

**SY2/1 EXPLORING THE NEW HORIZONS BEYOND MONOAMINE HYPOTHESIS IN THE MANAGEMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS**

ศาสตราจารย์นายแพทย์ จำลอง ดิษยวณิช

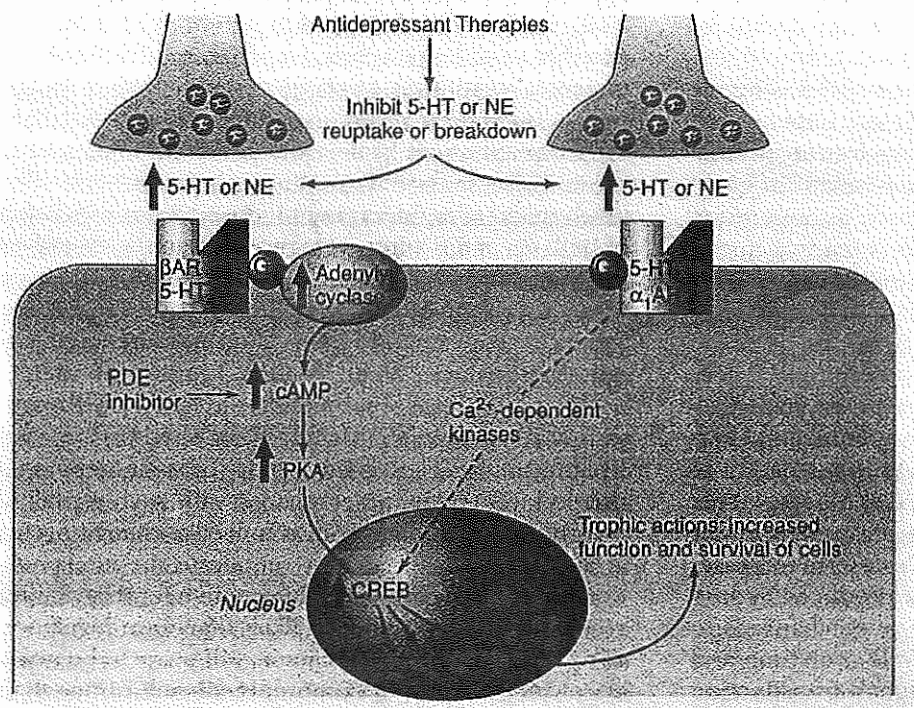
ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

เป็นที่ยอมรับกันว่า monoamine hypothesis มีบทบาทสำคัญมากในการอธิบายสาเหตุของภาวะซึมเศร้าและกลไกของการออกฤทธิ์ของยาแก้อาการซึมเศร้าเป็นเวลานานนับตั้งแต่ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), tricyclic antidepressants (TCAs) จนกระทั่ง selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และตัวใหม่ที่เพิ่งออกมาเมื่อเร็วๆ นี้คือ selective noradrenaline reuptake inhibitors (NARI) ซึ่งได้แก่ reboxetine อย่างไรก็ตาม monoamine hypothesis ยังไม่สามารถอธิบายกลไกของการออกฤทธิ์ได้ชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งประสิทธิผลของยา TCAs และอื่นๆ ที่ต้องใช้เวลานาน 10-14 วัน นอกจากนั้นยาบางตัวก็มีกลไกของการออกฤทธิ์ตรงกันข้าม เช่น selective serotonin reuptake enhancer (ตัวอย่าง : tianeptine)

ปัจจุบันมีโมเดลใหม่เกี่ยวกับภาวะซึมเศร้า เรียกว่า a molecular and cellular theory of depression มีการค้นพบว่าการรักษาด้วยยาแก้อาการซึมเศร้าเป็นระยะเวลาสั้นจะก่อให้เกิดการกระตุ้นของระบบ cyclic adenosine 3, 5-monophosphate (cAMP) ในส่วนของสมองที่จำเพาะ รวมทั้งการเพิ่มขึ้นในหน้าที่และการแสดงออกของ transcription factor cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein (CREB) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะมีผลต่อการควบคุม target genes ที่จำเพาะและยังมีการเพิ่มขึ้นของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ในเซลล์ประสาทบางส่วนบริเวณ hippocampus และ cerebral cortex นอกจากนั้นยังมีการค้นพบว่าความเครียดสามารถลดการแสดงออกของ BDNF และจะนำไปสู่การฝ่อหรือการตายของเซลล์ประสาทบางส่วนใน hippocampus ได้

แนวคิดใหม่ทางชีวภาพของภาวะซึมเศร่ายังเกี่ยวข้องกับ overactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neural plasticity ของ hippocampus ในการตอบสนองต่อความเครียด ความสัมพันธ์ระหว่าง inflammatory response กับภาวะซึมเศร้าและอื่นๆ สมมุติฐานใหม่เหล่านี้ช่วยให้เกิดความรู้และความเข้าใจในเรื่องของภาวะซึมเศร้าได้ดีขึ้น และยังสามารถนำไปสู่การค้นคว้ายาแก้อาการซึมเศร้าตัวใหม่ๆ ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าที่มีอยู่ในเวลานี้

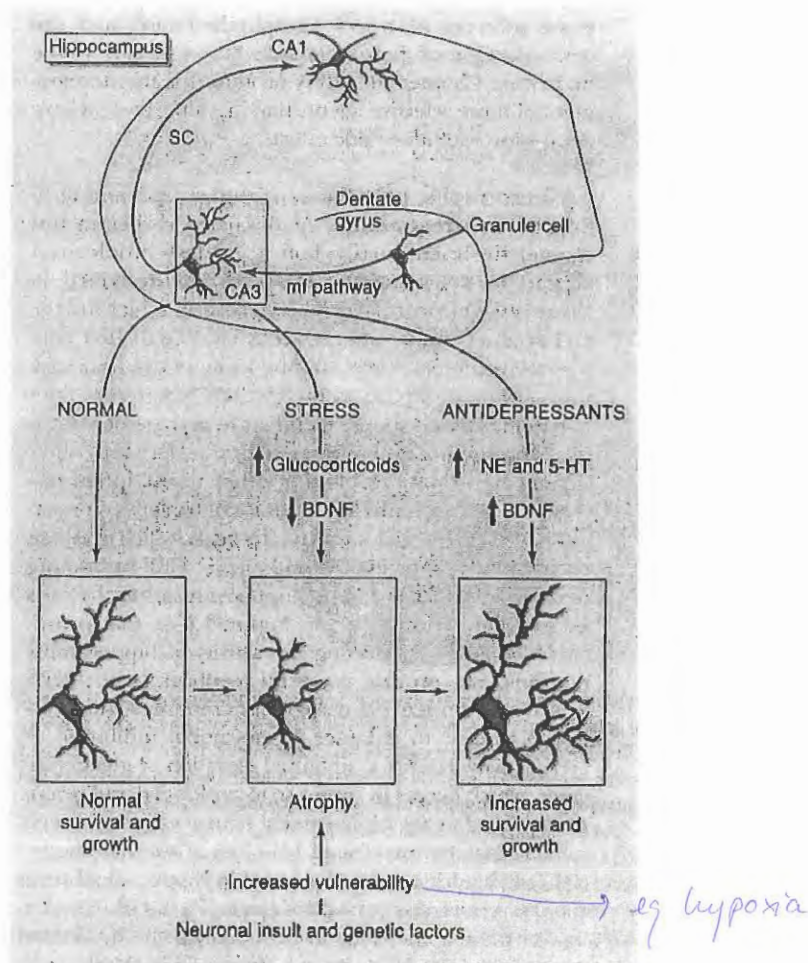


รูปที่ 1 ตัวอย่างสำหรับกลไกการออกฤทธิ์เชิงโมเลกุลของการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาแก้ซึมเศร้า

ยาแก้ซึมเศร้าทำให้มีการเพิ่มขึ้นในระดับของ serotonin และ norepinephrine (NE) เพียงช่วงสั้นๆ โดยการยับยั้งการดูดกลับ (reuptake) หรือการทำลายของ monoamines เหล่านี้ ส่วนการบริหารยาแก้ซึมเศร้าระยะยาวจะลดหน้าที่และการแสดงออกของ serotonin และ NE receptors บางอย่าง (เช่น  $\beta$ -adrenergic receptor หรือ  $\beta$ AR และ serotonin<sub>2</sub>) แต่กลับทำให้ cAMP signal transduction pathway เพิ่มขึ้น รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ adenylyl cyclase และ cAMP-dependent protein kinase (PKA) และการเคลื่อนที่ของ PKA ไปยัง nucleus ของเซลล์

ยิ่งกว่านั้นการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ได้สาธิตให้เห็นว่าการแสดงออกและหน้าที่ของ transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB) จะเพิ่มขึ้นโดยการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นสิ่งที่บอกว่า CREB เป็น a common postreceptor target สำหรับยาแก้ซึมเศร้า CREB ถูกควบคุมได้โดย monoamine receptors ซึ่งจับคู่กับ cAMP-PKA cascade (serotonin<sub>4,6,7</sub> และ  $\beta$ AR) หรือผ่าน receptor ที่จะนำไปสู่การกระตุ้นของ Ca<sup>2+</sup>-dependent kinases (เช่น serotonin<sub>2</sub> และ  $\alpha$ -adrenergic receptors หรือ  $\alpha_1$ AR) การออกฤทธิ์ของ cAMP signal transduction cascade บ่งชี้ว่า functional output ของ serotonin และ NE เพิ่มขึ้นอย่างน้อยที่สุดในบางส่วนของสมอง แม้ว่าระดับของ serotonin และ NE receptors บางอย่างกลับลดลงเพียงบางส่วน (partial down-regulation)

การสรุปดังกล่าวได้รับการสนับสนุนโดยการค้นพบว่าการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) และ trkB (ซึ่งเป็น 2 potential targets ของ CREB) จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการรักษาเป็นช่วงยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้า Up-regulation ของ BDNF และ trkB สามารถมีอิทธิพลต่อหน้าที่ของเซลล์ประสาทใน hippocampus หรือเซลล์ประสาทที่มาเลี้ยงสมองส่วนนี้ เช่น serotonin และ NE neurons ผลที่ตามมาก็คือการเพิ่มขึ้นของการอยู่รอด หน้าที่และการสร้างตัวแบบใหม่ของ โครงสร้างที่บริเวณจุดเชื่อมต่อประสาท (synapses) หรือ เซลล์ (ดัดแปลงจาก Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. Arch Gen Psychiatry 54: 600.)



รูปที่ 2 ตัวแบบเชิงโมเลกุลและเซลล์สำหรับการออกฤทธิ์ของการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าและพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติที่สัมพันธ์กับความเครียด

*Dentate gyrus cell*

*Glucocorticoid ↑ → ↓ expression ของ BDNF → เซลล์ฝ่อ*

ตัวแบบนี้เกี่ยวข้องกับเซลล์ที่สำคัญใน hippocampus รูปที่ 2. แสดงให้เห็นว่า ความเครียดและการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้ามีอิทธิพลอย่างไรต่อ CA3 pyramidal cells ใน hippocampus มีเซลล์ที่สำคัญอยู่ 3 ชนิด คือ CA3 และ CA1 pyramidal cells และ dentate gyrus cells เซลล์ทั้ง 3 ชนิดถูกเชื่อมโยงโดย mossy fiber และ Schaffer collateral pathways. การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้สาธิตให้เห็นว่าความเครียดเรื้อรัง จะลดการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ใน hippocampus ปรากฏการณ์ดังกล่าวมีส่วนทำให้เกิดการฝ่อหรือ การตายของเซลล์ประสาทใน CA3 pyramidal cell layer ของ hippocampus

การที่ glucocorticoid มีระดับสูงขึ้นเป็นเวลานานยังสามารถทำให้เซลล์ประสาทเหล่านี้ ตายได้เร็วขึ้น การบาดเจ็บต่อเซลล์ประสาทอย่างอื่นเช่น การขาดออกซิเจน การขาดเลือด น้ำตาล ในเลือดต่ำ neurotoxins และการติดเชื้อไวรัสสามารถทำให้เกิดการฝ่อหรือการตายของเซลล์ ประสาทและยังทำให้คนเราเกิดความผิดปกติทางสมองได้ง่ายขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บอย่างอื่นตาม มา การกระทำระหว่างกันของปัจจัยเหล่านี้ อาจสังเกตได้จากการที่หน้าที่และปริมาตรของ hippocampus ลดลงในผู้ป่วยที่เป็นโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders) และสามารถอธิบาย ได้ว่าทำไมบางคนจึงเกิดความโน้มเอียงอย่างจำเพาะเจาะจงที่จะเกิดเป็นโรคซึมเศร้า

การรักษาในระยะยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะเพิ่มการแสดงออกของ BDNF รวมทั้ง trkB และป้องกัน the down-regulation ของ BDNF ที่เกิดจากความเครียด จึงสามารถทำให้ความมอ กงหรือความอยู่รอดของเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น หรือช่วยซ่อมแซมหรือป้องกันเซลล์ประสาทไม่ให้ ถูกทำลายมากขึ้น การแสดงออกของ BDNF และ trkB เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับระดับของ serotonin และ norepinephrine ที่สูงขึ้นและคงอยู่นาน รวมทั้งลำดับชั้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ด้วย การรักษาในระยะยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะทำให้ glucocorticoid คินสู่ ระดับปกติและยังสามารถทำให้เซลล์ประสาท CA3 ใน hippocampus ฟื้นตัวได้ด้วย (ดัดแปลง จาก Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. Arch Gen Psychiatry 54: 603)