

Interesting Topic

เรื่อง **Animal Model in Depression**

วันจันทร์ที่ 24 พฤษภาคม 2547 เวลา 13.30-15.00 น.

ณ ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิริไชย หงษ์สงวนศรี ประธาน

แพทย์หญิงแพรว ไตลังคะ ผู้เสนอรายงาน

Animal Models of Depression

Animal Models ของ depression ใช้เป็น screening tests เพื่อค้นหาและพัฒนา antidepressant และเพื่อศึกษาแง่มุมต่าง ๆ ทาง neurobiology ของ depression ซึ่งรวมถึงด้าน neuropharmacology ที่เป็นผลของ antidepressant ด้วย

The Diathesis/Stress Concept

เป็นที่เข้าใจว่าแต่ละคนมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคทางจิตเวชแตกต่างกัน ซึ่งความเสี่ยงเหล่านี้มีทั้งปัจจัยภายนอกและภายใน สำหรับหลักการนี้ คำว่า “diathesis” หมายถึง predisposing factors เช่น พันธุกรรม การขาดวิตามินบีในวัยเด็ก ประสบการณ์ที่ไม่ดีในวัยเด็ก ส่วนคำว่า “stress” หมายถึง precipitant หรือตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดโรค หลักการนี้คือ คนที่มี predisposing factors น้อย ต้องการ stress ที่มากหรือรุนแรงจึงจะเกิดโรค ในขณะที่คนที่มี predisposing factors มาก แม้ stress เพียงเล็กน้อยก็สามารถกระตุ้นให้เกิดโรคได้แล้ว อย่างไรก็ตาม depressive diathesis นั้นอาจจะไม่มีอาการจนกระทั่งมี stress มากกระตุ้น เช่น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ไม่ได้ทำให้เกิดโรคโดยตรง ดังนั้น animal model ของ depressive diathesis ควรเป็นสัตว์ที่มีลักษณะปกติแต่มีความไวต่อ precipitant ที่จะทำให้เกิดอาการ หรือสัตว์ที่สามารถแสดงอาการ depress ได้โดยที่ไม่ต้องมีสิ่งกระตุ้นที่จำเพาะเจาะจง

Models of depression as a response to adversity

1. Acute Stress Models

Learned Helplessness Models

ทำโดยการสังเกตหนูที่ expose ต่อ uncontrolled stress เช่น electric shock พบว่ามีความสามารถในการหลบหนีลดลง คล้ายกับการสิ้นหวัง (learned helplessness) จะมีการกินอาหารและน้ำลดลง หนูหนักตัวลดลงตามมา มี sleep pattern ที่เปลี่ยนแปลงไป การตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ brain rewarding system ลดลง เทียบกับสัตว์ที่ expose ต่อ controllable shock ที่มีการ shock ที่เหมือนกันแต่เป็น controllable shock ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นเมื่อหนูเจอกับ

uncontrollable shock เทียบได้กับอาการของผู้ป่วย depression ที่จะมีความรู้สึกสิ้นหวัง (helplessness) เช่นกัน

Forced Swim Test

ในการทดลองนี้จะบังคับให้หนูว่ายน้ำในพื้นที่จำกัด คือ แก้วทรงกระบอกที่ใส่น้ำไว้ครึ่งหนึ่ง หนูจะพยายามที่จะว่ายน้ำหนีออกมา ซึ่งเป็นไปไม่ได้ หลังจากนั้นหนูจะหยุดนิ่ง (floating) เมื่อทำการทดสอบหลาย ๆ ครั้ง ระยะเวลาที่หนูพยายามว่ายน้ำหนีจะลดลง เกิดจากการเรียนรู้ของหนูว่า มันไม่สามารถหนีออกไปได้ ซึ่งเดิมเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า behavioral despair คล้ายกับ learned helplessness ต่อมา มีการแปลความหมายของสิ่งที่เกิดขึ้นนี้ว่าอาจจะเป็นเพราะว่าหนูต้องการที่จะรักษาพลังงานเอาไว้ เพื่อให้มีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น

ในการทดลองจะมีการให้ยา antidepressant แก่หนู แล้วดู immobility scores ซึ่งพบว่า การให้ยา antidepressant ต่าง ๆ จะทำให้ immobility score ต่ำลง ซึ่งผลเช่นนี้สามารถเห็นได้จากการให้ single high dose และ repeated low dose antidepressant แต่ต่อมามีความคิดเห็นว่าการที่ immobility score ต่ำลงนั้นอาจจะไม่ได้เกิดจากฤทธิ์ของ antidepressant ที่ไปลด despair แต่อาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทาง cognitive performance ร่วมด้วยก็ได้ เรียกว่า “ learning to be immobile “ มากกว่าที่จะเป็น “ behavioral despair “ อย่างไรก็ตาม ยา antidepressant หลายตัวก็ให้ผลในการลด immobility score เช่น TCAs , MAOIs , atypical antidepressant , SNRI แต่ไม่ค่อยได้ผลใน SSRI

2. Chronic Stress Models

การได้รับ stressor เดิมซ้ำ ๆ นำไปสู่ adaptation อย่างไรก็ตาม adaptation นี้ก็สามารถป้องกันได้ ถ้าใช้ unpredictable sequence

หลังจากที่ expose ต่อ stressor เป็นเวลา 2 – 3 สัปดาห์ หนูจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงเป็นระยะเวลาเป็นเดือน ซึ่งคล้ายกับ depressive symptoms ไม่เพียงแต่การเปลี่ยนแปลงด้าน psychomotor เท่านั้น พบว่า sensitivity ต่อ reward ยังลดลง เช่น การดื่มน้ำที่มีน้ำตาลเมื่อเทียบกับน้ำก็อกลดลง

Chronic Severe Stress

การให้ chronic severe stress เช่น electric shocks , immersion in cold water , immobilization , reversal of light/dark cycle ให้ activating effect ต่อ acute stress ลดลง ซึ่งพบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับ antidepressant นั้น activating effect จะคงอยู่ได้ ซึ่งยา antidepressant หลายตัวที่ได้ผลในการทดลองนี้ เช่น TCA แต่ไม่ได้ผลใน MAOI และ SSRI อย่างไรก็ตาม model นี้ไม่เป็นที่ยอมรับเพราะเหตุผลด้านจริยธรรม จึงได้มีการ modify stress ให้อ่อนลงเป็น mild stress ดังจะได้อธิบายต่อไป

Chronic Mild Stress (CMS)

Model นี้เป็น Chronic stress model แต่ดีกว่า Chronic severe stress ในแง่จริยธรรม โดย mild stressor ได้แก่ food & water deprivation , small temperature reduction , การเปลี่ยนเพื่อนร่วมกรงตัวใหม่ หนูจะมีการติ่มสารละลายซูโครสที่มันชอบลดลง และในหนูที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีอาการต่อไปอีกหลายสัปดาห์แม้ว่าจะหยุด stressor แล้วก็ตาม

การให้ยา antidepressant ไม่ได้ผลในหนูที่ไม่ได้รับ stress แต่ในหนูที่ได้รับ stress แล้วมีการลดลงของการติ่มสารละลายซูโครสแล้ว สามารถจะกลับมามีพฤติกรรมปกติหลังจากได้ antidepressant

ยาที่ได้ผลใน model นี้ ได้แก่ TCAs , SSRIs , SNRI , MAOI , Atypical antidepressant ส่วนยาที่ไม่ได้ผล ได้แก่ anxiolytic , neuroleptic drug , amphetamine , morphine

Stress Induction and Mild Stress Maintenance

เป็นการรวมกันระหว่าง 2 model คือ Learned Helplessness กับ Chronic Mild Stress (CMS) โดยในตอนแรกให้ acute stressor ก่อน แล้วตามด้วยการ maintain mild stressor ก็จะมีพบว่ามีควมบกพร่องในการหลบหนีแบบที่พบใน learned helplessness และไม่สามารถเรียนรู้ระบบ reinforce ได้แบบที่พบใน CMS ซึ่งอาการทั้งสองแบบนี้สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ antidepressant เช่น TCA , Fluoxetine

ซึ่งผลของ severe life events ที่น่ากระตุ้นให้เกิด depression นั้น เทียบได้กับ acute severe stress ตามด้วย mild stress maintenance

Withdrawal from Chronic Psychomotor Stimulants (Amphetamine and Cocaine)

จากการศึกษาหลายอันพบว่า การตอบสนองต่อ ICSS (Intracranial Self Stimulation) ลดลง หลังจากที่ withdraw chronic amphetamine treatment โดยทำการทดลองให้หนูได้รับ amphetamine เป็นเวลา 4 – 10 วัน โดยให้หลาย ๆ ครั้งในแต่ละวัน และเพิ่มปริมาณของ amphetamine ขึ้นเรื่อย ๆ พบว่า threshold ของ ICSS สูงขึ้นหลังจาก amphetamine withdrawal และจะดีขึ้นหลังจากที่ให้ยา เช่น Imipramine หรือ Amitriptyline เป็นต้น

variant ของการทดลองนี้คือ self-administer cocaine พบว่าหลังจากให้ self-administration ของ cocaine ไป 24 ชั่วโมง จะมี ICSS threshold สูงขึ้น แสดงว่า cocaine withdrawal ทำให้เกิด anhedonia ได้ และการให้ DA receptor agonist – bromocriptine สามารถทำให้ threshold ของ ICSS เป็นปกติได้ ยาที่ใช้ในการทดลองนี้ คือ TCA พบว่าสามารถลดระยะเวลาของ post-cocaine anhedonia ได้

3. Social Dominance Models

Social Defeat

Social defeat เป็น potent stressor ซึ่งการเกิด social defeat ซ้ำ ๆ ก็คือ chronic stress นั่นเอง ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของ aggressive behavior มีรายงานว่า การเกิด social defeat 1 ครั้งทำให้ immobility เพิ่มขึ้นใน forced swim test

Model ที่คล้ายกันนี้พบในหนูชนิด submissive ซึ่งพบว่าในหนูชนิดนี้หลังจากเกิด social defeat 1 ครั้ง เมื่อหนูเจอ mild stressor ก็จะทำให้เกิด passive behavior ตามมาเป็นเวลาหลายสัปดาห์ และมี immobility time เพิ่มขึ้นใน forced swim test ต่อมา มีการปรับการทดลองให้เป็นแบบ chronic version คือ ให้อาหารหนูมี social contact ปกติแต่แยกออกมาเป็นเวลา 3 นาทีต่อวัน ก็พบว่า มี immobility time เพิ่มขึ้นเช่นกัน

จากการทดลองในแบบ social defeat หลาย ๆ แบบพบว่า social defeat อาจเป็น model ที่สำคัญของ depression

Social Hierarchy

ทำการทดลองโดยจัดให้หนูอยู่กันเป็นสังคม เมื่อสังเกตพฤติกรรมจะพบว่าสามารถแบ่งหนูได้เป็น 3 กลุ่ม คือ dominant , subdominant และ subordinate group พบว่าการให้ clomipramine หรือ mianserin แก่ subdominant group เป็นเวลา 2 สัปดาห์หนูจะมีพฤติกรรมเหมือนกับกลุ่ม dominant ซึ่งการเลื่อนระดับของ social position ที่เกิดขึ้นในหนูหลังจากให้ antidepressant นั้นเปรียบได้กับการที่คนมี assertiveness เพิ่มมากขึ้น

อย่างไรก็ดีพฤติกรรมของหนูใน subdominant group นั้นก็ไม่ได้เหมือนกับ depression ไปทั้งหมด และความสัมพันธ์ระหว่าง social dominance กับ social competition นั้นก็เป็นปัญหา เช่น มีการพบว่าในหนูที่มีการแข่งขันแย่งรางวัลกันนั้น หนูในกลุ่ม subordinate ก็มีการแข่งขันที่ดีขึ้นโดยการให้ anxiolytic drug แสดงว่าเรื่อง social competition อาจจะสัมพันธ์กับ anxiety มากกว่า depression และยา antidepressant บางตัวเช่น trazodone ก็ไม่สามารถเพิ่ม activity ของกลุ่ม subdominant ได้

The Resident-Intruder Test

ทำการทดลองโดยการให้ Acute treatment ของ antidepressant แก่หนูพบว่าสามารถลด aggressive behavior ของ resident เมื่อเจอกับผู้บุกรุกได้ (resident ในที่นี้หมายถึง หนูที่เป็นเจ้าบ้าน) แต่การให้ chronic treatment ของ antidepressant กลับทำให้ aggressive behavior ของ resident เพิ่มขึ้น

การให้ chronic antidepressant ทำให้ aggressive behavior เพิ่มมากขึ้น แต่ในทางคลินิกเราก็มีการใช้ SSRI ในการรักษา impulsive aggression อย่างไรก็ตามในทางคลินิกเราพบว่า การให้

antidepressant แก่คนไข้กลุ่ม submissive depression ก็สามารเพิ่ม aggression ที่เป็นปกติได้ ในขณะที่ลด aggression ที่เป็น pathological เช่น เพิ่ม assertiveness , ยกระดับของ social dominance และลด physical aggression เปรียบเทียบได้กับคนที่เมื่อ depression ค่อย ๆ ดีขึ้นก็จะมี assertiveness มากขึ้นได้

ประโยชน์ของ model นี้คือใช้เปรียบเทียบ onset ของยา antidepressant และในการทดสอบ adjuvant drug ในการรักษา depression ได้ด้วย

4. Social Separation

มีที่มาจากที่เราพบว่า depression มักจะเกิดตามหลังการสูญเสีย โดยเฉพาะการสูญเสียคนที่รักไป ทำให้เกิดการพัฒนา model นี้ขึ้นมา

Neonatal Isolation

Model นี้ใช้ non-human primates โดยแยกจากพ่อแม่ในวัยทารก และให้แยกจากกลุ่มเพื่อนในวัยผู้ใหญ่ พบว่าเกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า protest ซึ่งประกอบด้วยอาการกระวนกระวายนอนไม่หลับ distress calls และตามมาด้วย despair (การลดลงของ activity , appetite , play และ social interaction หลังจะค่อมและสีหน้าจะเศร้า) ซึ่งท่าทางเหล่านี้จะคล้ายกับ anaclitic depression ในเด็ก

มีการศึกษาน้อยมากที่ได้ผลสำเร็จเป็นที่น่าพอใจเมื่อใช้ model นี้ การศึกษาที่มีก็พบว่าใช้จำนวน sample size น้อยเกินไป มีการให้ DMI , Imipramine , ECS สามารถ reverse ปฏิกิริยา separation เหล่านี้ได้แต่ก็ไม่ทั้งหมด

การเกิดปรากฏการณ์ separation ที่มี protest ตามมาด้วย despair นั้น ยังพบได้ในสัตว์ชนิดอื่น ๆ อีกเช่น แมว สุนัข สัตว์กัดแทะและนกบางชนิด ซึ่งเหล่านี้ก็ใช้เป็นพื้นฐานของ animal model ของ depression

Adult Isolation

Chronic isolation ของ adult rats ทำให้ cooperative social behavior เปลี่ยนไป คล้ายกับ poor social performance ในคนที่มี depression พบว่าสามารถทำให้ poor social cooperation นั้นกลับมาเป็นปกติได้ด้วยการให้ chronic treatment ของ imipramine หรือ fluoxetine

5. Models of Predisposition to Depression (i.e. Diathesis)

Genetic Models

Selective Breeding for Muscarinic Hypersensitivity (FSL)

Flinder Sensitive Line rats (FSL) เป็นสายพันธุ์ที่มี sensitivity ของ hypothermic effect ต่อ cholinergic agonists ซึ่งมาจากสมมติฐานที่ว่า central cholinergic systems นั้นมีความสำคัญใน depression กล่าวคือมีการพบว่า cholinergic sensitivity เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย depression

นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติอื่น ๆ ทางเภสัชวิทยาในหนูกลุ่ม FSL อีกด้วย เช่น serotonergic hypersensitivity , dopaminergic hypersensitivity

เมื่อเทียบกับหนูกลุ่ม Flinders Resistant Line พบว่าหนูกลุ่ม FSL นั้นมีลักษณะหลายอย่างที่คล้ายกับลักษณะของ depression ทั้ง cholinergic supersensitivity , increased REM sleep , reduced locomotor activity (ซึ่งเกิดตามหลังจาก electric footshock) นอกจากนี้หนูกลุ่ม FSL ยังมี immobility มากกว่าใน forced swim test ซึ่งพฤติกรรมเหล่านี้สามารถทำให้เป็นปกติได้ด้วยการให้ chronic treatment ของ imipramine ดีขึ้นบางส่วนด้วย DMI หรือ sertraline และไม่ดีขึ้นเลยใน amphetamine และ scopolamine และ FSL ยังมี vulnerability ต่อ suppressive effect ใน reward ใน Chronic mild stress model ด้วย

นอกจากนี้ก็ยังพบว่าหนูกลุ่ม FSL นั้นมีระดับของ 5-HT , NA และ DA เพิ่มขึ้นในบริเวณที่จำเพาะเจาะจงของสมองด้วย ซึ่งก็สามารถทำให้ดีขึ้นได้ด้วย DMI

แต่ก็พบว่า hypothalamic level ของ CRH และ circulating ACTH ต่ำลงในหนูกลุ่ม FSL นี้ แสดงว่า HPA axis activity ลดต่ำลง ตรงข้ามกับ depression ที่จะมี HPA axis activity เพิ่มมากขึ้น และการให้ nicotine ซึ่งเป็น non-antidepressant drug ก็ให้ผลเหมือนกันกับ antidepressant drug ใน forced swim test ด้วย ทำให้ยังเป็นคำถามอยู่ว่า FSL model นี้จะใช้ model ของ depression หรือไม่

The Roman Low-Avoidance (RLA) Strain

Roman Low-Avoidance (RLA) เป็นสายพันธุ์ที่มี poor avoidance ในกล่องที่ปิด ในขณะที่ Roman high-avoidance (RHA) คือสายพันธุ์ที่มีความสามารถด้านนี้เป็นอย่างดี จากการทดลองพบว่า RLA strain นั้นจะมี emotionality มากต่อ plus-maze และ hole board test และ RHA และ RLA ก็มีความแตกต่างกันในการ cope stress

อย่างไรก็ดีพบว่าทั้ง RHA และ RLA มีปฏิกริยาตอบสนองที่คล้ายกันใน model social defeat ดังนั้น model นี้จึงไม่ค่อยน่าเชื่อถือใน depression

The Fawn-Hooded Strain

The Fawn-Hooded Strain (FH) คือสายพันธุ์ที่มีลักษณะ hypercortisolaemia และไม่มี response ต่อ dexamethasone –induced suppression of cortisol secretion ซึ่งเข้าได้กับ depression ซึ่งมีลักษณะ hyperactivity ของ HPA axis ซึ่งพบว่า การให้ chronic treatment ของ TCAs จะทำให้ระดับ plasma cortisol ต่ำลง

นอกจากนี้ยังพบว่าหนูกลุ่ม FH มีการลดลงของ growth rate และความผิดปกติของ hypothalamic-somatotrophic (HSM) axis ด้วย พบว่าหนูกลุ่ม FH มีการเพิ่มขึ้นของ immobility ใน forced swim test และยังพบว่าหนูในกลุ่ม FH นี้จะมี ethanol intake และ ethanol preference มากขึ้น เหมือนกับที่เราพบ ethanol intake ที่เพิ่มขึ้นในหนูที่ถูก social isolation

จากการศึกษาในสัตว์ฟันแทะพบว่าหนูกลุ่ม FH ก็จะมี anxiety เพิ่มมากขึ้นและ
ความสามารถทางสังคมที่บกพร่องไปด้วย

FH rats น่าจะเป็น model ที่เหมาะสมในการศึกษาเรื่อง comorbid ของ depression ,
alcoholism และ anxiety

เอกสารอ้างอิง

1. Hugo A.H. D'haenen, Johan A. den Boer, Paul Willner. Biological Psychiatry vol.2. England ; 2002
2. Dennis S. Charney, Eric J. Nestler, Benjamin S. Burnney. Neurobiology of Mental Illness. Oxford : New York ; 1999
3. Gal Yadid, Rachel Nakasin, Ilana Deri, Grin Tamar, Noa Kinor, Iris Gispan, Abraham Zangen. Elucidation of the Neurobiology of Depression : insights from a novel genetic animal model. Progress in Neurobiology 2000 ; 353-378
4. Benjamin J Saddock, Virginia A. Saddock. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. USA ; 2000