท้าแรงๆ ในขนาดที่ควรทำให้สัตว์ทดลองเจ็บปวดมาก ความดันโลหิตจะสูงขึ้น แต่หากสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีน หรือใช้วิธีการฝังเข็มลดความเจ็บปวดแล้วทดลองบีบกระดูกเท้าด้วยความแรงเท่าเดิม ความดันโลหิตจะไม่สูงขึ้น สำหรับการวัดการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตในคนเพื่อระดับความเจ็บปวดนั้น พบว่า เมื่อคนถูกสะกดจิต การตอบสนองของความดันโลหิตต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เจ็บปวดไม่ค่อยแน่นอนและไม่สู้จะแปรตามการเปลี่ยนระดับความเจ็บปวดนัก²⁷ อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้ว ระหว่างที่ผู้ป่วยไม่รู้สึเจ็บจากการสะกดจิต ความดันโลหิตเฉลี่ยจะต่ำกว่าเมื่อผู้ป่วยรู้สึกเจ็บ

ความเจ็บปวดเป็นสิ่งกระตุ้นที่รุนแรงในการเพิ่มการหายใจ Henderson¹⁰ กล่าวว่า ถ้าเกิดความเจ็บปวดมาก อาจทำให้มีการหายใจเพิ่มขึ้นจนเหลือคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสโลหิตน้อยมาก (Acapnia) ได้ ทัศนแพทย์มักจะใช้คุณสมบัติที่ความเจ็บปวดกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มหายใจเป็นสิ่งชี้ว่า ควรให้ยาลดความปวดหรือยาสงบเพิ่มขึ้นหรือไม่ Hamilton และ Devine⁹ พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในห้องพักฟื้นหลังผ่าตัด อาจมีการหายใจไม่พอถ้าได้รับยาประเภท narcotics มากไป ทั้งนี้เพราะขณะอยู่ในห้องพักฟื้นไม่ได้มี

การทำลายเนื้อเยื่อ อันเป็นสาเหตุให้มีการกระตุ้น pain receptor มากเท่ากับขณะที่ได้รับการผ่าตัด จึงไม่มีความเจ็บปวดไปกระตุ้นให้เกิดการหายใจอย่างพอเพียง

สรุปได้ว่า มีความสัมพันธ์ระหว่าง การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและการหายใจ กับความเจ็บปวด แต่ลักษณะของความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน ทั้งนี้เพราะการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและการหายใจ แปรตามสภาวะทางสรีรวิทยาหลายอย่าง ถ้าหากว่าในแผนดำเนินการทดลอง ผู้วิจัยไม่ได้ควบคุมสภาวะทางสรีรวิทยาอย่างอื่นให้คงที่ และปล่อยให้ความเจ็บปวดเป็นตัวแปรเพียงตัวเดียว ย่อมเป็นการยากที่จะแปลความหมาย และเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและการหายใจต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เจ็บปวด ในโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยจึงเสนอที่จะศึกษาโดยใช้ความดันโลหิต และการเปลี่ยนแปลงการหายใจ เป็นเครื่องบ่งถึงความรุนแรงของความรู้สึกเจ็บปวดได้หรือไม่ โดยจะพยายามควบคุมสภาวะทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อความดันโลหิตและการหายใจทุกอย่างให้คงที่ และจะยอมให้สิ่งที่ทราบกันดีกว่าสามารถเปลี่ยนระดับความเจ็บปวด^{16, 17, 18, 19, 26, 28, 29} เป็นตัวแปรได้ สิ่งที่ยอมให้เป็นตัวแปรในการทดลองได้แก่มอร์ฟีนปริมาณต่าง ๆ^{12, 18} หรือการกระตุ้น periventricular nuclei ในระดับ mesencephalon^{16, 17, 18, 19, 26, 28}

วัสดุและวิธีการ

ทำการวิจัยในสุนัขทั้งสิ้น 13 ตัว เป็นสุนัขทั้งสองเพศ หนักประมาณ 12—16 กิโลกรัม สุนัขได้รับการฉีดสารละลาย 50% urethane เป็นยาสลบ ในปริมาณ 1.25 กรัม/น้ำหนักตัวกิโลกรัม เข้าหลอดเลือดโลหิตดำ ไม่มีการให้ urethane เพิ่มขึ้นอีกตลอดการทดลอง สุนัขเหล่านี้จะได้รับการผ่าตัดเปิดหลอดเลือดแดง femoral และเส้นประสาท sciatic ที่ระยะสุนัขถูกตรึงเข้ากับ stereotaxic apparatus ในท่า Frankfort horizontal plane การกระตุ้น periventricular nuclei ของ mesencephalon ในสุนัขบางตัวกระทำโดยผ่าน microelectrode โดยอาศัย stereotaxic atlas สำหรับสมองสุนัข³⁰ ช่วยกระแสไฟฟ้าใช้กระตุ้นสมองเป็นแบบ square wave pulse ความถี่ 1 cycle/วินาที จากเครื่อง electronic stimulator (Harvard Model 340) สำหรับการวัดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจนั้น ได้ใช้ Physiological Pressure Transducer (Statham P 23) และ Strain Gage Couplers เบอร์ 9872 ส่วน transducer ชนิด Strain Gage Chest Belt เบอร์ 7001 และ Strain Gage Couplers เบอร์ 9803 ใช้สำหรับวัดลักษณะการหายใจ เส้นประสาท sciatic ถูกกระตุ้นด้วยกระแสเหนี่ยวนำชนิด tetanizing ขนาดมากเกินพอ ขนาดกระแสไฟฟงที่ตลอดการทดลอง ความดันโลหิต ลักษณะการหายใจ และขนาดของกระแสไฟฟ้าใช้กระตุ้นเส้นประสาทและ

สมอง จะถูกบันทึกโดยเครื่อง Dynograph (Beckman type R)

คณะผู้วิจัยได้แบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. *กลุ่มที่หนึ่ง* ประกอบด้วยสุนัข 10 ตัว เป็นสุนัขที่ได้รับมอร์ฟีนครั้งละ 15 มิลลิกรัม ทุก 10 นาที เข้าหลอดเลือดโลหิตดำ แล้วดูการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic สุนัขบางตัวในกลุ่มนี้ได้รับมอร์ฟีนครั้งละ 3 มิลลิกรัม ทุก 10 นาทีในระยะแรกจนครบ 15 มิลลิกรัม แล้วจึงได้รับยาครั้งละ 15 มิลลิกรัมในระยะต่อมา

2. *กลุ่มที่สอง* ประกอบด้วยสุนัข 3 ตัว เป็นสุนัขที่ถูกกระตุ้น periventricular nuclei เพื่อเปรียบเทียบระหว่างผลของการกระตุ้น periventricular nuclei และผลของมอร์ฟีนที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic โดยผ่านกระแสไฟฟ้าขนาด 5 milli-ampere เป็นเวลา 15 วินาที เพื่อทำคำหับบริเวณสมองที่ถูกกระตุ้น และตัดสมองดูตำแหน่งของขั้วไฟฟ้าต่อไป

ก่อนเริ่มให้มอร์ฟีน หรือกระตุ้น periventricular nuclei ได้บันทึกการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและการหายใจเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไว้ เพื่อได้ข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบกับตอนให้ยาหรือกระตุ้นสมอง

ผลของการวิจัย

เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ก่อนให้มอร์ฟีน หรือกระตุ้น periventricular nuclei ความดันโลหิตจะสูงขึ้น อัตราและความรุนแรงของการหายใจจะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้สัตว์ทดลองยังร้องด้วยความเจ็บปวด แสดงว่า urethane ขนาดที่ให้นี้ ไม่สามารถระงับความเจ็บปวดจากการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic อย่างรุนแรงได้

1. ผลของมอร์ฟีนต่อความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และลักษณะการหายใจ โดยไม่มีการกระตุ้นเส้นประสาท

1.1 การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต เมื่อสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งแรก ความดันโลหิตจะลดลงทันที และความดันโลหิตจะกลับสู่สภาพใกล้เคียงปกติภายในเวลาประมาณ 1—5 นาทีหลังฉีด (รูปที่ 1 บน) ในการฉีดมอร์ฟีนขนาดเดียวกันครั้งต่อ ๆ ไป ความดันโลหิตไม่ลดลง (รูปที่ 1 ล่าง)

1.2 การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ เมื่อให้มอร์ฟีน หัวใจจะเต้นช้าลงอย่างรวดเร็วจนสัตว์ได้รับมอร์ฟีน 60 มิลลิกรัม อัตราการเต้นของหัวใจก่อนข้างคงที่เมื่อสัตว์ได้รับมอร์ฟีนมากกว่า 120 มิลลิกรัม (รูปที่ 2)

1.3 การเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ อัตราการหายใจจะลดลงเรื่อย ๆ เมื่อสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนเพิ่มขึ้น (รูปที่ 3)

2. ผลของมอร์ฟีนต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และลักษณะการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic

2.1 การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต (รูปที่ 4 และ 5) เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ด้วยกระแสไฟฟ้าที่แรงมาก (Supramaximal stimulus) ความดันโลหิตจะสูงขึ้นจากระดับเดิม ในการให้มอร์ฟีนขนาดต่าง ๆ กัน อัตราร้อยละของการเพิ่มความดันโลหิตเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไม่เปลี่ยนแปลง

2.2 การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นประมาณ 10 ครั้งต่อนาที การให้มอร์ฟีนไม่ทำให้แบบแผนการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจนี้เปลี่ยนแปลงไปแต่อย่างใด

2.3 การเปลี่ยนแปลงลักษณะการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic อัตราและความแรงของการหายใจเพิ่มขึ้นมาก เมื่อสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีน แล้วลองกระตุ้นเส้นประสาท sciatic การหายใจจะเพิ่มจากระดับเดิมเช่นกัน แต่ส่วนที่เพิ่มขึ้นไม่มากเท่ากับขณะที่สัตว์ไม่ได้รับมอร์ฟีน (รูปที่ 4) ในความพยายามเปรียบเทียบข้อมูลจากสุนัขต่าง ๆ กัน จำเป็นต้องคำนวณอัตราการลดลงของการหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อให้มอร์ฟีนปริมาณต่าง ๆ กัน โดยใช้หลักว่าการหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อไม่ให้มอร์ฟีน

เป็น 100 % และคำนวณหาว่า การหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อให้มอร์ฟีนปริมาณต่างๆ กัน เป็นอัตราร้อยละเท่าไรของการหายใจที่เพิ่มขึ้นจากระดับเดิม เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ครั้งแรก (ไม่ได้ให้มอร์ฟีน) รูปที่ 6, 7 และ 8 แสดงอัตราการลดลงของความแรง อัตราการหายใจและปริมาตรที่หายใจ (ปริมาตร = อัตรา \times ความแรง) ตามลำดับ โดยนำข้อมูลจากสุนัข 4 ตัวมาเปรียบเทียบกัน ในรูปที่ 6 จะเห็นได้ว่า อัตราการลดลงของความแรงที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อให้มอร์ฟีนปริมาณต่างๆ กันแปรผันมากในสุนัขแต่ละตัว สังเกตได้ว่า กราฟข้อมูลที่ได้อาจไม่มีส่วนที่ขนานกันมากนัก สำหรับอัตราการลดลงของอัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อให้มอร์ฟีนนั้น น่าสนใจ กล่าวคือกราฟข้อมูลจากสุนัขทั้ง 4 (รูปที่ 7) มีแนวโน้มที่จะลดลงเร็วและขนานกัน เมื่อสัตว์ได้รับมอร์ฟีน 18-60 มิลลิกรัม เมื่อสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนมากกว่า 60 มิลลิกรัม อัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาทจะไม่ลดลงมากนัก จะเห็นได้ว่า กราฟข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลองทั้ง 4 มีแนวโน้มที่จะขนานกับแกน abscissa อย่างไรก็ตาม แม้ว่ากราฟข้อมูลในรูปที่ 7 จะขนานกัน แต่กราฟจากสุนัขแต่ละตัวก็ยังไม่ห่างกันมาก

ในรูปที่ 8 เป็นการทดลองคำนวณอัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อให้มอร์ฟีนปริมาณต่างๆ

กัน พบว่าได้เส้นขนานคล้ายรูปที่ 7 แต่กราฟข้อมูลที่ได้จากสุนัขทั้ง 4 ข้อนั้นคี่ขึ้น รูปที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์อัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ในสุนัขทั้ง 10 ตัว ผลการวิเคราะห์นั้นแสดงให้เห็นว่า เมื่อให้มอร์ฟีน 5-45 มิลลิกรัม อัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เป็นไปอย่างรวดเร็วมาก อัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นนี้ จะช้าลงเมื่อสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนระหว่าง 45-135 มิลลิกรัม เมื่อให้มอร์ฟีนขนาดมากกว่า 135 มิลลิกรัม ปริมาตรการหายใจส่วนที่เพิ่มขึ้นจะไม่ลดลง หรือลดลงอย่างช้าๆ แม้ว่าสัตว์จะได้รับมอร์ฟีนมากขึ้นจนถึง 480 มิลลิกรัมก็ตาม

3. เปรียบเทียบระหว่างผลของการกระตุ้น periventricular nuclei และมอร์ฟีนต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และลักษณะการหายใจ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic

การกระตุ้น periventricular nuclei ในบางตำแหน่ง โดยเฉพาะที่ระดับส่วนหลังของ mesencephalon (รูปที่ 10) จะทำให้การหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไม่มากเท่าตอนที่ periventricular nuclei ไม่ถูกกระตุ้น (รูปที่ 11 บน ขวามือ) ลักษณะนี้คล้ายกับกรณีที่สัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีน (รูปที่ 11 ล่าง) สำหรับปริมาณความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อกระตุ้น

เส้นประสาท sciatic นั้นให้ผลไม่แตกต่างกันเลย ระหว่างระยะ control ระยะที่กระตุ้น periventricular nuclei และระยะได้รับมอร์ฟีน

วิจารณ์

1. ผลของมอร์ฟีนต่อระบบไหลเวียนโลหิต

ผลของมอร์ฟีนต่อระบบไหลเวียนโลหิตได้รับความสนใจน้อยเมื่อเทียบกับระบบหายใจ อย่างไรก็ตาม Kruegar และคณะ¹⁵ พบว่า ถ้าให้สารพวก narcotics ทางหลอดเลือดดำ ความดันโลหิตจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็วทั้งในคนและสัตว์ทดลอง มากบ้าง น้อยบ้าง รายงานหลายแห่ง^{1,2,3,32} ได้กล่าวถึงผลของมอร์ฟีนต่อความดันโลหิตทำนองเดียวกัน แม้บางรายงานจะอ้างว่ามอร์ฟีนไม่ทำให้ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงมากนัก^{7, 20, 24} เข้าใจว่าส่วนหนึ่งที่ทำให้ความดันโลหิตลดลงเป็นผลมาจากการหลั่ง histamine ซึ่งทำให้หลอดเลือดขยายตัวโดยตรง¹² และเป็นผลจากการที่มีการลดการทำงาน ของกล้ามเนื้อหัวใจ³³ นอกจากนี้ การที่มีความดันโลหิตลดลง อาจมีสาเหตุมาจากการที่มอร์ฟีนมีผลเพิ่มหรือยับยั้งการทำงานของระบบประสาทกลางในระบบต่าง ๆ เกือบทุกระดับ¹³ อย่างไรก็ตาม ในสุนัข การหลั่ง histamine คงเป็นกลไกที่เด่นกว่าผลต่อระบบประสาทกลางในการก่อให้เกิดความดันโลหิตลดลงเมื่อได้รับมอร์ฟีน⁵ จากการศึกษาพบว่า ความดันโลหิตจะลดลงครั้งแรกที่สัตว์ทดลองได้รับ

มอร์ฟีนเข้าหลอดเลือดเท่านั้น เมื่อฉีดมอร์ฟีนปริมาณเดียวกันครั้งต่อ ๆ มาความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงน้อยมาก เหตุที่เป็นเช่นนี้ยังไม่กระจ่างในขณะนี้ เพราะมอร์ฟีนมีอิทธิพลต่อขบวนการควบคุมความดันโลหิตหลายแห่งดังได้กล่าวมาแล้ว^{12, 13, 30, 33} อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์นี้อาจมีผลต่อแนวการให้ยา narcotics แก่ผู้ป่วย หากได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

มอร์ฟีนมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง การที่เป็นเช่นนี้คงเป็นเพราะว่ามอร์ฟีนสามารถกระตุ้น vagal nuclei ในระดับ medulla โดยตรง¹⁵ นอกจากนี้มอร์ฟีนยังมีผลในการยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholine esterase ด้วย¹² มีหลักฐานว่า การที่หัวใจเต้นช้าลงเมื่อสัตว์ได้รับมอร์ฟีนสามารถป้องกันได้ ถ้าให้ atropine ก่อน³⁶ อย่างไรก็ตาม จะต้องไม่ลืมว่า การเปลี่ยนแปลงในการเต้นของหัวใจก็เป็นผลมาจากการพยายามปรับสภาวะในระบบไหลเวียนโลหิตให้คงที่เมื่อมีการขยายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากการหลั่ง histamine ด้วย

2. การใช้การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตประเมินระดับความเจ็บปวด

ในการทดลองนี้ เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ในสุนัขกลุ่มต่าง ๆ (กลุ่มควบคุม กลุ่มที่มีการกระตุ้น periventricular nuclei และกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนปริมาณต่าง ๆ) ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเท่ากัน จึงสรุปได้ว่า ในสุนัขการเปลี่ยนแปลง

ความดันโลหิตไม่สามารถใช้ประเมินระดับความเจ็บปวดได้ การที่ข้อมูลของการศึกษานี้ต่างกับของ Therington และคณะ³⁸ คงเป็นเพราะใช้สัตว์ทดลองคนละชนิด นอกจากนี้ ความแตกต่างกันของผลการทดลองอาจมีสาเหตุมาจากยาที่ใช้ร่วมกับมอร์ฟีน ในการทดลองนี้ใช้ urethane เป็นยาสลบ ส่วน Therington และคณะไม่ได้ให้ยาสลบ แต่ให้ neuromuscular blocking agents และเครื่องช่วยหายใจ เป็นที่ทราบกันดีว่า neuromuscular blocking agents และปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ในโลหิต (ซึ่งแปรตามสถานะการช่วยหายใจ) มีอิทธิพลต่อความดันโลหิต^{12, 22}

3. ผลของมอร์ฟีนต่อระบบหายใจ

ในการทดลองนี้ มอร์ฟีนทำให้อัตราและความแรงของการหายใจลดลง แต่ความแรงเปลี่ยนแปลงน้อย ซึ่งตรงกับการศึกษาอื่น^{6, 8, 23} อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพียงอัตราและความแรงของการหายใจไม่ได้บ่งถึงปริมาณการกักศูนย์หายใจของมอร์ฟีนได้ต้นัก เพราะไม่ได้แสดงถึงความเข้มข้นของคาร์บอนไดออกไซด์และออกซิเจนในกระแสโลหิต ในระยะหลังๆ นี้ ได้มีผู้พยายามประเมินปริมาณการกักศูนย์หายใจของมอร์ฟีนโดยหา carbon dioxide response curve^{34, 37} พบว่าถ้าให้มอร์ฟีนแล้ว จะต้องมียุทธวิธีคาร์บอนไดออกไซด์ ในกระแสโลหิตสูงขึ้นมาก จึงจะมีปริมาณการหายใจต่อหนึ่งนาที เท่ากับขณะที่ไม่ได้รับยา แสดงว่ามอร์ฟีนลดความไวของศูนย์

หายใจในการตอบสนองต่อคาร์บอนไดออกไซด์^{4, 16}

4. การใช้การเปลี่ยนแปลงระดับการหายใจประเมินความเจ็บปวด

ในการทดลองนี้ พบว่าถ้ากระตุ้นเส้นประสาท sciatic ในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้ให้มอร์ฟีน การหายใจจะเพิ่มขึ้นมาก ถ้าให้มอร์ฟีนแล้วกระตุ้นเส้นประสาท sciatic การหายใจก็จะเพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่ส่วนที่เพิ่มขึ้นนี้ลดลงจากส่วนหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะที่สัตว์ทดลองไม่ได้รับยา การคำนวณอัตราการลดลงของปริมาตร การหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic เมื่อให้มอร์ฟีน ปริมาณต่างๆ กันนั้น ได้กราฟข้อมูล (รูปที่ 9) ซึ่งแสดงว่า เมื่อให้มอร์ฟีนปริมาณ 5-45 มิลลิกรัม ในสุนัขทุกตัว อัตราการลดลงของปริมาตรการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับความเจ็บปวด เป็นไปอย่างรวดเร็วมาก อัตราการลดลงดังกล่าวจะช้าลงถ้าให้มอร์ฟีนมากกว่า 60 มิลลิกรัม และเมื่อสัตว์ทดลองได้รับยามากกว่า 135 มิลลิกรัม ปริมาตรการหายใจส่วนที่เพิ่มขึ้น เมื่อมีการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไม่ลดลง หรือลดลงอย่างช้ามาก

Kosterlitz¹⁴ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างผลของ narcotics ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจากลำไส้เล็ก ส่วน ileum ในหนูตะเภา และความสามารถลดความเจ็บปวด (analgesic potency) ในคน ($r = 0.9$) นอกจากนี้ ยังมีความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถที่ narco-

tics ชนิดหนึ่ง ไปจับกับจุดรับความรู้สึกในสมอง กับความรุนแรงที่ narcotics ชนิดนั้นลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ($r = 0.986$) ซึ่งแสดงว่าความสามารถในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจากลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูตะเภา คงจะสามารถใช้ทำนายความสามารถที่ยาเสพติดประเภทฝิ่นลดการนำของกระแสประสาทไปสู่สมองส่วนที่แปลออกมาเป็นความรู้สึกเจ็บได้ ฉะนั้น หากนำอัตราร้อยละของการลดลงของปริมาณการหายใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้มอร์ฟีนปริมาณหนึ่ง มาหาสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์กับอัตราการร้อยละของการลดลงของการหดตัวของกล้ามเนื้อ ileum หนูตะเภาเมื่อใช้มอร์ฟีนปริมาณเดียวกัน ย่อมเป็นทางหนึ่งที่จะบอกได้ว่าอัตราการลดลงของปริมาณการหายใจที่เพิ่มขึ้นใช้ทำนายความสามารถในการลดความเจ็บปวดของมอร์ฟีนที่มีความเข้มข้นต่างๆ ได้หรือไม่ หากผลการทดลองออกมาเป็นที่น่าพอใจก็อาจจะได้ใช้อัตราการลดลงของปริมาณการหายใจที่เพิ่มขึ้นเป็นเกณฑ์อันหนึ่งในการทดลองเกี่ยวกับความเจ็บปวด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หากการทดลองนั้นต้องอาศัยการผสมผสานระหว่างสภาวะทางสรีรวิทยาหลายอย่าง ซึ่งไม่อาจกระทำได้ในหลอดทดลองโดยใช้ลำไส้ของหนูตะเภา เช่น การทดลองเรื่องการฝังเข็ม เป็นต้น

5. ผลของการกระตุ้น periventricular nuclei

Raynaud,²⁶ Mayer และคณะ¹⁹ และ Leibeskind และคณะ¹⁷ พบว่าถ้ากระตุ้น peri-

ventricular nuclei ในระดับ mesencephalon สามารถลดความเจ็บปวดในสัตว์ทดลองได้ การลดความเจ็บปวดมีผลดีที่สุดเมื่อมีการกระตุ้นบริเวณ dorsal raphe nuclei ซึ่งมี serotonin เป็น neurotransmitter³⁵

ในการทดลองนี้ การกระตุ้น periventricular nuclei ที่ระดับ mesencephalon ทำให้การหายใจที่เพิ่มขึ้นขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไม่มากเท่าตอนที่ periventricular nuclei ไม่ถูกกระตุ้น ลักษณะนี้คล้ายกับกรณีที่สัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีน อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษา periventricular nuclei น้อยเกินกว่าที่จะสรุปอิทธิพลของ periventricular nuclei ต่อความเจ็บปวดและระดับการหายใจมากไปกว่านี้ได้

การเปลี่ยนระดับความเจ็บปวดโดยการกระตุ้น periventricular nuclei ควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยาสลบ ทางหนึ่งซึ่งอาจจะทำได้คือ การคาบิวไฟฟ้าไว้ที่สัตว์ทดลองสองแห่ง แล้วกระตุ้นขั้วไฟฟ้าเหล่านี้ด้วยคลื่นวิทยุ ขั้วไฟฟ้าอันหนึ่งทำให้เกิดความเจ็บปวด ส่วนอีกอันหนึ่งกระตุ้นที่ periventricular nuclei แล้วดูลักษณะการสนองของสัตว์ทดลองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เจ็บปวดเมื่อเปลี่ยนลักษณะการกระตุ้น periventricular nuclei

สรุป

ทำการทดลองในสุนัข 10 ตัว เพื่อวัดการตอบสนองของความดันโลหิตและการหายใจเมื่อกระตุ้น

เส้นประสาท sciatic อย่างรุนแรง ก่อนและหลังให้มอร์ฟีนปริมาณต่าง ๆ กัน พบว่าอัตราการเพิ่มความดันโลหิตขณะกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ไม่เปลี่ยนแปลง แต่อัตราการลดลงของปริมาณหายใจที่เพิ่มขึ้นมีแบบแผนที่ค่อนข้างคงที่ ซึ่งอาจจะใช้ประเมินระดับความรู้สึกเจ็บปวดได้ หากได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

ได้วัดการตอบสนองของความดันโลหิตและการหายใจเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic อย่างรุนแรงพร้อม ๆ กับกระตุ้น periventricular nuclei ในสุนัข 3 ตัว พบว่า อัตราการเพิ่มความดันโลหิตคงที่ ส่วนการเปลี่ยนแปลงลักษณะการหายใจคล้ายกับผลที่ได้จากการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic หลังฉีคมอร์ฟีน

เอกสารอ้างอิง

- Batterman RC, Himmelsbach CK : Demerol a new synthetic analgesic. JAMA 122 : 222, 43
- Beiter RN, Hirsh SA : Methadone in internal medicine. Ann NY Acad Sci 51 : 137-44, 48
- Branwood AW : Primary Pulmonary hypertension; report of 3 cases. Edinburgh Med J 61 : 332-41, 54
- Corssen G, Domino EF : Dissociative anesthesia; further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. Anesth Analg 45 : 29-40, 66
- Chapman RC : An alternative to threshold assessment in the study of human pain. Advance in Neurology Vol. 4. Raven Press, 1975
- Denton JE, Beecher HK : New analgesics. II. A clinical appraisal of the narcotic power of methadone and its isomers. JAMA 141 : 1146-53, 49
- Drew JH, Dripps RD, Comroe HJ : Clinical studies on morphine. II. The effect of morphine upon the circulation of man and upon the circulatory and respiratory responses to tilting. Anesthesiology 7 : 44-61, 46
- Dripps RD, Comroe JH : Clinical studies on morphine. I. The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. Anesthesiology 6 : 462-8, 45
- Hamilton WK, Devine JC : The evaluation of respiratory adequacy in the immediate postoperative period. Surg Gynecol Obstet 105 : 229-32, 57
- Henderson Y : Acapnia and shock IV. Fatal apnea after excessive respiration. Am J Physiol 25 : 310-33, 10
- Hilgard ER, Cooper LM, Lenox J, et al : The use of pain-state reports in the study of hypontic analgesia to the pain of ice water. J Nerv Ment Dis 144 : 506-13, 67
- Goodman LS, Gilman A : The pharmacological basis of therapeutics. 4th ed. New York, The Macmillan Company, 1970
- Isbell H : Perspectives in research on opiate addiction. Narcotics. New York, McGraw-Hill Book Co, 1965
- Kosterlitz HW, Waterfield AA : An analysis of the phenomenon of acute tolerance to morphine in the guinea-pig isolated ileum. Br J Pharmacol 53 (1) : 131-8, 75
- Krueger H, Eddy NB, Sumwalt M : The pharmacology of opium alkaloids. Public Health report. Washington, U.S. Government Printing office. Suppl 166, 1941
- Leibeskind JC, Mayer DJ : Somatosensory evoked responses in the mesencephalic central gray matter of the rat. Brain Res 27 : 133-51, 71
- Liebeskind JC, Mayer DJ, Akil H : Central mechanisms of pain inhibition; studies of analgesia from focal brain stimulation. Advance in Neurology Vol. 4, Raven Press, 1974
- Loh HH, Shen FH, Way EL : Inhibition of morphine tolerance and physical dependence development and brain serotonin synthesis by cyclohexamide. Biochem Pharmacol 28 : 72
- Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, et al : Analgesia from electrical stimulation in the train-stem of the rat. Science 174 : 1351-4, 71
- McCall ML, Taylor HW : The effects of morphine sulfate on cerebral circulation and metabolism in normal and toxemic pregnant woman. Am J Obstet Gynecol 64 : 1131-6, 62
- Mehler WR : Central pain and the spinothalamic tract. Advance in Neurology Vol. 4 Raven Press, 1974

22. Mountcastle VB : Medical physiology. New York, The C.V. Mosby 1974
23. Orkin LR, Egga RK, Rovenstine EA : Effect of nisentil, meperidine and morphine on respiration in man. 16 : 699-707, 55
24. Papper EM, Bradley SE : Homodynamic effects of intravenous morphine and pentothal sodium. J Pharmacol Exp Therap 74 : 319-23, 42
25. Procacci P, Zoppi M, Maressca M, et al : Studies of pain threshold in man. Advances in neurology Vol. 4. Raven Press, 1974
26. Raynolds DV : Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 164 : 444, 69
27. Sachs LB : Comparison of hypnotic analgesia and hypnotic relaxation during stimulation by a continuous pain source. J Abnorm Psychol 76 : 206-10, 70
28. Samanin R, Gumulka W, Valzelli L : Reduced effect of morphine in midbrain raphe lesioned rats. Eur J Pharmacol 76 : 339-43, 70
29. Samanin R, Valzelli L : Increase of morphine induced analgesia by stimulation of the nucleus raphe dorsalis. Eur J Pharmacol 16 : 298-302, 71
30. Sharma DS, Sharma KN, Jacobs HK : The canine brain in stereotaxic coordinates. Massachusetts, The MIT Press, 1970
31. Sitthi-amorn C : Mechanism of CNS control of pain. The Thai Medical Council Bulletin 4 : 677-88, 75
32. Slavin MI : Demoral premedication in ambulatory patient. Oral Surg 3 : 1159-67, 50
33. Schmidt CF, Livingston AE : Action of morphine on mammalian circulation. J Pharmacol Exp Ther 47 : 411-41, 33
34. Smith TC, Stephen GW, Zeiger L, et al : Effects of premedicant drugs on respiration and gas exchange in man. Anesthesiology 28 : 883-90, 67
35. Snyder SH : Basic neurochemistry. Boston, Little Brown and Company, 1972
36. Soma LR : Textbook of veterinary anesthesia. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1971
37. Stephen GW, Banner MP, Wollman H, et al : Respiratory pharmacology of mixtures of scopolamine with secobarbital and with fentanyl. Anesthesiology 31 : 237-42, 69
38. Therington, et al, 1973. personal communication.