

## บทที่ 2

### วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ระยะของการเจริญเติบโตและการทำงานของระบบประสาท

ระบบประสาทเจริญและพัฒนาจาก neural plate ซึ่งเป็นส่วนของ ectoderm ที่หนาตัวขึ้นเป็นบริเวณที่มีรูปร่างคล้ายร่องเห็นและ notochord และ paraxial mesoderm ชักนำให้ ectoderm มีการเจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็น neural plate ในมนุษย์เริ่มขึ้นหลังสัปดาห์ที่สองหลังจากการปฏิสนธิ ส่วนในหนูเกิดขึ้นประมาณวันที่ 9-10 (105) (ตารางที่ 2-1)

- Neural tube เปลี่ยนแปลงไปเป็นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ซึ่งประกอบด้วยสมอง (brain) และไขสันหลัง (spinal cord)
- Neural crest เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ส่วนใหญ่ของ ระบบประสาทรอบนอก (peripheral nervous system, PNS) และระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) ซึ่งประกอบด้วยปมประสาท สมอง ปมประสาทไขสันหลัง และปมประสาทอัตโนมัติ (cranial, spinal and autonomic ganglia)

ในมนุษย์กระบวนการสร้าง neural tube เรียกว่า neurulation เริ่มขึ้นระหว่างช่วงแรกของสัปดาห์ที่ 4 (22-23 วัน) ตรงบริเวณ somite คู่ที่ 4-6 ระยะนี้บริเวณ 2 ใน 3 ของส่วนต้นของ neural plate และ neural tube ตรงกับระยะ somite คู่ที่ 4 จะเจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็นสมองและบริเวณ 1 ใน 3 ของส่วนท้ายของ neural plate และ neural tube จะเจริญไปเป็นไขสันหลัง การเชื่อมติดกันของ neural fold มีทิศทางไปทางด้านหัวและทางด้านท้ายจนกระทั่งเหลือเป็นเพียงรูเปิดขนาดเล็กที่ปลายทั้งสองข้าง โดยรูเปิดทางด้านหัว เรียกว่า rostral (anterior) neuropore จะปิดประมาณวันที่ 25 และรูเปิดทางด้านท้ายเรียกว่า caudal (posterior) neuropore จะปิดช้ากว่าเป็นเวลา 2 วัน การปิดของ neuropore เกิดขึ้นพร้อมกับกระบวนการสร้างของระบบไหลเวียนเลือด สำหรับผนังของ neural tube เริ่มหนาตัวขึ้นเพื่อพัฒนาเป็นสมองและไขสันหลัง (105)

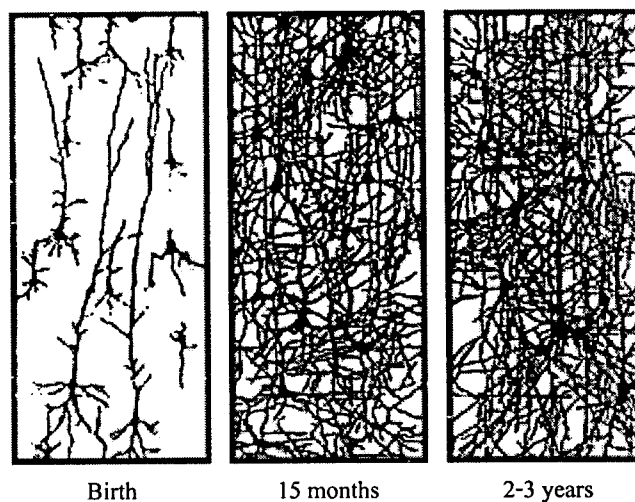
ตารางที่ 2-1 ระยะการเจริญพัฒนาของระบบประสาทในมนุษย์และสัตว์ทดลอง

| Developmental event  | Human<br>(day) | Macaque<br>(day) | Rabbit<br>(day) | Rat<br>(day) | Mouse<br>(day) | Chick<br>(day) |
|----------------------|----------------|------------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|
| Implantation         | 7.5            | 9                | 7.5             | 6            | 5              | -              |
| Neural plate         | 19             | 20               | 8               | 9.5          | 7              | 1              |
| Neuropore close      | 25-27          | 25-27            | 9.5-10.5        | 10.5-11      | 9-9.5          | 2.3-2.75       |
| Cerebral hemispheres | 30             | 29               | 11              | 12           | 10             | 3              |
| Cerebellum           | 37             | 36               | 15              | 14           | 12             | 4.5            |

จาก (141)

ส่วน neural canal ของ neural tube จะเปลี่ยนแปลงไปเป็น ventricular system ของสมองและ central canal ของ ไขสันหลัง เส้นประสาทสั่งการ (motor nerve) เจริญออกมาจากไขสันหลัง โดยเริ่มปรากฏช่วงปลาย สัปดาห์ที่ 4 เส้นประสาทสมอง 12 คู่ เจริญและพัฒนาขึ้นระหว่างสัปดาห์ที่ 5-6 ของการพัฒนา ส่วนในหนู จะเจริญขึ้นเมื่อเริ่มสัปดาห์ที่ 2

การทดสอบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดพบว่าระบบประสาทจะไวต่อสารพิษและปัจจัยต่าง ๆ ในระหว่างการเจริญพัฒนามาก โดยเฉพาะในระหว่างการสร้างซินแนปส์ (synaptogenesis) หรือ brain growth spurt เนื่องจากเป็นระยะที่เซลล์สมองมีการเจริญเพื่อการติดต่อเชื่อมโยงกัน (41;140) ในมนุษย์พบว่าการสร้าง brain growth spurt นี้เริ่มประมาณเดือนที่ 6 ของการตั้งครรภ์จนกระทั่ง เด็กอายุประมาณ 2-3 ปี (รูปที่ 2-1) แต่ในหนูจะเริ่มสร้างหลังจากลูกหนูคลอด พบว่าในระยะ brain growth spurt นี้เป็นระยะที่เซลล์ประสาทมีอัตราการเจริญเติบโตสูงที่สุด ดังนั้นจึงต้องการสารอาหารที่เพียงพอต่อการเจริญเติบโตอย่างมาก (140)



รูปที่ 2-1 การพัฒนาของเซลล์สมองตั้งแต่แรกเกิดจนอายุ 2-3 ปี

จากการศึกษาการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยระบบประสาทอัตโนมัติในลูกหนูแรกเกิด พบว่า ระบบประสาทอัตโนมัติมีบทบาทในการควบคุมหัวใจและหลอดเลือด โดยเซลล์ประสาทสั่งการ splanchnic มาเลี้ยง และทำหน้าที่ควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด (59)

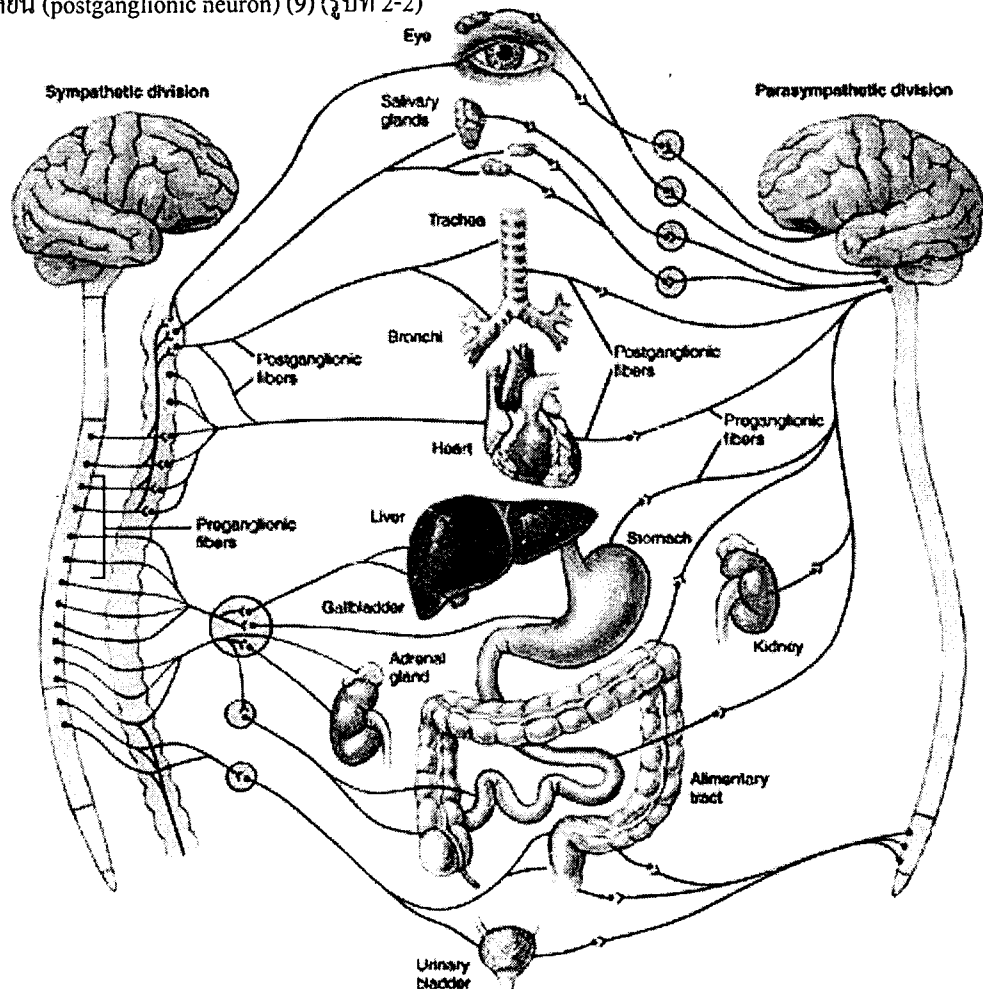
การควบคุมความดันเลือด เป็นหน้าที่ที่สำคัญของระบบประสาท โดยระบบประสาทอัตโนมัติ ประกอบด้วย ระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทำหน้าที่ควบคุมโดยตรง และได้รับอิทธิพลจากสมองส่วนกลาง โดย preganglionic neurons ของระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบประสาทพาราซิมพาเทติกถูกควบคุมจากสัญญาณทั้งชนิดกระตุ้นและยับยั้งจากบริเวณต่าง ๆ ของสมอง นอกจากนี้การตอบสนองต่อตัวรับรู้ที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น การเกิดบาโรรีเฟล็กซ์ที่เกิดจากการกระตุ้น stretch receptors เป็นต้น การควบคุมความดันเลือดแดงโดยระบบประสาทซิมพาเทติกยังได้รับอิทธิพลจากการทำงานของไตและฮอร์โมน ร่วมกันทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ ปริมาณเลือด และความต้านทานของหลอดเลือด (92)

## การควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยระบบประสาทอัตโนมัติ

ระบบประสาทอัตโนมัติแสดงบทบาทอย่างมีประสิทธิภาพ ในการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้รุนแรงและรวดเร็ว (92;176) ระบบประสาทอัตโนมัติยังแบ่งได้เป็นระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลาง และระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอก ระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลางก็คือ สมองส่วนต่างๆ ที่ส่งสัญญาณประสาทมาควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอก ส่วนระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอกมีเส้นประสาทออกจากไขสันหลัง ระดับอกและบั้นเอว (thoracolumbar segment) ผ่านโซ่หรือปมประสาทซิมพาเทติก (sympathetic chain or ganglion) ที่คั่นข้างไขสันหลังไปยังอวัยวะเป้าหมายต่างๆ ซึ่งได้รับอิทธิพลจากระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลางในส่วนของการกั้นสมอง ฮัยโปธาลามัส ระบบลิมปิก และสมองใหญ่ (92)

### บทบาทโดยทั่วไปของระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอก

ระบบประสาทอัตโนมัติควบคุมการทำงานของอวัยวะภายในเพื่อรักษาภาวะสมดุลของร่างกาย โดยควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อเรียบ ต่อมต่าง ๆ และการคัดหลั่งฮอร์โมน (9;137) ระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอก ยังแบ่งเป็นระบบประสาทซิมพาเทติก และ ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ประกอบด้วยเซลล์ประสาท คือ เซลล์ประสาทก่อนแองเกลียน (preganglionic neuron) และเซลล์ประสาทหลังแองเกลียน (postganglionic neuron) (9) (รูปที่ 2-2)



รูปที่ 2-2 ระบบประสาทซิมพาเทติก และพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ (15)

ทั้งเซลล์ประสาทก่อนแองเกลียน และเซลล์ประสาทหลังแองเกลียนของประสาทพาราซิมพาเทติกหลั่ง acetylcholine เป็น chemical transmitter ขณะที่เซลล์ประสาทหลังแองเกลียนของประสาทซิมพาเทติกหลั่ง norepinephrine ยกเว้นต่อมเหงื่อ เซลล์ประสาทก่อนแองเกลียน ของประสาทซิมพาเทติกอยู่บริเวณ lateral horn ของ gray matter บริเวณ T<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> ของไขสันหลัง เรียกว่า intermediolateral cell column myelin axon ของเซลล์ประสาทก่อนแองเกลียนขึ้นแนบกับ paravertebral ganglion บริเวณด้านหน้าของไขสันหลัง สายปมประสาทนี้ เรียกว่า truncus sympathicus axon ของเซลล์ประสาทหลังแองเกลียนไปเลี้ยงอวัยวะเป้าหมายโดยขนานไปกับ หลอดเลือด และจากอวัยวะเป้าหมาย มี axon ทอดกลับมายังไขสันหลังและไปเลี้ยงบริเวณผิวหนัง กล้ามเนื้อ และไขสันหลัง (34;169)

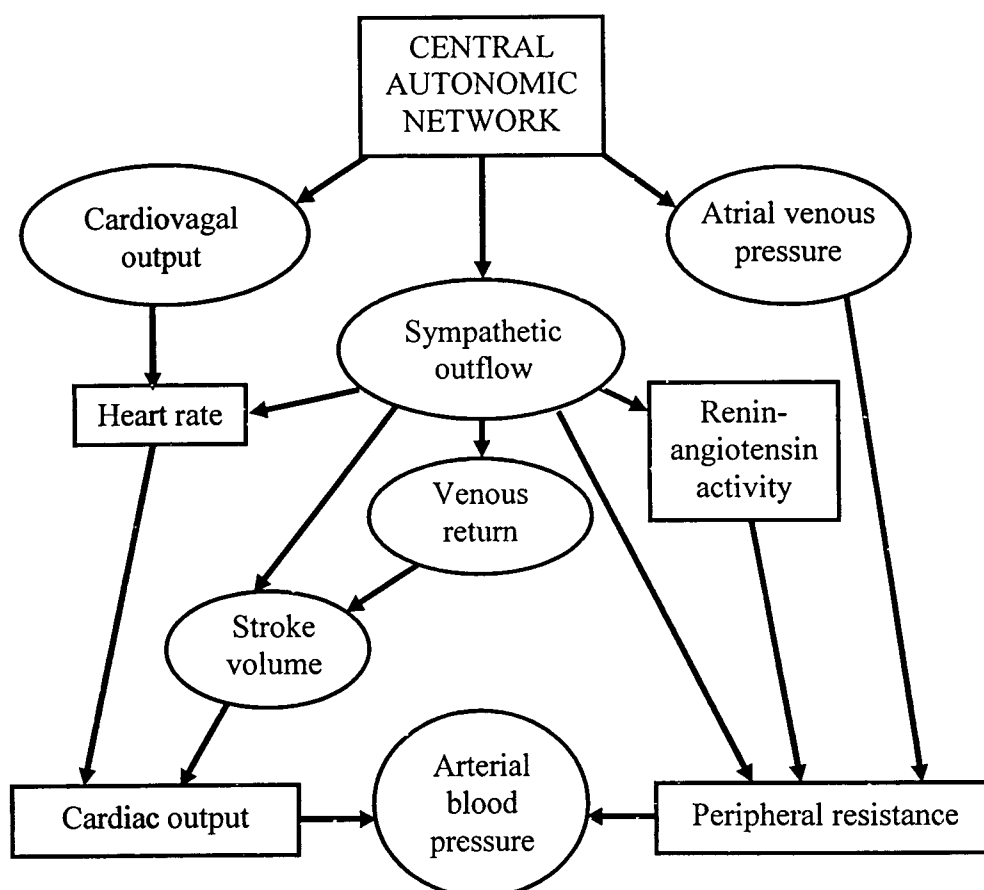
ระบบประสาทพาราซิมพาเทติกประกอบด้วย 2 ส่วนคือ cranial part ใน brain stem (cranial nerve III, VII, IX, X) และ sacral part ในไขสันหลังที่ระดับ S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> ใน intermediolateral column สิ่งโดยตรงข้ามกับ ระบบประสาทซิมพาเทติก คือ postganglionic ของพาราซิมพาเทติกอยู่ใกล้กับอวัยวะเป้าหมาย (56)

หัวใจและหลอดเลือด เป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดอวัยวะหนึ่งที่ระบบประสาทอัตโนมัติควบคุม ประสาทซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงหัวใจ เริ่มจาก cervical และ thoracic ส่วนบน ขณะที่พาราซิมพาเทติกควบคุมหัวใจผ่านทาง เส้นประสาทเวกัส ประสาทซิมพาเทติกเพิ่มความเร็วในการนำสัญญาณไฟฟ้า เพิ่มแรงการบีบตัวของหัวใจ และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนการกระตุ้นประสาทพาราซิมพาเทติกให้ผลตรงข้ามโดยลดการทำงานของหัวใจ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเส้นประสาทเวกัส และประสาทซิมพาเทติกนั้นเป็นสิ่งสำคัญ หากเกิดความไม่สมดุล ในการควบคุมหัวใจและหลอดเลือดโดยระบบประสาทอัตโนมัติจะส่งผลให้เกิดภาวะผิดปกติ เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (15)

ปลายประสาทซิมพาเทติกค้ำหลัง norepinephrine ซึ่งออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ผ่าน  $\alpha$ -adrenergic receptor กล้ามเนื้อเรียบผนังหลอดเลือดมีตัวรับทั้งชนิด  $\alpha$ -adrenergic receptor และ  $\beta$ -adrenergic receptor แต่ส่วนใหญ่เป็นชนิด  $\alpha$ -adrenergic receptor ซึ่งพบมากที่บริเวณปลายประสาทซิมพาเทติกและทำให้เกิดการหดตัว ส่วนตัวรับชนิด  $\beta$ -adrenergic receptor อยู่กระจายและทำให้เกิดการคลายตัว ประสาทซิมพาเทติกจึงมีผลทำให้เกิด vasoconstriction ของทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ทำให้เพิ่มความต้านทานรอบนอก ซึ่งเป็นการเพิ่ม afterload ต่อหัวใจด้วย ส่วนที่หลอดเลือดดำทำให้เพิ่ม venous return เป็นการเพิ่ม preload หัวใจจึงบีบตัวให้ stroke volume เพิ่มขึ้น ประสาทซิมพาเทติกออกฤทธิ์ที่หัวใจผ่านตัวรับชนิด  $\beta_1$ -adrenergic receptor เพิ่ม contractile state ของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงบีบตัวแรงขึ้นทำให้เพิ่ม stroke volume ระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้ กล้ามเนื้อหัวใจ และหลอดเลือดหดตัวเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มปริมาณ Ca<sup>++</sup> อิสระภายในเซลล์ จากการเพิ่มการเคลื่อนของ Ca<sup>++</sup> จากภายนอกเข้าเซลล์ และการปล่อยจากแหล่งเก็บภายในเซลล์ และเพิ่มการตอบสนองของ contractile protein รวมทั้งทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวได้เร็วขึ้นด้วย อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจากการเพิ่มความชันของ diastolic depolarization (64)

ระบบประสาทซิมพาเทติกยังมีผลกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone โดยกระตุ้นการค้ำหลัง renin จาก juxtaglomerular cells (JG cells) ที่ไตโดยตรงทาง renal nerve ผ่านตัวรับชนิด  $\beta_2$ -adrenergic receptor ซึ่งมีผลเพิ่มทั้งปริมาณเลือดและความต้านทานของหลอดเลือด (55) นอกจากนี้การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกยังมีผลกระตุ้นการค้ำหลังของ epinephrine และ norepinephrine จาก adrenal medulla ของ

ต่อมหมวกไต epinephrine ออกฤทธิ์ต่อตัวรับทั้งชนิด  $\alpha$ -adrenergic receptor และ  $\beta$ -adrenergic receptor แต่จับกับชนิด  $\beta$ -adrenergic receptor ได้ดีกว่าจึงมีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ (27;179)



รูปที่ 2-3 องค์ประกอบของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมความดันเลือดแดง (15)

ระบบประสาทพาราซิมพาเทติกยับยั้งการทำงานของหัวใจมีผลลดความชันของ diastolic depolarization มีผลน้อยต่อแรงบีบตัวของหัวใจ ส่วนหนึ่งเนื่องจากปลายประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปควบคุมหัวใจ คือ เส้นประสาทเวกัส ส่งปลายประสาทไปบริเวณ SA node และ AV node มากกว่าบริเวณอื่น ๆ และหนาแน่น เฉพาะหัวใจห้องบน ส่วนหลอดเลือดรอบนอก มีเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกไปเลี่ยน้อยมาก เมื่อเทียบกับ ประสาทซิมพาเทติก (137) อย่างไรก็ตาม กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีตัวรับอะซิติลโคลีนมากพอที่จะตอบสนอง ต่ออะซิติลโคลีนที่ฉีดเข้าไปได้

#### ระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลาง

ระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอกถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางโดยผ่านการติดต่อของ ข่ายประสาทที่ซับซ้อน เรียกว่า ข่ายระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลาง (central autonomic nervous network) (รูปที่ 2-3) ระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลางมีการตอบสนอง ปรับเปลี่ยน และควบคุมการทำงานของระบบ ประสาทอัตโนมัติรอบนอก นอกจากนี้ยังควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่อ พฤติกรรมและอารมณ์ และการ

ตอบสนองต่อความเจ็บปวด การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลางสามารถถูกกระตุ้นโดยการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่าง ๆ เช่น ความดันเลือด การหายใจ นอกจากนี้ยังขึ้นกับวงจรการหลับ-ตื่น (sleep-wake cycle) ความสนใจ และปัจจัยภายในอื่น ๆ (76;148)

ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติส่วนกลางอาจส่งผลให้เห็นได้ 2 ทางคือ

- Autonomic hyperactivity เช่น hypertension, arrhythmias, hyperhidrosis
- Autonomic failure เช่น orthostatic hypotension, impotence, gastrointestinal tract dysmotility, neurogenic bladder

ความผิดปกติบางอย่างอาจไม่แสดงอาการ แต่ตรวจพบได้จากการทดสอบในทางคลินิกเท่านั้น นอกจากนี้ อาการผิดปกติของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ทำงานมากเกินไป (sympathetic hyperactivity) มักทำให้เกิดอาการทางประสาทเฉียบพลันได้ และเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น การศึกษาในมนุษย์พบว่า คนผิวดำในประเทศสหรัฐอเมริกา มีความชุก ในการเกิดความดันเลือดสูงกว่าคนผิวขาว ซึ่งสัมพันธ์กับประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้นในประชากรกลุ่มนี้ (24)

### 1. ไขสันหลัง (spinal cord)

ในภาวะปกติบทบาทของไขสันหลังในการควบคุมหัวใจและหลอดเลือด ได้รับอิทธิพลจากสัญญาณประสาทที่มาจากสมองส่วนที่อยู่เหนือขึ้นไป ไขสันหลังที่ควบคุมระบบประสาทซิมพาเทติก ประกอบด้วย เซลล์ประสาทก่อนแองเกลียน (preganglionic neurons) ในไขสันหลังระดับอกและบนเอวช่วงต้น ( $T_1 - L_2$ ) (178) ไขสันหลังเป็นทางผ่านของสัญญาณกระตุ้นและสัญญาณยับยั้ง (excitatory and inhibitory signals) ที่ส่งจากสมองส่วนที่อยู่เหนือขึ้นไป สัญญาณเหล่านี้ยับยั้งหรือกระตุ้นเซลล์ประสาทก่อนแองเกลียนของประสาทซิมพาเทติก ที่ไขสันหลังระดับต่าง ๆ กัน ซึ่งรับสัญญาณประสาทมาจากสมองหลายส่วน เช่น reticular formation บริเวณก้านสมอง

### 2. พอนส์และเมดัลลา (pons and medulla)

เมดัลลาริเวณ rostral ventrolateral medulla (RVLM) เป็นบริเวณสำคัญที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก เซลล์ประสาทส่วนนี้สามารถสร้างสัญญาณประสาทได้เอง (116) และการทำงานถูกควบคุมจากสมองบริเวณอื่นๆ เมื่อกระตุ้นสัญญาณประสาทที่นำเข้าสู่ RVLM จะเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก นอกจากนี้ยังพบว่ามีกลุ่มของนิวเคลียสที่มีบทบาทในการควบคุมหัวใจและหลอดเลือดบริเวณต่างๆ ของพอนส์ และเมดัลลาเป็น 2 บริเวณ เรียกว่าบริเวณเพิ่มความดัน (pressor area) ได้แก่ lateral reticular formation ของพอนส์ และ dorsomedial reticular formation และบริเวณลดความดัน (depressor area) ได้แก่ ventromedial reticular formation และ caudal raphe nucleus การกระตุ้นที่บริเวณเพิ่มความดันจะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น หลอดเลือดแดงหดตัว และความดันเลือดเพิ่มขึ้น จากการที่ประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น ในทางตรงข้าม การกระตุ้นที่บริเวณลดความดันจะทำให้ประสาทซิมพาเทติกทำงานน้อยลง และแสดงผลตรงกันข้าม

พอนส์และเมดัลลาเป็นบริเวณที่รับสัญญาณประสาทจากบาโรรีเซพเตอร์ และคิโมรีเซพเตอร์ ซึ่งสัญญาณประสาทของตัวรับนี้ จะไปรวมกันบริเวณนิวเคลียสแทรกต์ซอลิตารี (tractus solitarius nucleus, NTS) หลังจากนั้นจึงส่งออกไปยังบริเวณต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลางรวมทั้งสมองใหญ่

สัญญาณประสาทจาก NTS โดยตรงเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ประสาทพาราซิมพาเทติก และการคัดหลั่ง vasopressin จากฮัยโปธาลามัส ความผิดปกติของ NTS ทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นมากในหนู และสูงเพียงเล็กน้อยในสัตว์สายพันธุ์อื่น ๆ (176) ถ้ายับยั้ง NTS ทั้งหมดโดย GABA สัญญาณประสาทจากบาโรรีเซพเตอร์ที่เข้าสู่ NTS จะถูกยับยั้งด้วย (82) ความผิดปกติของ NTS ทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นเนื่องจากระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้น (176)

A5 เป็นเซลล์ประสาทนอร์อะดรีนอร์จิกในพอนส์ ได้รับเส้นใยประสาทนำเข้าจากฮัยโปธาลามัส NTS และเมดัลลา เป้าหมายของเส้นใยประสาทขาออกคือ IML ที่ไขสันหลัง, amygdala, periaqueductal grey, parabrachial nucleus และ NTS (23) ถ้ากระตุ้นบาโรรีเซพเตอร์ที่หลอดเลือดแดงเซลล์ประสาทที่ A5 จะทำงานลดลง แต่ถ้าไม่มีการกระตุ้นบาโรรีเซพเตอร์จะให้ผลตรงกันข้าม เซลล์ประสาท A5 มีบทบาทส่งเสริมการกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก (30)

### 3. สมองตอนกลาง (midbrain)

parabrachial nucleus เป็นนิวเคลียสในสมองส่วนกลางที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าและสารเคมีที่บริเวณนี้ แล้วทำให้ความดันเลือดแดงเพิ่มขึ้น หลอดเลือดโคโรนารีหดตัว หัวใจเต้นเร็ว cardiac output เพิ่มขึ้น และความต้านทานรอบนอกทั้งหมดเพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของประสาทซิมพาเทติก (104) การศึกษาทางสรีรวิทยาไฟฟ้า (electrophysiology) ที่บริเวณด้านข้างของ parabrachial nucleus พบว่า มีเซลล์ประสาทที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงระบบหัวใจและหลอดเลือด (83) ประกอบด้วยการกระตุ้นบาโรรีเซพเตอร์ที่หลอดเลือดแดง ตัวรับการยืดขยายที่หัวใจห้องบนขวา และการฉีด ATII เข้าทางหลอดเลือดดำใน ขณะที่เซลล์ประสาทบริเวณอื่นๆ ของ parabrachial nucleus ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น อย่างไรก็ตามเส้นใยประสาทขาออกและเข้าของ parabrachial nucleus ยังไม่ทราบแน่ชัด (54;84)

periaqueductal grey การกระตุ้นบริเวณนี้ด้วยไฟฟ้าและสารเคมี จะพบการตอบสนองของหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีลักษณะของปฏิกิริยาป้องกันตัว (defense reactions) เช่น รูม่านตาขยาย (pupillary dilation) ขนลุก (piloerection) หลอดเลือดที่ไตและลำไส้หดตัว และหลอดเลือดส่วนกันและหางของสัตว์ขยายตัว การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเชื่อกันว่าเกิดขึ้นจากการที่ RVLM ถูกกระตุ้นโดยสารสื่อประสาทที่เป็น amino acid จากบริเวณ periaqueductal grey นอกจากนี้ยังพบว่า periaqueductal grey ติดต่อบางสองทาง (reciprocal connection) กับบริเวณ ventromedial ของ NTS ด้วย การติดต่อนี้มีความสำคัญในการควบคุมสัญญาณประสาทนำเข้าจาก บาโรรีเซพเตอร์ และคิโมรีเซพเตอร์ (13)

### 4. ฮัยโปธาลามัส (hypothalamus)

ไฮโปธาลามัสมีบทบาทเป็นศูนย์กลางควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติที่สำคัญ โดยได้รับสัญญาณประสาทจากหลายแห่ง เช่น ก้านสมอง สมองใหญ่ และระบบลิมบิก (limbic system) จากนั้นจึงส่งสัญญาณประสาทไปหลายบริเวณ ได้แก่ พอนส์ และเมดัลลา นอกจากนี้ยังทอดไปควบคุมเซลล์ประสาทก่อนแองเกลียนของประสาทซิมพาเทติกที่ไขสันหลัง

ฮัยโปธาลามัสด้านหน้าประกอบไปด้วยบริเวณที่มีความสำคัญ ในการควบคุมระบบหัวใจ และหลอดเลือด โดยเฉพาะบริเวณ anteroventral third ventricle (AV3V) medial preoptic nucleus เป็นบริเวณที่รับสัญญาณประสาทจาก circumventricular organs และที่ก้านสมอง จัดเป็นนิวเคลียสที่สำคัญที่สุดใน AV3V

ที่ควบคุมการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด การเกิดพยาธิสภาพที่นิวเคลียสสามารถป้องกันการเกิดความดันเลือดสูง หรือทำให้ความดันเลือดสูงลดลงได้ ส่วน preoptic area ควบคุมสมดุลของน้ำ และออสโมลาริตีของเลือด จึงมีส่วนในการควบคุมความดันเลือดแดงด้วย นิวเคลียสที่ฮัยโปธาลามัสด้านหน้าและ paraventricular nucleus มีความสำคัญต่อการยับยั้งประสาทซิมพาเทติก โดยผ่านเส้นใยประสาทที่ทอดไปยัง sympathoexcitatory nucleus ใน diencephalon และก้านสมอง การกระตุ้นฮัยโปธาลามัสทั้งสองบริเวณนี้ทำให้ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจลดลง แต่ถ้าทำลายฮัยโปธาลามัสด้านหน้าจะเพิ่มความดันเลือดแดงใน SHR ยิ่งไปกว่านั้น SHR ที่ความดันเลือดสูงขึ้นจากการได้รับอาหารที่มีโซเดียมสูง ส่วนหนึ่งเกิดจากการยับยั้งประสาทซิมพาเทติก ที่ฮัยโปธาลามัสด้านหน้าแล้วทำให้ประสาทซิมพาเทติกรอบนอกทำงานเพิ่มขึ้น (125;180)

การศึกษาโดยการตรวจวัดการแสดงออกของ suppressors-of-cytokine-signaling (SOCS) ในเซลล์ประสาท สามารถอธิบาย inhibitory pathway ของระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะฮัยโปธาลามัส ต่อการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ SOCS-3 คือ ตัวยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงของ leptin-induced signal transduction การศึกษาก่อนหน้านี้กระทำโดยการวัด Fos associated proteins หรือ c-fos mRNA (17) ข้อมูลดังกล่าวใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาถึงความสำคัญของฮัยโปธาลามัสต่อความสัมพันธ์ระหว่างการกินอาหารและการควบคุมหัวใจและหลอดเลือด (45) ซึ่งอาจมีความสำคัญในการศึกษาความเกี่ยวข้องของโรคอ้วนกับความดันเลือดสูง และความดันเลือดสูงกับโรคเบาหวานประเภทสอง (type II diabetes)

### 5. สมองใหญ่ (cerebrum)

สมองใหญ่ทำหน้าที่หลากหลายโดยเฉพาะการรับรู้ความรู้สึก และการควบคุมการเคลื่อนไหว ในส่วนของ การควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่

insular cortex อยู่ติดลงไป temporal lobe การศึกษาด้วยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่บริเวณดังกล่าวในสัตว์ทดลองหลายชนิดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด อัตราการเต้นหัวใจ การหายใจ การทำงานของระบบทางเดินอาหาร และการคัดหลั่ง epinephrine นอกจากนี้ยังมีการขยายของม่านตา (147) การศึกษาในหนูโดยการกระตุ้นเป็นเวลานานบริเวณ insular cortex ทำให้เกิด heart block รุนแรง มีการเพิ่ม norepinephrine ในพลาสมา และหัวใจหยุดเต้นจนกระทั่งสัตว์ทดลองเสียชีวิต (118;147) นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ เช่น กล้ามเนื้อของหัวใจฝักขาค และมีเลือดออกบริเวณ subendocardial ซึ่งชี้ให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มาเลี้ยงหัวใจ (118)

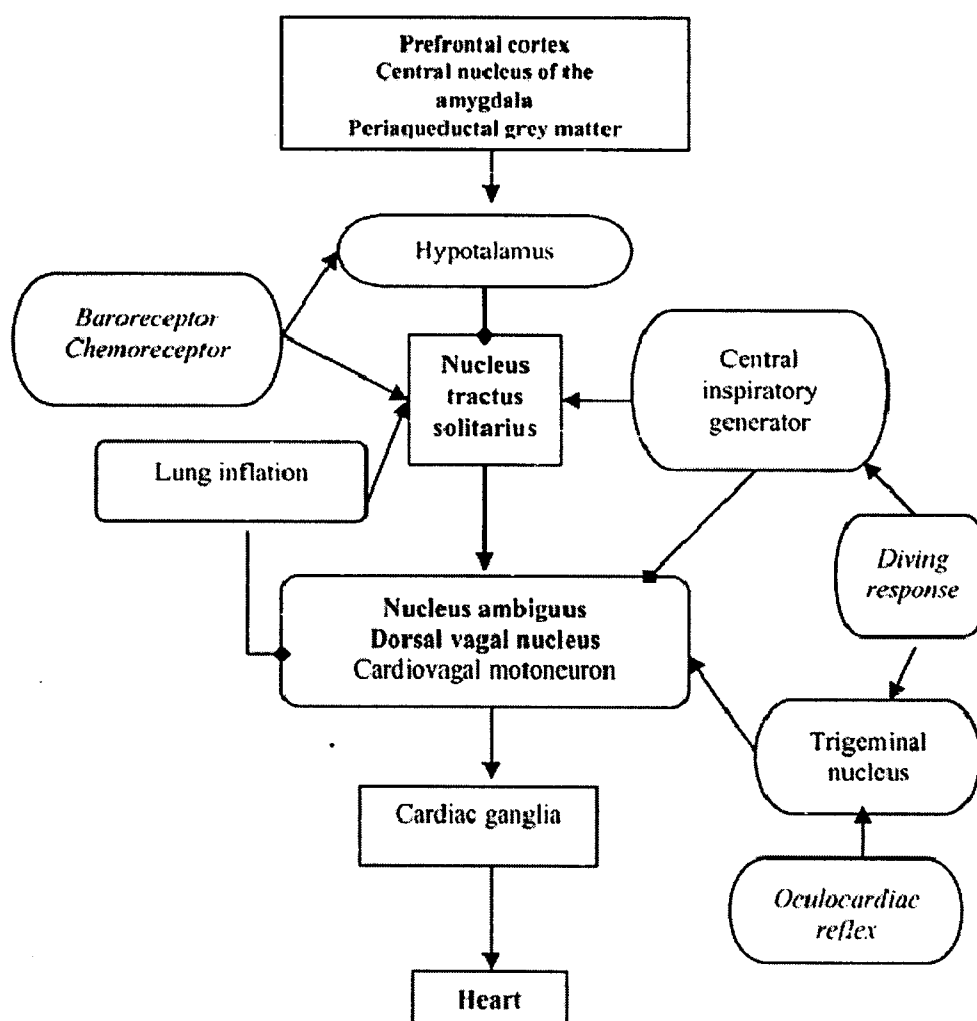
การศึกษาในมนุษย์โดยการกระตุ้นที่บริเวณ insular cortex ในแต่ละซีกของสมอง ทำให้เราทราบถึงความแตกต่างของ insular cortex ของสมอง 2 ซีก พบว่าการกระตุ้นที่ insular cortex ของสมองซีกซ้ายจะเพิ่มการทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก ขณะที่การกระตุ้น insular cortex ของสมองซีกขวาเป็นการเพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติก (117)

ส่วนควบคุมประสาทอัตโนมัติของ pre-frontal cortex ประกอบด้วย ventromedial prefrontal cortex เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำหน้าที่ในการรับรู้และอารมณ์จากสมองระดับสูง และ anterior cingulate gyrus (infralimbic) cortex เรียกว่าเป็น autonomic premotor area (36) บทบาทเฉพาะของ pre-frontal cortex ในการควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติยังไม่เป็นที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามจากหลายการศึกษาพบว่า การกระตุ้นที่ anterior



cingulated gyrus (infralimbic) cortex ทำให้หัวใจเต้นช้าและความดันเลือดลดลง นอกจากนี้การศึกษาโดยกระตุ้นสมองบริเวณดังกล่าวในลิง สามารถทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ทันที (184)

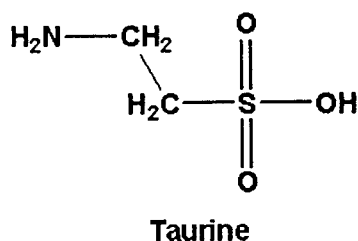
amygdala รับข้อมูลจากตัวรับที่หัวใจหรือหลอดเลือดและส่งต่อไปยังตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ไฮโปธาลามัส parabrachial nucleus, NTS และ dorsal motor nucleus ของเส้นประสาทเวกัส ซึ่งเป็นสมองระดับสูงที่ส่งไปควบคุมประสาทอัตโนมัติ นอกจากนี้ amygdala ยังเป็นศูนย์กลางการควบคุมหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญในระบบลิมบิก ซึ่งเชื่อมโยงกับ insular cortex และส่งข้อมูลไปยังส่วนอื่น ๆ เช่น ไฮโปธาลามัส พอนส์ และ เมดัลลา (28) การศึกษาโดยการกระตุ้นที่บริเวณกลุ่มนิวเคลียสของ amygdala ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจ การคัดหลั่งสาร และการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร (7) การศึกษาในมนุษย์โดยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่บริเวณดังกล่าว ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบอัตโนมัติ และเกิดหัวใจเต้นผิดปกติอย่างรุนแรง (15)



รูปที่ 2-4 องค์ประกอบหลักและความสัมพันธ์ของระบบประสาทที่ควบคุมระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด (15)

### บทบาทของทอรีนในร่างกาย

ทอรีน (2-aminoethane sulfonic acid) เป็นกรดอะมิโนชนิดบีตา ที่มีซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบ (รูปที่ 2-5) พบมากในสาหร่าย และในสัตว์ (79)



### รูปที่ 2-5 โครงสร้างทางเคมีของทอรีน

ทอรีนจัดเป็นกรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็น (abundant amino acid) เนื่องจากมนุษย์สามารถสังเคราะห์ได้เองภายในร่างกาย การสังเคราะห์ทอรีนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ได้จากการเปลี่ยน methionine หรือ cysteine เกิดขึ้นมากที่สุด ถูกขับออกจากร่างกายในรูป taurocholate ไปกับน้ำดีที่ระบบทางเดินอาหาร และในรูปของทอรีนอิสระที่ไต (79) อย่างไรก็ตามในมนุษย์ แมว และหนู ไม่สามารถสังเคราะห์ทอรีนได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ดังนั้นจึงต้องได้รับทอรีนจากแหล่งอาหารที่รับประทานด้วย โดยส่วนใหญ่จะได้รับทอรีนจากการรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ โดยเฉพาะในอาหารทะเล (187) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 2-2) ในพืชทั่วไปพบทอรีนน้อยมาก คือประมาณ 0.01  $\mu\text{mol/g}$  ในนมถั่วเหลืองไม่มีทอรีนและนมวัวมีปริมาณทอรีนน้อยมากเมื่อเทียบกับมนุษย์ (88) ทอรีนพบได้ทั่วไปในร่างกาย เช่น สมอง หัวใจ ไต ในเลือด เลนส์ตา กล้ามเนื้อโครงร่าง และอวัยวะสืบพันธุ์ โดยพบมากที่สุดที่สมอง หัวใจ และไต (79)

ตารางที่ 2-2 ปริมาณทอรีนในอาหารแต่ละชนิด (mg/100g)

| Food             | Taurine |
|------------------|---------|
| Spiral shell     | 520     |
| Conch            | 851     |
| Crab             | 279     |
| Octopus          | 380     |
| Foreham, pork    | 116     |
| Tenderloin, pork | 122     |
| Hindham, beef    | 64      |
| Breast, chicken  | 26      |
| Leg, chicken     | 379     |

จาก (187)

ทอรีนแตกต่างจากกรโคะมิโนส่วนใหญ่ เนื่องจากทอรีนจะไม่รวมตัวกันเป็นโปรตีน แต่จะอยู่ในรูปกรโคะมิโนอิสระ ซึ่งพบว่าทอรีนมีบทบาทต่าง ๆ ในร่างกายหลายอย่าง (ตารางที่ 2-3) (12;44;61;73;79;103;159)

### ตารางที่ 2-3 บทบาทของทอรีนในร่างกาย

#### Cardiovascular system

|                                                   |                                                    |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Antiarrhythmia                                    | Suppression of drinking                            |
| Positive inotropy at low calcium                  | Suppression of eating                              |
| Negative inotropy at high calcium                 | <b>Retina</b>                                      |
| Potentiation of digitalis inotropy                | Maintenance of structure and function of           |
| Antagonism of calcium paradox                     | photoreceptors, outer segments, and tapetum        |
| Hypotensive (central and peripheral action)       | lucidum                                            |
| Retardation of lesion development in calcium      | <b>Liver</b>                                       |
| overload cardiomyopathy                           | Bile salt synthesis                                |
| Increased resistance of platelets to              | <b>Kidney</b>                                      |
| aggregation                                       | Osmolyte                                           |
| <b>Brain</b>                                      | Modulation of renal tubular transport              |
| Anticonvulsant                                    | Increased water and electrolyte excretion          |
| Modulator of neuronal excitability                | Prevention of aging renal damage                   |
| Maintenance of cerebellar function                | Improved renal function in glomerulonephritis      |
| Antinociceptive against chemical stimuli          | <b>General</b>                                     |
| Thermoregulation                                  | Modulation of neurotransmitter and hormone release |
| Central regulation of cardiorespiratory responses | Osmoregulation                                     |
| Alteration of sleeping duration                   | Stimulation of glycolysis and glycogenesis         |
| Resistance to anoxia/hypoxia                      | Attenuation of hypercholesterolemia                |
| Altered learning                                  | Cell proliferation and viability                   |
| Altered motor behavior                            | Antioxidation                                      |
| Antitremor actions                                | Regulation of phosphorylation                      |

จาก (79)

ทอรีนเป็นสารที่เซลล์ใช้ในการควบคุมปริมาตรและออสโมลิตีภายในเซลล์ ในภาวะที่เซลล์อยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีความเข้มข้นสูงกว่า การสร้างทอรีนจะเพิ่มขึ้นร่วมกับการขนส่งทอรีนเข้าเซลล์มากขึ้นด้วย ทอรีนจึงเป็นออสโมไลต์ที่จำเป็นของเซลล์ทั่วไป (151) ในคนปกติจะได้รับทอรีนจากอาหารเฉลี่ย 60 มิลลิกรัมต่อวัน ทอรีนออกฤทธิ์ช่วยทั้งในการเจริญพัฒนาของสมอง และส่งเสริมการคงอยู่ของเซลล์ประสาท เชื่อว่าฤทธิ์ในการป้องกันการเสื่อมหรือเสียหายของเซลล์ประสาท เกี่ยวข้องกับการที่ทอรีนควบคุมสมดุลของแคลเซียม

(Ca homeostasis) ป้องกันการเกิด apoptosis ลดการเกิดปฏิกิริยา oxidation และทอรีนยังสามารถลดภาวะพิษได้โดยตรง (133)

จากการศึกษาของ Kaplan และคณะ (87) พบว่าทอรีนสามารถลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหนูที่กินกลูโคสโดยการเพิ่มระดับ C-peptide และการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ในขณะที่ยวกันกลุ่มที่ได้รับทอรีนมีระดับ thiobarbituric acid reactive substance ระดับ sulfhydryl group ซึ่งเป็นผลผลิตจากปฏิกิริยา Lipid peroxidation ลดลง การศึกษาต่อมาสนับสนุนฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของทอรีนโดยรายงานว่าหนูที่ได้รับทอรีน 1% ในน้ำดื่มสามารถลดการเกิด oxidative stress ที่เกิดจากภาวะช็อกในเลือดต่ำ (165) นอกจากนี้ ทอรีนยังสามารถป้องกันการเกิดพิษจากสุรา พบว่าหนูที่ได้รับแอลกอฮอล์มาก จะมีการเพิ่มขึ้นของ transaminases, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) และบิลิรูบินในพลาสมา และยังพบว่าการทำงานของ glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) และปริมาณของกลูตาไทโอน และ thiols ทั้งในพลาสมาและในเนื้อเยื่อลดลง แต่ในกลุ่มที่ได้รับทอรีนเสริมพร้อมกับการให้แอลกอฮอล์ จะไม่เกิดภาวะดังกล่าว (133) การศึกษาต่อมาสนับสนุนการศึกษานี้ หนูที่ได้รับทอรีนเสริม 24 ชั่วโมงก่อนจะได้รับกลูโคสมีการแสดงออกของ uncoupling protein 2 (UCP2) ในบีตาเซลล์ที่เป็นปกติ เชื่อว่าการทำงานของทอรีนในการช่วยส่งเสริมการคัดหลั่งของบีตาเซลล์ให้เป็นปกติ เกิดจากกลไกการควบคุมปริมาณของแคลเซียม และ ATP-sensitive potassium channel ( $K_{ATP}$ ) ในไมโทคอนเดรีย (91) นอกจากนี้ระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน ถูกยับยั้งได้ด้วยการให้ทอรีน (12;152) นั่นคือทอรีนมีฤทธิ์คล้าย angiotensin converting enzyme inhibitor และ receptor antagonist แต่ออกฤทธิ์ที่กระบวนการภายในเซลล์ (12) จึงสามารถลดภาวะหัวใจและความดันเลือดสูงเนื่องจากระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินทำงานมากขึ้นได้ (2) การให้ทอรีนในสัตว์ทดลองสามารถป้องกันหรือลดภาวะหัวใจโตเนื่องจากการให้แองจิโอเทนซินสองได้ การให้ทอรีนเสริมจึงช่วยลดผลของหัวใจวายในสัตว์ทดลองได้คล้ายกับ angiotensin converting enzyme inhibitor (152) ระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตในวัยตัวอ่อนมาก การยับยั้งระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินในวัยเจริญเติบโตไม่เพียงทำให้ไตมีความสามารถในการขับทั้งน้ำและเกลือดีขึ้นในวัยโตเต็มที่ แต่ยังป้องกันความดันเลือดสูงใน SHR ได้ (68)

### ทอรีนกับการพัฒนาการของสมอง

ทอรีนมีความสำคัญต่อการพัฒนาของสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ brain growth spurt (ดูรายละเอียดในหัวข้อ ระยะของการเจริญเติบโตและการทำงานของระบบประสาท) เนื่องจากเป็นระยะที่มีการเจริญของเซลล์ประสาทและบริเวณซินแนปส์อย่างรวดเร็ว การมีระดับทอรีนในร่างกายต่ำกว่าปกติสัมพันธ์กับการเกิดโรคและความผิดปกติมากมาย เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย จอประสาทตาเสื่อม ความดันโลหิตสูง และถ้าขาดในช่วงการเจริญเติบโตก็จะทำให้การเจริญเติบโตช้า (101;151;159)

ทอรีนมีความเข้มข้นสูงในสมองในระยะที่กำลังเจริญเติบโต ทอรีนในร่างกายจะลดลงเมื่อเติบโตขึ้น โดยผู้ใหญ่มีทอรีนประมาณหนึ่งในสามของเด็กทารก (79) ในขณะที่อยู่ในครรภ์เด็กจะได้รับทอรีนจากมารดาผ่านทางรก เมื่อคลอดก็จะได้รับทอรีนผ่านทางน้ำนมมารดา ซึ่งมีปริมาณทอรีนสูงเมื่อเทียบกับน้ำนมวัว (79;88) ดังนั้นเด็กทารกที่ไม่ได้ดื่มนมมารดา หรือมารดาที่มีระดับทอรีนในร่างกายต่ำ เช่น รับประทานเฉพาะอาหาร

ที่ทำจากพืช เช่น อาหารเจ อาหารมังสวิรัต และอาหารชีวจิต อาจได้รับทอรีนไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายและส่งผลกระทบต่อการพัฒนาการได้

Zhonghua Yu Fang (181) ศึกษาผลของทอรีนต่อการพัฒนาของสมองและความสามารถในการเรียนรู้ในหนู mice ทั้งเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับไอโอดีนในระดับสูง และกลุ่มที่ได้รับไอโอดีนสูง ร่วมกับทอรีน 0.6% หลังจากหนูแต่ละกลุ่มผสมพันธุ์และลูกหนูที่ได้อายุ 30 วัน จึงพบว่า กลุ่มที่ได้ไอโอดีนสูงมีปริมาณโปรตีนและ DNA ในสมองลดลง และการทำงานของ acetylcholinesterase (AChE) เพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณ acetylcholine ใน hippocampus ลดลง แต่ในกลุ่มที่ได้รับทอรีนด้วยจะไม่เกิดภาวะดังกล่าว

### สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของทอรีน

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของทอรีนในร่างกายมีหลายชนิด เช่น บีตาอะลานีน ( $\beta$ -alanine), guanidinoethane sulfonate และสารในหมู่อะมิโนอีเทนฟอสเฟต (aminoethane phosphonate) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้มีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายทอรีน จึงสามารถยับยั้งผลการการทำงานของทอรีนได้โดยกลไกหลัก คือ การแย่งจับกับตัวขนส่งทอรีน ส่งผลให้มีการขนส่งทอรีนเข้าเซลล์ลดลง จึงลดการดูดซึมทอรีนจากอาหาร และเพิ่มการขับทิ้งทอรีนในปัสสาวะ (79) การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า guanidinoethane sulfonate ลดปริมาณทอรีนในเรตินาของหนู แล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และหน้าที่ของเรตินาของสัตว์ทดลอง (134) ในปัจจุบันบีตาอะลานีนเป็นสารชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ในการยับยั้งฤทธิ์ของทอรีน เป็นกรดอะมิโนชนิดบีตา (79) พบในเปปไทด์ carnosine, anserine และ pantothenic acid (vitamin B<sub>5</sub>) บีตาอะลานีนมีโครงสร้างคล้ายทอรีน และกลไกการขนส่งเหมือนกับทอรีน (74) บีตาอะลานีนสามารถก่อให้เกิดภาวะพร่องทอรีนในร่างกาย โดยการยับยั้งเซลล์ในการใช้ทอรีน และเพิ่มการขับทิ้งทอรีนทางปัสสาวะ (111) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับบีตาอะลานีนทางน้ำดื่ม (3%  $\beta$ -alanine) นานสามสัปดาห์พบว่า การดูดกลับทอรีนโดยหลอดไตฝอยลดลง ร่วมกับไตขับทิ้งน้ำและเกลือแร่ลดลง (109)

### อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงและระบบประสาทซิมพาเทติกที่ควบคุมความดันเลือด

การรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายชนิด อาทิเช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเดินผิดจังหวะ และโรคหลอดเลือดหัวใจต่าง ๆ ซึ่ง กลไกของการเกิดโรคต่าง ๆ เหล่านี้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง โดยพบว่าความผิดปกตินี้สัมพันธ์กับภาวะต่าง ๆ เช่น มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น มีรายงานว่า สัตว์ทดลองที่ได้รับน้ำตาลสูงโครสมากเป็นเวลานาน มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น (185) การศึกษาต่อมาสนับสนุนผลการทดลองนี้ หนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูงโดยการกินน้ำตาลสูงโครส มีอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate, HR) และการคัดหลั่งแคทีโคลามีนส์ (catecholamines) เพิ่มขึ้น และการเพิ่มความดันเลือดนี้ถูกยับยั้งได้โดยใช้สารที่มีฤทธิ์กีดกันตัวรับชนิด  $\alpha$ -adrenergic (phentolamine) และ clonidine (22;51;80;185)

มีรายงานว่า การกินน้ำตาลมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มความดันเลือดระยะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่น หนู สุนัข ลิง และในมนุษย์ ซึ่งก็ได้ผลชัดเจนว่าการกินอาหารที่มีน้ำตาลสูง มีผลทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้น (168) การบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต

มากเพิ่มการหลั่งเรนินและแองจิโอเทนซินสองในพลาสมา (53) ดังนั้น การกีดกันระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซิน ด้วยยาต่างๆ จึงลดความดันเลือดในภาวะนี้ได้ (81)

อย่างไรก็ตาม ประสาทซิมพาเทติกสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบเรนินร่วมแองจิโอเทนซินได้ ด้วยการกระตุ้นการคัดหลั่งเรนินที่ไต และในทางกลับกัน แองจิโอเทนซินสอง ก็สามารถกระตุ้นประสาทซิมพาเทติกได้ โดยเฉพาะฮัยโปธาลามัส (124) จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตมาก มีกลไกผ่านปิงจียโคก่อน นอกจากนี้ยังพบว่า การบริโภคอาหารที่มีน้ำตาลสูงทำให้เกิดภาวะด้านทานอินสุลิน และ/หรือภาวะเลือดมีอินสุลินเกิน ได้ในสัตว์ทดลองหลายชนิด ซึ่งปิงจียทั้งสองนี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด การกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้นได้ (99;132;138;168) ผู้ป่วยที่มีภาวะด้านทานอินสุลิน มีการทำงานของประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น (150) ภาวะเลือดมีอินสุลินเกินสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกได้อย่างเฉียบพลัน (143) และในระยะยาวทำให้ความดันเลือดสูงขึ้น (106;110) ภาวะเลือดมีอินสุลินเกินในขณะที่มีระดับกลูโคสในเลือดปกติ เพิ่มความเข้มข้นของนอร์อิพิเนฟรินในพลาสมา อัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มความดันเลือดแดง (150) การเพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติก ที่ตอบสนองต่ออินสุลินที่เพิ่มขึ้นนั้น เป็นกลไกการตอบสนองจากระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีศูนย์กลาง การตอบสนองที่บริเวณรอบๆ AV3V เพราะเมื่อทำลายเซลล์ประสาทบริเวณนี้แล้ว ไม่มีการเพิ่มการทำงานของประสาทซิมพาเทติกเมื่ออินสุลินในเลือดเพิ่มขึ้น (112) ผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุบางส่วน มีภาวะเลือดมีอินสุลินเกินและภาวะด้านทานอินสุลินร่วมด้วย (39;49) จึงคาดว่าภาวะทั้งสองนี้มีส่วนในการทำให้เกิด ความดันเลือดสูงได้ โดยผ่านหลายกลไก เช่น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การเพิ่มการดูดกลืนน้ำและ โซเดียมที่ไต และกระตุ้นการเจริญของผนังหลอดเลือด เป็นต้น

### ความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์

บาโรรีเซพเตอร์เป็นกลุ่มของตัวรับความรู้สึกที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงความดัน พบที่ผนังของ carotid sinus และที่ผนังของ aortic arch การเปลี่ยนแปลง firing rate ของบาโรรีเซพเตอร์ ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลง ความดันเลือดแดง เส้นใยประสาทนำเข้าจาก carotid nerve และ vagus nerve สัญญาณประสาทถูกส่งไปที่ ก้านสมอง ซึ่งเป็นบริเวณที่ปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ที่ควบคุมระบบหัวใจ และ หลอดเลือด (142) การเพิ่มขึ้นของความดันเลือดจะเพิ่ม firing rate ของบาโรรีเซพเตอร์ เป็นเหตุให้ยับยั้ง การทำงานของประสาทซิมพาเทติก และกระตุ้น vagus nerve ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง หลอดเลือด คลายตัว และหัวใจบีบตัวแรงน้อยลง เพื่อปรับความดันเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปให้สู่ค่าปกติ (1;142) ในทางตรงกันข้ามเมื่อความดันเลือดลดลง firing rate ของบาโรรีเซพเตอร์จะลดลง เป็นเหตุให้กระตุ้นการทำงานของประสาทซิมพาเทติก และยับยั้งการทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่ผ่านประสาทซิมพาเทติกช้ากว่า vagus nerve เล็กน้อย (166)

ความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ (baroreflex sensitivity) นิยมวัดในรูปของอัตราการเปลี่ยนแปลง อัตราการเต้นของหัวใจต่อความดันเลือดที่เปลี่ยนไป โดยการใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะหลอดเลือด เช่น phenylephrine ซึ่งจับกับตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟาและทำให้ความดันเลือดแดงเพิ่มขึ้น ความไวของรีเฟล็กซ์ที่วัดได้ ในกรณีนี้เรียกว่า ความไวของรีเฟล็กซ์บาโรรีเซพเตอร์ควบคุมหัวใจเมื่อความดันเลือด

เพิ่มขึ้น อีกวิธีหนึ่งคือใช้ยาในกลุ่มไนโตรต์ เช่น โซเดียมไนโตรพริสไซด์ เป็นยาขยายหลอดเลือดและทำให้ความดันเลือดลดลง นอกจากนี้ความไวของบาโรรีเฟล็กซ์อาจประเมินด้วยการวัดการเปลี่ยนแปลงประสาทซิมพาเทติก เมื่อความดันเลือดเปลี่ยนไปด้วยขาค้างกล่าว หรือการลด venous return ด้วยวิธีการต่างๆ แต่มีความยุ่งยากมากกว่าการวัดอัตราการเต้นของหัวใจ ถ้าวัดความดันเลือดแดงเฉลี่ยในช่วง 70-180 มิลลิเมตรปรอท ความไวของรีเฟล็กซ์ ทั้งขาขึ้นและขาลงมีค่าเท่ากัน เนื่องจากบาโรรีเซพเตอร์ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดงเฉลี่ย ค่อนข้างเป็นสัดส่วนตรงต่อกันในช่วงนี้ (72)

เนื่องจากการทำงานของบาโรรีเฟล็กซ์ขึ้นกับบาโรรีเซพเตอร์ เส้นประสาทนำเข้าไปยังศูนย์ควบคุมหัวใจและหลอดเลือดที่ระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทอัตโนมัติรอบนอกไปที่หัวใจและหลอดเลือด ความไวของบาโรรีเฟล็กซ์จึงเปลี่ยนไป ถ้าส่วนใดส่วนหนึ่งของรีเฟล็กซ์นี้ทำงานผิดปกติ ความไวของบาโรรีเฟล็กซ์ลดลงในผู้ป่วยความดันเลือดสูง (65) ระบบประสาทอัตโนมัติ (107) และหลอดเลือดเสียความยืดหยุ่น (72) บาโรรีเฟล็กซ์อาจลดลงได้ ถ้าระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมหัวใจและหลอดเลือดถูกกดหรือทำลาย ATII,  $\alpha_2$ -adrenergic agonist และ GABA ลดบาโรรีเฟล็กซ์โดยการออกฤทธิ์ที่ก้านสมอง การลดลงของบาโรรีเฟล็กซ์ นอกจากทำให้ความสามารถในการชดเชยความดันเลือดแดงที่เปลี่ยนไปลดลงแล้ว ยังทำให้ ประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้นด้วย (58;149) นอกจากนี้มีรายงานว่า สัตว์ทดลองที่บาโรรีเซพเตอร์ถูกทำลายมีความดันเลือดแดงเพิ่มขึ้น เมื่อได้รับอาหารที่มีเกลือมาก โดยสัมพันธ์กับประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้น (25)

### การวัดและการประเมินระบบประสาทอัตโนมัติ

เนื่องจากระบบประสาทซิมพาเทติกเป็นสาเหตุของความดันเลือดสูงที่สำคัญมาก การประเมินการทำงานของประสาทซิมพาเทติกจึงอาจช่วยให้การรักษาดำเนินไปอย่างมีประสิทธิภาพ การประเมินการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกสามารถทำได้หลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีมีประโยชน์ และข้อจำกัดแตกต่างกันไป

1. ระดับแคทีโคลามีนส์ โดยทั่วไปนิยมวัดความเข้มข้นของระดับนอร์อิพิเนฟรินในพลาสมาเป็นตัวแทนการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก แต่เนื่องจากระดับแคทีโคลามีนส์ในพลาสมาในหลายสถานะไม่สอดคล้องกับการทำงานของประสาทซิมพาเทติก และไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกในแต่ละอวัยวะเป้าหมายที่แตกต่างกัน จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคเพื่อวัดระดับแคทีโคลามีนส์ในอวัยวะต่างๆ ขึ้น ด้วยเทคนิคนี้สามารถประมาณนอร์อิพิเนฟรินทั้งหมดที่ถูกปล่อยจากประสาทซิมพาเทติก ของอวัยวะต่าง ๆ ได้ (46) ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง ระดับนอร์อิพิเนฟรินในพลาสมาเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับการคัดหลั่งนอร์อิพิเนฟรินจากกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (46;98)

2. การวัดการทำงานของประสาทซิมพาเทติกโดยตรง ในมนุษย์บริเวณที่นิยมวัดกันมากที่สุด คือ muscle sympathetic nerve โดยทำการวัดสัญญาณประสาทซิมพาเทติกที่เลี้ยงกล้ามเนื้อน่อง โดยใช้ needle electrode สอดเข้ากล้ามเนื้อ ส่วนในสัตว์ทดลองนิยมวัดที่ renal nerve และ splanchnic nerve วิธีนี้สามารถบอกการทำงานของประสาทซิมพาเทติกได้ดี แต่มีข้อจำกัดคือ มิได้บ่งชี้การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกทั้งหมดที่ควบคุมความดันเลือด ประสาทซิมพาเทติกอาจเพิ่มที่อวัยวะหนึ่งแต่อาจลดที่อวัยวะอื่นๆ ได้ (60)

3. การเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดง (arterial pressure variability, APV) และการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variability, HRV) การเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดงเป็นปรากฏการณ์ที่มีความสำคัญเป็นข้อมูลที่บอกเกี่ยวกับการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยการเปลี่ยนแปลงที่เป็นจังหวะเป็นข้อมูลที่ได้จากการควบคุมของระบบประสาทส่วนกลาง (central neural regulation) และการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เป็นจังหวะคือข้อมูลที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายและจิตใจ (123) ประสาทซิมพาเทติกที่ควบคุมการไหลเวียนของเลือดมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดง (16;93) ความดันเลือดแดงถูกควบคุมโดยบาโรรีเฟล็กซ์ โดยควบคุมการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial contractility) และความต้านทานรอบนอก (64) เป็นที่ยอมรับกันว่าบาโรรีเฟล็กซ์มีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดง และการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ (16;123;167) การวิเคราะห์ power spectrum ของการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดง และการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ จึงใช้บ่งชี้การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (97;122;123;158) การวิเคราะห์ power spectrum ของคลื่นความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจหรือ R-R interval พบว่าช่วงคลื่นความถี่ต่ำ (low frequency, LF) บ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเป็นส่วนใหญ่ (6;136) อย่างไรก็ตามช่วงคลื่นที่ใช้มีความแตกต่างกันเช่น 0.4 Hz (20;158) และ 0.38-0.45 Hz (29) เป็นต้น ในการทดลองนี้จะเลือกในช่วงความถี่ 0.3-0.5 Hz ซึ่งครอบคลุมข้อมูลต่างๆ ที่รายงานแล้วข้างต้น ส่วนค่าคลื่นที่สูงกว่า 0.5 Hz เช่น 0.5-4.0 Hz บ่งชี้การทำงานของประสาทพาราซิมพาเทติก ในมนุษย์ power spectrum ของคลื่นอัตราการเต้นของหัวใจ หรือ R-R interval มีความแม่นยำในการประเมินระบบประสาทอัตโนมัติมากกว่าคลื่นความดันเลือดแดง ในขณะที่หนูจะตรงข้ามกัน (121)