

# การพัฒนาระบบเพื่อทดสอบการเสพติดในสัตว์ทดลอง<sup>+</sup>

จิตร สิทธิอมร\*

ยथนา ละอองทอง\*\*

สุทิพย์ พรรณนะแพทย์\*\*

ราตรี วงศ์ดอกไม้\*

นิตย์ สิทธิอมร\*\*\*

ได้สร้างเครื่องมือทางอิเล็กทรอนิกส์ขึ้นเพื่อทดสอบภาวะติดยาในสัตว์ทดลอง โดยอาศัยวัสดุที่หาซื้อได้ภายในประเทศ การศึกษาอาศัยหลักที่ว่า พฤติกรรมหนึ่ง ๆ ของสัตว์ทดลองถูกควบคุมโดยผลที่เกิดจากพฤติกรรมนั้น ๆ เช่นหากสัตว์ทดลองกดคันและได้รับรางวัล ก็จะกดคันเสมอ สำหรับระบบที่สร้างขึ้น สัตว์ทดลองสามารถเลือกกดคันได้ไฟแดงหรือคันได้ไฟเขียวในกรงได้ การกดคันขณะไฟเขียวติดจะกระตุ้นให้ลูกสูบกระบอกฉีดยาเคลื่อนที่ฉีดน้ำเปล่า 5 มล. เข้าภาชนะภายในกรง เพื่อได้สารละลายมอร์ฟิน จำเป็นที่สัตว์ทดลองต้องกดคันได้ไฟแดงขณะที่ไฟแดงติด การกดคันทั้งหมด และการติดและดับของไฟจะถูกบันทึกโดยเครื่องบันทึก ค่าวนปริมาณของเหลวที่สัตว์ทดลองได้รับโดยเอาปริมาณของเหลวที่ฉีดเข้ากรง ลบออกจากปริมาณของเหลวที่เหลือในภาชนะ

ได้ฝึกลิงหางยาว 5 ตัวให้เลือกระหว่างน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟิน สัตว์ทดลองเหล่านี้ได้ถูกบังคับให้รับอาหารหรือน้ำผสมมอร์ฟินขนาดต่าง ๆ กัน มาก่อนเป็นเวลาหนึ่ง สัตว์ทดลองตัวหนึ่งกดคันเลือกสารละลายมอร์ฟินเพียง 2 สัปดาห์หลังถูกบังคับให้ดื่มสารละลายนั้น เนื่องจากไม่มีของเหลวอื่นในกรงเลย ปริมาณมอร์ฟินที่สัตว์เลือกใช้ต่อวันเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในระยะ 6 สัปดาห์แรกหลังจากที่เริ่มใช้สารละลายนี้ ต่อจากนั้นปริมาณมอร์ฟินเฉลี่ย/วันที่สัตว์เลือกใช้คงตัว สัตว์ทดลองอีกตัวหนึ่งกดคันได้ไฟแดงสม่ำเสมอ ภายหลังจากที่ถูกบังคับให้กินอาหาร และ/หรือดื่มสารละลายผสมมอร์ฟินเป็นเวลาเกือบ 3 เดือน สัตว์ทดลองที่เลือก

<sup>+</sup> ได้รับทุนวิจัยไชนาเมดิคัลบอร์ด พ.ศ. 2519

\* แผนกวิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\* แผนกวิชาวิศวกรรมไฟฟ้า คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ไม่ได้มีสารละลายมอร์ฟีนเลย แม้ได้รับมอร์ฟีนในอาหารเป็นเวลา 6 เดือน สัตว์เหล่านี้เสียชีวิตระหว่างการทดลอง

ภายหลังที่ได้เสพยาเรื้อรัง สัตว์ทดลองเลือกเสพยา/วันในปริมาณที่ค่อนข้างคงที่ แม้ว่าจะต้องกดคานมากขึ้นเพื่อได้ยาเสพติด 1 ครั้ง หรือแม้มีการเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายมอร์ฟีน การหยุดให้มอร์ฟีนในอาหารและน้ำแก่สัตว์ทดลองที่เสพยาเรื้อรังทำให้เกิดอาการผิดปกติทั้งทางร่างกายและพฤติกรรมซึ่งหายไปได้เมื่อสัตว์ดังกล่าวได้รับมอร์ฟีน

ได้วิจารณ์คุณค่าของตรรกะที่อาจแสดงว่ามีภาวะเสพติดเกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง เชื่อว่ายังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ดีที่จะพิสูจน์ภาวะเสพติดทางใจโดยไม่มีข้อโต้แย้งได้ แม้ว่าข้อบ่งชี้ดังกล่าวมีความจำเป็นในการแยกความแตกต่างระหว่าง “การใช้ยา” และ “การติดยา”

ปัญหาเสพติด เป็นปัญหาที่ซับซ้อน ไม่ว่าจะมองทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์หรือสังคมวิทยา เพราะเป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างผู้เสพยา ติดยาเสพติด และสภาวะแวดล้อม ซึ่งได้แก่ครอบครัวและสังคม การศึกษาลักษณะการติดยาเสพติดในสัตว์ทดลองจึงไม่อาจให้คำตอบได้ทั้งหมดเกี่ยวกับปัญหาเสพติดในมนุษย์ เพราะสัตว์ทดลองมีสภาวะแวดล้อมและพฤติกรรมที่แตกต่างออกไป ความซับซ้อนของพฤติกรรมก็มีไม่มากเช่นคนเรา อย่างไรก็ตามการวิจัยเพื่อตอบคำถามบางอย่างไม่อาจกระทำในมนุษย์ได้ เพราะเหตุผลทางจริยธรรม เช่น การวิจัยเบื้องต้นว่าสมุนไพรรหรือยาชนิดใหม่เป็นสิ่งเสพติดหรือไม่ การวิจัยกลไกในระบบประสาทกลางที่ควบคุมการเสพติด หรือการทดลองสารเคมีชนิดใหม่เพื่อแก้ไขภาวะเสพติดเป็นต้น ในกรณี

ดังกล่าวการค้นคว้าในสัตว์ทดลองอาจให้คำตอบที่เป็นประโยชน์ได้

ตามบันทึกขององค์การอนามัยโลก สารเสพติดคือสารที่ทำให้ผู้เสพอยู่ในภาวะต่อไปนี้ คือ

1. ภาวะที่จิตใจขึ้นกับยา (psychological dependence) หมายความว่าผู้เสพยาเรื้อรังมีความต้องการยาที่เสพมาก และพยายามพยายามเสพอยู่เสมอ
2. ภาวะต้านยา (tolerance) หมายความว่า ถ้าผู้เสพยาเรื้อรัง เสพยาที่มีปริมาณเท่าตอนเริ่มเสพฤทธิ์ของยาจะลดลง หากต้องการให้ฤทธิ์ของยาเท่าเดิมจะต้องเพิ่มปริมาณยาที่เสพ ภาวะนี้อาจจะพบหรือไม่พบก็ได้
3. ภาวะที่ร่างกายขึ้นกับยา (physical dependence) กล่าวคือ ถ้าผู้ที่เสพยาเรื้อรังหยุดเสพอย่างกะทันหัน จะก่อให้เกิดอาการทางร่าง

กาย อาการทางกายนี้มีลักษณะตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของยาเสพติดที่มีต่อร่างกาย<sup>4</sup>

Weeks<sup>24, 25</sup> เป็นคนแรกที่พัฒนาระบบให้หนูฉีดยาเข้าเส้นเลือดของตนเองตามความต้องการของมันได้ Weeks<sup>24</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าหนูที่ติดยาเสพติดยอมกดคันเข้าไประยะหลายครั้งเพื่อกระตุ้นให้เครื่องฉีดยาฉีดสารละลายมอร์ฟินไปตามท่อยาที่คาไว้ในหลอดเลือดดำ Nichols,<sup>15</sup> Deneau และคณะ<sup>5</sup> ตลอดจน Schuster และคณะ<sup>18, 19</sup> ได้พัฒนาระบบทำนองเดียวกันเพื่อทดสอบการเสพติดในสัตว์อื่น ๆ กล่าวได้ว่า การที่สัตว์ทดลองยอมทำกิจกรรมบางอย่างโดยหนึ่งเพื่อได้รางวัล เช่น ยอมกดคันบ่อย ๆ เพื่อได้ยาเสพติด เป็นหลักการสำคัญในปัจจุบันที่ใช้วัดความต้องการยาเสพติดของสัตว์ทดลอง วิธีการนี้ได้แสดงให้เห็นว่าเพียงแค่มียาเสพติดในกรงให้สัตว์ทดลองที่ไม่เคยได้รับยาเสพติดมาก่อน ก็เพียงพอที่ทำให้สัตว์ทดลองเสพยาเสมอๆ ได้<sup>5, 28</sup> นอกจากนี้สัตว์ทดลองเลือกฉีดยาแทบทุกชนิดที่สามารถทำให้เกิดการเสพติดในมนุษย์<sup>2, 3, 7, 8, 10, 17, 22, 27</sup> รายงานนี้เป็นการเสนอผลงานพัฒนาวิธีการและเครื่องมือเพื่อทดสอบการเสพติดในสัตว์ทดลองด้วยหลักการดังกล่าวโดยใช้วัสดุที่หาได้ภายในประเทศ

## วัสดุและวิธีการ

1. การสร้างกรงและระบบฉีดยา ได้สร้างกรงที่มีคานภายใน 2 คาน คานหนึ่งอยู่ใต้ไฟเขียว อีกคานหนึ่งอยู่ใต้ไฟแดง ไฟเขียวและไฟแดงจะใช้เป็น conditioned stimuli สำหรับ

สัตว์ทดลอง เมื่อสัตว์ทดลองกดคันใต้ไฟเขียวขณะที่ไฟเขียวติดจะได้รับน้ำเปล่า แต่ถ้ากดคันใต้ไฟแดงขณะที่ไฟแดงติดจะได้สารละลายมอร์ฟิน ถ้าไฟเขียวและไฟแดงติดพร้อมกันสัตว์ทดลองจะสามารถเลือกระหว่างน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟิน โดยการกดคันใต้ไฟเขียวหรือไฟแดงตามต้องการ

เครื่องมือที่สร้างขึ้นประกอบด้วย หน่วยปฏิบัติการ หน่วยควบคุม และหน่วยส่งพลัง

**หน่วยปฏิบัติการ** มีมอเตอร์เหวอากาศรูดยนต์ทำหน้าที่เคลื่อนลูกสูบกระบอกฉีดยาเวลาที่มีการกดคัน มีท่อยาต่อจากกระบอกฉีดยาเข้าในกรงโดยตรง การเคลื่อนที่ของลูกสูบกระบอกฉีดยาจะนำของเหลว (น้ำเปล่าหรือสารละลายมอร์ฟิน) เข้าไปในกรงได้ ของเหลวที่ถูกฉีดเข้ากรงนี้จะมีกรวยแก้วรองรับ สัตว์ทดลองดื่มของเหลวได้จากกรวยนี้ ที่ก้นกรวยมีท่อยาวต่อไว้โดยปกติท่ออย่างนี้จะถูกบีบไว้ตลอดเวลาเพื่อให้ของเหลวค้างในกรวย สัตว์ทดลองจะดื่มได้ การปลดที่บีบท่ออย่างกระทำทุกวันตอนสิ้นสุดการทดลองเพื่อวัดปริมาตรของเหลวที่เหลืออยู่ในกรวยแต่ละกรวย และนำค่านี้อ่านปริมาตรของเหลวที่สัตว์ทดลองได้รับต่อไป

**หน่วยควบคุม** ที่สร้างขึ้นประกอบด้วยระบบ relay 4 หน่วย ทำหน้าที่ควบคุมให้มีการฉีดของเหลวตามที่กำหนดไว้ กล่าวคือ ควบคุมให้มีการเคลื่อนไหวกของกระบอกฉีดยาเมื่อมีการกดคันขณะที่ไฟในกรงติด ถ้าสัตว์ทดลองกดคันขณะที่ไฟในกรงไม่ติด กระบอกฉีดยาจะอยู่กับที่ หน่วย

ควบคุมนี้จะต่อกับเครื่อง dynograph (Beckman type R) เพื่อบันทึกการกดคาน ทุกครั้งที่สัตว์ทดลองกดคาน จะมีการบันทึกการกดไว้ไม่ว่าจะบอกจิตยาจะเคลื่อนไหวหรือไม่ เครื่อง dynograph ยังทำหน้าที่บันทึกการติดของไฟในกรงด้วย สามารถปรับจำนวนครั้งของการกดคานเพื่อให้ของเหลว 1 ครั้ง

ทั้งหน่วยปฏิบัติงานและหน่วยควบคุมได้รับพลังงานจาก **หน่วยส่งพลัง** ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยนกระแสไฟสลับที่มีความต่างศักย์ 220 โวลท์ เป็นกระแสไฟตรงที่มีความต่างศักย์ขนาดต่าง ๆ กัน ตามความเหมาะสมของการใช้งานของหน่วยควบคุมและหน่วยปฏิบัติงาน

**2. การฝึกสัตว์ทดลองให้กดคาน** ได้เลี้ยงสัตว์ทดลองให้ขาดน้ำ ใช้ขวดแก้วหรือถุงพลาสติกที่มีน้ำอยู่ผูกไว้ที่คาน ด้วยความกระหาย สัตว์ทดลองพยายามมาแกะขวดแก้วหรือถุงพลาสติกทำให้มีการกดคานโดยบังเอิญ จึงมีการเคลื่อนที่ของกระบอกจิตยา ฉีดน้ำเปล่า 5 มล. เข้ากรง เป็นเช่นนี้อยู่ระยะหนึ่ง สัตว์ทดลองก็เรียนรู้วิธีการกดคานได้

ในการฝึกนี้ได้เปิดไฟเขียวในกรงวันละ 9 ชั่วโมง (7.00-16.00 น.) ขณะไฟเขียวสัตว์มีการบันทึกการกดคานเช่นเดียวกัน เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบจำนวนครั้งของการกดคานขณะที่ได้และไม่ได้ของเหลว

**3. การทำให้สัตว์ทดลองติดยาเสพติด** หลังจากให้สัตว์ทดลองชินต่อการกดคานได้ไฟ

เขียวระยะหนึ่ง คณะผู้วิจัยได้ดับไฟเขียวและเปิดไฟแดงในกรง ในการกดคานได้ไฟแดง สัตว์ทดลองจะได้รับสารละลายมอร์ฟีน 60 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ จำนวน 5 มล. ทำเช่นนี้อยู่ 2 สัปดาห์ เมื่อครบกำหนดได้เปิดไฟเขียวและไฟแดงในกรงพร้อมกัน และให้สัตว์ทดลองเลือกกระหว่งน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟีน

สัตว์ทดลองบางตัวไม่เลือกสารละลายมอร์ฟีน จึงต้องผสมมอร์ฟีนในอาหารเพื่อบังคับให้กินพร้อมกับเปิดไฟแดงในกรงให้สัตว์ทดลองเลือกของเหลวที่ตนต้องการได้ โดยครั้งแรกได้ผสมมอร์ฟีนขนาด 15 มิลลิกรัมในอาหารที่ต้องกินทั้งวัน (กล้วย 2 ผล) แล้วเพิ่มปริมาณขึ้นเรื่อย ๆ จนถึง 200 มิลลิกรัม เราคำนวณปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับต่อวันจากน้ำหนักกล้วยที่ให้และที่เหลือ โดยได้นำเปอร์เซ็นต์ของน้ำที่มิกกล้วยที่ให้และที่เหลือ มาแก้ความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการระเหยของน้ำในอาหารด้วย ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับทั้งหมดเท่ากับปริมาณที่ได้จากอาหารและสารละลายมอร์ฟีน การทดลองส่วนนี้ใช้เวลาประมาณ 3 สัปดาห์ การกดคานได้ไฟแดงมีเป็นจำนวนน้อยตลอดการทดลอง จึงได้เปลี่ยนวิธีให้มอร์ฟีนใหม่ คราวนี้ผสมมอร์ฟีนขนาดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (จาก 50 มิลลิกรัมต่อวันไปวันละ 20 มิลลิกรัม จนสัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนในอาหาร 150 มิลลิกรัมต่อวัน) ลงในอาหารจำนวนน้อย (กล้วย  $\frac{1}{2}$  ผล) เพื่อให้สัตว์ทดลองได้รับมอร์ฟีนตามขนาดที่ให้ในระยะเวลานั้น ในระหว่างนี้ สัตว์ทดลองก็มีโอกาสเลือกกระหว่งน้ำเปล่าและ

สารละลายมอร์ฟีนตลอดเวลา การทดลองส่วนนี้ใช้เวลาประมาณ 2 เดือน จึงได้หยุดผสมมอร์ฟีนในอาหารเพื่อทดสอบการติดยาของสัตว์ทดลอง

#### 4. ข้อบ่งชี้ที่ใช้ประกอบการพิจารณาว่าสัตว์ทดลองติดยา ได้แก่

ก. ลักษณะการกตคานใต้ไฟเขียวและไฟแดง

ข. ลักษณะการกตคานเมื่อเปลี่ยนจำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกตคานเพื่อได้ของเหลว 1 ครั้ง

ค. ปริมาณยาเสพติดที่สัตว์ทดลองได้รับการกตคานต่อวัน

ง. พฤติกรรมและอาการแสดงเมื่อสัตว์ทดลองอดยาเสพติด

คุณค่าของข้อบ่งชี้เหล่านี้ จะได้รับการพิจารณาโดยละเอียดในบทวิจารณ์

#### ผลของการวิจัย

ได้ฝึกลิงหางยาว (*Macaque irus*) รวมทั้งสิ้น 5 ตัวให้เลือกระหว่างน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟีน สัตว์ทดลองเหล่านี้ได้ถูกบังคับให้รับยาและ/หรือน้ำผสมมอร์ฟีนขนาดต่างๆ กันมาก่อนเป็นระยะเวลาหนึ่ง ในระยะของการบังคับสัตว์ทดลอง 3 ตัวกินอาหารและดื่มสารละลายมอร์ฟีนลดลงกว่าการกินอาหารและดื่มน้ำสมัยก่อนระยะบังคับมาก สัตว์เหล่านี้เสียชีวิตระหว่างการทดลองโดยไม่พบสาเหตุของการตายชัดเจนยกเว้นการขาดอาหารและน้ำ ข้อมูลนี้อาจแสดงว่าสัตว์

ทดลองบางตัวยอมอดน้ำและอาหารที่ผสมมอร์ฟีนจนเสียชีวิตได้

รายงานส่วนใหญ่จึงเป็นข้อมูลจากลิงหางยาว หมายเลข M 76-4 (ตัวเมียหนัก 2 กิโลกรัม) และ M 76-5 (ตัวผู้หนัก 3.5 กิโลกรัม) การศึกษาในสัตว์ทดลองแต่ละตัวใช้เวลาประมาณ 7 เดือน

1. ผลการฝึกให้สัตว์ทดลองกตคานเพื่อได้น้ำเปล่า ในระยะ 4-5 สัปดาห์แรกได้ฝึกสัตว์ทดลองให้กตคานใต้ไฟเขียวเพื่อได้น้ำเปล่าตามวิธีการที่ได้บรรยายแล้ว สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M 76-4 ในสัปดาห์แรก จำนวนครั้งของการกตคานขณะไฟเขียวติด ไม่ต่างจากเมื่อไฟเขียวดับ (ตารางที่ 1) ในสัปดาห์ที่ 2, 3 และ 4-5 สัตว์ทดลองดังกล่าวมีการกตคานขณะไฟเขียวติดมากขึ้นและกตคานขณะไฟเขียวดับลดลง จำนวนครั้งของการกตคานขณะไฟเขียวติดเปรียบเทียบกับขณะไฟเขียวดับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M 76-5 มีการกตคานขณะไฟเขียวติดมากกว่าเมื่อไฟเขียวดับอย่างชัดเจนในวันที่ 3-4 ของสัปดาห์แรกของการทดลอง จำนวนครั้งของการกตคานขณะไฟเขียวติดมีมากกว่าขณะไฟเขียวดับอยู่บ้าง ( $p < 0.2$ ) ความแตกต่างนี้เห็นชัดเจนขึ้นในสัปดาห์ต่อมา ( $p < 0.05$ ) (ตารางที่ 1)

ในสัปดาห์แรกมีความสัมพันธ์ระหว่างการกตคานและการดื่มสารละลายในสัตว์ทดลองทั้งสอง

ตารางที่ 1 การกวดคานขณะไฟฟ้เขี้ยววิตและไฟฟ้เขี้ยวดับในสัปดาห์ต่าง ๆ กัน

สัปดาห์ที่		จำนวนครั้งต่อวัน					
		M 76-4			M 76-5		
		ไฟฟ้เขี้ยววิต	ไฟฟ้เขี้ยวดับ	Significance level	ไฟฟ้เขี้ยววิต	ไฟฟ้เขี้ยวดับ	Significance level
1	range $\bar{x} \pm S.D.$	(4-8) 5.14 1.46±3	(2-4) 0.81	insignificant	(10-29) 22±8.08	(2-15) 6.85±5.11	p < 0.2
2	range $\bar{x} \pm S.D.$	(7-10) 8.85±1.06	(1-2) 1.28±0.48	p < 0.1	(29-33) 30.57±1.39	(1-5) 3.28±1.6	p < 0.05
3	range $\bar{x} \pm S.D.$	(6-15) 10.42±2.76	(0-2) 1±0.8	p < 0.1	(29-33) 30.57±1.39	(1-4) 2.43±1.27	p < 0.05
4	range $\bar{x} \pm S.D.$	(7-23) 14.3±4.6	(0-3) 1.5±1.09	p < 0.02	(29-33) 30.57±1.39	(1-4) 2.71±1.11	p < 0.05

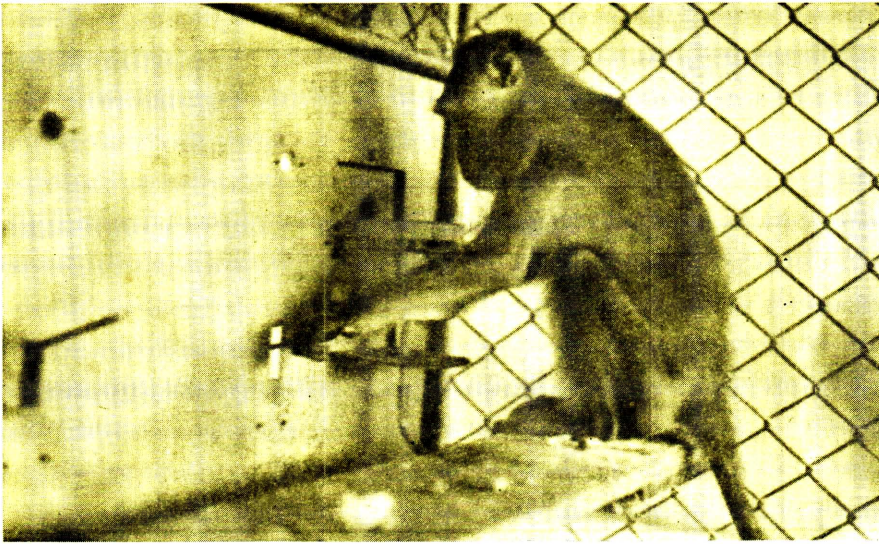
ตารางที่ 2 สัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient) ระหว่างจำนวนครั้งของการกวดคานไฟฟ้เขี้ยววิตและปริมาณน้ำที่สัตว์ทดลองได้รับ

สัปดาห์ที่	M 76-4			M 76-5		
	จำนวนครั้งที่กวดคาน/วัน	ของเหลวที่ได้ (มล./วัน)	สัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (r)	จำนวนครั้งที่กวดคาน/วัน	ของเหลวที่ได้ (มล./วัน)	สัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (r)
1	5.14±1.46	24.6 ±4.96	0.94	22±8.08	105 ±38.6	0.998
2	8.86±1.07	28.5 ±3.04	0.66	30.57±1.39	135.7± 2.75	0.358
3	10.43±2.76	26.29±4.3	-0.026	30.57±1.27	138.4± 4.9	0.86
4	16.29±4.5	26.14±4.14	0.364	30.57±1.39	136.2± 9.2	0.965

มาก (ตารางที่ 2  $r > 0.9$ ) โปรดสังเกตว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำที่ดื่มในสัตว์ทดลองแต่ละตัวน้อยกว่าค่าเฉลี่ยในสัปดาห์ต่อ ๆ มา จึงอาจพิจารณาได้ว่าปริมาณดังกล่าวนี้ (ซึ่งอาจจะได้จากการกวดคานโดยบังเอิญ) น่าจะน้อยกว่าความต้องการน้ำโดยปกติของสัตว์ทดลอง ทำให้สัตว์ทดลองดื่มน้ำจนหมด ไม่เหลือทิ้งไว้ในภาชนะรองรับเลย

ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ระหว่างจำนวนครั้งของการกวดคานขณะไฟฟ้ติตและปริมาณน้ำที่ดื่มมีค่าสูง

สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M 76-4 ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ระหว่างจำนวนครั้งของการกวดคานขณะไฟฟ้ติตและปริมาณของเหลวที่สัตว์ทดลองดื่มเข้าร่างกายในสัปดาห์ต่อ ๆ มานั้น ไม่



ภาพที่ 1  
สัตว์ทดลองกดคัน  
ไต้ไฟแดงเพื่อเลือก  
สารละลายมอร์ฟีน

ใคร่แน่นอนในแต่ละสัปดาห์ แสดงว่าการกดคันของสัตว์ทดลองไม่ใช่เพื่อต็มน้ำ แต่อาจจะเป็นการบังเอิญ การกดเล่นหรือเป็นเพราะเครื่องมือที่สร้างขึ้นในระยะแรกมีการบกพร่อง สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M 76-5 คำสัมภาษณ์ดังกล่าวสูงขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 เป็นต้นไป การกดคันในสัปดาห์ที่ 2 (ซึ่งเป็นระยะแรกของการเรียนรู้) จึงมิใช่เพื่อการต็มน้ำแต่อย่างเดียว

**2. การฝึกให้สัตว์ทดลองกดคันเพื่อได้น้ำผสมมอร์ฟีน** หลังการฝึกให้กดคันเพื่อได้น้ำเปล่า ได้พักใช้ไฟเขียว 2 สัปดาห์ แล้วเปิดไฟแดงในกรงแทน หากสัตว์ทดลองกดคันไต้ไฟแดงขณะที่ไฟแดงติด สัตว์ทดลองจะได้สารละลายมอร์ฟีนความเข้มข้น 60 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (ภาพที่ 1)

ในวันแรกของการทดลอง สัตว์ทดลองกดคัน

ไต้ไฟเขียวไม่น้อย แม้ไฟเขียวจะดับ การกดคันไต้ไฟเขียวลดลงอย่างรวดเร็วในวันต่อๆ มา (ตารางที่ 3) ซึ่งอาจแสดงว่า หากสัตว์ทดลองกระทำกิจการใด (เช่นกดคันไต้ไฟเขียว) แล้วไม่ได้รับรางวัล (ไม่ได้น้ำเปล่า) สัตว์ทดลองย่อมหยุดกระทำกิจการนั้น ตรงตามหลักการของ operant conditioning<sup>20</sup>

เป็นที่น่าสังเกตว่า ในวันแรกของการพักใช้ไฟเขียว สัตว์ทดลองกดคันไต้ไฟเขียวมากกว่าปกติ (ตารางที่ 3) ความกระหายน้ำประกอบกับการที่สารละลายมอร์ฟีนมีรสขม อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้สัตว์ทดลองพยายามกดคันไต้ไฟเขียวซึ่งเคยให้น้ำแก่มัน ในวันเดียวกันสัตว์ทดลองกดคันไต้ไฟแดงเป็นจำนวนมาก (ถึง 42 ครั้ง) ซึ่งให้สารละลายมอร์ฟีนในภาชนะถึง 210 มล. แต่สัตว์ทดลองต็มน้ำผสมมอร์ฟีนเพียง 80 มล. เท่านั้น ความไม่เคยชินกับสารละลายอาจทำให้สัตว์ทดลอง

ตารางที่ 3 ลักษณะการกตคานและปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับในระยะ 2 สัปดาห์แรกทั้งคไฟเขียวและเริ่มคไฟแดง

วันที่	M76-4			M76-5		
	แดงตืด (ได้มอร์ฟีน)	แดงตืด (ไม่ได้มอร์ฟีน)	มก.มอร์ฟีน ต่อวัน	แดงตืด (ได้มอร์ฟีน)	แดงตืด (ไม่ได้มอร์ฟีน)	มก.มอร์ฟีน ต่อวัน
1	18	2	6	42	4	48
2	18	1	9.6	50	2	62.4
3	9	1	3	30	3	79.2
4	9	3	3	32	4	86.4
5	8	0	8.4	31	1	87.0
6	9	2	9	33	6	91.8
7	9	2	7.8	34	3	96.6
8	9	1	9.6	33	3	91.8
9	9	1	12	34	4	93.0
10	8	1	12	36	4	97.2
11	8	2	11.4	35	2	95.4
12	8	1	11.4	37	1	100.2
13	9	2	9.6	36	4	96.6
14	8	0	7.8	38	1	107.4
$\bar{x} \pm S.D.$	9.92±3.45	1.35±0.84		35.78±5.11	3±1.46	
Signifi- cance Level	t = 3.0	p < 0.01		t = 5.05	p < 0.001	

ค้มสารละลายมอร์ฟีนน้อยในวันแรกได้

เมื่อพิจารณาถึงจำนวนครั้งของการกตคานและปริมาณน้ำที่ได้รับ พบว่า สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-4 มีความสัมพันธ์น้อยระหว่างการกตคานและการค้มสารละลาย แต่สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-5 ในวันแรกๆของสัปดาห์ที่เริ่มคไฟแดงสัตว์ทดลองกตคานมาก แต่ค้มสารละลายมอร์ฟีนน้อย แต่ตอนท้ายของสัปดาห์ การกตคานลดลงและมีการค้มสารละลายมอร์ฟีนมากขึ้น ( $r = -0.729$ ) ในสัปดาห์ต่อมาสำหรับสัตว์ทดลอง M76-5 มีความสัมพันธ์ระหว่างการกตคานและปริมาณสารละลายมอร์ฟีนที่ค้มค้ ( $r = 0.92$ ) การหาน้ำเปล่าค้คไม่ได้เพราะคไฟเขียวค้

อาจทำให้สัตว์ทดลองชินต่อการค้มสารละลายมอร์ฟีนมากขึ้น

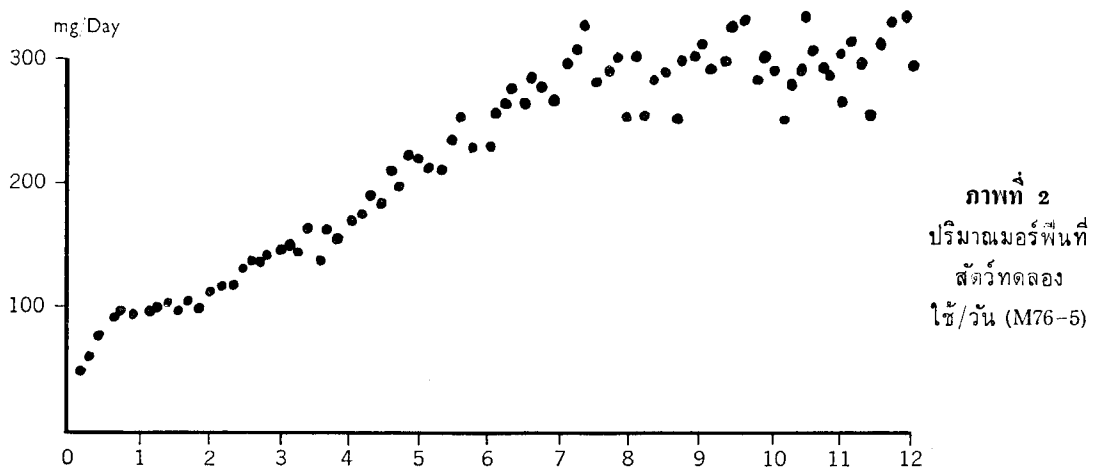
ในขณะที่สัตว์ทดลองไม่ได้รับน้ำเปล่า (คไฟเขียวค้) เมื่อเปรียบเทียบอัตราการกตคานเมื่อคไฟแดงตืด (ได้สารละลายมอร์ฟีน) และเมื่อคไฟแดงตืด (ไม่ได้สารละลายมอร์ฟีน) พบว่า ขณะคไฟแดงตืด มีการกตคานมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.01$  สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-4 และ  $p < 0.001$  สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-5)

3. การกตคานเลือกระหว่างน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟีน (คไฟเขียวและคไฟแดงตืด) ผลการทดลองใน 2 สัปดาห์แรกแสดง



ตารางที่ 4 ความแตกต่างของการกวดคาน เพื่อได้น้ำเปล่า (ไฟเขียวติด) และน้ำผสมมอร์ฟีน (ไฟแดงติด) ใน 2 สัปดาห์แรกที่เข็ดไฟเขียว และไฟแดงพร้อมกัน

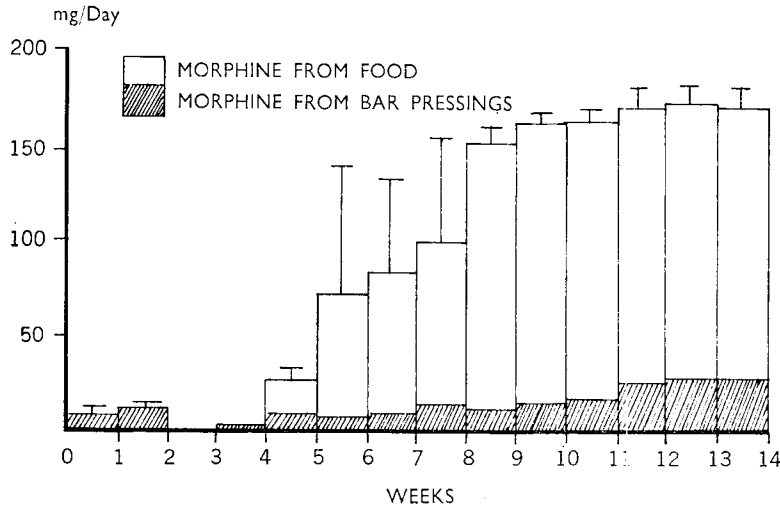
	M76-4		M76-5	
	ไฟเขียวติด	ไฟแดงติด	ไฟเขียวติด	ไฟแดงติด
จำนวนครั้งของการกวดคาน - Rang ± $\bar{x}$ S.D.	8-11 8.9±1.0	1-3 1.57±0.76	1-8 2.71±2.23	38-60 48.92±6.34
Significance Level	t = 2.24 p < 0.15		t = 3.37 p < 0.01	



ไว้ในตารางที่ 4 สัตว์ทดลองหมายเลข M76-4 เลือกกวดคานเพื่อได้น้ำเปล่าเป็นส่วนมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) การกวดคานเพื่อได้สารละลายมอร์ฟีนถือเป็นความบังเอิญ เพราะสัตว์ทดลองดื่มสารละลายดังกล่าวน้อย

ส่วนสัตว์ทดลองหมายเลข M76-5 ยังคงเลือกสารละลายมอร์ฟีนมากกว่าน้ำเปล่า ( $p < 0.01$ ) ลักษณะเช่นนี้พบได้ในสัปดาห์ต่อ ๆ มา

เมื่อพิจารณาถึงปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลอง M76-5 ได้รับ พบว่า สัตว์ทดลองนี้ใช้มอร์ฟีนมากขึ้นเรื่อยๆ ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์แรก หลังจากที่ได้รับสารละลายดังกล่าว หลังสัปดาห์ที่ 6 ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองใช้ต่อวันเริ่มคงตัว (ภาพที่ 2) เมื่อนำความเอียง (slope) ของจำนวนการกวดคานในระยะที่สัตว์ทดลองเลือกสารละลายมอร์ฟีนเพิ่มขึ้น (ช่วง 6 สัปดาห์) มาเปรียบเทียบ



ภาพที่ 3  
ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลอง  
ได้จากการกดคันและจาก  
อาหาร (M75-4)

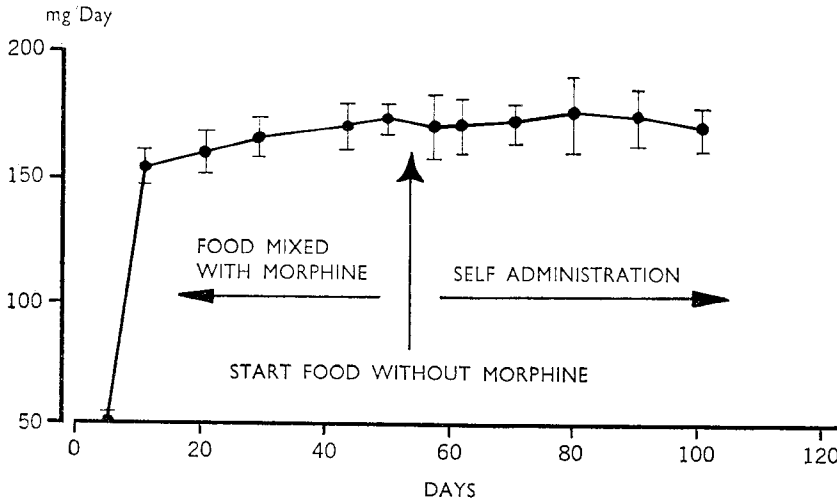
กับค่าความเอียง (slope) ของจำนวนกดคันใน  
ระยะที่สัตว์ทดลองไม่เคยได้รับสารละลายมอร์ฟีน  
เลย (กดคันได้น้ำเปล่า) จะพบความแตกต่าง  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$ )

สรุปได้ว่าการที่บังคับให้สัตว์ทดลองต้องดื่ม  
สารละลายมอร์ฟีนที่มีความเข้มข้น 60 มิลลิกรัม  
เปอร์เซ็นต์เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จะทำให้สัตว์  
ทดลองบางตัว (M76-5) เลือกดื่มสารละลายนั้น  
ต่อไปได้และมีการเพิ่มปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับอยู่  
ระยะหนึ่งจึงหยุดเพิ่มการบังคับทำนองเดียวกันไม่  
ทำให้สัตว์ทดลองอื่น (M76-4) เลือกสารละลาย  
ดังกล่าวแต่ประการใด

**4. ลักษณะการกดคันของสัตว์ทดลองเมื่อดมมอร์ฟีนในอาหาร** การทดลอง  
ส่วนนี้ทำเฉพาะในสัตว์ทดลองหมายเลข M76-4  
เนื่องจากสัตว์ทดลองดังกล่าวไม่เลือกสารละลาย  
มอร์ฟีน หลังผ่านการฝึกฝนดังที่ได้กล่าวแล้วใน  
หัวข้อที่ 3 ของผลการทดลอง

ในขั้นแรก คณะผู้วิจัยได้ผสมมอร์ฟีนใน  
อาหารที่สัตว์ทดลองต้องรับประทานทุกวัน จึง  
ควบคุมปริมาณของมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับต่อ  
วันยาก เพราะสัตว์ทดลองมักจะทานอาหารไม่หมด  
คณะผู้วิจัยจึงผสมมอร์ฟีนลงในอาหารจำนวนน้อย  
และสัตว์ทดลองต้องการอาหารที่ผสมมอร์ฟีนหมด  
ก่อนจึงจะได้รับอาหารเพิ่มเติม ทำให้ควบคุม  
ปริมาณของมอร์ฟีนได้ดีขึ้น ในระหว่างที่ผสม  
มอร์ฟีนในอาหารนี้ ยังคงเปิดโอกาสให้สัตว์ทดลอง  
เลือกระหว่างน้ำเปล่าและสารละลายมอร์ฟีนเช่น  
เคย สัตว์ทดลองจึงได้รับสารละลายมอร์ฟีนจาก  
น้ำดื่มบ้าง แต่ส่วนใหญ่ยังได้รับจากอาหาร (ภาพ  
ที่ 3) การทดลองผสมมอร์ฟีนลงในอาหารใช้เวลา  
ทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ โดยประมาณ

เมื่อหยุดผสมมอร์ฟีนในอาหารสัตว์ทดลอง  
กดคันได้ไฟแดงเพิ่มขึ้นมาก อย่างมีนัยสำคัญ  
ทางสถิติ ( $p < 0.5$ ) แต่ประมาณมอร์ฟีนที่สัตว์  
ทดลองได้รับ/วัน ไม่ต่างจากระยะที่สัตว์ทดลอง  
ได้รับมอร์ฟีนจากอาหารร่วมด้วย (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4  
ปริมาณเฉลี่ยของมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองใช้/วัน (M76-4)

ตารางที่ 5 ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับเมื่อเปลี่ยนความถี่ที่สัตว์ทดลองต้องกดคันให้ได้สารละลายมอร์ฟีน 1 ครั้ง (สัตว์ทดลองหมายเลข M76-4)

	ปริมาณ มก./วัน					
	n:1*		n:1*		n:1*	
	1:1	2:1	1:1	3:1	1:1	5:1
จำนวนวันที่นำผลการทดลองมาใช้ (N)	5	5	5	6	5	15
มอร์ฟีนที่ได้รับ (มก./วัน)						
- Range	158.4-174.0	159.6-210	158.4-174.0	156-174	158.4-174.0	156-180.0
- $\bar{x} \pm S.D.$	161.9 $\pm$ 6.9	183.5 $\pm$ 18.7	164.9 $\pm$ 6.4	165.8 $\pm$ 6.4	164.9 $\pm$ 6.9	166.2 $\pm$ 6.6
Significance Level	t = 0.15 p = insignificant		t = 0.008 p = insignificant		t = 0.14 p = insignificant	

\*n:1 = จำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกดคันเพื่อให้ลูกสูบกระบอกฉีดยาเคลื่อนที่ 1 ครั้ง

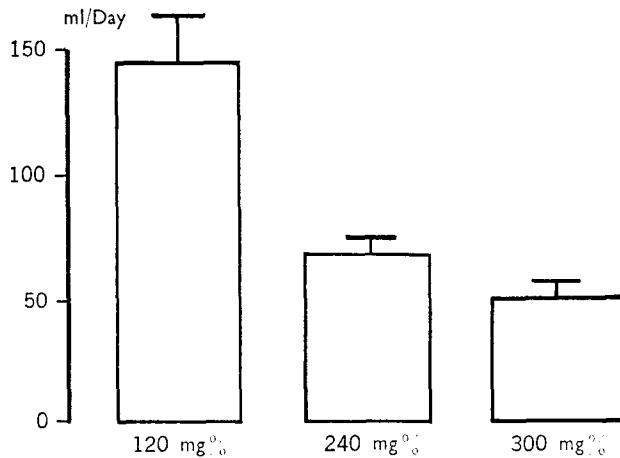
5. การกดคันและปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับเมื่อเปลี่ยนจำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกดคันให้ได้สารละลาย 1 ครั้ง ได้ปรับเครื่องมือเพื่อให้สัตว์ทดลองต้องกดคัน 2,3,5 และ 10 ครั้ง จึงได้สารละลายมอร์ฟีน 1 ครั้ง พบว่า จำนวนการกดคันต่อวันเพิ่มขึ้น แต่

ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองใช้ใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 5 และ 6) ปริมาณมอร์ฟีนที่ต้องการจึงกำหนดจำนวนครั้งของการกดคัน น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าหากเพิ่มจำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกดคันให้สูงมากขึ้นอีกลักษณะการใช้ยาเสพติดจะเป็นอย่างไร

ตารางที่ 6 ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับเมื่อเปลี่ยนความถี่ที่สัตว์ทดลองต้องกดคันเพื่อให้สารละลายมอร์ฟีน 1 ครั้ง (สัตว์ทดลองหมายเลข M76-5)

	ปริมาณ-มิลลิกรัม/วัน			
	n: 1*		n: 1*	
	1:1	5:1	1:1	10:1
จำนวนวันที่นำผลการทดลองมาใช้ (N)	42	14	42	14
มอร์ฟีนที่ได้รับ (มก./วัน)				
- Range	259.2-318.0	273.6-306.6	259.2-318.0	247.2-284.4
- $\bar{x} \pm$ S.D.	288.48 $\pm$ 15.04	287.01 $\pm$ 9.8	288.48 $\pm$ 15.04	266.64 $\pm$ 11.80
Significance Level	t = 0.0016 p = insignificant		t = 0.245 p = insignificant	

\*n: 1 = จำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกดคันเพื่อให้ลูกสูบของกระบอกฉีดยาเคลื่อนที่ 1 ครั้ง



ภาพที่ 5  
ปริมาณสารละลายมอร์ฟีนความเข้มข้นต่าง ๆ  
กันที่สัตว์ทดลองดื่ม (M76-4)

6. การกดคันของสัตว์ทดลอง และ ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้เมื่อเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายมอร์ฟีน เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายมอร์ฟีน ปริมาณของเหลวที่สัตว์ทดลอง (M76-4) ได้รับต่อวันลดลง (รูปที่ 5) แต่ปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับต่อวันไม่เปลี่ยนแปลง (ตารางที่ 1) ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลอง

ต้องการต่อวันจึงกำหนดปริมาณสารละลายที่ใช้ทั้งนี้ หากสารละลายมีความเข้มข้นในช่วงที่ทำการทดลอง

สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-5 เมื่อเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายมอร์ฟีนปริมาณของเหลวที่ใช้ต่อวันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้ก็แตกต่างกันแล้วแต่ความ

ตารางที่ 7 จำนวนมิลลิกรัมของมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับ/วัน เมื่อเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลาย (สัตว์ทดลองหมายเลข M76-4)

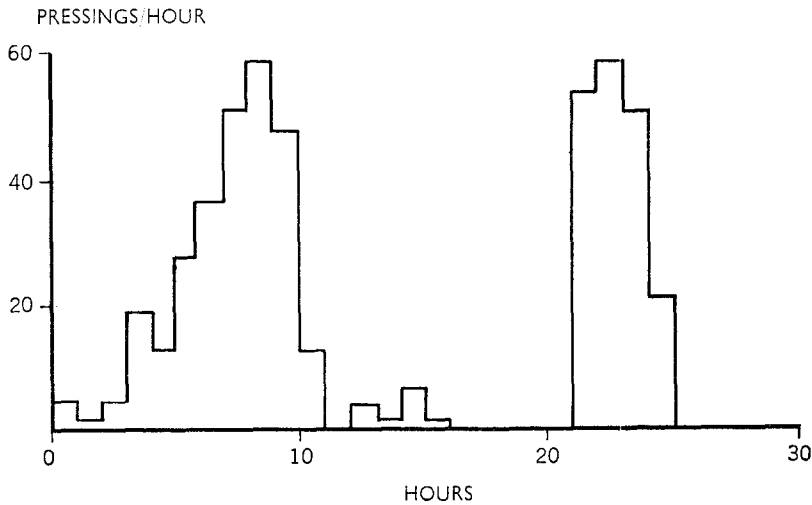
	ความเข้มข้นของสารละลาย		
	120 มก. %	240 มก. %	300 มก. %
จำนวนวันที่นำผลการทดลองมาใช้ (N) (10 วันสุดท้าย)	10	10	10
มอร์ฟีนที่ได้รับ (มก./วัน)			
– Range	156.0–170.4	139.2–182.4	147–174
– $\bar{x}$ + S.D.	163.68+5.43	167.04+11.66	163.8+8.5
Significance Level	F = 0.458		p = insignificant

ตารางที่ 8 จำนวนมิลลิกรัมของมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับ/วัน เมื่อเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลาย (สัตว์ทดลองหมายเลข M76-5)

	ความเข้มข้นของสารละลาย		
	60 มก. %	120 มก. %	240 มก. %
จำนวนวันที่นำผลการทดลองมาใช้ (N) (สัปดาห์สุดท้าย)	7	7	7
– Range	249.6–284.4	259.2–312	237.6–300
– $\bar{x}$ ± S.D.	270.7+12.3	294.17+16.5	272.2±19.2
Significance Level	F = 4.57		p < 0.025

เข้มข้นของสารละลายที่ใช้ด้วย (ตารางที่ 8  $p < 0.025$ ) การวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี Duncan's multiple tange test<sup>21</sup> พบว่าที่ระดับความเข้มข้น 120 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ สัตว์ทดลองใช้มอร์ฟีนต่อวันมากกว่าปริมาณที่ให้เมื่อสารละลายมีความเข้มข้น 60 และ 240 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ไม่ทำให้สัตว์ทดลองดังกล่าวใช้มอร์ฟีนต่อวันต่างกันเลย คณะ

ผู้วิจัยหาเหตุผลอธิบายผลวิเคราะห์นี้ไม่ได้ จนกว่าจะได้ทำการทดลองเพิ่มเติม แต่วิธีการทดลองในสัตว์นี้ ต่างจากวิธีใช้ในสัตว์ทดลองหมายเลข M 76-4 กล่าวคือ สัตว์ทดลองหมายเลข M76-5 ใต้อดยาเสพติดเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลาย มิได้เปลี่ยนความเข้มข้นในขณะที่สัตว์ทดลองยังใช้ยาเสพติดอยู่ดังเช่นสัตว์ทดลองอีกตัวหนึ่ง



ภาพที่ 6  
การกวดคานของสัตว์ทดลอง  
เมื่อหยุดให้มอร์ฟีน

## 7. การหยุดให้มอร์ฟีนในอาหาร และน้ำ

ได้หยุดให้มอร์ฟีนแก่สัตว์ทดลองหมายเลข M76-4 ในระยะท้ายของการทดลอง พบมีการกวดคานได้ไฟแดงมากในช่วงที่ 9 และ 23 หลังหยุดยา (ภาพที่ 6) แต่เนื่องจากไฟแดงดังจึงไม่มีการเคลื่อนไหวของลูกสูบกระบอกฉีดยา สัตว์ทดลองมีอาการกระสับกระส่ายดูร้ายขึ้นมาก และไม่ยอมรับประทานอาหารเป็นเวลา 2-3 วัน มีอาการอาเจียนและท้องเดิน อาการเหล่านี้รุนแรงมากในวันที่ 2 แล้วค่อย ๆ หุเลาเลง

สำหรับสัตว์ทดลองหมายเลข M76-5 มีการอดสารละลายมอร์ฟีน 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 21-22 และ 25-26 เพื่อเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายมอร์ฟีนมีการอดยาครั้งสุดท้ายอีกครั้งหนึ่ง ก่อนสิ้นสุดการทดลอง สัตว์ทดลองกวดคานได้ไฟแดงมากในวันแรกที่อดยา แต่การกวดคานค่อนข้างสม่ำเสมอตลอดทั้งวัน อาการทางร่างกายก็คล้ายคลึงกัน ผู้วิจัยยังไม่สามารถหาข้อบ่งชี้ที่ดีในการ

เปรียบเทียบความรุนแรงของอาการทางร่างกาย สำหรับสัตว์ทดลองนี้เมื่อให้สารละลายมอร์ฟีน 120 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในวันที่ 2 หลังอดยาอาการทางร่างกายต่างๆ ก็หายไป

## วิจารณ์

### 1. ขีดจำกัดของเทคนิคการทดลอง

ดังที่รายงานแล้ว สัตว์ทดลองมีลักษณะการตอบสนองต่อวิธีการทดลองต่างกัน ทั้งที่วิธีฝึกสัตว์ทดลองคล้ายกัน ผลที่ต่างกันนี้คงขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ปัจจัยที่เกี่ยวกับลักษณะจำเพาะของสัตว์ทดลองแต่ละตัวคงจะมีความสำคัญอยู่ไม่น้อย<sup>19</sup> การพยายามทำให้สัตว์ทดลองติดยาโดยให้สารเสพติดทางปาก ยิ่งก่อให้เกิดตัวแปรที่ควบคุมยากหลายประการ ซึ่งอาจมีผลต่อการทดลองได้มากเป็นต้นว่า

ก. รสของสารละลาย เป็นที่ทราบดีว่าสารละลายมอร์ฟีนมีรสขม ซึ่งอาจทำให้สัตว์

ทดลองบางตัวไม่เลือกดื่ม ทั้งนี้หากว่า “ความไม่สบาย” ทั้งทางร่างกายและจิตใจที่เกิดจากการขาดยาหลังที่เสพมาระยะหนึ่งไม่รุนแรงเกินไป

### ข. การที่ต้องทำให้สัตว์ทดลองขาด

**น้ำ** การขาดน้ำในขณะที่ฝึกให้สัตว์ทดลอง “รู้จัก” สารละลายอมอร์ฟินเป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อการทดลอง ทั้งนี้เพราะพฤติกรรมของสัตว์ทดลองที่มีต่อการขาดน้ำต่างกัน สัตว์ทดลองที่ดื่มน้ำเป็นจำนวนมากในระยะเวลาอันสั้น ย่อมมีโอกาที่จะมีปริมาณอมอร์ฟินหรืออนุพันธ์ของมันมากกว่าสัตว์ทดลองที่ค่อย ๆ ดื่มน้ำเข้าไป เป็นต้น ในการทดลองนี้ สัตว์ทดลองมีลักษณะการกอดคานเพื่อได้สารละลายอมอร์ฟินต่างกัน เช่น สัตว์ M76-5 กอดคานถี่มากในเวลาอันสั้น ส่วนสัตว์ M76-4 กอดคานเสม่ำเสมอตลอดทั้งวัน อย่างไรก็ตาม ความถี่ของการกอดคานไม่สามารถใช้ประเมินอัตราการดื่มน้ำได้เสมอไป เพราะสัตว์ทดลองอาจกอดคานโดยไม่ดื่มน้ำ

หากจะลดปัญหาที่เกิดจากตัวแปรนี้ในการทำให้สัตว์ทดลองติดยาเสพติด จำเป็นต้องเปิดโอกาสให้สัตว์ทดลองได้สารเสพติดโดยไม่มีสภาวะขาดน้ำ และหวังว่าสัตว์ทดลองจะได้สารเสพติดในขนาดมากพอที่ทำให้มีภาวะติดยาได้ วิธีการดังกล่าวต้องใช้เวลานาน และสัตว์ทดลองอาจจะไม่เลือกเสพยาเลยก็ได้ ซึ่งไม่ตรงกับวัตถุประสงค์ของการทดลองนี้

### ก. การได้รับสารละลายทางปากต้องผ่านขบวนการดูดซึม ขบวนการดูดซึมต้อง

อาศัยเวลาหลังกอดคานและดื่มน้ำสารละลาย กว่าที่ยาจะออกฤทธิ์ต้องเสียเวลาไปจำนวนหนึ่งเป็นที่ทราบดีว่าระยะเวลาระหว่างการกระทำ (การกอดคาน) และผลของการกระทำ ซึ่งเป็นรางวัลหรือการลงโทษก็ตาม (ในกรณีนี้ ได้แก่ การที่สัตว์ทดลองได้ฤทธิ์ยา) มีความสำคัญต่อขบวนการ “operant conditioning”<sup>20</sup> ซึ่งเป็นหลักการที่ใช้การฝึกสัตว์ทดลอง

นอกจากขีดจำกัดที่เกิดจากการให้สารละลายทางปากดังกล่าวมาแล้ว ความผิดพลาดในการประเมินปริมาณสารละลายที่สัตว์ทดลองได้รับยังมีส่วนทำให้ผลการทดลองไม่แน่นอนได้ เช่น สัตว์ทดลองอาจจะกอดคานและเล่นสารละลายโดยไม่ดื่ม การสูญเสียสารละลายเนื่องจากการระเหย การที่สารละลายเสียไประหว่างการดื่มน้ำและการเก็บสารละลายที่เหลือเพื่อคำนวณปริมาณน้ำที่สัตว์ทดลองได้รับ เป็นต้น

เนื่องจากขีดจำกัดดังกล่าวมาแล้ว โครงการนี้จึงเป็นโครงการขั้นต้นในการพัฒนาระบบ เพื่อให้สัตว์ทดลองสามารถฉีดยาเข้าตนเองได้ในที่สุด อย่างไรก็ตาม มีสารเสพติดหลายชนิดที่ผู้เสพนิยมเสพทางปาก เช่น สุรา ยากระตุ้นประสาท ยาถอนหลับ และยาระงับประสาทบางชนิด ในกรณีเหล่านี้วิธีการศึกษา โดยให้สัตว์ทดลองเสพยาทางปาก อาจเป็นวิธีการศึกษาที่ใกล้เคียงกับภาวะที่เกิดขึ้นจริงมากกว่า

การพัฒนาระบบนี้ต่อไปเพื่อให้สัตว์ทดลองสามารถฉีดสารละลายเข้าหลอดเลือดหัวใจของตนเอง ยังต้องผ่านอุปสรรคหลายประการ เช่น การยึด

สัตว์ทดลองเพื่อคาบอยาไว้ในหลอดโลหิต โดยที่ สัตว์ทดลองไม่ถึงหลุดไปเสียก่อน นอกจากนี้ ยัง ต้องมีการระวังเรื่องการติดเชื้อ หรือปฏิกิริยาทาง ร่างกายที่เกิดจากการมีวัตถุแปลกปลอมอยู่ภายใน ซีดจำกัค็อื่น ของวิธีการศึกษาก็มีอยู่ไม่น้อย เช่น สารเสพติดที่จะศึกษาควรเป็นที่ละลายน้ำได้จึงจะ แพร่ไปในกระแสโลหิต โดยไม่ทำให้เกิดการอุดตันในเส้นโลหิตฝอย เป็นต้น

สำหรับสารเสพติดบางชนิด ผู้ใช้ยามักนิยม เสพโดยวิธีสูบ (เช่น กัญชา ฝิ่น) หรือวิธีดม (เช่น น้ำมันผสมสี น้ำมันเบนซิน) การศึกษาสาร เหล่านี้ในสัตว์ทดลองกระทำได้ยาก เพราะนอกจากจะมีปัญหาในการฝึกสัตว์ทดลองแล้ว ปริมาณ ของสารเหล่านี้ในกระแสโลหิตยังขึ้นกับวิธีการสูบ หรือวิธีดมด้วย ซึ่งเป็นตัวแปรที่ควบคุมยากเป็น อย่างยิ่ง<sup>11</sup> โดยเฉพาะถ้าจะควบคุมตัวแปรเหล่านี้ ในสัตว์ทดลอง

ท้ายที่สุด ซีดจำกัค็ที่สำคัญที่สุด ได้แก่การนำ ผลที่เกิดในสัตว์ทดลองมาใช้ประโยชน์ในการควบคุมปัญหาเสพติดในมนุษย์ ซึ่งมีทั้งร่างกาย จิตใจ และสภาวะแวดล้อม ที่ต่างออกไปมาก

## 2. คุณค่าของดรชนีที่อาจแสดงว่า สัตว์ทดลองติดยา

ก. การที่สัตว์ทดลองเลือกสารละลาย มอร์ฟีนมากกว่าน้ำเปล่า แสดงว่าสารละลาย มอร์ฟีนเป็น “รางวัล” ต่อการทดลองของสัตว์ทดลองมากกว่าน้ำเปล่า แต่มิได้แสดงว่า “ติดยา” สารละลายมอร์ฟีน เพราะข้อมูลนี้มิได้บ่งถึงภาวะ

ที่จิตใจหรือร่างกายขึ้นกับยาแต่ประการใด แต่ หากเรานำสารชนิดใหม่ที่ยังไม่ทราบว่าจะทำให้ สัตว์ทดลองติดหรือไม่ มาศึกษาเปรียบเทียบ กับสารละลายที่เป็น “สารเสพติดมาตรฐาน” (จะ ทราบด้วยวิธีการใดก็ตาม) และสัตว์ทดลองเลือก สารที่นำมาทดสอบใหม่นั้นมากกว่า ย่อมเป็นหลัก ฐานที่บ่งได้ว่าสารชนิดใหม่นี้เป็นสารเสพติดได้ แต่ถ้าวสัตว์ทดลองไม่เลือกสารที่ทดสอบใหม่มากกว่า ก็มิได้หมายความว่า สารดังกล่าวไม่เป็นสารเสพ ติดอย่างแน่นอน เพราะสัตว์ทดลองอาจจะไม่เลือก สารนี้ถ้าความสามารถของสารใหม่ในการทำให้ “ติดยา” มีน้อยกว่า “สารเสพติดมาตรฐาน” วิธีการให้สัตว์ทดลองเลือกสารเสพติดชนิดต่าง ๆ กันกำลังได้รับความสนใจอยู่บ้าง<sup>7</sup>

ข. อัตราส่วนระหว่างการกอดคาน และการได้รับรางวัล เมื่อสัตว์ทดลองต้องกอด คาน 2, 3, 5 และ 10 ครั้ง เพื่อได้สารละลาย มอร์ฟีน 1 ครั้ง จำนวนครั้งของการกอดคานของ สัตว์ทดลองเพิ่มขึ้น แต่ปริมาณมอร์ฟีนที่สัตว์ ทดลองได้รับไม่เปลี่ยนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า ความต้องการสารละลายมอร์ฟีนมากพอ ที่ทำให้สัตว์ทดลองกอดคานเป็นจำนวนมากเพื่อได้ มัันมา อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์นี้ไม่เพียงพอ ที่จะพิสูจน์ว่าร่างกายและจิตใจของสัตว์ทดลองขึ้น กับสารละลายมอร์ฟีน เพราะไม่สามารถบล้าง ข้อโต้แย้งที่ว่าสัตว์ทดลอง อาจจะชินต่อคานที่เคย กอดเป็น ประจำ หรือชินต่อรสของสารละลายที่ดื่ม ทุกวัน โดยไม่เกี่ยวกับฤทธิ์ของยาต่อระบบ ประสาท เป็นต้น เป็นที่น่าสังเกตว่าหากสัตว์ทดลอง



ลองต้องกวดคานเป็นจำนวนมาก ปริมาณยาเสพติดที่สัตว์ทดลองฉีดให้ตนเองต่อวันอาจจะลดลง<sup>26</sup>

ค. ปริมาณสารละลายที่สัตว์ทดลองได้รับต่อวัน การที่ปริมาณของสารละลายมอร์ฟีนที่สัตว์ทดลองได้รับต่อวัน ก่อนข้างคอกที่แม่จะเปลี่ยนจำนวนครั้งที่สัตว์ทดลองต้องกวดคาน แสดงว่าปริมาณสารละลายมอร์ฟีนในวันหนึ่ง ๆ เป็นตัวกำหนดความมากน้อยของพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง สิ่งสำคัญในสารละลายที่เป็นตัวกำหนดพฤติกรรมไม่ใช่ยา แต่เป็นปริมาณมอร์ฟีนที่มีในสารละลาย เพราะเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลาย ปริมาณน้ำที่สัตว์ทดลองได้รับจะลดลง แต่ปริมาณยาเสพติดที่ได้รับยังคงเท่าเดิม (ตารางที่ 7, 8 ภาพที่ 5) คณะผู้วิจัยไม่สามารถบ่งชี้ชัดเจนได้ว่า การที่พฤติกรรมขึ้นปริมาณมอร์ฟีนเกิดเพราะร่างกายหรือจิตใจขึ้นกับยาเสพติดดังกล่าว ทั้งนี้เพราะร่างกายและจิตใจมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกันอย่างใกล้ชิด เช่น หากสัตว์ทดลองได้รับยาเสพติดน้อยลงไป ร่างกายอาจจะไม่สบายก็ทำให้จิตใจไม่สบายด้วย เกิดความต้องการยาเสพติดจำนวนที่ต้องการ เป็นต้น

ง. อาการด้านยา เมื่อมีการเสพยาเสพติดเป็นประจำ จะเกิดปฏิกิริยาในร่างกายด้านกับฤทธิ์ยาเสพติดด้วยกลไกต่าง ๆ กัน<sup>1, 14, 23</sup> ทำให้ยาเสพติดขนาดเท่าเดิมออกฤทธิ์ต่อร่างกายและจิตใจลดลง หากจะให้ยาเสพติดมีฤทธิ์มากผู้เสพยาหรือสัตว์ทดลองจำเป็นต้องเสพยามากขึ้น ฉะนั้นเมื่อมีการเสพยาเป็นประจำและปริมาณยาเสพติดที่สัตว์ทดลองหาให้กับตนเองเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เป็นข้อบ่ง

ชี้ชัดหนึ่งที่ยอมรับกันว่ามีปรากฏการณ์ด้านยาเกิดขึ้น ครรชนนี้ใช้ได้กับสัตว์ทดลอง M 76-5 เป็นที่น่าสังเกตว่า ปริมาณยาเสพติดที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ นั้น จะเริ่มคงตัวเมื่อสัตว์ทดลองเสพยาเสพติดไปได้ 6-8 สัปดาห์ (ภาพที่ 3) ซึ่งคล้ายคลึงกับรายงานอื่น<sup>5</sup>

จ. อาการที่ร่างกายขึ้นกับยา ภาวะนี้เกิดเมื่อหยุดยาติดเสพออย่างรวดเร็วจนเมื่อผู้ป่วยหรือสัตว์ทดลองใช้ยาเสพติดมานานแล้ว สำหรับสัตว์ทดลองของเรา พบว่ามีอาการกวดคานมากขึ้น (เช่น ภาพที่ 6) ขนลุก กระสับกระส่าย ท้องเสีย อาเจียน น้ำลายฟูมปาก ทำทางดูร้าย อาการเหล่านี้รุนแรงมากวันที่ 2 และ 3 หลังหยุดยา สำหรับสัตว์ทดลอง M 76-5 อาการหายไปทันทีเมื่อให้ยาเสพติดเข้าไปอีก ส่วนหนึ่งของอาการที่กล่าวแสดงถึงภาวะที่ร่างกายขึ้นกับยา เช่น การอาเจียน อาการท้องเสีย และน้ำลายฟูมปาก แต่พฤติกรรมบางอย่าง เช่น กระสับกระส่าย อาการดูร้าย รวมทั้งการกวดคานจำนวนมาก เหล่านี้ยากที่จะกำหนดแน่ลงไปว่าขึ้นกับสภาวะทางร่างกายหรือจิตใจของสัตว์ทดลองเป็นสัดส่วนเท่าใด

จึงกล่าวได้ว่า ในบรรดาข้อบ่งชี้ทั้งหมดที่อาจแสดงว่าสัตว์ทดลองติดยาเสพติด ยังไม่มีข้อใดที่บอกได้โดยไม่ต้องสงสัยว่ามีภาวะ "จิตใจขึ้นกับยา" เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองของเรา การที่สัตว์ทดลองเลือกกวดคานได้ไฟแดงก็ดี หรือการที่ยอมกวดคานเป็นจำนวนมากเพื่อได้ยามากก็ดี เป็นหลักฐานที่แสดงเพียงว่าสัตว์ทดลองใช้ยา ถ้าจะให้หลักฐานบ่งว่าสัตว์ทดลองมีอาการเสพยาทางใจ

จำเป็นต้องมีข้อบ่งชี้มากกว่านี้ จึงจะสามารถแยกความแตกต่างระหว่าง “การใช้” และ “การติดยา” ได้

**3. การใช้ระบบที่พัฒนาขึ้นในอนาคต** มีข้อคิดสำหรับการวิจัยปัญหาเสพติด โดยอาศัยสัตว์ทดลองในอนาคต ดังนี้

ก. ทดสอบว่าสารชนิดหนึ่งเป็นสารเสพติดหรือไม่ การทดสอบดังกล่าวมีความจำเป็นก่อนที่จะนำหรือสารเคมีนั้นไปใช้กับมนุษย์ เช่น ยาสมุนไพร หรือสารเคมีอื่นที่พบได้ภายในประเทศ ปัญหาและขีดจำกัดของวิธีการก็ได้กล่าวไว้แล้ว การจะสรุปว่าสารชนิดหนึ่งเป็นสารเสพติดได้แม่นยำเพียงใด คงจะขึ้นกับความสามารถในการหาตรวจที่ตีในการทดสอบภาวะเสพติดทางใจ ครรชนที่กล่าวนี้อาจจะแตกต่างกันสำหรับยาเสพติดแต่ละชนิด

ข. ศึกษากลไกของการติดยาเสพติดชนิดต่างๆ เช่น กลไกและลักษณะการเกิดปรากฏการณ์ด้านยา neurotransmitters ที่มีผลต่อภาวะเสพติด การตอบสนองของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเสพติดเปรียบเทียบกับสัตว์ทดลองปกติ หรือแม้แต่การศึกษาอิทธิพลของสมองส่วนต่างๆที่มีต่อการติดยา และการหยุดยา โดยเฉพาะส่วนสมองที่มีโมเลกุลของยาเสพติด ไปจับอยู่เป็นจำนวนมาก<sup>13</sup> รวมทั้งการทดสอบยาหรือสารเคมีเพื่อแก้ไขภาวะเสพติด เป็นต้น กลไกเหล่านี้ก็นำไปสู่วิธีการรักษาผู้ติดยาเสพติดระดับต่างๆกัน

## สรุป

ได้พัฒนาระบบเพื่อทดสอบการติดยาเสพติดในสัตว์ทดลองขึ้น โดยอาศัยวัสดุที่หาได้ภายในประเทศ ระบบที่สร้างขึ้นสามารถแสดงถึงภาวะการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอด้วยตัวสัตว์ทดลองเองได้ วิธีการนี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ที่สำคัญได้แก่ความจำเป็นในการหาตัววัดที่บ่งถึงภาวะเสพติดทางใจเพื่อสามารถแยกแยะระหว่าง “การใช้ยา” และ “การติดยา” หากพัฒนาต่อไประบบทดสอบมีประโยชน์ได้ในอนาคต

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์ไพโรจน์ ศิริวงศ์ หัวหน้าหน่วยสัตว์ทดลอง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาช่วยเหลือจัดห้องทดลองสำหรับการวิจัยนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Cochin, J, Factors influencing tolerance to and dependence on narcotic analgesics In: Opiate addiction: Origins and treatment, Fisher and Freedman (eds.) VH Winston & Sons, 73
2. Davis, JD, Lulenski, GC and Miller, NE, Comparative studies of barbiturate self-administration, Int J Addict, 3, 207-14, 68
3. Davis, JD and Miller, NE, Fear and pain: Their effect on self-injection of amobarbital sodium by rats, Science, 141, 1286-87, 63
4. Deneau, AH, General overview of theories of opiate tolerance and dependence, In: Narcotics and the hypothalamus, Zimmermann, E and George, R (eds.) Raven Press, New York, 74
5. Deneau, G, Yangita, T and Seevers, MH, Self-administration of psychoactive substances by the monkey, psychopharmacologia, (Berl.) 16, 30-48 69
6. Eddy, NB, Halback, H, Isbell, H and Seevers, MH, Drug dependence: Its significance and characteristics, Bull WHO, 32, 721, 65

7. Findley, JD, Robinson WW and peregrino, L. Addiction to secobarbital and chlordiazepoxide in the rhesus monkey by means of self-infusion preference, *psychopharmacologia*, 24, 72.
8. Goldberg, SR, Hoffmeister, F, Schlichting, UU and Wuttke, W, A comparison of pentobarbital and cocaine self-administration in rhesus monkeys; Effects of dose and fixed-ratio parameter, *J pharmacol Exp Ther*, 179,277- 83, 71
9. Hoffmeister, F, Goldberg, SR, Schlichting, UU and Wuttke, W, Self-administration of amphetamine, morphine and chlorpromazine by cocaine "dependent" rhesus monkeys, *Naunynschmiedeberts Arch Pharmakol*, 266, 359-60, 70
10. Hoffmeister, F and Schlichting, UU, Reinforcing properties of some opiates and opioids in rhesus monkeys with histories of cocaine and codeine self-administration, *Psychopharmacologia*, 23, 55-74, 72
11. Hollister, LE, Clinical Pharmacology of Marijuana, In: Research advances in alcohol and drug problems, Gibbing, RJ, Israel, Y, Kalant, H, Popham, RE, Schmidt, W and Smart, RG (eds.) John Wiley & Sons, 73
12. Jaffe, JH, Narcotics analgesics, In: The Pharmacological Basis of Therapeutic, Goodman, LS and Gilman A (eds.), Macmillan, New York, 237-75, 70
13. Kuhar, MJ, Pert, CB and Snyder, SH, Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human human brain, *Nature*, 245, 447-50, 73
14. Musto, DF, Social and political influences on addiction research, In: Opiate addiction: origins and treatment, Fisher and Freedman (eds.) VH Winston & Sons, 73
15. Nichols, JR, HOW opiates change behavior, *Scientific American*, 212, 80-88, 65
16. Peterson, RC and stillman, RC. Cocaine 1977, *NIDA Research Monograph* # 13, 77
17. Pickens, R and Harris, W, Self-administration of stimulants by rats, *Int J Addict*, 3, 215-21, 68
18. Sohuster, CR, Psychological approaches to opiate dependence and self-administration by laboratory animals, *Fed Proc*, 29 (1), 2-5, 70
19. Schuster, CR and Johanson, CE, Behavioral analysis of opiate dependence, In: Opiate addiction: origins and treatment, Fisher and Freedman (eds.) VH Winston & Sons, 73
20. Skinner, BF, The Behavior of Organisms, Appleton-Century-Grofts, New York, 38
21. Snedecor, GW and Cochran, WH, Statistical methods, The Iowa State University press, 73
22. Thompson, T and Schuster, CR, Morphine self-administration, food reinforced and avoidance behavior in rhesus monkeys, *Psychopharmacologia*, 5, 87-94, 64
23. Way E Leong, Some biochemical aspects of morphine tolerance and physical dependence, In: Opiate addiction: origins and treatment, Fisher and Freedman (eds.) VH Winston & Sons, 73
24. Weeks, JR, Experimental morphine addiction: Method for automatic intravenous injections in unrestrained rats, *Science*, 138, 143-44,-62
25. Weeks, JR, Experimental narcotic addiction. *Sci Am*, 210, 46-52, 64
26. Weeks, JR and Collins, RJ, Factors affecting voluntary morphine intake in self-maintained addicted rats, *Psychopharmacologia*, 6, 267-79, 64
27. Wilson, MC, Hitomi, M and Schuster, CR, Psychomotor Stimulant self-administration as a function of dosage per injection in rhesus monkey, *Psychopharmacologia*, 22, 271-81, 71
28. Woods, JH and Schuster, CR, Reinforcement properties of morphine, cocaine and SPA as a function of unit dose, *Int J Addicts*, 3, 231-37, 68

## Development of methodology of evaluate drug dependence state in animals<sup>+</sup>

---

Chitr Sitthi-amorn. M.D.\*  
Yutana La-ongthong. BSc.\*\*  
Suthip Bandhanabacdy. M.D.\*  
Ratree Vongdokmai. Ph.D\*  
Nit Sitthi-amorn. BSc.\*\*\*

By using all components available in Thailand, an electronic and electromechanical system was developed to evaluate drug dependence state in animals. The study were based on the general principles of operant conditioning in which behavior is controlled by its consequences. In short, the animals could choose to press either of the two bars in its cage, one under the green light and the other under the red light. Pressing the bar when the green light was on activated the corresponding syringe driver that injected 5 ml. of plain water into a container in the cage. To obtain 5 ml. of morphine solution, the animal had to activate the bar under the red light when it was on. All bar pressing and light events were feeded to the appropriate channels of a recorder for analysis. The amount of fluid taken daily was calculated by the amount injected into the cage subtracted by the amount remained in the container at the end of the day.

Five *Macaque irus* were trained to voluntarily choose between plain and morphine water. These animals had previously been forced to take water or food mixed with varying amount of morphine for a period of time. One animal chose morphine water only 2 weeks after it was forced to drink the drugged water (60 mg.% morphine hydrochloride solution) by being deprived of any other supply. The amount of voluntary morphine intake in this animal increased slowly over a period of 6 weeks before it stabilised. Another animal regularly pressed the bar under the red light only after it had been fed with food and/or water mixed with morphine for nearly 3 months. Some animals never took morphine solution voluntarily at all even after it had been given a substantial amount of the drug in food for 6 months. These animals died in the course of the experiments.

After chronic self administration, the dosage of daily voluntary morphine intake remained stable in all animals whether a response was reinforced on the basis of the increase in the number of responses emitted since the termination of the previous reinforcement (i.e. increased number of bar pressings/syringe movement) or on the basis of increased concentration of morphine solution (i.e. increased unit dose). Withdrawal of morphine from food and water after chronic drug use revealed signs of physiological and behavioral dysfunctions which could be reversed by the drug.

Many possible indicators of drug dependence state in animals were discussed. In is felt that no single or even combination of criteria satisfactorily and unequivocally define psychological dependence state even though such a definition is needed to distinguish between 'drug use' and 'drug dependence' in animals.

---

<sup>+</sup>Supported by the China Medical Board Research Grant 1976

\*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

\*\*Institute of Health Research, Chulalongkorn University.

\*\*\*Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart University.