ความเครียดและสรีรวิทยาของความเครียด

*จำลอง ดิษยวณิช, พ.บ., M.S.,**
*พริ้มเพรา ดิษยวณิช, วท.บ. M.A., Ph.D.**

บทคัดย่อ

ความเครียดเป็นประสบการณ์อย่างหนึ่งในชีวิตประจำวันของมนุษย์ เป็นสภาวะที่เกิดขึ้นกับคนทุกคน ไม่เลือกอายุ เพศ เชื้อชาติ และชนชั้น แนวคิดของความเครียดถูกนำมาใช้เป็นครั้งแรกในวิชาฟิสิกส์ ซึ่งหมายถึงความกดดัน หรือแรงที่มีต่อระบบใดก็ตาม Selye เป็นคนแรกที่นำเอาคำว่าความเครียดมาใช้ในทางชีววิทยา และความเครียดหมายถึงการตอบสนองที่ไม่จำเพาะเจาะจงของร่างกายต่อสิ่งเร้าที่มากระทบอย่างใดอย่างหนึ่ง อย่างไรก็ตามแนวคิดในยุคปัจจุบันของความเครียดเป็นดังนี้ “ความเครียดเป็นสภาวะที่เกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งเร้าจากภายนอก (ได้แก่ รูป เสียง กลิ่น รส สิ่งที่ถูกต้องกาย และสิ่งที่ใจนึกคิดมากระทบกับอวัยวะรับสัมผัส (ได้แก่ ตา หู จมูก ลิ้น กาย และใจ) จนก่อให้เกิดการปรับตัวเพื่อจัดการกับสิ่งเร้านั้น ๆ” ตามทรรศนะของ Selye กลุ่มอาการการปรับตัวทั่วไป (General Adaptation Syndrome) แบ่งออกเป็น 3 ระยะ คือ (1) ระยะตกใจ (2) ระยะต้านทาน ซึ่งการปรับตัวบรรลุผลสำเร็จเป็นอย่างดี และ (3) ระยะหมดแรง ซึ่งการปรับตัวหรือความต้านทานที่เกิดขึ้นหมดกำลังลง ภายหลังการวิจัยเป็นระยะเวลาหนึ่ง Holmes และ Rahe ได้พัฒนามาตรวัดการปรับตัวใหม่ทางสังคม (Social Readjustment Rating Scale หรือ SRRS) โดยใช้หน่วยการเปลี่ยนแปลงของชีวิตแต่ละอย่างรวม 43 อย่าง ให้สอดคล้องกับปริมาณ ความรุนแรงและช่วงเวลาของการปรับตัวที่ต้องการแต่ละอย่าง SRRS สามารถนำมาใช้วัดเหตุการณ์ชีวิตที่ทำให้เกิดความเครียดได้

สรีรวิทยาของความเครียดมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองทางสารส่งผ่านประสาทต่อมไร้ท่อและภูมิคุ้มกันต่อเหตุการณ์ที่ทำให้เกิดความเครียด การศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า corticotropin – releasing factors (CRF) ซึ่งเป็นทั้งสารส่งผ่านประสาทและตัวควบคุมทางฮอร์โมน ของ hypothalamic – pituitary – adrenal axis, glutamate โดยผ่านทาง N– methyl – D – aspartate (NMDA) receptors, hypothalamic – pituitary – thyroid axis รวมทั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการบำรุงสมอง และ gamma amino–butyric acid ล้วนแต่มีบทบาทสำคัญในการเกิดการตอบสนองต่อความเครียด หรือในการปรับของระบบการตอบสนองต่อความเครียดอื่น ๆ เช่น วงจรเกี่ยวกับ dopamine และ noradrenaline ในสมอง

ความเครียดสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของสมอง โดยทำให้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ใน granule cell layer ลดลงและเกิดการฝ่อของ apical dendrites ของ CA3 pyramidal neurons ของ hippocampus การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างและเซลล์ หรือความผิดปกติของภาวะอ่อนตัวทางประสาทใน hippocampus ที่เกิดจากความเครียด สามารถสนับสนุนเรื่องพยาธิสรีรวิทยาของภาวะซึมเศร้า การรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะเพิ่มการแสดงออกของปัจจัยเกี่ยวกับการบำรุงสมองที่จำเพาะใน limbic structure เช่น brain – derived neurotrophic factor (BDNF) และยังเพิ่มการเกิดเซลล์ประสาทในสมองของหนูที่โตแล้ว การค้นพบเหล่านี้ เป็นการให้กรอบแนวคิดใหม่สำหรับสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์และการพัฒนาวิธีการรักษาที่แตกต่างไปจากเดิมในอนาคต **วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 47(3) ฉบับผนวก: S3-S27.**

คำสำคัญ ความเครียด hippocampus ภาวะอ่อนตัวทางประสาท ภาวะซึมเศร้า ยาแก้ซึมเศร้า

*ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

ความเครียดและสรีรวิทยาของความเครียด (Stress and Its Physiology)

ความเครียดเป็นประสบการณ์อย่างหนึ่งในชีวิตประจำวันของมนุษย์ เป็นสภาวะที่เกิดขึ้นกับคนทุกคน ไม่เลือกอายุ เพศ ชาติ ชั้น และวรรณะ ไม่คำนึงถึงกาลเวลา สถานที่ และบุคคลด้วย เมื่อคนส่วนมากพูดถึงเรื่องความเครียด เขาเหล่านั้นมักจะพูดไปในเรื่องของความกดดัน หรือความตึงเครียดจากสิ่งที่กำลังเกิดขึ้นรอบๆ ตัวเขา หรือจากภายในตัวของเขาเอง นักศึกษาพูดถึงความเครียดเกี่ยวกับผลการสอบที่ออกมาไม่ดี นักศึกษาปริญญาโทกังวลเรื่องกำหนดเวลาที่จะต้องส่งวิทยานิพนธ์ พ่อแม่พูดถึงปัญหาในการเลี้ยงดูเด็กวัยรุ่น และภาระทางการเงินในครอบครัว ครูพูดถึงความกดดันในเรื่องการปฏิรูปการศึกษา อาจารย์ในมหาวิทยาลัยมีภาระงานหนักทั้งในเรื่องการจัดหลักสูตรการเรียนการสอนและการวิจัย แพทย์และพยาบาลมีความรับผิดชอบสูงในการดูแลผู้ป่วย ในระยะสองสามทศวรรษที่ผ่านมามีหนังสือ วารสาร และบทความเป็นจำนวนมากได้รับการตีพิมพ์เกี่ยวกับเรื่องความเครียด และสื่อมวลชนก็ให้ความสนใจเรื่องนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนได้รับการยอมรับว่าเป็นเรื่องที่มีบทบาทสำคัญมากในวงการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ

บทนิยามของความเครียด

ความเครียด (stress) เป็นคำที่ยืมมาจากวิชาฟิสิกส์ซึ่งอธิบายว่า ความเครียดเป็นความกดดัน (pressure) หรือแรง (force) ที่มีต่อร่างกายของคนเรา คล้ายกับน้ำหนักของก้อนหินที่หล่นลงกระแทกกับพื้นด้วยความแรง หรือแรงที่เกิดจากรถสองคันชนกัน บางครั้งคนเราอาจรู้สึกมึนตื้อ และหนักศีรษะคล้ายกับมีอะไรมากด นอกจากนั้นคำว่า stress ยังมีรากศัพท์มาจากภาษาลาติน “strictus” ซึ่งแปลว่าความตึงแน่น (bound tight) ในทางจิตวิทยาความเครียด หมายถึง สิ่งที่ต้องการ (demand) ที่มีผลต่ออินทรีย์เพื่อก่อให้เกิดการปรับตัว (adaptation) สิ่งที่ต้องการก็คือสิ่งเร้าทั้งภายในและภายนอกที่มีผลกระทบต่อคนเรา การปรับตัวที่เป็นผลตามมาทำให้คนเราเกิดสภาวะของความตึง (tension) หรือการคุกคาม (threat)

ความเครียด (stress) คืออะไร สมมติว่าเรามีเชือกอยู่เส้นหนึ่ง เอาปลายเชือกผูกไว้กับเสาสองต้นที่อยู่ห่างกันให้ตึง แล้วเอาน้ำหนักมาถ่วงไว้ตรงกลางของเชือกเส้นนั้น ความตึงของเชือกจะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนในที่สุดเส้นเชือกนั้นอาจขาดได้ ความตึงของเส้นเชือกที่เกิดขึ้นก็คือลักษณะอย่างหนึ่งของความเครียดนั่นเอง แต่เป็นความเครียดทางวัตถุหรือฟิสิกส์ บางคนเปรียบเทียบความเครียดกับสายไวโอลินที่ขึงจนตึงพร้อมที่จะขาดได้ทันที ความเครียดที่เกิดขึ้นกับคนเรานั้น อาจอธิบายได้ว่าเป็น **สภาวะที่เกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งเร้าจากภายนอก ซึ่งอาจเป็นรูป เสียง กลิ่น รส โผฏฐัพพะ (สิ่งที่ถูกต้องกาย) และธรรมารมณ์ (สิ่งที่ใจนึกคิด) มากระทบกับตา หู จมูก ลิ้น กาย และใจ ของคนเราจนก่อให้เกิดการปรับตัว (adaptation) ขึ้นเพื่อจัดการกับสิ่งเร้านั้น** ๆ[1] ตัวอย่าง เสียงที่ดังจนหนวกหูเกินไป ทำให้หงุดหงิด เครียด รำคาญใจ เราอาจหาวิธีการอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อทำให้เสียงนั้นเบาลง หรือไม่ก็หนีไปที่อื่น เมื่อต้องเผชิญหน้ากับคนที่เราไม่ชอบ เรามักรู้สึกเครียด และอึดอัด เราต้องหาวิธีการหลบไปให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้

ดังนั้น ความเครียดจึงเป็นการเปลี่ยนแปลงใดๆ ก็ตามที่คนเราจะต้องมีการปรับตัวต่อสิ่งนั้น คนส่วนใหญ่คิดว่าเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดความเครียดมักเป็นเรื่องที่ไม่ดี เช่น อุบัติเหตุ ความเจ็บป่วย การบาดเจ็บ การสูญเสียคนรัก แต่ความจริงความเครียดอาจเกิดจากเหตุการณ์ที่ดีก็ได้ เช่น การได้เลื่อนตำแหน่งหน้าที่การงานสูงขึ้น การย้ายที่ทำงานใหม่ การแต่งงาน เป็นต้น การหลงรักผู้หญิงคน

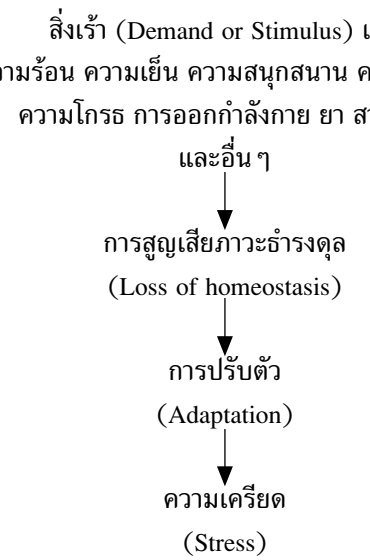
หนึ่ง อาจก่อให้เกิดความเครียดพอ ๆ กับการอกหัก ความจริงการปรับตัวถือว่าเป็นปฏิกิริยาอย่างหนึ่งของคนเราต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด (stressor) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอาจเป็นการเปลี่ยนแปลงทางจิตใจ อารมณ์ พฤติกรรม และสรีรวิทยาอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลาย ๆ อย่างรวมกัน เมื่อได้รับข่าวดีเรามักจะรู้สึกเป็นสุข อารมณ์ดี หน้าตายิ้มแย้มแจ่มใส แต่เมื่อเกิดเป็นไข้หวัดใหญ่เราจะรู้สึกไม่สบาย ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ดังนั้นความเครียดจึงเป็นความกดดันจากสิ่งเร้าภายนอกหรือภายในที่มีต่อชีวิตประจำวันของเรา และก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีหรือไม่ดีก็ได้

แนวคิดของความเครียด

แต่เดิมแนวคิดของความเครียดถูกนำมาใช้ในทางฟิสิกส์ ซึ่งหมายถึงแรงกด (pressure or strain) และแรง (force) เมื่อใช้ในความหมายที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ในร่างกายจะหมายถึงผล (effects) ของปฏิกิริยาทางร่างกาย (bodily reactions) ซึ่งสร้างแรงกดต่อกล้ามเนื้อ ความเครียดในระดับสูงที่มีอย่างสม่ำเสมอจะส่งผลกระทบต่อบุคคลทั้งทางร่างกายและจิตใจ[2,3] ในปี ค.ศ. 1932 Cannon [4] ได้ใช้คำว่า stress โดยไม่เกี่ยวข้องกับเรื่องทางฟิสิกส์ซึ่งหมายถึงสิ่งที่ทำให้ความสมดุลหรือดุลยภาพ (equilibrium or balance) ของบุคคลเสียไป ใช้คำว่า homeostasis เมื่อกล่าวถึงภาวะธำรงดุล หรือดุลยภาพดังกล่าว ใช้คำว่า ความเครียด (stress) เมื่อมีสิ่งเร้าไปกระตุ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการสู้หรือการหนี (fight or flight)

ภาวะธำรงดุล (homeostasis) หมายถึงความโน้มเอียงของอินทรีย์ที่จะคงสภาพสิ่งแวดล้อมภายในให้คงที่ ความจริงภาวะธำรงดุลมิใช่เป็นภาวะที่คงที่อย่างเดียว แต่เป็นภาวะเชิงพลศาสตร์ที่กลับไปกลับมาได้ ทำนองเดียวกับการแกว่งของลูกตุ้มไปมาระหว่าง ความต้องการ (need) กับความสำเร็จ (fulfillment)[5]

Selye[6,7] เป็นคนแรกที่นำเอาคำว่า stress มาใช้ในทางชีววิทยา กล่าวถึงความเครียดว่าเป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายที่ไม่จำเพาะเจาะจงต่อสิ่งที่มากระทบกับร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นอะไรก็ตาม (Stress is the nonspecific response of the body to any demand made upon it) เช่นการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายที่เกิดขึ้น การใช้สารเคมี ความร้อน ความเย็น ความรื่นเริง ความเศร้า ความผิดหวัง ยา ฮอร์โมน และอื่น ๆ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาเฉพาะ ตัวอย่าง ความหนาวเย็นก่อให้เกิดอาการสั่น การใช้ความเร็วสูงวิ่งขึ้นบนยอดดอย ทำให้มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ และการหายใจ ทั้งหมดนี้มีสิ่งที่เหมือนกัน คือ ทำให้เกิดปฏิกิริยาการปรับตัว (adaptation) เพื่อนำมาซึ่งภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของร่างกาย ในที่สุดการปรับตัวเช่นนี้จะนำไปสู่ความเครียด[8] คำว่าสิ่งที่ต้องการ (demand) ในที่นี้หมายถึงสิ่งเร้า (stimulus) ใด ๆ ก็ตามที่มีผลกระทบต่อร่างกายของคนเรา (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 กลไกของการเกิดความเครียด

ทฤษฎีเชิงการตอบสนองของความเครียด (Response-Oriented Theory of Stress)

ทฤษฎีเหล่านี้มุ่งเน้นที่ปฏิกิริยาของการตอบสนอง (responses) ต่อสิ่งเร้า (stimulus) Selye[6] กล่าวว่าความเครียดเป็นการตอบสนองที่ไม่จำเพาะเจาะจง (non-specific response) ที่มีต่อร่างกาย ไม่ว่าโดยทางใดก็ตาม เชื่อว่าการตอบสนองต่อความเครียดทางสรีรวิทยา (physiological stress) ไม่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของสิ่งเร้า แต่ขึ้นอยู่กับการตอบสนอง (response) ไม่ว่าสิ่งเร้าจะเป็นชนิดใดก็ตาม แต่การตอบสนองนั้นจะเหมือนกัน สิ่งที่แตกต่างนั้นคือความแตกต่างของระดับ (degree) ของการตอบสนอง ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของความต้องการในการปรับตัว ดังนั้นสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดอาจจะเป็นสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความพอใจหรือความไม่พอใจ (pleasant or unpleasant stimuli) ก็ได้ ตัวอย่าง การพนัน อากาศที่เย็นจัด ความเจ็บป่วยต่างๆ เช่น ท้องร่วง ปวดศีรษะ ขาหัก หรือแม้แต่การจูบ และการสัมผัส ทั้งหมดนี้ต่างก็ก่อให้เกิดปฏิกิริยาของการปรับตัวเหมือนกัน

ความเครียดไม่ใช่สิ่งที่ควรหลีกหนีเสียทีเดียว เนื่องจากทุกๆ ขณะของชีวิตนั้นต้องอาศัยพลังงานซึ่งเกิดจากการทำงานของร่างกาย แม้ขณะหลับหัวใจก็ยังทำงานอยู่ การหายใจยังคงมีต่อไป อวัยวะของร่างกายยังคงทำงานอยู่ มีแต่คนตายเท่านั้นที่ปราศจากซึ่งความเครียดโดยสิ้นเชิง Selye[7] ได้ทำการทดลองในหนู พบว่า พลังกระทบ (impulse) ต่างๆ ชนิดก่อให้เกิดกลุ่มอาการ (syndrome) ซ้ำๆ กันเช่น มี adrenal cortex โตขึ้น และมีการเคลื่อนไหวมากกว่าธรรมดา (hyperactivity) มีการฝ่อ (atrophy) ของ thymus gland และต่อมน้ำเหลือง และมีแผลในกระเพาะอาหาร ยังพบต่อไปว่าการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะต่างๆ ดังกล่าวอาจเกิดจากความร้อน ความเย็น การติดเชื้อ การบาดเจ็บ การที่มีเลือดออกและการรบกวนของระบบประสาท

Selye[7] พบว่าเมื่อมีความเครียด (stress) เกิดขึ้นจะก่อให้เกิด general adaptation syndrome หรือ GAS (ภาพที่ 2) ซึ่งมี 3 ระยะด้วยกันคือ

1. ระยะตกใจ (Alarm reaction) แสดงลักษณะที่ร่างกายมีปฏิกิริยาเมื่อเผชิญกับสิ่งเร้า จะมีการกระตุ้นหรือยั่วยุให้ตื่นตัว ระยะตกใจ แบ่งออกเป็น

1.1 ระยะช็อก (Shock phase) เป็นระยะแรก และเป็นปฏิกิริยาโต้ตอบทันทีทันใด ต่อสิ่งที่เป็นภัย ปฏิกิริยาของร่างกายในระยะนี้มีอยู่สองแบบ คือ “สู้ (fight) หรือ หนี (flight)” ระยะนี้มีการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างเกิดขึ้นซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นของระบบประสาท sympathetic เช่น หัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้ออ่อนแรง อุณหภูมิลดลง และความดันโลหิตต่ำลง

1.2 ระยะต้านช็อก (Counter shock phase) จะเกิดปฏิกิริยาสะท้อนกลับ (rebound reaction) เช่น adrenal cortex จะโตขึ้น และมีการหลั่งของ corticoid hormones และ adrenalin หรือ epinephrine ทำให้การหายใจเร็วขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น เลือดแข็งตัวเร็วขึ้น น้ำตาลถูกปล่อยออกมาจากตับ มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ส่วนใหญ่แล้วปฏิกิริยาต่อความเครียดแบบเฉียบพลัน (acute stress reaction) จะสัมพันธ์กับทั้งสองระยะนี้

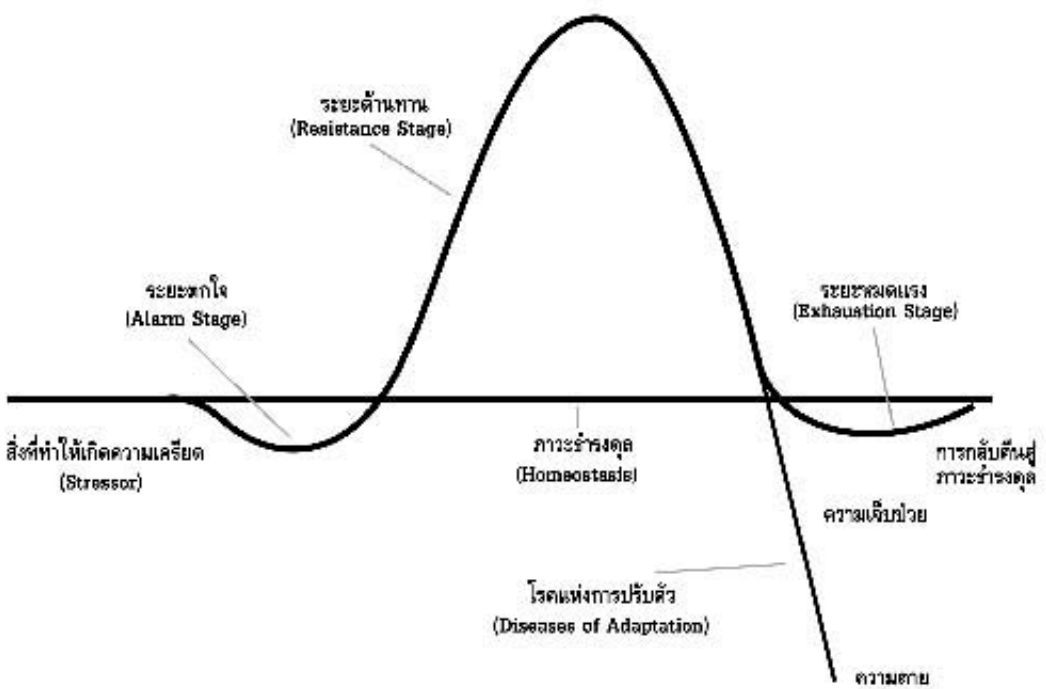
2. ระยะต้านทาน (Stage of resistance) หรือระยะปรับตัว (adaptation stage) ระยะนี้ร่างกายจะพยายามปรับตัวต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด (stressor) และทำให้สภาพทั่วไปดีขึ้น อาการต่างๆ จะหายไป ความพยายามของร่างกายในการปรับตัวมีส่วนช่วยให้พลังงานที่สูญหายไปกลับคืนมา และยังช่วยซ่อมแซมส่วนที่ถูกทำลายไปให้ดีขึ้น

3. ระยะหมดแรง (Stage of exhaustion) ถ้าสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด ยังไม่ได้รับการแก้ไข

อย่างพอเพียง ร่างกายจะผ่านเข้าสู่ระยะที่สาม คือ ระยะหมดแรง เนื่องจากความเครียดยังคงมีอยู่ไม่รู้จักหมดสิ้น พอร่างกายโดนความเครียดเล่นงานซ้ำแล้วซ้ำอีก ร่างกายจะเสื่อมโทรม จนกระทั่งเกิดเป็นโรคต่าง ๆ เช่น ภูมิแพ้ ลมพิษ แผลในกระเพาะอาหาร โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง และอาจถึงแก่ความตายได้ในที่สุด

สิ่งมีชีวิตทั้งหลายมีความสามารถในการปรับตัวหรือการคงสภาพไว้ซึ่งสิ่งแวดล้อมภายในร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุล แม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมภายนอก Cannon[4] ได้นำคำว่า ภาวะธำรงดุล (homeostasis) มาใช้ เมื่อกล่าวถึงภาวะสมดุล (equilibrium) และ/หรือดุลยภาพ (balance) ซึ่งได้แก่ กลไก (defenses) ต่าง ๆ ที่มนุษย์นำมาใช้ในการจัดการ (coping) กับความเครียด หากวิธีจัดการล้มเหลวก็จะเกิดโรคที่เรียกว่าโรคแห่งการปรับตัว (diseases of adaptation) หรือ stress diseases เช่น การเกิดเป็นโรคกายเหตุจิต (psychosomatic disorders) ดังจะกล่าวต่อไป

Selye[3,7] ได้จำแนก stress ออกเป็น eustress และ distress คำว่า eustress หมายถึงความเครียดที่ดีที่มนุษย์พยายามแสวงหา ตัวอย่าง การสอบทำให้นักศึกษาต้องกระตือรือร้นและขยันในการศึกษาเล่าเรียน การปรับปรุงนิสัย การขยายธุรกิจหรือการมีตำแหน่งและหน้าที่การงานสูงขึ้น ส่วน distress เป็นความเครียดที่ไม่ดี เช่น การหย่าร้าง การถูกออกจากงาน ความเจ็บป่วย การถูกจำคุก ซึ่งเป็นสิ่งที่มนุษย์พยายามหลีกเลี่ยง



ภาพที่ 2 General Adaptation Syndrome (GAS) ตามแนวของ Selye

มาตรวัดความเครียด

การเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิตของคนเรา ไม่ว่าจะพอใจหรือไม่พอใจก็ตาม ย่อมนำไปสู่การปรับตัวใหม่ตามสมควร การปรับตัวใหม่เช่นนี้จะก่อให้เกิดความเครียด การศึกษาประวัติส่วนตัวของแต่ละคน พบว่าความแปรปรวนทางร่างกาย จิตใจและอารมณ์มักจะเกิดในช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างใหญ่หลวงในวิถีชีวิตของคนคนนั้น

Holmes และ Rahe[9] ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ชีวิตกับความเครียด มีการวัดระดับของความเครียดโดยใช้มาตรประมาณค่า (rating scale) เกี่ยวกับการปรับตัวใหม่ทางสังคม ในปี ค.ศ.1967 ต่อมา ในปี ค.ศ.1994 Miller และ Rahe[10] ทำการวิจัยในเรื่องเดียวกันและปรากฏว่าผลที่ได้ค่อนข้างแตกต่างจากรายงานครั้งแรก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 มาตราวัดการเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิตในปี ค.ศ.1967 และ 1994

เหตุการณ์ชีวิต	ค่าการเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิต			
	ค.ศ.1967*		ค.ศ.1994**	
	ตำแหน่ง	LCU	ตำแหน่ง	LCU
1. การตายของคู่สมรส	1	100	1	123
2. การหย่าร้าง	2	73	2	100
3. การแยกกันอยู่ของคู่สมรส	3	65	4	82
4. การถูกจองจำในคุกหรือที่อื่น	4	63	7	74
5. การตายของสมาชิกในครอบครัวที่ใกล้ชิด	5	63	3	94
6. การบาดเจ็บหรือความเจ็บป่วยที่รุนแรง	6	53	5	80
7. การแต่งงาน	7	50	19	50
8. การถูกออกจากงาน	8	47	6	79
9. การคืนดีกันของคู่สมรส	9	45	12	59
10. การเกษียณอายุ	10	45	16	55
11. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญ ในสุขภาพหรือพฤติกรรมของสมาชิกในครอบครัว	11	44	14	58
12. การตั้งครรภ์	12	40	9	66
13. ปัญหาทางเพศ	13	39	21	45
14. การรับสมาชิกใหม่ของครอบครัว (จากการเกิด การเอาเด็กมาเลี้ยง ผู้สูงอายุเข้ามาอาศัยด้วย)	14	39	13	58
15. การปรับธุรกิจใหม่	15	38	10	64
16. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในสถานภาพทางการเงิน	16	38	15	57

เหตุการณ์ชีวิต	ค่าการเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิต			
	ค.ศ.1967*		ค.ศ.1994**	
	ตำแหน่ง	LCU	ตำแหน่ง	LCU
17. การตายของเพื่อนสนิท	17	37	8	71
18. การเปลี่ยนงานใหม่ซึ่งไม่เหมือนเดิม	18	36	17	52
19. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในการโต้แย้งกับคู่สมรส (เกี่ยวกับการเลี้ยงดูเด็ก นิสัยส่วนตัว)	19	35	18	51
20. การจำนองมากกว่า 250,000 บาท (ซื้อบ้าน ลงทุนธุรกิจ)	20	31	23	44
21. การเพิกถอนสิทธิการถ่ายถอนจำนองหรือคำมั่น	21	30	11	63
22. การเปลี่ยนแปลงอย่างมากมาย ในความรับผิดชอบต่อการงาน	22	29	24	43
23. บุตรชายหรือบุตรสาวออกจากบ้าน (เรียนต่อ แต่งงาน)	23	29	22	45
24. ปัญหาเกี่ยวกับญาติที่เกิดจากการแต่งงาน	24	29	28	38
25. ความสัมฤทธิ์ส่วนตัวที่โด่งดัง หรือมีชื่อเสียง	25	28	27	39
26. ภรรยาเริ่มหรือหยุดทำงานนอกบ้าน	26	26	20	48
27. เริ่มหรือหยุดเรียนหนังสือ (ไปโรงเรียน)	27	26	29	38
28. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในสถานภาพความเป็นอยู่ (สร้างบ้านใหม่ ตกแต่งใหม่ บ้านทรุดโทรม)	28	25	25	42
29. การปรับตัวนิสัยส่วนตัว (การแต่งตัว บุคลิกลักษณะ บ้านทรุดโทรม)	29	24	36	27
30. ปัญหากับเจ้านาย	30	23	32	30
31. การเปลี่ยนแปลงในชั่วโมงหรือสภาพการทำงาน	31	20	31	36
32. การเปลี่ยนแปลงที่อยู่อาศัย	32	20	26	40
33. การเปลี่ยนโรงเรียนใหม่	33	20	30	36
34. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในนันทนาการ (การบันเทิง)	34	19	34	28
35. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในกิจกรรมทางศาสนา	35	19	42	22
36. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในกิจกรรมทางสังคม	36	18	38	27

เหตุการณ์ชีวิต	ค่าการเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิต			
	ค.ศ.1967*		ค.ศ.1994**	
	ตำแหน่ง	LCU	ตำแหน่ง	LCU
37. การจำนองหรือการกู้เงินต่ำกว่า 250,000 บาท (ซื้อรถ โทรทัศน์ ตู้เย็น)	37	17	35	28
38. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในนิสัยการนอน	38	16	40	26
39. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในจำนวนสมาชิกของครอบครัวที่อยู่ร่วมกัน	39	15	39	27
40. การเปลี่ยนแปลงอย่างสำคัญในการกิน	40	15	37	27
41. การพักร้อน	41	13	41	25
42. คริสต์มาส วันปีใหม่ หรือเทศกาลอื่น ๆ	42	12	33	30
43. การฝ่าฝืนกฎหมายเพียงเล็ก ๆ น้อย ๆ	43	11	43	22
ค่าเฉลี่ยของ LCU สำหรับเหตุการณ์ทั้งหมด		34		50

* การศึกษาของ Thomas Holmes และ Richard Rahe ในปี ค.ศ.1967

** การศึกษาของ Mark Miller และ Richard Rahe ในปี ค.ศ.1994

ระดับปานกลางคือ 50 หน่วย ได้แก่ การแต่งงาน เหตุการณ์ชีวิตที่มักก่อให้เกิดความเครียดมากขึ้นกว่านี้ตามลำดับ ได้แก่ การบาดเจ็บหรือความเจ็บป่วย การตายของสมาชิกในครอบครัว การถูกจำคุก การแยกกันอยู่ การหย่าร้าง และการตายของคู่สมรส ส่วนเหตุการณ์ชีวิตที่ก่อให้เกิดความเครียดน้อยกว่าการแต่งงานตามลำดับได้แก่ การถูกออกจากงาน การเกษียณอายุ การตั้งครรภ์ ภาวะเศรษฐกิจ การตายของเพื่อน ปัญหาทางกฎหมาย ปัญหากับเจ้านาย การเปลี่ยนแปลงที่อยู่ การเปลี่ยนแปลงในกิจวัตรประจำวัน การพักร้อน การละเมิดกฎหมายเล็ก ๆ น้อย ๆ จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าเหตุการณ์ชีวิตที่ดูเหมือนจะก่อให้เกิดความเครียดมากที่สุดก็คือ การตายของคู่ครอง ซึ่งมีสูงถึง 100 หน่วย ส่วนเหตุการณ์ชีวิตที่ก่อให้เกิดความเครียดน้อยที่สุด คือการละเมิดกฎหมายเล็ก ๆ น้อย ๆ เช่น ฝ่าฝืนกฎจราจร ข้ามถนนโดยไม่ใช้ทางม้าลาย ทะเลาะกันในที่ชุมชน เป็นต้น ซึ่งมีเพียง 11 หน่วย Delongis และคณะ[20] กล่าวว่าเหตุการณ์รบกวนเล็กน้อยในชีวิตประจำวันมีผลที่รุนแรงต่อภาวะทางจิตใจ และสุขภาพทางร่างกาย มากกว่าการเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ที่สำคัญ (major life events) เสียอีก

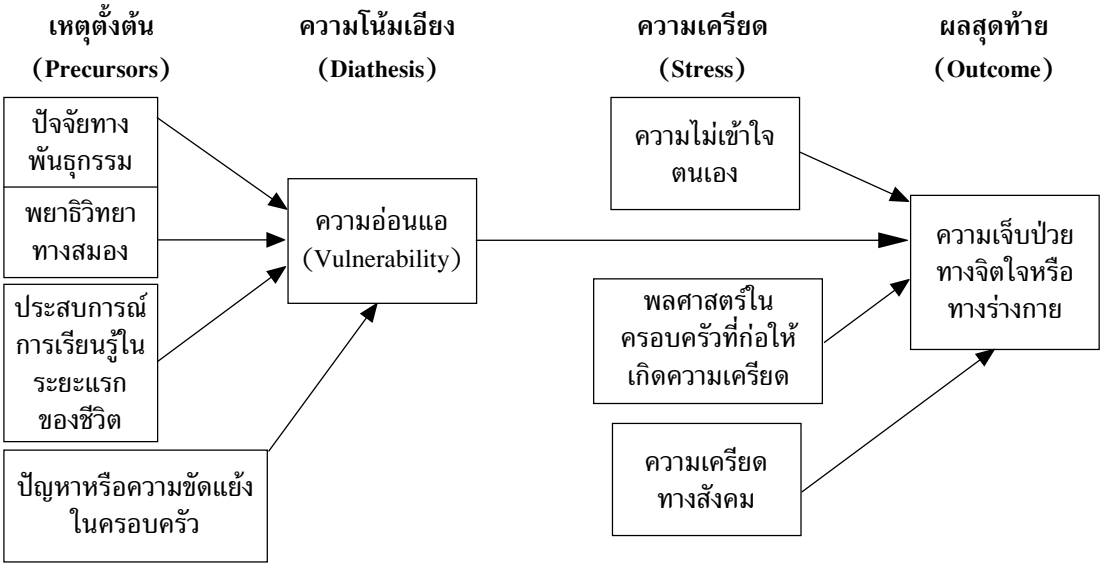
จากการศึกษาของ Miller และ Rahe ในปี ค.ศ. 1994[10] แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่ง (rank) และหน่วยการเปลี่ยนแปลงของชีวิต (life change unit) หรือ LCU ตัวอย่างการตายของคู่สมรสในปี ค.ศ.1967 มี LCU เท่ากับ 100 แต่ในปี ค.ศ.1994 กลับเพิ่มเป็น 123 การแต่งงานอยู่ในตำแหน่งที่ 7 ในปี ค.ศ.1967 แต่ในปี ค.ศ.1994

กลับอยู่ในตำแหน่งที่ 19 ส่วนค่า LCU ยังคงเดิม คือ 50 จะเห็นได้ชัดเจนว่าส่วนมากของค่า LCU ในปี ค.ศ.1994 เพิ่มขึ้นกว่าเดิม รวมทั้งค่าเฉลี่ยด้วย ในปี ค.ศ.1967 ค่าเฉลี่ยของ LCU เท่ากับ 34 แต่ในปี ค.ศ.1994 กลับเพิ่มเป็น 50

เหตุการณ์ชีวิตเป็นสิ่งที่ก่อให้เกิดความเครียดทางสังคม ซึ่งตามปกติมักจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงในวิถีชีวิตของคนเรา ดังได้กล่าวมาแล้ว Holmes และ Rahe[9] ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ชีวิตกับความเครียด และได้พัฒนามาตรวัดความเครียด ซึ่งเรียกว่า Social Readjustment Rating Scale (SRRS) โดยใช้หน่วยการเปลี่ยนแปลงของชีวิต (life change unit) หรือ LCU จากมาตรวัดนี้เราสามารถที่จะวัดปริมาณของความเครียดได้ โดยการรวบรวมจำนวน LCU ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่กำหนดไว้ ถ้าได้คะแนนทั้งหมด 150 หรือน้อยกว่าถือว่ามีความเครียดในระดับปกติ 150-199 มีความเครียดเล็กน้อย 200-299 มีความเครียดปานกลาง 300 หรือเกินกว่าแสดงว่ามีวิกฤตกาลของความเครียดสูงมาก ตัวอย่าง การคืนดีกันของคู่สมรส (45) ร่วมกับการตั้งครรภ์ (40) การซื้อบ้านใหม่ (31) การเปลี่ยนแปลงในสภาพความเป็นอยู่ (25) และการเปลี่ยนแปลงในกิจกรรมทางสังคม (18) รวมทั้งหมด 159 แสดงว่ามีความเครียดเพียงเล็กน้อย

ตัวแบบความโน้มเอียงเกี่ยวกับความเครียด (The Diathesis-Stress Model)

เป็นตัวแบบที่อธิบายว่าพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเป็นกระบวนการที่ผสมผสานและมีการกระทำระหว่างกัน และยังมีอิทธิพลต่อโครงสร้างและหน้าที่ทางชีวภาพอีกด้วย ตัวแบบนี้ยังอธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยโน้มเอียง (predisposing factor) กับปัจจัยกระตุ้น (precipitating factor) รวมทั้งความโน้มเอียง (a predisposition or the diathesis) และความอ่อนแอ (vulnerability) ต่อการเกิดโรค ส่วนปัจจัยกระตุ้น คือ สิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด (stressor)[3] (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 ตัวแบบความโน้มเอียงเกี่ยวกับความเครียด (The Diathesis-Stress Model)

นอกจากนั้นตัวแบบนี้ยังสามารถรวมหน่วยทฤษฎีต่างๆ เข้าด้วยกัน ปัจจัยทางชีวภาพ เช่น พันธุกรรม พยาธิวิทยาในสมองรวมทั้งปัจจัยทางจิตใจและการเรียนรู้ เช่น ประสบการณ์การเรียนรู้ในวัยเด็ก พัฒนาการทางจิตใจและสังคม ความขัดแย้งในวัยเด็กรวมทั้งปัญหาหรือความขัดแย้งในครอบครัว ถือได้ว่าเป็นเหตุตั้งต้น (precursors) ในการสร้างความอ่อนแอ (vulnerability) สำหรับการเกิดโรค อย่างไรก็ตามสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดในช่วงหลังของชีวิต เป็นสิ่งจำเป็นในการกระตุ้นให้ความเจ็บป่วยเกิดขึ้น สิ่งเหล่านี้ได้แก่ ความไม่เข้าใจตนเอง พลศาสตร์ภายในครอบครัวที่ทำให้เครียด ความเครียดทางสังคมและอื่นๆ หรือเป็นการรวมกันของปัจจัยเหล่านี้

สรีรวิทยาของความเครียด

ปฏิกิริยาทางสรีรวิทยาต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดที่คุกคามความอยู่รอดของคนเรา คือ การตอบสนองไปตามลำดับขั้นเพื่อลดผลกระทบต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดนั้นๆ เมื่อมองในอีกทรรศนะหนึ่ง หมายความว่าสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดมีผลเสียต่อภาวะสมดุลของอินทรีย์ และการตอบสนองต่อความเครียดประกอบด้วยการเริ่มต้นของระบบสรีรวิทยาเพื่อที่จะมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด จนเกิดการตอบสนองที่ปรับตัว (adaptive response) และทำให้ภาวะสมดุลกลับคืนมาเหมือนเดิม มีความรู้ค่อนข้างมากเกี่ยวกับการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อความเครียดเฉียบพลัน แต่ความรู้เกี่ยวกับการตอบสนองต่อความเครียดเรื้อรังยังมีน้อย[10] สิ่งนี้จึงทำให้เกิดช่องว่างในความสามารถที่จะสัมพันธ์ผลของความเครียดต่อการเกิดโรคในคนเรา สิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดมากมายอาจเกิดขึ้นเป็นช่วงระยะเวลานานหรือมีผลสะท้อนกลับที่ยาวนาน เช่น การสูญเสียคู่สมรสที่ตามมาด้วยความว้าเหว่เป็นเดือนหรือปี การถูกทารุณกรรมทางเพศที่รุนแรง และตามมาด้วยความหวาดหวั่นและความกังวลที่จะออกไปเดินข้างนอกตอนกลางคืน หรืออยู่บ้านเพียงคนเดียว ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับการตอบสนองทางระบบประสาทต่อมไร้ท่อและระบบภูมิคุ้มกันมีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งนำไปสู่ความเข้าใจว่าความเครียดมีผลเสียต่อคนเราอย่างไร

การตอบสนองของสารส่งผ่านประสาทต่อความเครียด

สิ่งที่ก่อให้เกิดความเครียดหลายชนิดกระตุ้น noradrenergic systems ในสมอง โดยเฉพาะที่เห็นได้ชัด คือ ส่วนของ locus coeruleus และทำให้มีการหลั่งของ catecholamines จากระบบประสาทอิสระ การเผชิญต่อความเครียดเรื้อรังมีผลทำให้การสังเคราะห์ของ norepinephrine ในสมองเพิ่มขึ้นโดยผ่านการเหนี่ยวนำของ tyrosine hydroxylase ในการสังเคราะห์ catecholamines สิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดยังกระตุ้น serotonergic system ในสมองโดยมีหลักฐานที่แสดงว่าการผันเวียนของ serotonin สูงขึ้น หลักฐานเมื่อไม่นานมานี้ยังบ่งว่าตามปกติ glucocorticoids มีแนวโน้มทำให้ 5-HT functioning ทั้งหมดเพิ่มขึ้น แต่อาจมีความแตกต่างใน glucocorticoid regulation ของ serotonin receptor subtypes ซึ่งจะมีผลต่อ serotonergic functioning ในภาวะซึมเศร้าและความเจ็บป่วยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ตัวอย่าง glucocorticoids อาจเพิ่ม serotonin type 2 (5-HT2)-mediated action ของ 5-HT ความเครียดยังทำให้ dopaminergic neurotransmission เพิ่มขึ้นใน mesoprefrontal pathway[10,11]

พวก amino acid และ peptidergic neurotransmitters ยังเกี่ยวข้องในการตอบสนองต่อความเครียด การศึกษาหลายๆ แห่งแสดงให้เห็นว่า corticotropin-releasing factor (CRF) ในฐานที่เป็นสารส่งผ่านประสาทตัวหนึ่ง (a neurotransmitter)

ไม่ใช่เป็นแต่เพียง hormonal regulator ของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis หรือแกน HPA เท่านั้น และ glutamate โดยผ่าน N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptors รวมทั้ง gamma animobutyric acid (GABA) ล้วนแต่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อความเครียด หรือการปรับของ stress-responsive systems อื่นๆ เช่น dopaminergic และ noradrenergic circuitry ในสมอง

การตอบสนองของต่อมไร้ท่อต่อความเครียด

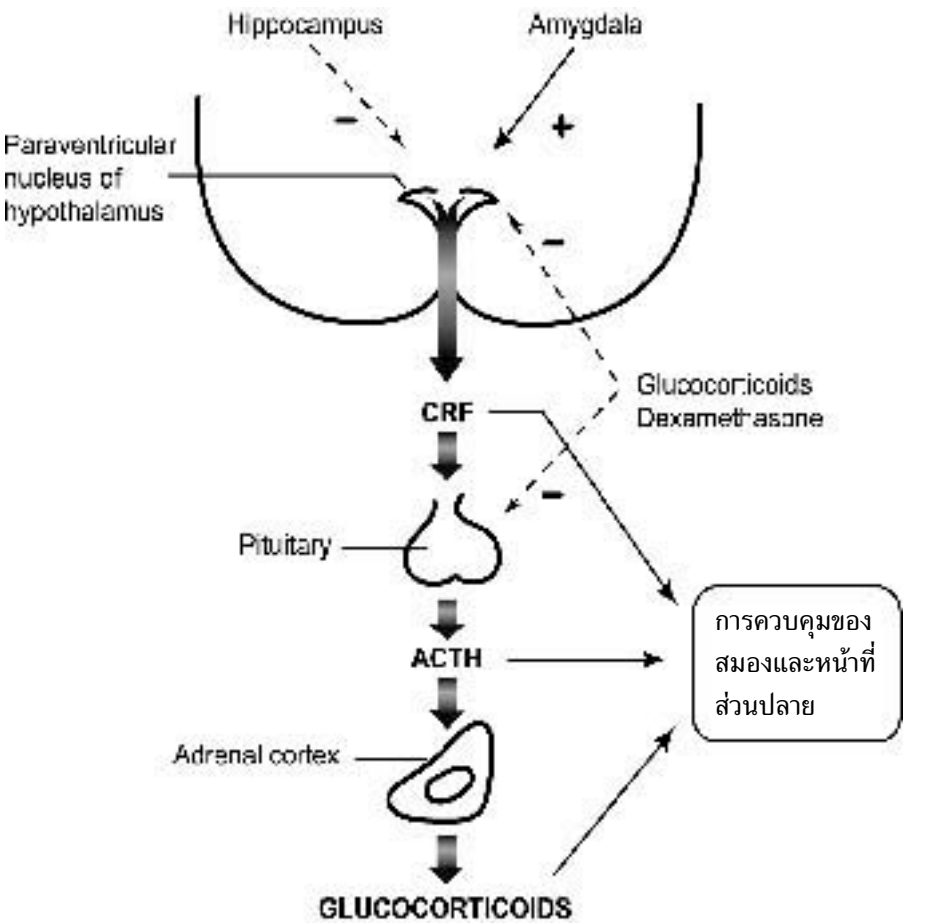
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis ในการตอบสนองต่อความเครียด CRF จะถูกหลั่งออกมาจาก hypothalamus เข้าสู่ hypophysial-pituitary-portal system. CRF ทำหน้าที่ที่ anterior pituitary โดยกระตุ้นให้มีการหลั่งของ adrenocorticotropic hormone (ACTH) เมื่อ ACTH ถูกหลั่งออกมาแล้วจะทำหน้าที่ต่อ adrenal cortex เพื่อกระตุ้นการสังเคราะห์และการปลดปล่อยของ glucocorticoids ซึ่งมีผลหลายอย่างภายในร่างกาย แต่หน้าที่ที่สำคัญของ glucocorticoids คือ การส่งเสริมการใช้พลังงาน การเพิ่มกิจกรรมทางหัวใจและหลอดเลือด เช่น ในขณะมีการตอบสนองแบบ “สู้-หรือ-หนี” (“fight-or-flight” response) และการยับยั้งหน้าที่บางอย่าง เช่น การเจริญเติบโต การสืบพันธุ์ และภูมิคุ้มกัน

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis หรือแกน HPA นี้มีผลป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback) ซึ่งถูกควบคุมโดยผลผลิตสุดท้าย (endproduct) ของตัวเอง (เช่น ACTH และ cortisol) ที่ระดับต่างๆ กัน รวมทั้ง anterior pituitary, hypothalamus และ suprahypothalamic brain regions เช่น hippocampus[11] (ภาพที่ 4) เวลานี้เป็นที่ทราบกันว่า แกน HPA ยังได้รับอิทธิพลจากระบบภายนอกหลายอย่าง รวมทั้งธรรมชาติของการตอบสนองต่อความเครียด ตัวอย่างนอกเหนือจาก CRF ยังมีสารเร่งการหลั่ง (secretagogues) อีกมากมาย (เช่น สารที่ทำให้เกิดการปลดปล่อยของ ACTH) ที่สามารถหลีกอ้อมการหลั่งของ CRF และทำหน้าที่โดยการเริ่มต้นขั้นตอนตามลำดับของการผลิต glucocorticoid ตัวอย่างของสารเร่งการหลั่งเช่นนี้ได้แก่ catecholamines, vasopressin และ oxytocin[12-14] ที่น่าสนใจคือ สิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดต่างๆ (เช่น ความเครียดที่เป็นความเย็นกับความดันโลหิตต่ำ) สามารถกระตุ้นแบบอย่างการหลั่งของสารเร่งการหลั่งที่แตกต่างกันไป เป็นการแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อความเครียด แบบเดียวกันหรือเหมือนกันต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดอย่างใดอย่างหนึ่งนั้นเป็นการอธิบายที่ง่ายจนเกินไป

ลักษณะที่เกี่ยวข้องของแกน HPA กับการตอบสนองต่อความเครียด จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับว่าอินทรีย์ได้เผชิญกับสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดเพียงครั้งเดียว เกินกว่าหนึ่งครั้ง หรือเป็นระยะเวลายาวนานติดต่อกัน แสดงว่าการตอบสนองต่อความเครียดสามารถเปลี่ยนแปลงได้อย่างมากทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความถี่และช่วงเวลาของการเผชิญต่อสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดแกน HPA ประกอบด้วยลำดับขั้นที่ลดหลั่นกันไปของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องในการตอบสนองต่อความเครียด ฮอร์โมนเหล่านี้ ได้แก่ CRF ผลิตขึ้นโดย hypothalamus ACTH เป็นฮอร์โมนที่ผลิตขึ้นโดย anterior lobe ของ pituitary และ cortisol ซึ่งเป็น peripheral hormone ที่หลั่งออกมาจาก adrenal cortex การปลดปล่อยของ CRF บางส่วนถูกควบคุมโดย circadian pacemaker ที่ตั้งอยู่ใน suprachiasmatic nucleus ของ hypothalamus การหลั่งของฮอร์โมนนี้จะสูงที่สุดตอนเช้า ในคนที่ใกล้เวลาตื่นนอน การหลั่งของ CRF ตามปกติจะถูกกระตุ้นโดยสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดชนิดต่างๆ ทั้งทางจิตใจ (เช่น การสอบไล่ประจำปี) และทางสรีรวิทยา (เช่น การ

อดอาหาร อุณหภูมิลดลงหรือการอักเสบ)[12]

สิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดยังกระตุ้นการปลดปล่อยของ arginine vasopressin (AVP) โดย paraventricular nucleus (PVN) neurons เช่นเดียวกับ CRF. AVP เป็นสารเร่งการหลั่งสำหรับ ACTH ส่วน ACTH จะกระตุ้นการปลดปล่อยของ cortisol จาก adrenal gland ซึ่งจะเปลี่ยนแปลง energy metabolism และหน้าที่อื่นๆ เพื่อเตรียมพร้อมอินทรีย์สำหรับจัดการกับวิกฤตการณ์ที่เกิดขึ้น สัญญาณนำเข้าที่สัมพันธ์กับความเครียดอันซับซ้อนมีการรวมหน่วยใน parvocellular neurons ของ PVN ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นหรือยับยั้งการหลั่งของ CRF และ AVP สำหรับ glucocorticoids รวมทั้งรูปแบบสังเคราะห์ เช่น dexamethasone เมื่อหลั่งออกมาแล้วจะกดการสังเคราะห์และการปลดปล่อยของ CRF และ ACTH ในลักษณะเช่นนี้ทำให้ glucocorticoids ยับยั้งการสังเคราะห์ตัวเอง[12,14] (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4

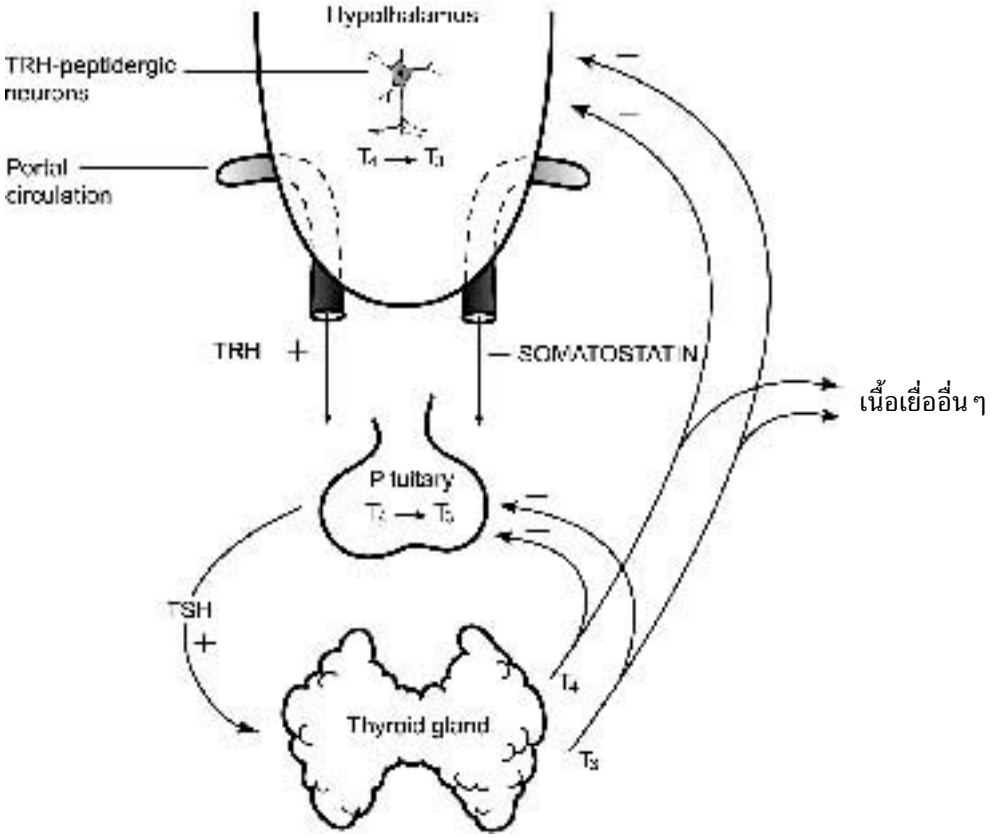
การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อความเครียด

ส่วนหนึ่งของการตอบสนองต่อความเครียดประกอบด้วย การยับยั้งหน้าที่ภูมิคุ้มกันโดย glucocorticoids อย่างไรก็ตาม การยับยั้งนี้อาจสะท้อนให้เห็นถึงการกระทำเพื่อชดเชย (compensatory action) ของแกน HPA เพื่อทำให้ผลทางสรีรวิทยาของความเครียดอื่นๆ ลดลง ความเครียดสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้หลายทางด้วยกัน CRF ด้วยตัวของมันเอง สามารถกระตุ้นการปลดปล่อยของ norepinephrine ทาง CRF receptors ที่อยู่บริเวณ locus coeruleus ซึ่งกระตุ้น sympathetic nervous system ทั้งส่วนกลาง และส่วนปลาย (นอกส่วนกลาง) และยังเพิ่มการปลดปล่อยของ epinephrine จาก adrenal medulla นอกจากนั้นยังมีการเชื่อมโยงโดยตรงของ norepinephrine neurons ที่ประสานต่อกับ immune target cells ฉะนั้นเมื่อมีการเผชิญกับสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นอย่างรุนแรง รวมทั้ง humoral immune factors (cytokines) เช่น interleukin-1 (IL-1) และ IL-6 จะถูกปลอดปล่อยออกมา cytokines เหล่านี้ด้วยตัวของมันเองสามารถทำให้เกิดการปลดปล่อยของ CRF ซึ่งตามทฤษฎีแล้วจะกลับไปทำหน้าที่เพิ่มการกระตุ้นของ glucocorticoid โดยนัยนี้จะเห็นว่ามีการจำกัดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยตัวเอง[10]

ความเครียดเกี่ยวกับวิถีชีวิต เช่น การหย่าร้าง การสอบ การดูแลญาติที่เจ็บป่วย จากการศึกษา เป็นจำนวนมากพบว่ามีผลเสียต่อภูมิคุ้มกันต้านไวรัส (antiviral immunity) ในคน เช่น อัตราการกลับเป็นซ้ำของ herpes simplex virus เพิ่มขึ้น หรือภูมิคุ้มกันภายในเซลล์ลดลง[10] ในการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมโดยให้กลุ่มทดลองอาสาสมัครเผชิญกับความเครียดในระดับสูง ผลปรากฏว่ากลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับความเครียดต่ำ ในการเกิดโรคหวัดภายหลังการให้เชื้อไวรัสที่เกี่ยวกับการหายใจเข้าไปทางจมูก[15] ในการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าความเครียดเฉียบพลันเพิ่มกิจกรรมของ natural killer cells ซึ่งเข้ามาเกี่ยวข้องในระยะแรก โดยเป็นสื่อกลางของการตอบสนองที่ไม่จำเพาะเจาะจงต่อการติดเชื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับผลของความเครียดเรื้อรังที่มีต่อกิจกรรมของ natural killer cells กลับปรากฏออกมาไม่ชัดเจน ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าผลของความเครียดต่อหน้าที่ภูมิคุ้มกันขึ้นอยู่กับปริมาณของความเครียด กล่าวคือความเครียดที่มีปริมาณน้อยอาจเพิ่มหน้าที่ภูมิคุ้มกัน แต่ถ้าปริมาณของความเครียดมากเกินไปกลับมีผลเสียต่อภูมิคุ้มกัน[10] ความสำคัญในด้านสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับความเครียดและการเปลี่ยนแปลงในภูมิคุ้มกันยังต้องมีการค้นคว้าต่อไปอีก

Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis

การสังเคราะห์และการปลดปล่อยของฮอร์โมนไทรอยด์ (thyroid hormones) ถูกควบคุมโดย hypothalamic pituitary-thyroid axis หรือแกน HPT (ภาพที่ 5) เซลล์ประสาทใน hypothalamus สังเคราะห์และปลดปล่อย thyroid-releasing hormone (TRH) ซึ่งเป็น peptide ตัวหนึ่ง TRH ถูกเก็บไว้ใน axon terminals ใน median eminence ของ hypothalamus จนกระทั่งถูกปลดปล่อยไปสู่ pituitary portal circulation ใน anterior pituitary gland TRH จะจับกับตัวรับ (receptors) บน thyrotroph cells และกระตุ้นการปลดปล่อยของ peptide hormone thyrotropin ซึ่งบางทีเรียกว่า thyroid-stimulating hormone (TSH) เซลล์ประสาทของ neuroendocrine hypothalamus สังเคราะห์และปลดปล่อย somatostatin ซึ่งเป็น peptide ตัวหนึ่งที่ยับยั้งการปลดปล่อยของ TSH และของ growth hormone จาก anterior pituitary. somatostatin ยังทำหน้าที่เป็นสารส่งผ่านประสาทตัวหนึ่งในสมองหลายส่วน



ภาพที่ 5

หลังจาก TRH ปลดปล่อย TSH เข้าสู่ portal circulation TSH จะมีผลทางโภชนาการต่อเซลล์ของต่อมไทรอยด์ ซึ่งจะสังเคราะห์ฮอร์โมนสองตัวคือ triiodothyronine (T3) และ tetraiodothyronine หรือ thyroxine (T4) T4 เป็นฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ที่เด่นชัดที่สุดและถูกหลั่งโดยต่อมไทรอยด์ และในที่สุดก็จะถูกเปลี่ยนเป็น T3 ใน target cells[12,16-19]

หน้าที่ของแกน HPT ในภาวะเครียดและภาวะซึมเศร้า

การตอบสนองแบบปรับตัวต่อความเครียดอย่างที่พบในแกน HPA พบได้เช่นเดียวกับในแกน HPT ระหว่างที่มีความเครียดหรือความเจ็บป่วย หน้าที่ของแกนไทรอยด์ จะถูกกดทำให้การหลั่งของ TSH ลดลงและการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ในเนื้อเยื่อส่วนปลายก็ลดลงด้วย ระหว่างการเจ็บป่วยเฉียบพลันหรือเรื้อรัง การรวมตัวของ T4 กับ thyroid-binding globulin (TBG) เพิ่มขึ้น และมีผลทำให้ระดับของฮอร์โมนอิสระลดลง ปรากฏการณ์เหล่านี้เชื่อว่าเป็นการปรับตัวโดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อการอนุรักษ์พลังงานเอาไว้ บางอย่างของการปรับตัวเหล่านี้คล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นระหว่างการอดอาหาร

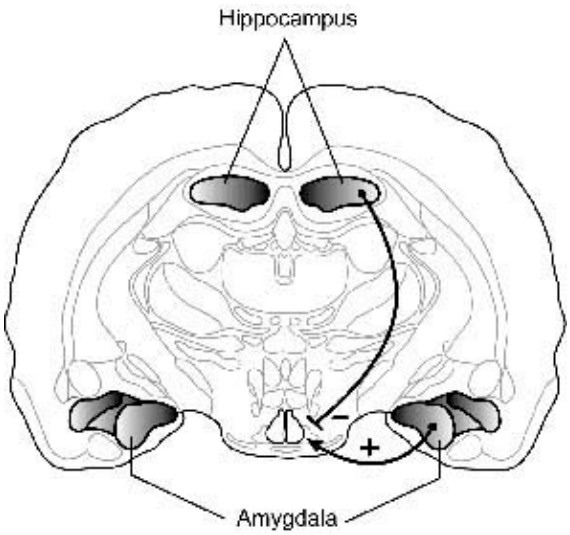
Hyperthyroidism และ hypothyroidism ซึ่งอาจเกิดได้จากรอยโรคหรือบาดแผล (lesion) ใน

ส่วนใดส่วนหนึ่งของแกน HPT มีผลอย่างชัดเจนต่อพฤติกรรม การเปลี่ยนแปลงบางอย่างในแกน HPT อาจมีความเกี่ยวโยงกับ major depression ถึงแม้ว่าจำนวนร้อยละของคนที่เป็นโรคนี้และผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้ยังน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการเปลี่ยนแปลงในแกน HPA ภาวะซึมเศร้าไม่มีผลต่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์ แต่จะมีความสัมพันธ์กับ a blunted TSH response ต่อ TRH infusion มีรายงานที่บ่งว่า diurnal variation ของการปลดปล่อย TSH ลดลง และอัตราการเปลี่ยนของ T4 หรือ T3 ก็ลดลงด้วย มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ T3 อาจเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาต้านซึมเศร้า (antidepressants) แม้ในขณะที่ผู้ป่วยเป็น euthyroid แต่เมื่อให้ T3 เพียงอย่างเดียวปรากฏว่าไม่ได้ผลในการรักษาอาการซึมเศร้า สิ่งที่น่าสนใจคืออาการทางประสาทจิตเวชรวมทั้งของภาวะซึมเศร้า สามารถเกิดขึ้นได้ เมื่อระดับของ free T4 หรือ T3 เพิ่มขึ้น อย่างที่เกิดขึ้นใน hyperthyroidism หรือเมื่อระดับของสารทั้งสองลดลงอย่างที่พบใน hypothyroidism[12,14,16]

Hypothyroidism มักเกิดจากความล้มเหลวของต่อมไทรอยด์ และสามารถตรวจพบได้โดยการวัดระดับของ plasma TSH ระดับของ TSH จะสูงขึ้นเพื่อขับหรือผลักดันต่อมไทรอยด์ที่กำลังล้มเหลวก่อนที่ระดับของ T4 และ T3 จะผิดปกติ hypothyroidism ที่เกิดจากความล้มเหลวใน hypothalamus หรือ pituitary จะมีลักษณะเฉพาะคือ ระดับของ TSH ที่ต่ำ ส่วน hyperthyroidismจะมีระดับ T3 และ T4 ที่สูงขึ้น ซึ่งจะต้องแก้ไขเพื่อวัด free thyroid hormones เพราะว่าส่วนหนึ่งของ T4 และ T3 ในน้ำเลือด (plasma) จะไปจับกับ thyroid-binding globulin (TBG)หรือ thyroglobin[12]

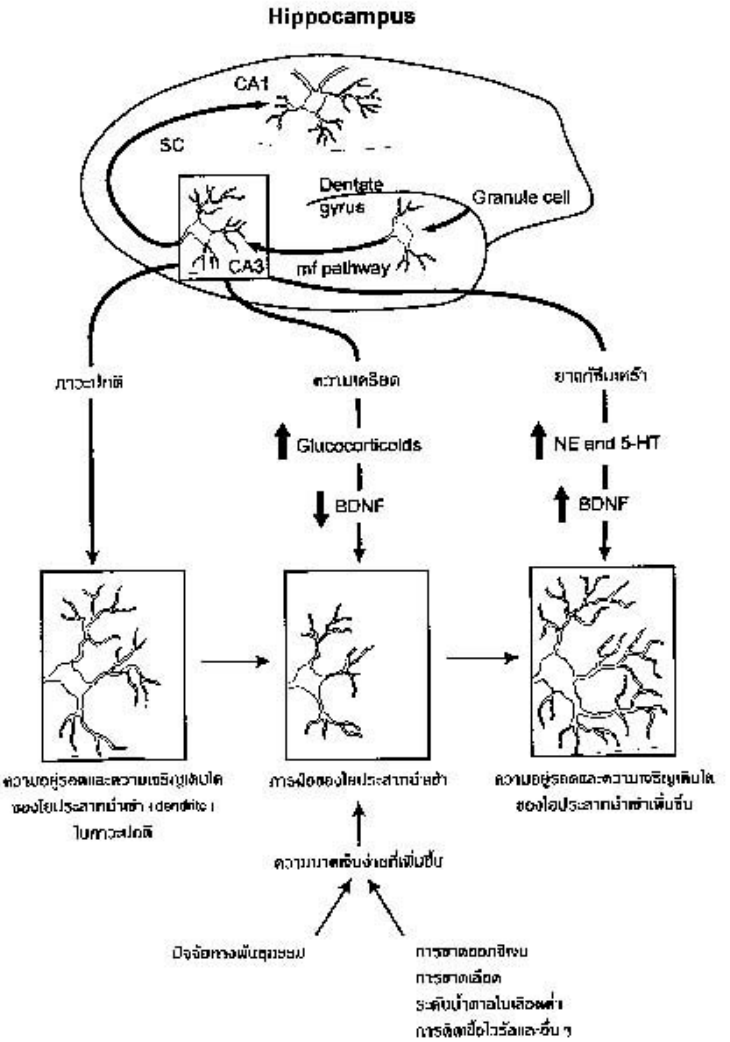
สมมติฐานเกี่ยวกับการบำรุงสมองและความเครียด (Neurotrophic Hypothesis and Stress)

ดังได้กล่าวมาแล้วสมองมีปฏิกิริยาต่อความเครียดทั้งเฉียบพลัน และเรื้อรัง บางส่วนโดยการกระตุ้นแกน HPA สาร glucocorticoids เช่น cortisol ซึ่งเป็นผลิตผลสุดท้ายของวิถีนี้จะทำหน้าที่โดยรวมตัวกับ cytoplasmic receptors การรวมตัวเช่นนี้จะเหนี่ยวนำให้เกิด translocation ของ receptors เหล่านี้ต่อนิวเคลียส ซึ่งจะไปจับกับ DNA response elements ที่จำเพาะเจาะจงเพื่อกระตุ้นหรือกดการแสดงออกของ gene หลายตัว หรือขัดขวางกับ signaling pathway โดยการรวมตัวกับ transcription factors อื่นๆ กิจกรรมของแกน HPA ถูกควบคุมโดยส่วนของสมองหลายแห่งรวมทั้ง amygdala ซึ่งมีอิทธิพลในการกระตุ้นต่อ hypotha-lamic CRF-containing neurouns ใน PVN และ hippocampus ซึ่งมีอิทธิพลในการยับยั้ง[12] (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 6

Glucocorticoids ที่มีผลอย่างแรงต่อกิจกรรมของ hippocampal neurons สามารถให้ผลป้อนกลับ (feedback) ที่ทรงพลังต่อแกน HPA ในภาวะปกติ ทางสรีรวิทยา glucocorticoids จะเพิ่ม hippocampal inhibition ของกิจกรรมของแกน HPA อย่างไรก็ตามการที่ glucocorticoids มีระดับสูงเป็นเวลานาน ซึ่งเกิดขึ้นเพื่อเป็นการตอบสนองต่อความเครียดที่ยาวนาน และรุนแรงอาจทำลายเซลล์ประสาทใน hippocampus ได้ การทำลายดังกล่าวอาจเริ่มต้นโดยการสูญเสีย dendritic spines ที่มีลักษณะพิเศษอย่างมาก และสามารถทำให้เซลล์ประสาทใน hippocampus รับสิ่งเข้ามาที่จุดประสานประสาท (synaptic inputs) ได้ง่ายขึ้น[12,14,17-19] (ภาพที่ 7)



ภาพที่ 7 ตัวแบบของสมมติฐานเกี่ยวกับการบำรุงสมองและความเครียด
(ดัดแปลงจาก Duman RS, Heninger GR, Neslter EJ. Arch Gen Psychiatry 1997;54:597.)

การสูญเสีย dendritic spines เหล่านี้อาจช่วยลดการยับยั้งของ hippocampus ที่มีต่อแกน HPA ผลที่ตามมาก็คือระดับของ glucocorticoids ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตจะเพิ่มขึ้นและกลับไปทำลาย hippocampus มากขึ้นอีกด้วย ผลทางพยาธิวิทยาที่ตามมาของกระบวนการป้อนกลับที่เป็นบวก (คือการกระตุ้น) อาจทำให้เกิด hypercortisolemic state และความผิดปกติอื่นๆ ในการควบคุมของแกน HPA ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าบางราย[14]

ความเครียดยังอาจทำลายเซลล์ประสาทใน hippocampus โดยวิธีอื่นๆ อีกหลายอย่าง อาจทำลายเซลล์ประสาทเหล่านี้โดยการกระตุ้นระบบสารส่งผ่านประสาทที่จำเพาะ ตัวอย่างการกระตุ้น glutamate อย่างต่อเนื่องที่เซลล์ประสาทของ hippocampus ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการตอบสนองต่อความเครียดอาจเหนี่ยวนำกลไกการกระตุ้นที่เป็นพิษ เมื่อมีการบาดเจ็บหรือการทำลายของเซลล์ ความจริงความเครียดจะเพิ่มความอ่อนแอของ hippocampal pyramidal neurons ต่อสิ่งกระตุ้นที่เป็นพิษหลายรูปแบบ นอกจากนั้นความเครียดยังลดการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ในเซลล์ของ hippocampus ที่มีความอ่อนแออยู่แล้วอีกด้วย

Hippocampus มีเซลล์ที่สำคัญอยู่สามชนิด คือ CA1, CA3 pyramidal cells และ dental gyrus granule cells (ภาพที่ 4) เซลล์ทั้งสามชนิดถูกเชื่อมโดย mossy fiber (mf) และ Schaffer collateral (SC) pathway ความเครียดเรื้อรังลดการแสดงออกของ BDNF ใน hippocampus ซึ่งทำให้เกิดการฝ่อของ CA3 neuron และเพิ่มความอ่อนแอต่อสิ่งที่เป็นอันตรายหรือก่อให้เกิดบาดแผลต่อเซลล์ประสาท ระดับของ glucocorticoids ที่เพิ่มขึ้นเรื้อรังยังลดความอยู่รอดของเซลล์ประสาทเหล่านี้ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า (antidepressant treatment) วิธีหลังนี้กลับเพิ่มการแสดงออกของ BDNF รวมทั้งของ tyrosine kinases receptors B (TrkB) การเพิ่มขึ้นของ norepinephrine (NE) และ serotonin (5-HT) และยังป้องกัน down-regulation ของ BDNF ที่เกิดจากความเครียดอีกด้วย กิจกรรมเหล่านี้จะช่วยเพิ่มการแตกสาขาของ dendrite และความอยู่รอดของเซลล์ประสาท หรือช่วยซ่อมหรือป้องกันเซลล์ประสาทไม่ให้ถูกทำลายอีกต่อไป[12,17-19]

ความรู้พื้นฐานของระบบภูมิคุ้มกัน

ภูมิคุ้มกัน (immunity) หมายถึง ความสามารถของร่างกายที่จะป้องกันตนเองจากจุลินทรีย์ที่กำลังบุกรุกเข้ามาหรือชีวพิษ (toxins) เพื่อเป็นการป้องกันจุลินทรีย์มากมายหลายชนิดที่อาจเป็นอันตรายและมีอยู่ในสิ่งแวดล้อม คนเราจึงต้องสร้างระบบภูมิคุ้มกันเพื่อที่จะรู้จักผู้บุกรุกที่แปลกปลอม รวมทั้งกลไกในการขจัดสิ่งเหล่านี้ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจะสำเร็จได้ ต้องอาศัยระบบการควบคุมเชิงพลศาสตร์ที่ว่องไวและซับซ้อนอย่างมาก ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ชนิดพิเศษ และอวัยวะที่เกี่ยวกับระบบน้ำเหลือง (lymphoid organs) สิ่งที่เป็นหัวใจของการทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกัน คือ ความสามารถที่จะแยก “ตัวเอง (self)” ออกจาก “ไม่ใช่ตัวเอง (non-self)” ระบบภูมิคุ้มกันที่มีตัวให้อาศัยทางภูมิคุ้มกันที่สามารถ (immunocompetent host) จะรู้จักเซลล์ของตัวเองโดย “self” markers ที่พิเศษ อย่างไรก็ตามเมื่อความสามารถที่สำคัญมากเช่นนี้ถูกทำลายจนไม่สามารถที่จะแยกแยะ “ตัวเอง” ออกจาก “ไม่ใช่ตัวเอง” ได้ ร่างกายก็มีความอ่อนแอ และทำให้เกิดตัวให้อาศัยของโรค (a host of diseases) โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency disease) และมะเร็ง สารใดก็ตามที่สามารถก่อให้เกิดการเริ่มต้นของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน สารนั้นเรียกว่าสารก่อภูมิต้านทาน (antigen) สารนี้ ได้แก่

ไวรัส แบคทีเรีย ปรสิต เชื้อราและเนื้อเยื่อจากบุคคลอื่น

อวัยวะที่เกี่ยวกับระบบน้ำเหลืองเป็นอวัยวะสำคัญของระบบภูมิคุ้มกัน อวัยวะเหล่านี้จะตั้งอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ทั่วร่างกายและรวมทั้งไขกระดูก ต่อมไทมัส ต่อมน้ำเหลือง ม้าม และเนื้อเยื่อเกี่ยวกับระบบน้ำเหลืองอื่น ๆ เซลล์ที่กลายเป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันมีต้นกำเนิดมาจาก stem cells หรือ precursor cells ในไขกระดูก บางส่วนพัฒนาไปเป็นเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes ในขณะที่ส่วนอื่นพัฒนาไปเป็นเซลล์กลืนกิน (phagocyte) เม็ดเลือดขาว lymphocytes มีชนิดที่สำคัญอยู่สองชนิด คือ B cells ที่เรียกเช่นนี้เพราะว่าเจริญเติบโตเต็มที่ในไขกระดูก และ T cells ซึ่งเจริญเต็มที่ในต่อมไทมัส แม้ว่าประชากรของเซลล์เหล่านี้จะทำหน้าที่แตกต่างกันแต่โดยทั่วไปจะทำงานร่วมกัน เพื่อก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมคุ้มกัน B cell immunity หรือบางทีเรียกว่า humoral immunity ทำหน้าที่โดยอาศัยสื่อกลาง คือ สารภูมิต้านทาน (antibody) ซึ่งเป็นโมเลกุลของโปรตีนที่ทำให้เกิดการป้องกันต่อจุลชีพก่อโรค (pathogens) ภายนอกเซลล์ เช่น แบคทีเรีย ทุก ๆ B cell จะสร้างสารภูมิต้านทานที่จำเพาะเจาะจง และสารภูมิต้านทานแต่ละตัวจะจับหรือรวมตัวกับสารก่อภูมิต้านทาน (antigen) ที่จำเพาะเจาะจงเช่นกัน คล้ายกับแม่กุญแจ และลูกกุญแจที่เข้ากันได้พอดี สารภูมิต้านทานช่วยกำจัดร่างกายให้พ้นจากผู้บุกรุกโดยกลไกบางอย่าง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสารก่อภูมิต้านทานที่จำเพาะเจาะจง ส่วน T cell immunity ที่เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า cell-mediated immunity ทำให้เกิดการป้องกันต่อจุลชีพก่อโรคภายในเซลล์ เช่น ไวรัส T cell มีอยู่สองชนิดคือ regulatory T cells ซึ่งรวม “helper” T cells และ “suppressor” T cells และ cytotoxic หรือ “killer” T cell ซึ่งจะฆ่าเซลล์เมื่อมีการสัมผัส

เมื่อร่างกายเผชิญกับผู้บุกรุกที่อาจเป็นอันตราย ระบบภูมิคุ้มกันทั้งที่จำเพาะเจาะจง และไม่จำเพาะเจาะจงจะถูกกระตุ้น ภูมิคุ้มกันที่สืบทอดทางกรรมพันธุ์ (innate immunity) ซึ่งบางทีเรียกว่าความต้านทานทางธรรมชาติ (natural resistance) จะรวบรวมกลไกที่ไม่จำเพาะเจาะจงทั้งภายนอกและภายใน กลไกภายนอก ได้แก่ ผิวหนัง เยื่อเมือก และการคัดหลั่งจากร่างกาย จะช่วยป้องกันจุลชีพก่อโรคไม่ให้เข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตามถ้าสิ่งกีดขวางทางร่างกายเหล่านี้ล้มเหลว กลไกที่ไม่จำเพาะเจาะจงภายใน เช่น การกลืนกินเซลล์ (phagocytosis) จะเกิดขึ้น และการอักเสบก็เกิดตามมา ถ้ากลไกเหล่านี้เกิดล้มเหลวอีก กลไกภูมิคุ้มกัน B cell หรือ T cell ที่จำเพาะเจาะจงจะเข้ามาทำหน้าที่แทน

การตอบสนองทางเซลล์ หรือสารน้ำ (cellular and humoral responses) เหล่านี้อยู่ในกลุ่มของภูมิคุ้มกันที่เกิดภายหลังหรือเกี่ยวกับการปรับตัว (acquired or adaptive immunity) ไม่เหมือนกับภูมิคุ้มกันที่สืบทอด (ทางกรรมพันธุ์) ภูมิคุ้มกันที่เกิดภายหลังนี้จะเกิดขึ้นเพียงเวลาใดเวลาหนึ่งและอาจเป็นได้ทั้ง active หรือ passive ภูมิคุ้มกันแบบ active เกิดขึ้นภายหลังการเผชิญกับสารก่อภูมิต้านทานทั้งในการตอบสนองต่อการติดเชื้อหรือต่อการให้วัคซีนและการก่อให้เกิดการป้องกันช่วงยาวต่อโรค ตัวอย่าง ถ้าเราเกิดเป็นโรคหัด หรือเคยได้รับภูมิคุ้มกันต้านโรคหัดตั้งแต่เป็นเด็ก เราจะมี acquired immunity ที่จำเพาะเจาะจงที่ป้องกันเราไม่ให้เกิดโรคหัดในช่วงหลังของชีวิต ในทางตรงกันข้าม passive immunity มักเกิดขึ้นทันทีทันใดและมีช่วงสั้น ทารกเกิดใหม่ที่แม่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคอีสุกอีใสก็จะได้รับการป้องกันต่อการเกิดโรคนี้ในสองสามเดือนแรกของชีวิต เนื่องจาก acquired antibodies แบบ passive[20-22]

การตอบสนองของประสาทต่อมไร้ท่อและประสาทภูมิคุ้มกัน (Neuroendocrine and Neuroimmune Responses)

การเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อ ประสาทอิสระ และภูมิคุ้มกันถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางที่ทำงานซับซ้อน โดยอาศัยเครือข่ายของกลุ่มเซลล์ที่อยู่ภายในและรอบ hypothalamus กลุ่มเซลล์เหล่านี้มีบทบาทในการคงสภาพของภาวะธำรงดุล (homeostasis) ภายในร่างกายเอาไว้ Kiely[23] ได้แบ่งการทำงานของกลุ่มเซลล์ดังกล่าวออกเป็นสองระบบ คือ ergotropic และ trophotropic system ทั้งสองระบบนี้จะทำหน้าที่ตรงข้ามกัน แต่ก็สนับสนุนซึ่งกันและกัน เพื่อช่วยให้ร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล

Ergotropic System

ระบบนี้ทำหน้าที่เพื่อเตรียมพร้อมคนเราสำหรับการกระทำเชิงบวก (positive action) ที่มีลักษณะเฉพาะ คือ ความตื่นตัว การยั่วยุ ความตื่นเต้น ความตึงของกล้ามเนื้อและโครงกระดูกที่เพิ่มขึ้น การกระตุ้นของระบบประสาท sympathetic และการหลั่งของ catabolic hormone ระบบนี้คล้ายกับการตอบสนองที่ Cannon[24] เรียกว่า "สู้-หรือ-หนี" ("fight-or-flight") แต่ยังรวมการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ อีกมากมายในระบบประสาท sympathetic และตัวแปรเสริมทางประสาทต่อมไร้ท่อและพฤติกรรม[25] (ตารางที่ 2)

ในระบบนี้ต้องใช้พลังงานอย่างรวดเร็วเพื่อจัดการกับสิ่งที่ต้องการจากสิ่งแวดล้อมที่ไม่ได้คาดคิดมาก่อน โมเลกุลที่ซับซ้อนจะถูกทำลายลงเป็นส่วนประกอบต่างๆ เช่น fatty acids และ glucose ที่สามารถเปลี่ยนเป็นพลังงานได้อย่างรวดเร็ว กระบวนการสืบพันธุ์และการซ่อมแซมจะช้าลง ต่อมไทมัสหดตัวและระดับของสารภูมิต้านทาน (antibody) และเม็ดโลหิตขาวในเลือดก็ลดลง ปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) และความดันโลหิตจะทำให้เลือดไหลไปสู่เนื้อเยื่อได้เร็วขึ้น การไหลของเลือดไปสู่หัวใจ กล้ามเนื้อ สมอง ยังคงอยู่ในสภาพเดิมหรือเพิ่มขึ้น แต่การไหลของเลือดไปสู่ลำไส้ ไต และผิวหนัง กลับ

ตารางที่ 2 ลักษณะเฉพาะของระบบ Ergotropic และ Trophotropic

ตัวแปรเสริม (Parameters)	Ergotropic	Trophotropic
ระบบประสาทอิสระ	Sympathetic	Parasympathetic
การไหลของโลหิต	สมองและกล้ามเนื้อ	ลำไส้ ไต และผิวหนัง
กล้ามเนื้อและโครงกระดูก	ความตึงเพิ่มขึ้น	ความตึงลดลง
หน้าที่ภูมิคุ้มกัน	ลดลง	เพิ่มขึ้น
หน้าที่การสืบพันธุ์	ลดลง	เพิ่มขึ้น
การเผาผลาญภายในร่างกาย (Metabolism)	การเผาผลาญ (Catabolism)	การเปลี่ยนอาหารเป็นกำลังและกล้ามเนื้อ (Anabolism)

ลดลง เพราะว่าร่างกายมีความจำเป็นที่จะต้องใช้เลือดในส่วนอื่นมากกว่า ต่อมา Selye พบว่านอกจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีการหลั่งของ cortisol ด้วยระหว่างการยั่วยุ[25]

Trophotropic System

ระบบนี้ตรงกันข้ามกับกระบวนการ ergotrophic ดังกล่าวแล้ว เป็นระบบเกี่ยวกับการอนุรักษ์ของพลังงานและการซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอ มีการเสริมสร้างสิ่งป้องกันสิ่งเร้า (stimulus barrier) ที่เข้ามากระทบอยู่เรื่อยๆ ความตึงของกล้ามเนื้อและโครงกระดูกลดลง หน้าที่ของระบบประสาท parasympathetic เพิ่มขึ้น รวมทั้งการไหลเวียนของ anabolic hormones ระบบนี้มีลักษณะที่สำคัญคือ การผ่อนคลาย และการปราศจากสิ่งคุกคามที่มากระทบ

Anabolic hormones ช่วยเสริมสร้างการสะสมพลังงาน ความงอกงาม ความเจริญเติบโต การซ่อมแซม และการคงสภาพของการควบคุมต่อสิ่งที่ทำให้ติดเชื้อและ malignant cells ภายในร่างกาย นอกจากนั้นร่างกายจะสะสมพลังงานหรือ glycogen ไขมันและโปรตีนโดย polymerization ของ glucose, fatty acids และ amino acids กระดูกจะถูกแทนที่โดย calcium salts แผลจะหายโดยการสร้างเซลล์ใหม่และโดยโปรตีนจากภายนอกเซลล์ ระบบภูมิคุ้มกันยังคงสภาพอยู่โดยมีการผลิตเซลล์และสารภูมิต้านทานอย่างต่อเนื่องในไขกระดูก ต่อมไทมัสและ lymphoid tissues[26]

ดังนั้นสิ่งยั่วยุระดับต่ำหรือปานกลางจะกระตุ้น ergotropic system, catabolic hormone ของระบบประสาท sympathetic และยับยั้งระบบประสาท parasympathetic ในขณะที่มีระดับของการยั่วยุสูง การกระตุ้นของ ergotropic system จะรุนแรงมาก และการตอบสนองของ trophotropic system จะไม่มีเลย ที่ระดับนี้ของการยั่วยุสิ่งเร้าซึ่งตามปกติจะก่อให้เกิด trophotropic response กลับไปกระตุ้น ergotropic response ตัวอย่าง การมีปัญหาในที่ทำงาน พอกลับมาถึงบ้านแทนที่จะได้พักผ่อน กลับหงุดหงิด ฉุนเฉียว โกรธง่าย เตะสุนัขแสนรักด่าว่าภรรยาและลูก

สุดท้ายในระดับของการยั่วยุที่รุนแรงที่สุดทั้ง ergotropic และ trophotropic systems จะถูกกระตุ้นพร้อมกัน[25] ตัวอย่างในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการวิตกกังวลเด่นชัดจะมีการกระตุ้นของทั้งสองระบบ สิ่งนำเข้าจากทั้งสองระบบจะหลั่งไหลเข้าสู่ cerebral cortex ทำให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกกลัว หวาดหวั่น อ่อนแรง เข่าอ่อน ร่วมกับมือสั่น การกระตุ้นพร้อมกันของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic จะทำให้เกิดอาการเหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน และปัสสาวะบ่อย

จากความรู้ดังกล่าวนี้คนเราสามารถคงสภาพของการมีสุขภาพดีเอาไว้ได้ กล่าวคือเมื่อเกิดมีช่วงเวลาของการยั่วยุจากสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดแล้ว คนเราจะต้องมีความสามารถในการจัดการเพื่อให้ร่างกายคืนสู่ภาวะสมดุล โดยการผ่อนคลาย (relaxation) เพื่อที่จะเสริมกำลังทรัพยากรที่หมดไปโดยการเผาผลาญอาหาร (catabolism) ถ้าไม่มีการเพิ่มเติมพลังเช่นนี้ก็จะไม่มีการซ่อมแซมการทำลายที่เกิดขึ้น รวมทั้งจะไม่มีการเฝ้าระวังต่อจุลชีพก่อโรค (pathogens) อีกด้วย ในผู้ป่วยบางรายความเครียดกลายเป็นเรื้อรังและกลไกในการจัดการถูกท่วมท้นอย่างรุนแรง ความเจ็บป่วยทางจิตเวช เช่น โรคซึมเศร้า โรคตื่นตระหนก หรือโรคทางร่างกาย เช่น แผลกระเพาะอาหาร โรคหืด โรคภูมิแพ้ หรือโรคอื่นๆ อาจเกิดขึ้นได้[27] ดังนั้นความสมดุลระหว่างระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic จึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการคงสภาพเพื่อก่อให้เกิดภาวะธำรงดุล (homeostasis) และสุขภาพที่ดีทั้งทางร่างกายและจิตใจ

ความเครียดและภาวะซึมเศร้า

ปัจจุบันมีแขนงวิชาใหม่ที่ศึกษาเกี่ยวกับผลทางสรีรวิทยาของความเครียด และความสัมพันธ์ของความเครียดกับโรคทางร่างกาย เช่น จิตประสาทสรีรวิทยา (psychoneurophysiology) จิตประสาทวิทยาต่อมไร้ท่อ (psychoneuroendocrinology) จิตประสาทวิทยาภูมิคุ้มกัน (psychoneuro-immunology) และจิตหทัยวิทยา (psycho-cardiology)[29,29] เป็นต้น มีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้า (depression) และสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด (stressors) กับการสอบปริมาณเกี่ยวกับวิทยาภูมิคุ้มกัน (immunological assay)[30] จากการทบทวนด้วย meta-ananlysis พบว่าสิ่งที่เกิดร่วมกันทั้งในภาวะซึมเศร้าที่รุนแรง (major depression) และสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียด ได้แก่ (1) ภาวะเม็ดเลือดขาวมากเกิน (leukocytosis) (2) อัตราส่วน CD4/ CD8 เพิ่มขึ้น (3) การตอบสนองด้วยการเพิ่มจำนวนของ lymphocyte ต่อ mitogen ลดลง และ (4) NK-cell cytotoxicity ลดลง

เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาหลายแหล่งที่แสดงให้เห็นว่าสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดสามารถชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาท[31] แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน ต่อมามีการวิจัยที่แสดงว่าความเครียดนอกจากจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทแล้ว ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของเซลล์ประสาท จนกระทั่งทำให้เซลล์ฝ่อลงและตายได้ โดยเฉพาะที่บริเวณ hippocampus เชื่อว่ากลไกที่สำคัญเกี่ยวข้องกับ overactivity ของ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis สภาพอ่อนตัวทางประสาท (neural plasticity) และ glucocorticoid neurotoxicity รวมทั้งการที่ระดับของ brain derived neurotropic factor (BDNF) ลดลง[19,32,33]

ได้มีการทดลองในสัตว์ที่เป็น Sprague-Dawley rats โดยเหนี่ยวนำให้เกิดความเครียดที่รุนแรง 2 วิธี วิธีแรกให้การกักขังสัตว์ในกรงโดยแยกออกมาเป็นพิเศษจากกลุ่ม (restraint stress) นาน 21 วัน และวิธีที่สองฉีด corticosterone เป็นเวลา 21 วัน กลุ่มทดลองที่ทำให้เกิดความเครียดส่วนหนึ่งได้รับยา tianeptine ด้วยการฉีดก่อนการแยกขังและก่อนการทำให้เกิดความเครียด โดยการฉีด corticosterone ตาม ผลปรากฏว่า tianeptine สามารถช่วยชะลอและยับยั้งการทำลายของใยประสาทนำเข้า (dendrites) ของเซลล์ประสาทบริเวณ CA3 ของ hippocampus ที่เป็นผลของความเครียด และของ corticosterone ยานี้เป็นยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake enhancer (SSRE)[34-36] ซึ่งเพิ่มระดับของ reuptake ของ serotonin และทำให้ serotonin neurotransmission ดีขึ้น ดังนั้น tianeptine จึงมีผลในการป้องกัน และการรักษาการทำลายของเซลล์ประสาทในบริเวณ hippocampus จากความเครียด[15,16] ยานี้มีคุณสมบัติพิเศษในการป้องกันดังกล่าวในขณะที่ การทดลองแบบเดียวกันโดยใช้ ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น fluoxetine หรือกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น desipramine ยังไม่มีผลเช่นนี้[34-36]

ความเครียดและภาวะซึมเศร้ามีผลต่อความอ่อนตัวทางประสาท (neural plasticity) หรือการจัดตัวแบบใหม่ (remodeling) ของเซลล์ประสาทใน hippocampus ที่เกี่ยวกับการเรียนรู้และความจำ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นคือความเครียดสามารถลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ใน dentate gyrus และทำให้เกิดการฝ่อของ apical dendrites ของ CA3 pyramidal neuron การเพิ่มขึ้นของระดับ glucocorticoids เรื้อรังจากความเครียดยังมีส่วนทำลายเซลล์ประสาทเหล่านี้ด้วย การรักษาด้วยยาแก้เศร้าจะเพิ่มการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) รวมทั้งของ tyrosine kinases receptor B (trk B) การเพิ่มขึ้นของ

norepinephrine และ serotonin และยังช่วยป้องกัน down-regulation ของ BDNF กิจกรรมเหล่านี้จะช่วยเพิ่ม neurogenesis ทำให้มีการแตกสาขาของ dendrites ของเซลล์ประสาทที่กำลังฝ่อเพื่อกลับคืนสู่สภาพปกติ และยังช่วยซ่อมแซมเซลล์ประสาทไม่ให้ถูกทำลายอีกต่อไป[37,38]

จะเห็นได้ว่าในสมองผู้ใหญ่ส่วนของ hippocampus จะมีภาวะอ่อนตัวทางโครงสร้าง (structural plasticity) ในระดับหนึ่ง ความเครียดสามารถกด neurogenesis ของ dentate gyrus granule neurons และความเครียดที่เกิดซ้ำๆ ทำให้เกิด remodeling of dentrites ใน CA3 pyramidal cells ซึ่งเป็นส่วนสำคัญ โดยจำเพาะในกระบวนการของความจำ ทั้งสองรูปแบบของ structural remodeling ของ hippocampus มีสื่อกลางโดย adrenal steroids ซึ่งทำงานควบคู่ไปกับ excitatory aminoacids (EAA) หรือ glutamate และ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors ทั้ง EAA และ NMDA receptors ยังเกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดใน pyramidal neurons โดยการชัก การบาดเจ็บทางสมอง และการขาดเลือด (ischemia) และการเปลี่ยนแปลงของ calcium hemeostasis ที่เกิดร่วมกับความผิดปกติทางการรู้ที่สัมพันธ์กับอายุ (age-related cognitive impairment)

ยา tianeptine เป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีประสิทธิผลในการป้องกันและการทำให้กลับคืนสู่ภาวะปกติของความผิดปกติที่เกิดจากความเครียด และ glucocorticoids ที่มีต่อ dendritic remodeling จากการทดลองในสัตว์ ความผิดปกติเช่นนี้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของ hippocampus และมีผลทำให้เกิดความผิดปกติทางการรู้[39,40] ระบบสารส่งผ่านประสาทยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับ dendritic remodeling รวมทั้ง EAA, serotonin, และ gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่ทำงานเสริมกันกับ glucocorticoids เชื่อว่า serotonin ช่วยเพิ่ม EAA activity ที่ NMDA receptors และการที่ GABA - benzodiazepine-mediated inhibitory activity ลดลงมีส่วนทำให้เกิด remodeling มากขึ้น โดยสรุประบบต่างๆ ที่มีส่วนร่วมในการทำให้เกิด dendritic remodeling ได้แก่ (1) glutamate release (2) NMDA receptor (3) benzodiazepine receptor (4) serotonin release และ (5) circulating glucocorticoids[35,36]

การค้นพบเหล่านี้แสงว่าความผิดปกติของภาวะอ่อนตัวทางประสาทอาจเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งเกี่ยวกับสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) และความรู้ที่ได้มีส่วนช่วยในการพัฒนาวิธีการรักษาแบบใหม่ที่จะเป็นประโยชน์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. จำลอง ดิษยวณิช. คลายเครียด. พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่: ดารารัตน์การพิมพ์, 2535.
2. Girdano DA, Everyly GS, Jr. Controlling stress and tension. New York: Prentice-Hall, 1979.
3. Rice PL. Stress and health. 3rd ed. Pacific Grove: Brooks/Cole, 1999.
4. Cannon WB. The wisdom of the body. New York: Norton, 1932.
5. Goldstein DS. Stress as a scientific idea : A homeostatic theory of stress and distress. Homeostasis 1995;36:177-215.
6. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956.
7. Selye H. History of the stress concept. In: Goldberger L, Breznitz S, eds. Handbook of stress : Theoretical and clinical aspects. 2nd ed. New York: Free Press; 1993:7-17.

8. พริ้มเพรา ดิษยวณิช. ความเครียดและกลวิธีกลายเครียด. การฝึกอบรมวิปัสสนากรรมฐานครั้งที่ 4. วันที่ 10-17 ตุลาคม 2541. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2541.
9. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. J Psychosom Res 1967;11: 213-8.
10. Dimsdale JE, Keefe FJ, Stein MB. Stress and psychiatry. In : Sadock JB, Sadock VA, eds. Comprehensive textbook of psychiatry Vol. 2. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1835-46.
11. Breier A, Davis OR, Buchman RW, et al. Effects of metabolic perturbution on plasma homovanillic acid in schizophrenia: Relationship to prefrontal cortex volume. Arch Gen Psychiaty 1993; 50:541.
12. Neslter EJ, Hymen SE, Malenka RC. Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience. New York: McGraw-Hill, 2001.
13. Arborelius L, Owen MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999; 160:1-12.
14. Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: Beyound the monoamine hypothesis. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16:203-18.
15. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. N Engl J Med 1991; 325:606-12.
16. Nemeoff CB, Musselman DL, Nathan KI, et al. Pathophysiological basis of psychiatric disorders: Focus on mood disorder and schizophrenia. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, editors. Psychiatry Vol 1. Philadelphia: WB Saunder, 1997:258-311.
17. Duman RS, Heninger GR, Neslter EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:597-606.
18. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis : mechanisms, molecules and methods. Eur Psychiatry 2002; 17(Suppl 3):294-9.
19. Duman RS. Pathophysiology of depression : the concept of synaptic plasticity. Eur Psychiatry 2002; 17(Suppl 3):306-10.
20. Solomon GF. Whither psychoneuro-immunology? A new era of immunology, of psychosomatic medicine, and of neuroscience. Brain Behav Immune 1993; 7:352-66.
21. Nelson WL. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. In: Carmic CM, Knight SJ, editors. Clinical handbook of health psychology. Seattle: Hogrefe & Huber, 1998:271-312.
22. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuro-immunology and health consequences: Data and shared mechanisms. Psychosom Med 1995; 57:269-74.
23. Kiely WF. From the symbolic stimulus to the pathophysiological response: Neurophysiological mechanisms. Int J Psychiatr Med 1974; 5:517-29.
24. Cannon WB. The wisdom of the body. New York: Norton, 1932.
25. Walker EA, Katon WJ. Psychological factors affecting medical conditions and stress responses. In: Stoudemire, ed.

Human behavior: An introduction for medical students. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 85-108.

26. Keller SE, Schleifer SJ, Barlett JA, et al. Stress, depression, immunity, and health. In: Goodkin K, Visser AP, eds. Psycho-neuroimmunology: Stress, mental disorders and health. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000:1-25.
27. Levenson JL, McDaniel JS, Moran MG, et al. Psychological factors affecting medical conditions. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. Textbook of psychiatry. 3rd ed. Washingtion, DC: American Psychiatric Press, 1999:635-61.
28. Stoudemire A, Hales RE. Psychological factors affecting medical conditions and DSM-IV : An Overview. In : Stoudemire A, ed. Psychological factors affecting medical condition. Washington, DC : American Psychiatric Press, 1995:1-17.
29. จำลอง ดิษยวณิช, พริ้มเพรา ดิษยวณิช. ความเครียด ความวิตกกังวลและสุขภาพ. เชียงใหม่ : เชียงใหม่โรงพิมพ์แสงศิลป์, 2545.
30. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. The relationship of depression and stressor to immunological assay: A meta-analytic review. Brain Behav Immunol 2001; 15:199-226.
31. Chrousos G, Gold P. The concept of stress and stress system disorders. J Am Med Assoc 1992; 267:1244.
32. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, et al. Regulation of serotonin IA, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: Implication for the neurobiology of depression. Biol Psychiatry 1998; 43:547-73.
33. Sheline YI, Mittler BL, Minteen MA. The hippocampus and depression. Eur Psychiatry 2002; 17(Suppl 3):300-5.
34. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. Eur Psychiatry 1992; 222:157-62.
35. Fuchs E, Czeh B, Michaelis T, et al. Synaptic plasticity and tianeptine: Structural regulation Eur Psychiatry 2002; 17 (Suppl 3):311-7.
36. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tianeptine : Cellular and molecular targets. Eur Psychiatry 2002; 17(Suppl 3):318-7.
37. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:597-606.
38. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. J Neurosci 2000; 20:9104-10.
39. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatment on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. Eur J Pharmacol 1999; 371:113-22.
40. Watanabe Y, Gould E, Daniels D, et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. Eur J Pharmacol 1992; 222:157-62.

Stress and Its Physiology

*Chamlong Disayavanish, M.D., M.S.**
Primprao Disayavanish, B.Sc., M.A., Ph.D.

Abstract

Stress is an experience in human daily life. It is a state that can happen to everybody regardless of age, sex, race and class. The concept of stress was first used in physics to mean pressure or force on a system. Selye was among the first to use the term stress biologically and stress can be defined as the nonspecific response of the body to any demand made upon it. However, the recent concept of stress is as followed : "Stress is a state that occurs when the external stimuli (namely, form, sound, smell, taste, tangible objects and mind - objects) come into contact with the sense organs (namely, the eye, the ear, the nose, the tongue, the body and the mind) giving rise to adaptation to deal with them."

According to Selye, the General Adaptation Syndrome (GAS) of stress is made up of three stages : (1) Alarm reaction (2) Stage of resistance in which adaptation is ideally achieved; and (3) Stage of exhaustion in which acquired adaptation or resistance may be lost. After considerable research Holmes and Rahe developed the Social Readjustment Rating Scale (SRRS) by using the Life Change Unit (LCU) to each of 43 items in accordance with the amount, severity, and duration of adjustment each required. The SRRS can be utilized to measure stressful life events.

The physiology of stress are related to neurotransmitter, endocrine and immune responses to stressful events. Studies have shown that corticotropin - releasing factor (CRF) as a neurotransmitter and as a hormonal regulator of hypothalamic - pituitary - adrenal axis, glutamate through N - methyl - D - aspartate (NMDA) receptors, hypothalamic - pituitary - thyroid axis as well as neurotrophic hypothesis and gamma aminobutyric acid all play important roles in the generation of the stress response or in modulating other stress - responsive systems such as dopaminergic and noradrenergic brain circuitry.

Stress can produce structural changes by decreasing cell proliferation in the granule cell layer and causing atrophy of the apical dendrites of CA3 pyramidal neurons of the hippocampus. Stress - induced structural and cellular alterations or dysfunction of neuronal plasticity in the hippocampus can contribute to the pathophysiology of depression. Antidepressant treatment increases the expression of specific neurotrophic factors in limbic structures such as brain - derived neurotrophic factor (BDNF), and also increases neurogenesis in adult rat brain. These findings provides a new conceptual framework for the etiology of mood disorders and for the development of novel therapeutic interventions in the future.
J Psychiatr Assoc Thailand 2002; 47(3) Supplement: S3-S27.

Key words: stress, hippocampus, neuronal plasticity, depression, antidepressants

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand