



ความเครียดกับบทบาทของ hippocampus ในพยาธิกำเนิดของ ภาวะโรคซึมเศร้า

จินตนา สัตยาศัย*

บทคัดย่อ

ระบบในการตอบสนองต่อความเครียดนั้นมีความสำคัญอย่างมากต่อสิ่งมีชีวิตในการปรับตัวต่อภาวะเครียดรูปแบบต่างๆ จากการศึกษาในสมองส่วน hippocampus ทำให้พบว่าสมองส่วนนี้เป็นบริเวณที่มีความไวอย่างมากต่อความเครียดและ stress hormones โดยการได้รับความเครียดซ้ำๆ ส่งผลให้มีการหดตัวของ dendrites ในบริเวณ CA3 และยับยั้งการเกิด neurogenesis ของ dentate gyrus granule neurons ผลเหล่านี้เกิดจาก glucocorticoids ร่วมกับกรดอะมิโนชนิดกระตุ้นผ่านทางตัวรับ N-methyl-D-aspartate (NMDA) และสารส่งผ่านประสาทอื่นๆ เช่น serotonin และ GABA-benzodiazepine system การเปลี่ยนแปลงที่ hippocampus ในลักษณะดังกล่าวยังพบได้ในสมองของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิตและพื้นอารมณ์ซึ่งรวมทั้งภาวะซึมเศร้าด้วย และจะกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า การที่พบว่ายาแก้ซึมเศร้าสามารถกระตุ้นการเกิด neurogenesis ที่ hippocampus ได้นั้นส่งผลให้การศึกษาเกี่ยวกับกลไกของการเกิด รวมทั้งการค้นคว้าเกี่ยวกับการรักษาในความผิดปกติทางจิตและพื้นอารมณ์ มีความก้าวหน้ามากยิ่งขึ้น วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 47(3) ฉบับผนวก: S29-S42.

คำสำคัญ ความเครียด ความผิดปกติทางด้านจิตใจ hippocampus, structural plasticity, ยาแก้ซึมเศร้า

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002.

Email: sjinta@kku.ac.th

ความเครียด (stress) เป็นองค์ประกอบนอกเหนือจากพันธุกรรมที่มีความสำคัญมากอย่างหนึ่งในการเกิดความผิดปกติทางด้านจิตใจ ซึ่งรวมถึงการเกิดภาวะโรคซึมเศร้าด้วย ทั้งนี้ความเครียดจะส่งผลให้เกิดอาการแสดงออกของความผิดปกติของพืessarมณั้ ทั้งในรูปแบบเฉียบพลัน หรือเกิดเป็นซ้ำ และยังมีผลต่อการรักษาในทางคลินิกอีกด้วย อย่างไรก็ตามกระบวนการของการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทจากความเครียดนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดนัก การศึกษากระบวนการดังกล่าวอาจช่วยให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับผลเสียที่เกิดจากความเครียด แนวทางในการป้องกัน รวมทั้งการรักษาผลเสียของความเครียดที่มีต่อทั้งร่างกายและจิตใจของมนุษย์เราได้

การตอบสนองทาง neuroendocrine ต่อความเครียด^(9,11,21)

โดยทั่วไปแล้วกระบวนการตอบสนองต่อความเครียดเกี่ยวข้องกับตัวกระตุ้นทางด้านความรู้สึก (sensory stimuli) ตัวกระตุ้นเหล่านี้จะกระตุ้นเซลล์ประสาทที่เป็นตัวรับความรู้สึก (เช่น photoreceptors, hair cells ใน cochlea, pain fiber, ตัวรับด้านกลิ่น รสและสัมผัส เป็นต้น) เพื่อนำสัญญาณผ่านเข้าสู่เส้นทางที่เฉพาะเจาะจงในสมอง ซึ่งจะประมวลข้อมูล ขยายหรือกลั่นกรองสัญญาณ และนำข้อมูลความรู้สึกหลังปรับแต่งแล้วไปสู่สมองส่วนอื่น ก่อให้เกิดการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นดังกล่าว ส่วนมากแล้วการตอบสนองเป็นรูปแบบที่สลับซับซ้อน และมักเกี่ยวข้องทั้งการเคลื่อนไหว (motor) และความรู้ความเข้าใจ (cognition) รวมทั้งการตอบสนองทาง neuroendocrine ซึ่งเกิดขึ้นแบบซ้ำๆ การตอบสนองทางระบบประสาทเป็นส่วนสำคัญในการทำให้สิ่งมีชีวิตดังกล่าวแยกหรือหลบตัวออกจากความเครียด ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงทาง neuroendocrine ทำให้การตอบสนองต่อความ

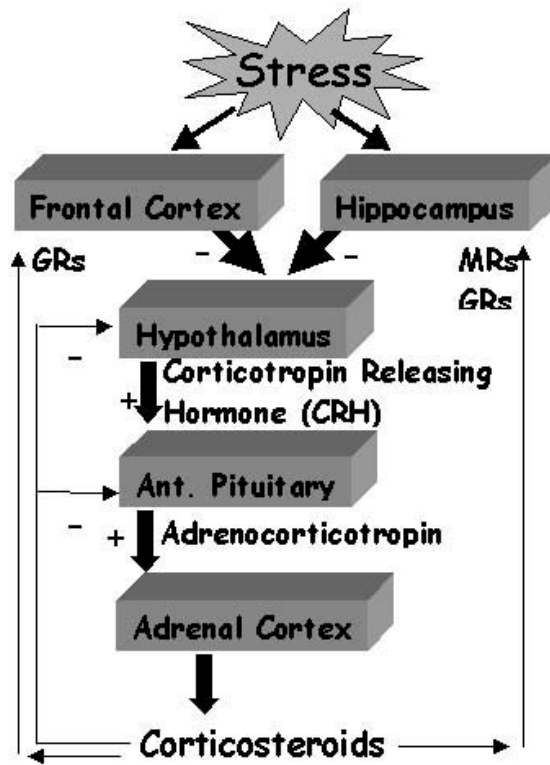
เครียดคงอยู่ได้ทั้งเพื่อหลีกเลี่ยงหรือปรับตัว

ภายในระบบประสาทส่วนกลางพบว่ามีหลายบริเวณที่สามารถสร้าง corticotropin-releasing hormone (CRH) ได้ บริเวณที่มีการสร้าง CRH มากที่สุด ได้แก่ เซลล์ประสาทใน medial parvocellular nucleus (PVN) ของ hypothalamus โดยฉาย axons ไปที่ median eminence เมื่อมีความเครียดเกิดขึ้น จะส่งผลกระตุ้นการหลั่งของ CRH เข้าสู่เส้นเลือด portal และทำให้เซลล์ใน anterior pituitary gland หลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) เข้าสู่กระแสเลือด ACTH จะกระตุ้นตัวรับที่ adrenocortical cells ทำให้มีการสร้างและหลั่ง glucocorticoids เข้าสู่กระแสเลือด ทั้งนี้ glucocorticoids ที่พบมากในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้แก่ cortisol ระบบการควบคุมการตอบสนองที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นนี้จะเป็นที่รู้จักกันดีว่า เป็น hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (ภาพที่ 1) ซึ่งเป็นระบบที่มีความสำคัญมากในการตอบสนองต่อความเครียด

CRH มีความสำคัญในการทำให้เกิดกระบวนการที่ระบบประสาทส่วนกลางตอบสนองต่อความเครียด ในปัจจุบันยังพบเซลล์ประสาทที่สามารถสร้าง CRH อยู่ในสมองอีกหลายๆ ส่วน ซึ่งทำให้เชื่อว่า CRH น่าจะมีความสำคัญในการตอบสนองที่มีต่อความเครียดอีกหลายรูปแบบที่พบในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น

- ที่สมองส่วน cerebral cortex เกี่ยวข้องกับลักษณะทางพฤติกรรม (behavior) และการเรียนรู้ (cognition)

- ที่ amygdala ซึ่งอยู่ใน limbic system เกี่ยวข้องกับการตอบสนองด้านความหวาดกลัว (fear) และความวิตกกังวล (anxiety) axons จากเซลล์ประสาทยังเข้าไปสู่สมองในบริเวณ brainstem ทำให้มีส่วนในการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic) อีกด้วย



ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงการควบคุมการหลั่ง corticosteroids ในการตอบสนองต่อความเครียด (stress) โดยเกี่ยวข้องกับ Limbic system และ Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis ทั้งนี้ การเกิด negative feedback จะผ่าน corticosteroid receptors ทั้งชนิด mineralocorticoid (MR) และ glucocorticoid (GR) receptors (ตัดแปลงจาก Refs. 11&21)

- พบร่วมในเซลล์ประสาทกลุ่ม noradrenergic และ serotonergic ที่อยู่บริเวณ locus ceruleus และ raphe nucleus ซึ่งมีความสำคัญในการปรับการตอบสนองของร่างกายต่อความวิตกกังวลการเปลี่ยนแปลงของพื้นอารมณ์ (mood) และความเครียด

CRH ออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับหรือ receptors 2 ชนิด ได้แก่ CRHR 1 และ CRHR 2 ซึ่ง receptors ทั้ง 2 ชนิดนี้พบได้ในระบบประสาททั่วไป อย่างไรก็ตาม CRHR 1 พบมากในระบบประสาทส่วนกลาง ในขณะที่ CRHR 2 พบมากที่เนื้อเยื่อรอบนอก

Glucocorticoids เป็น steroidal hormones หลังจาก adrenal gland ที่จัดเป็นสารซึ่งมีฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อรอบนอก เช่น มีผลปรับเปลี่ยน enzyme

metabolism ของกล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) และปรับเปลี่ยนการทำหน้าที่ด้านภูมิคุ้มกันของเซลล์ lymphocytes โดยปกติแล้วสิ่งมีชีวิตโดยทั่วไปจำเป็นอย่างยิ่งที่จะหยุดการตอบสนองทางด้าน neuroendocrine ที่มีต่อความเครียดเมื่อภาวะที่ก่อให้เกิดความเครียดหมดไป กระบวนการย้อนกลับเพื่อยับยั้ง HPA axis ให้กลับสู่ภาวะปกตินั้นเกิดขึ้นโดยผ่าน steroid receptors ทั้งในระดับ hypothalamus และส่วนเนื้อ hypothalamus ทั้งนี้ สามารถพบ steroid receptors ได้ 2 ชนิดในสมอง ได้แก่ high-affinity mineralocorticoid receptors (MRs) และ low-affinity glucocorticoid receptors (GRs) ภายในสมองส่วน hippocampus จะพบ MRs เป็นจำนวนมาก เชื่อว่ามีบทบาทในการควบคุม

การเปลี่ยนแปลงแบบคาบ (circadian changes) ของการสร้าง corticosteroids และการตอบสนองต่อความเครียด⁽⁹⁾ สำหรับ GRs นั้นถูกกระตุ้นเมื่อมีระดับหรือความเข้มข้นของ corticosteroids สูงๆ เช่นในกรณีที่มีความเครียดเกิดขึ้นอย่างเรื้อรังหรือแบบเฉียบพลัน (acute) ทำให้มีการหลั่ง corticosteroids ออกมาอย่างมากมาย

สมองส่วน hippocampus มีความแตกต่างจากสมองส่วนอื่นๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการย้อนกลับเพื่อยับยั้ง เพราะใน hippocampus พบได้ทั้ง MRs และ GRs ทำให้ hippocampus สามารถปรับแต่งการทำงานของ HPA axis โดยการตอบสนองต่อ corticosteroids ที่ระดับต่างๆ ได้อย่างกว้างขวาง

ความเครียดกับ hippocampus

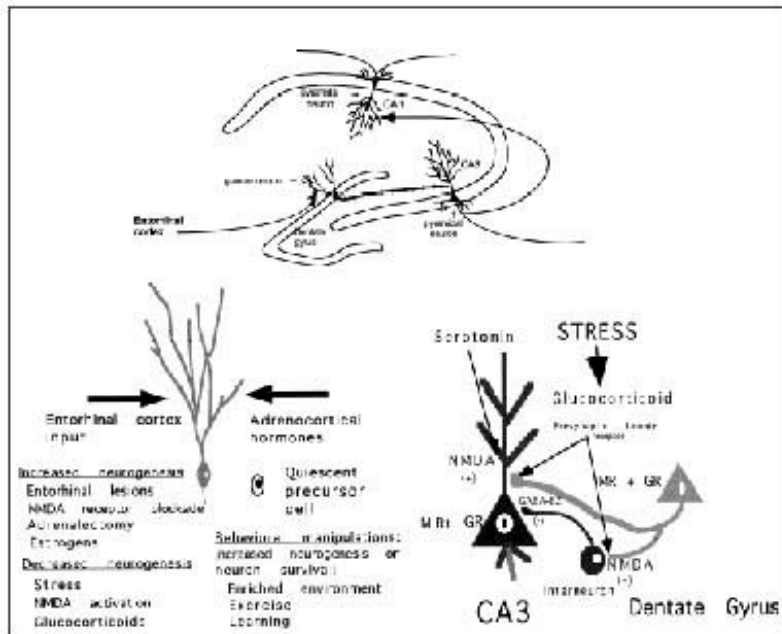
ความผิดปกติของระบบประสาทในหลายๆ รูปแบบ เช่น ภาวะขาดออกซิเจน-ขาดเลือด (hypoxia-ischemia) การชักในโรคลมชัก (seizure) รวมทั้งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) มักก่อให้เกิดการสูญเสียเซลล์ประสาทในสมองบางส่วนโดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองส่วน hypothalamus ซึ่งเป็นบริเวณที่มีความไวอย่างมาก การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการได้รับ psychological stressors สามารถก่อให้เกิดการหด (atrophy) ของ CA₃ pyramidal neurons ใน hippocampus ได้ การตรวจสอบด้วย magnetic resonance imaging ในผู้ป่วยภาวะโรคซึมเศร้าและภาวะหลังจากเกิดความชอกช้ำที่สมอง (post-traumatic brain disorder) ก็แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีปริมาตรของ hippocampus ลดลง ดังนั้นจึงเป็นที่สนใจว่า hippocampus อาจเป็นสมองส่วนที่มีความสำคัญในการตอบสนองต่อความเครียดและเป็นสาเหตุที่ทำให้พบลักษณะกลุ่มอาการทั้ง affective symptoms (กลุ่มอาการทางอารมณ์) และ cognitive

symptoms (กลุ่มอาการทางความรู้ความเข้าใจ) ในบุคคลได้รับภาวะเครียดแบบรุนแรงและเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง

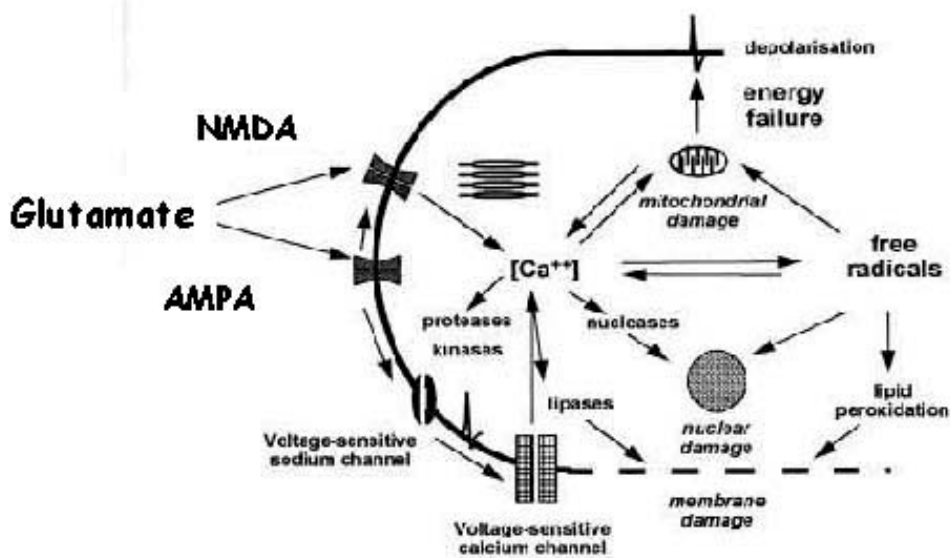
ใน hippocampus ยังสามารถพบตัวรับของ serotonin โดยเฉพาะชนิด 5-HT_{1A} receptor ซึ่งมีมากมายและกระจายตัวอยู่อย่างหนาแน่น ดังนั้นภาวะเครียด corticosteroids และ 5-HT_{1A} receptor ใน hippocampus น่าจะมีส่วนสำคัญในการเกิดความผิดปกติของการแสดงออกทางอารมณ์⁸ จากการทดลองทั้งในโมเดลที่เป็นแบบนอกร่าง (in vitro) และแบบในร่างกาย (in vivo) พบว่าผลกระทบของภาวะต่างๆ ที่มีต่อ hippocampus นั้นจะเด่นชัดต่อการเกิด plasticity 2 ชนิด ได้แก่ การเกิด neurogenesis ใน dentate gyrus granule neurons และการเกิด remodeling ของ dendrites ใน CA₃ pyramidal neurons ของ hippocampus^(1,3,4,6,7,10,13-15) ทั้งนี้กระบวนการ neurogenesis และ dendrite remodeling เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นโดยการประสานการทำงานของทั้ง corticosteroids และสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) หลายๆ ตัว เช่น glutamate และ serotonin

การควบคุมกระบวนการ neurogenesis ใน dentate gyrus

การเกิด neurogenesis ใน dentate gyrus จะถูกกระตุ้นได้โดยองค์ประกอบหลายอย่าง (ภาพที่ 2) ใน hippocampus จะพบปลายประสาทที่ใช้สารส่งผ่านประสาท glutamate เป็นจำนวนมาก ทั้งนี้ glutamate จัดเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ที่มีความสำคัญมากเมื่อมีการทำงานของเซลล์ประสาท จะทำให้มีการหลั่งของ glutamate จากปลายประสาทออกมาสู่ synapses และกระตุ้น glutamate receptors โดยเฉพาะ receptor ชนิด N-methyl-D-aspartate



ภาพที่ 2 องค์ประกอบต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด hippocampal neurogenesis (จาก Refs. 13 & 15)



ภาพที่ 3 ภาพแสดงกลไกการเป็น excitotoxin ของ glutamate (จาก Ref. 2)

(NMDA) การกระตุ้น NMDA receptor นี้ส่งผลทำให้ไอออนแคลเซียมผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ประสาทมากขึ้นและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดที่ยาวนาน เช่นเกิด long-term potentiation (LTP) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการเกิดกระบวนการที่เกี่ยวกับความจำ อย่างไรก็ตามถ้ามีการสะสมของ glutamate ที่ synapses มากเกินไปอาจทำให้ glutamate แสดงฤทธิ์เป็น “excitotoxin” หรือสารพิษต่อเซลล์ประสาท นั่นคือไอออนแคลเซียมภายในเซลล์จะสูงมากจนกระตุ้นเอนไซม์มากมายและก่อให้เกิดการสลายของโครงสร้างต่างๆ เกิดความผิดปกติของโปรตีน และสร้างอนุมูลอิสระเป็นจำนวนมาก ส่งผลให้เซลล์ประสาทตายในที่สุด (ภาพที่ 3)

ภายในสมอง hippocampus ยังเป็นเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของ glucocorticoids อีกด้วย ทั้งนี้ glucocorticoids ในระดับที่ตอบสนองต่อความเครียดน้อยๆ จะเสริมการเรียนรู้โดยการเร่งการเกิด synaptic plasticity ใน hippocampus อย่างไรก็ตามในขนาดสูงๆ glucocorticoids สามารถก่อพิษต่อเซลล์ประสาทได้โดยตรงโดยทำให้ระดับไอออนแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถเสริมการเกิดพิษจากสาเหตุอื่นๆ ได้เช่นกัน ทั้งความเครียด และ glucocorticoid จะเพิ่มความเข้มข้นของ glutamate ที่ hippocampal synapses^(17,20) ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการลดความสามารถในการกำจัด glutamate ออกจาก synapses ทั้งนี้เนื่องจากการดึง glutamate กลับเข้าสู่ปลายประสาทจะอาศัยกลไกที่ต้องใช้พลังงาน

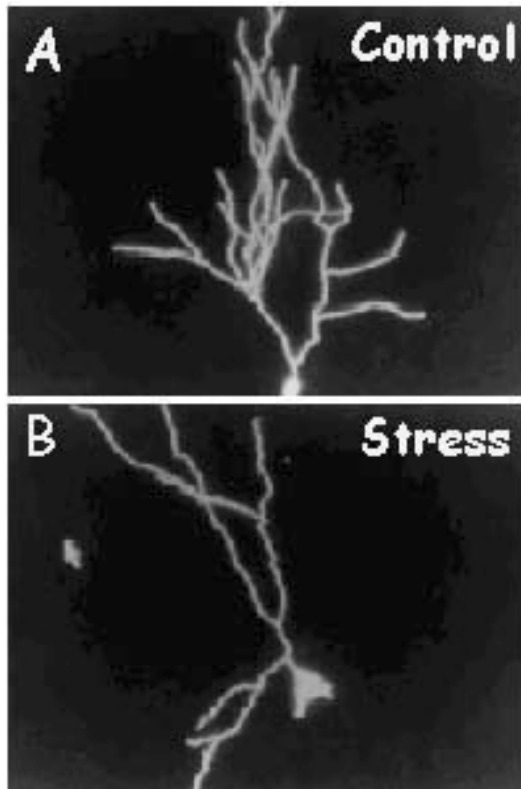
จากการศึกษาไม่นานมานี้ยังพบว่า serotonin ก็เป็นสารส่งผ่านประสาทที่มีความสำคัญต่อการเกิด neurogenesis ด้วยเช่นกัน⁽⁸⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถพบได้ใน dentate gyrus ของผู้ใหญ่ serotonin (โดยการกระตุ้นตัวรับชนิด 5-HT_{1A}) สามารถเสริมการเกิด neurogenesis ได้ จากการที่ตัวรับ 5-HT_{1A} นั้น พบได้ทั้งชนิด presynaptic และ postsynaptic

โดย presynaptic 5-HT_{1A} มีความสำคัญในการควบคุมการหลั่งของ serotonin ในลักษณะย้อนกลับแบบยับยั้ง ผลของความเครียด ภาวะซึมเศร้าและระดับ corticosteroids ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงของตัวรับ 5-HT_{1A} จะเด่นชัดต่อ serotonin receptors ที่ไต้นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจะเป็นในลักษณะที่มี downregulation ของ receptors และการให้ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) จะปรับสมดุลของตัวรับ serotonin ให้กลับสู่ระดับปกติ

การเกิด neurogenesis ใน dentate gyrus สามารถเสริมหรือเร่งได้โดยสารจำพวก neurotrophic factors หลายชนิด^(4,6) ตัวอย่างเช่น brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glia-derived neurotrophic factor (S100b), และ insulin-like growth factor-1 (IGF-1 ทั้งนี้ BDNF และ S100b เป็น neurotrophic factors ที่สร้างขึ้นภายในสมอง ส่วน IGF-1 จะสร้างจากเนื้อเยื่อต่างๆ ที่อยู่รอบนอก เช่น ตับและกล้ามเนื้อ IGF-1 จะผ่าน blood-brain barrier และออกฤทธิ์กระตุ้น c-fos expression ใน dentate gyrus การศึกษาในสัตว์ยังพบว่าการออกกำลังกายสามารถเพิ่มการดึง IGF-1 เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ จากการที่ IGF-1 สามารถป้องกันการทำลายเซลล์ประสาท เพิ่มการใช้กลูโคส และเพิ่มความจำได้ แม้ในสัตว์ทดลองที่มีอายุมากจึงมีผู้สนใจพัฒนายาที่กระตุ้นการสร้าง IGF-1 โดยยาดังกล่าวอาจเป็นยาแก้โรคซึมเศร้าซึ่งไม่จำเป็นต้องผ่าน blood-brain barrier ก็ได้⁽¹²⁾ ระบบ opioid ก็มีส่วนสัมพันธ์กับการทำงานของ glutamate ที่ hippocampus ด้วยเช่นกัน การกระตุ้น opioid receptors ชนิด delta จะทำให้ระดับของ glutamate ที่ synapses เพิ่มมากขึ้น โดยการลดตัวขนส่ง glutamate เข้าเซลล์ glia ที่เรียกว่า GLT-1⁽⁶⁾

การควบคุมกระบวนการ dendritic remodeling

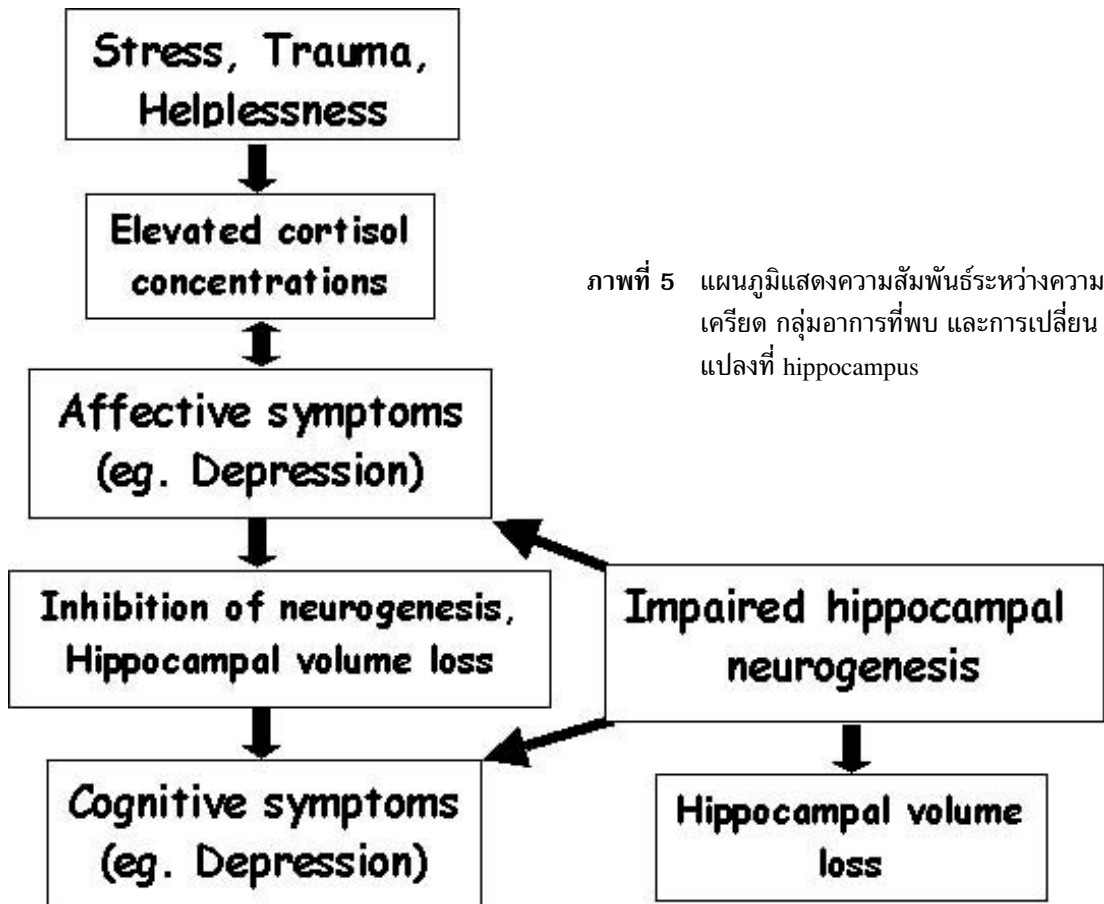
กระบวนการ dendritic remodeling ใน hippocampus เป็นกระบวนการหนึ่งที่มีความสำคัญในการเกิด plasticity ของสมอง ในสัตว์ทดลองสามารถแสดงการเกิด dendritic remodeling ได้โดยอาศัยการย้อมด้วย Golgi technique และวัดความยาวรวมทั้งตรวจสอบการแตกแขนงของ dendrites ได้ (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 แสดง dendritic tree ของ neurons ในบริเวณ CA3 ของ hippocampus
A : กลุ่มควบคุม
B : ภาวะเครียด (stress) ทำให้เกิด dendritic atrophy
(จาก Ref. 10)

สารที่มีความสำคัญในการควบคุม dendritic remodeling ในบริเวณ CA3 ของ hippocampus ได้แก่ glutamate (ผ่าน ตัวรับ NMDA), glucocorticoids, serotonin และ GABA (gamma amino butyric acid) การเกิดความเครียดซึ่งทำให้มีการหลั่งของ serotonin รวมทั้ง glucocorticoids จะเสริมฤทธิ์ของ glutamate ทำให้ยับยั้ง dendritic remodeling ได้ จากข้อมูลซึ่งได้จากการทดลองในสัตว์ และการศึกษาในผู้ป่วยอาจสรุปได้ตั้งแผนภูมิที่แสดงในภาพที่ 5

การเกิดความเครียดแบบที่รุนแรงเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง รวมทั้งการบาดเจ็บในลักษณะรูปแบบต่างๆ ที่เกิดกับสมองจะทำให้ระดับของ glucocorticoids (cortisol) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะความผิดปกติในการแสดงออกทางอารมณ์ในหลายรูปแบบ อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะโรคซึมเศร้า ความผิดปกตินี้ถ้าไม่สามารถควบคุมได้ก็จะส่งผลเสริมให้เกิดความผิดปกติของ HPA axis และเพิ่มระดับ glucocorticoids มากยิ่งขึ้น ระดับ glucocorticoids ที่สูงจะยับยั้งกระบวนการ neurogenesis และ dendritic remodeling ใน hippocampus และก่อให้เกิดกลุ่มอาการที่กระทบความสามารถด้านความรู้ความเข้าใจ นอกจากความเครียดสามารถทำให้เกิดได้ทั้งกลุ่มอาการด้าน affective และ cognitive symptoms และผลเสียต่อ hippocampus แล้ว การเกิดความผิดปกติด้าน neurogenesis ที่ hippocampus ก็สามารทำให้เกิด affective และ cognitive symptoms ได้เช่นกัน



ยาแก้โรคซึมเศร้ากับ hippocampus

ตั้งแต่เริ่มมีการนำยาแก้โรคซึมเศร้ากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) เข้ามาใช้ในทางคลินิกหลายสิบปีมาแล้วนั้น ภาวะซึมเศร้าถูกมองเป็นความผิดปกติทางด้านชีวเคมี (biochemical disorder) นั่นคือเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของสารส่งผ่านประสาทเป็นหลัก สารส่งประสาทที่มีผู้ให้ความสนใจกันมากได้แก่ serotonin, dopamine และ noradrenaline อย่างไรก็ตามไม่นานมานี้เริ่มมีผู้ให้ความสนใจว่าภาวะซึมเศร้าน่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้างของสมองด้วย โดยพบว่าในผู้ป่วยที่เกิดอาการซึมเศร้า

จะมีปริมาตรของ hippocampus ลดลง เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า hippocampus เป็นสมองส่วนที่มีความสำคัญในกระบวนการเรียนรู้และความจำ ความหวาดกลัว และการควบคุม neuroendocrine system จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการใช้ยาแก้ซึมเศร้าจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อ hippocampus อย่างไรบ้าง

ยาแก้โรคซึมเศร้ากับการเกิด hippocampal neurogenesis

การศึกษากระบวนการ neurogenesis ใน hippocampus ซึ่งทำในสัตว์ทดลองนั้นสามารถทำได้โดยอาศัยเทคนิคทาง immunohistochemistry

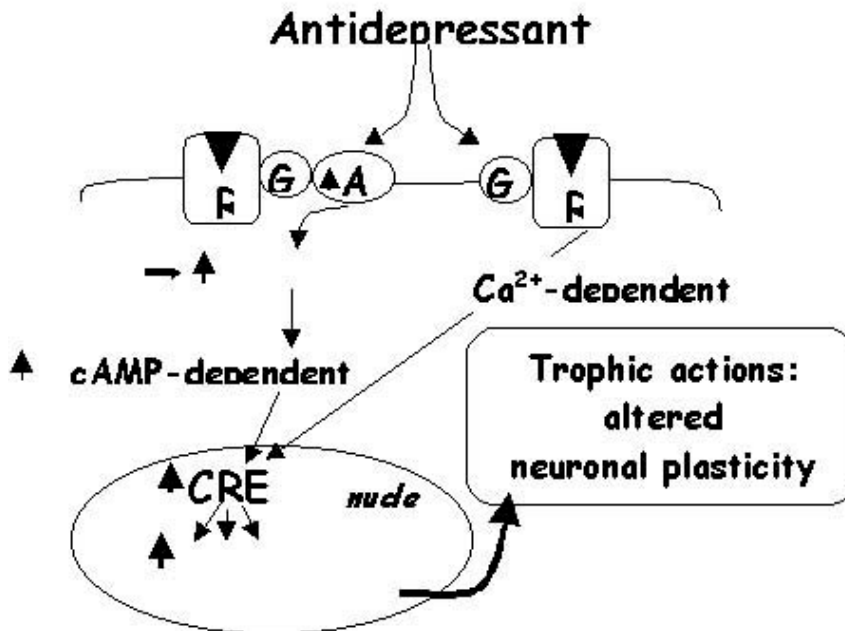
โดยการหาปริมาณ bromodeoxyuridine (BrdU) หรือ phospho-cAMP response element binding protein (pCREB) ใน dentate gyrus การสนใจตรวจวัด CREB นั้น เนื่องจากกระบวนการ neuronal plasticity เกี่ยวข้องกับ CREB เป็นตัวเชื่อมโยงสัญญาณจากภายนอกเซลล์ และก่อให้เกิด neuronal plasticity (ภาพที่ 6) นอกจากนี้ในกรณี downregulation ของ CREB ยังสามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาดังที่พบเมื่อเกิดภาวะซึมเศร้า⁽⁴⁾

จากผลการทดลองส่วนใหญ่พบว่า chronic antidepressant treatment ก่อให้เกิดการ upregulation ของ CREB expression รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของ BrdU ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่ายาแก้ซึมเศร้ามีผล

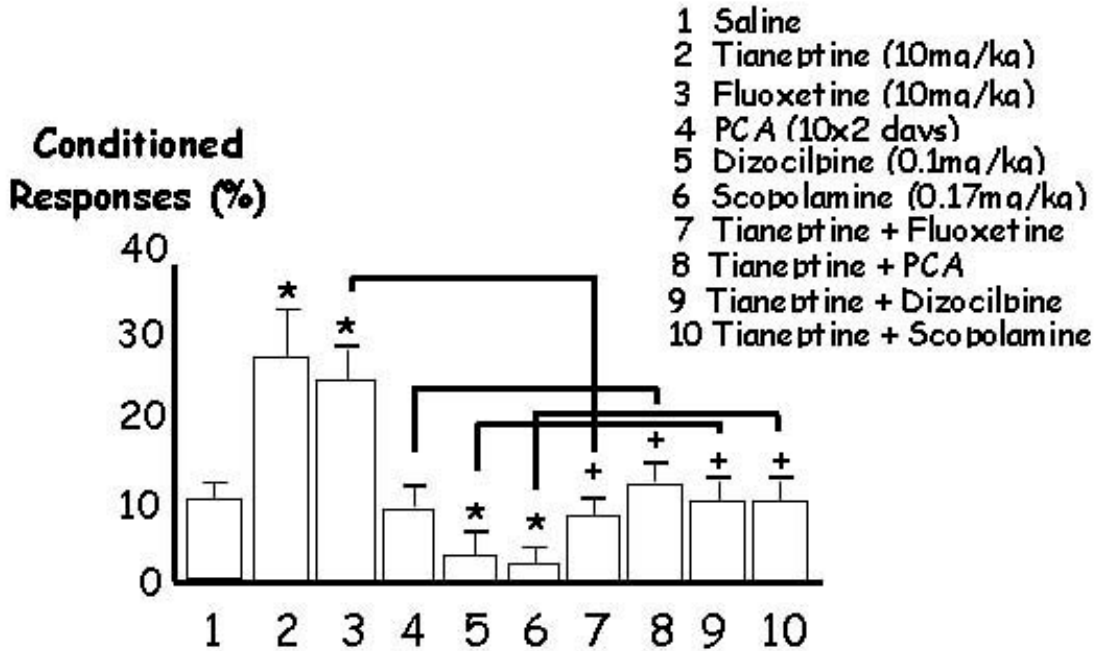
เสริมการเกิด neuronal plasticity (ทั้ง neurogenesis และ dendritic remodeling)⁽⁴⁾ การทดลองตรวจวัดปริมาณของ hippocampus และ metabolites ในสมองหลังการให้ tianeptine ซึ่งเป็น selective serotonin reuptake enhancer (SSRE) ก็สนับสนุนการเสริม neuronal plasticity เช่นกัน⁽¹⁾

ยาแก้ซึมเศร้ากับการเรียนรู้และความจำ

จากการที่ neuronal plasticity เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ ยาแก้โรคซึมเศร้าจึงน่าจะมีผลดีต่อ cognitive symptoms ที่พบในผู้ป่วยที่มีความเครียดหรือซึมเศร้าด้วยเช่นกัน จากการศึกษาผลของยาแก้โรคซึมเศร้าที่มีต่อสัตว์ทดลองโดยตรวจวัด Pavlovian-instrumental autoshaping learning task⁽¹⁶⁾ และ spatial memory⁽¹⁸⁾



ภาพที่ 6 การควบคุม cyclic adenosine mono-phosphate (cAMP)-response element binding protein (CREB) cascade และการ expression ของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ที่เกิดโดยการให้ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressant) (ดัดแปลงจาก Ref. 4)



ภาพที่ 7 ผลของการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนูขาว) เมื่อให้ยาแก้อาการซึมเศร้า และสารต่างๆ ที่มีต่อการเรียนรู้โดยใช้ pavlovian/instrumental autoshaping learning task (ดัดแปลงจาก Ref. 16);

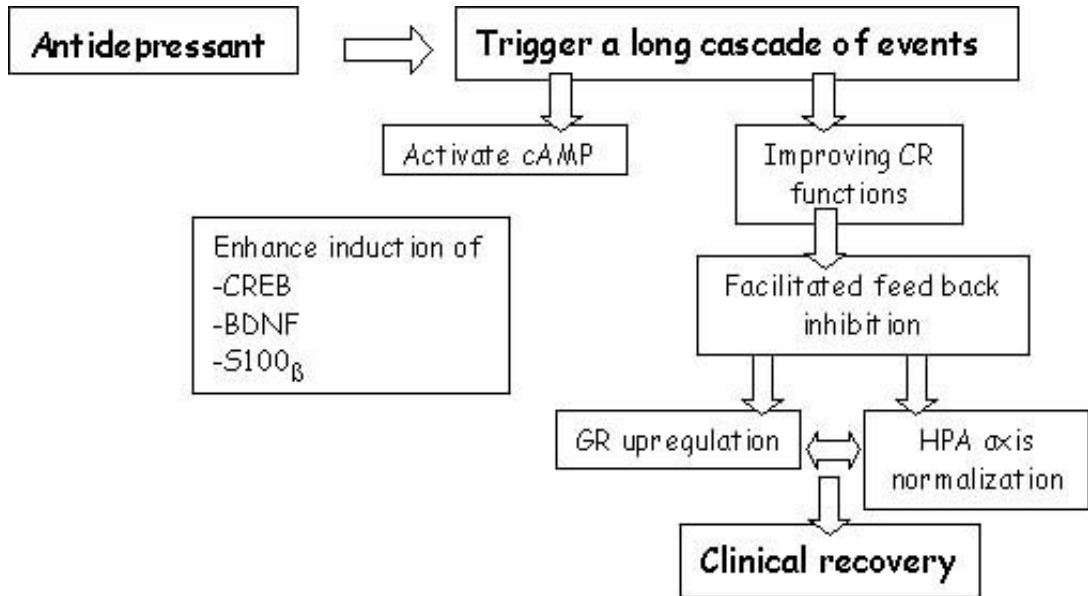
*=แตกต่างจากกลุ่ม saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$;

+ =แตกต่างจากกลุ่มที่โยงด้วยเส้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$; PCA = p- chloroamphetamine

พบว่ายาแก้อาการซึมเศร้าที่จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันสามารถเพิ่ม conditioned responses ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ การให้ยาแก้อาการซึมเศร้า tianeptine ยังสามารถแก้ไขผลเสียต่อการเรียนรู้ที่เกิดจากยาต้าน cholinergic (scopolamine) และยาต้าน glutamatergic (dizocilpine) ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามการให้ยาแก้อาการซึมเศร้าที่มีกลไกตรงกันข้าม เช่นการให้ tianeptine (selective serotonin reuptake enhancer) ร่วมกับ fluoxetine (selective serotonin reuptake inhibitor) จะส่งผลต้านฤทธิ์ (ภาพที่ 7)

ยาแก้อาการซึมเศร้ามักกับระบบ opioid

เป็นที่ทราบกันแล้วว่าความผิดปกติของ opioid peptide system ภายในร่างกายอาจมีความสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดของภาวะโรคซึมเศร้า ดังนั้นผลของการให้ยาแก้อาการซึมเศร้ามักกับระดับของสาร opioid ในร่างกายจึงเป็นอีกด้านหนึ่งที่มีผู้สนใจ จากการศึกษานี้ในสัตว์ทดลองพบว่ายาแก้อาการซึมเศร้าทั้งกลุ่ม SSRE เช่น tianeptine และกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) เช่น fluoxetine มีผลเปลี่ยนแปลงการหลั่งของ met-enkephalin ใน limbic-HPA axis และในพลาสมา⁽⁵⁾ ทั้งนี้ SSRE



ภาพที่ 8 แผนภูมิสรุปกระบวนการต่างๆที่ยาแก้โรคซึมเศร้าอาจก่อให้เกิดก่อนที่จะพบการตอบสนองทางคลินิก (ดัดแปลงจาก Ref. 19)

จะมีผลต่อทั้งระดับของ met-enkephalin ในขณะปกติและในการตอบสนองต่อความเครียด ส่วน SSRI มีเฉพาะต่อการกระตุ้นด้วยความเครียด

บทสรุป

จากข้อมูลที่แสดงให้เห็นความสำคัญของ hippocampus ในการตอบสนองต่อความเครียด รวมทั้งการมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ affective disorders ต่างๆ โดยเฉพาะภาวะโรคซึมเศร้า ทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับแนวทางการรักษาความผิดปกติทั้งทาง affective และ cognitive มีเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับบทบาทของยาแก้โรคซึมเศร้าที่มีต่อการ

ตอบสนองในทางคลินิกมากยิ่งขึ้นอีกด้วย ทั้งนี้ทำให้ความเข้าใจผลทางชีวเคมี ที่เน้นเฉพาะการเปลี่ยนแปลงระดับของสารส่งผ่านประสาท เปลี่ยนไปสู่ผลกระทบที่ผ่านกระบวนการอื่นๆ อีกหลายอย่างดังอาจสรุปได้ในภาพที่ 8 นั่นคือยาแก้โรคซึมเศร้าน่าจะเป็นตัวเริ่มต้นกระตุ้นกระบวนการต่างๆ หลายอย่างไว้ร่างกายก่อนที่จะก่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีคาดหวัง

References

1. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *PNAS* 2001; 98:12796-801.
2. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 81:163-221.
3. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17(Suppl 3):306-10.
4. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:836-44.
5. Dziedzicka-wasylewska M, Dlaboga D, Pierzchala-Koziec K, Rogoz Z. Effect of tianeptine and fluoxetine on the levels of Met-enkephalin and mRNA encoding proenkephalin in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53:117-25.
6. Eisch AJ, Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis and psychiatry. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:93-108.
7. Fuch E, Czeh B, Michaelis T, de Biurrun G, Watanabe T, Frahm J. Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur Psychiatry* 2002; 17(Suppl 3):311-7.
8. Fujita M, Charney DS, Innis RB. Imaging serotonergic neurotransmission in depression: hippocampal pathophysiology may mirror global brain alterations. *Biol Psychiatry* 2000; 48:801-12.
9. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477-501.
10. Lambert KG, Buckelew SK, Staffiso-Sandoz G, Gaffga S, Carpenter W, Fisher J, Kinsley CH. Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats. *Physiol Behav* 1998; 65:43-9.
11. Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res* 2001; 127:137-58.
12. Manev H, Manev R. New antidepressant drugs that do not cross the blood-brain barrier. *Med Hypo* 2002; 58:83-4.
13. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48:721-31.
14. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002; 23:921-39.
15. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry* 2002; 17(Suppl 3):318-30.
16. Meneses A. Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT_{1,7} receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosci Behav Rev* 2002; 26:309-19.
17. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51:775-87.

18. Morris RGM, Kelly S, Burney D, Anthony T, Boyer PA, Spedding M. Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesions. *Neuropharmacology* 2001; 41:272-81.
19. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49:391-404.
20. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48:755-65.
21. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosomatic Res* 2002; 53:865-71.



Acute Stress: the Roles of Hippocampus in the Pathogenesis of Depression

Jintana Sattayasai,

*B.Sc. (Pharmacy), M.Sc. (Pharmacology), Ph.D. (Neuroscience)**

Abstract

The stress system coordinates the adaptive responses of the organism to stressors of any kind. Studies of hippocampus as a target of stress and stress hormones have revealed a considerable degree of structural plasticity in the adult brain. Repeated stress causes shortening and debranching of dendrites in the CA3 region of the hippocampus and suppress neurogenesis of dentate gyrus granule neurons. Both forms of structural remodelling of the hippocampus appear to be reversible and are mediated by glucocorticoid hormones working together with excitatory amino acids through N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, along with other neurotransmitters such as serotonin, and the GABA-benzodiazepine system. The structural alterations of hippocampus also occur in patients with mood disorders, especially depression. Studies demonstrate that these structural alterations are reverse upon administration of antidepressants. The possibility that antidepressant treatment up-regulate the hippocampal neurogenesis will stimulate new avenues of research to identify the cellular and molecular basis of mood disorders as well as the development of novel therapeutic strategies. **J Psychiatr Assoc Thailand 2002; 47(3) Supplement: S29-S42.**

Key words: Stress, mood disorders, hippocampus, structural plasticity, antidepressants

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand, Email: sjinta@kku.ac.th