

แนวทางการรักษาโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease AD) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาท cholinergic system ในปัจจุบัน คือการใช้สารที่ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase เพื่อเพิ่มการทำงานของระบบ cholinergic system ในการศึกษาในหลอดทดลอง ก่อนหน้านี้พบว่าสารสกัดจากต้นพุทพิตยาหรือพุทซ้อน (*Tabernaemontana divaricata* extract, TDE) หนึ่งในสมุนไพรในตำรายาอายุวัฒนะ ที่ความเข้มข้น 0.1 mg/ml สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่า 90% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างไรก็ตามผลการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase และผลของสารสกัดนี้ ต่อการทำงานของระบบประสาทในสมอง โดยเฉพาะสมองส่วน cerebral cortex และ hippocampus ซึ่งเป็นสมองที่มีบทบาทสำคัญในการจำและการเรียนรู้ยังไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองมาก่อนเลย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงศึกษาถึงผลของสารสกัดจากต้นพุทพิตยาต่อ การทำงานของสมองส่วน cerebral cortex และ hippocampus และการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ในสัตว์ทดลอง โดยใช้เทคนิคการย้อมติดโปรตีนที่ชื่อ c-fos ซึ่งโปรตีนนี้จะเป็นตัวชี้วัดว่าเซลล์ประสาทมีการถูกกระตุ้นให้เกิดการทำงานขึ้นหรือไม่ โดยเราศึกษาในสมองส่วน cerebral cortex และใช้วิธี Ellman's colorimetric ในการศึกษาถึงการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ทั้งในสมองส่วน cerebral cortex และในเลือด ของหนูขาวพันธุ์ Wistar โดยจะแบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม คือ หนูที่ได้รับสารสกัดต้นพุทพิตยาในขนาด 0, 250, 500 และ 1,000 mg/kg ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่า สารสกัดต้นพุทพิตยาสามารถเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาท และสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ในสมองส่วน cerebral cortex ได้เช่นเดียวกับการศึกษาในหลอดทดลอง จากนั้นเราได้ศึกษาถึงคุณสมบัติทางสรีรวิทยาของเซลล์ประสาทในสมอง hippocampus ซึ่งเป็นสมองอีกส่วนหนึ่งที่บทบาทสำคัญเกี่ยวกับความจำและการเรียนรู้ โดยการศึกษานี้ได้ใช้ extracellular recording เพื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของ field excitatory postsynaptic potential (fEPSPs) ซึ่งจัดเป็นตัวชี้วัดถึงการทำงานของกลไกการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท และจากการศึกษาพบว่า สารสกัดต้นพุทพิตยามีผลลด field excitatory postsynaptic potential (fEPSPs) ของสมองส่วน CA1 hippocampus โดยการลดลงของ fEPSPs ที่พบจะถูกยับยั้งโดยการให้ยา atropine แต่ไม่ถูกยับยั้งโดยยา pancuronium นอกจากนี้ฤทธิ์การยับยั้ง fEPSPs นี้ยังมีผลเหมือนกับผลการให้สาร acetylcholine หรือการให้ยา galanthamine ซึ่งจัดเป็นยาที่มีคุณสมบัติ AChE-Is ที่ใช้รักษาในผู้ป่วย AD จากผลการศึกษาทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่าสารสกัดต้นพุทพิตยาออกฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ในสมอง โดยสารสกัดต้นพุทพิตยาจะมีผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ในสมองส่วน cortex และยังสามารถเพิ่มการทำงานของระบบประสาทในสมองส่วน cortex และออกฤทธิ์ควบคุม synaptic transmission ซึ่งฤทธิ์ที่เกิดขึ้นนี้จะคล้ายกับการออกฤทธิ์ของสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ที่เป็นที่รู้จักทั่วไปคือ galanthamine ดังนั้น สารสกัดจากต้นพุทพิตยานี้น่าจะมีประโยชน์ในการศึกษาหาส่วนประกอบสำคัญในสารสกัดนี้ เพื่อใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ในอนาคต

The current pharmacotherapy for Alzheimer's disease (AD), a progressive neurodegenerative disorder of cholinergic system, is the use of acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. A previous *in vitro* study showed that *Tabernaemontana divaricata* extract (TDE) at 0.1 mg/ml inhibited more than 90% of AChE activity. However, neither the acetylcholinesterase (AChE) inhibitory effects nor the effect on neuronal activity in cerebral cortex, a brain region critical for learning and memory, of TDE has been investigated *in vivo*. To investigate the effects of TDE on cortical neuronal activity as well as AChE activity in animal models, we used *c-fos* immunohistochemical techniques to determine the neuronal activity in cerebral cortex and the Ellman's colorimetric method to investigate the cortical and circulating cholinesterase (ChE) activity in Wistar rats following the acute administration of TDE at various doses (0, 250, 500 and 1000 mg/kg). We found that TDE enhanced neuronal activity in cerebral cortex and inhibited cortical AChE activity. To further investigate the physiological properties of TDE in slices of hippocampus, the other brain region in learning and memory, we used extracellular recordings of field potential, and found that TDE significantly reduced field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs). The reduction in potential was prevented by atropine, but not pancuronium, and it was not accompanied by evident changes in the EPSP waveform. The modulation of synaptic function with TDE was similar to the effect of exogenous acetylcholine (ACh) and galanthamine. Our findings describe novel characteristics of TDE as an AChE inhibitor in the brain. The effects of TDE on the inhibition of cortical AChE activity, the enhancement of cortical neuronal activity as well as the effect on the synaptic transmission in hippocampus are similar to other well-known AChE-I agents galanthamine. These findings suggest that TDE could be beneficial as a possible novel therapeutic agent for AD in the future.