

## Reading seminar

### เรื่อง **Depressive disorder: etiology and clinical feature**

วันจันทร์ที่ 17 ตุลาคม 2548 เวลา 13.30-15.30 น.

ณ ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

นำเสนอโดย แพทย์หญิง ดลฤดี เพชรสุวรรณ

อาจารย์ที่ปรึกษา รศ.นพ. มาโนช หล่อตระกูล

### บทนำ

องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ไว้ว่าในศตวรรษที่ 21 โรคซึมเศร้าจะเป็นหนึ่งในสาเหตุที่สำคัญที่สุดของปัญหาสุขภาพทั้งหมด<sup>(1)</sup> อาการของภาวะซึมเศร้าเช่น รู้สึกไม่มีความสุข เพลียขาดความสนใจในสิ่งต่าง ๆ นั้นพบได้ในคนปกติ แต่ในคนปกตินั้นยังมีความรู้สึกควบคุมไว้ได้ ไม่นานก็น้อย จะถือว่าผิดปกติเมื่อผู้ป่วยรู้สึกไม่สามารถควบคุมอารมณ์ไว้ได้ (lost in sense of control) และอาการที่เกิดขึ้นทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล สังคม และหน้าที่การงาน นั้นเสียไป<sup>(2)</sup>

ในกลุ่มโรคอารมณ์ซึมเศร้านั้นมีโรคหลักอยู่สองโรค คือ Major depressive disorder และ Dysthymic disorder นอกจากนี้ DSM-IV-TR ได้รวมถึงโรคซึมเศร้าที่เป็น research category ไว้ด้วยได้แก่ minor depressive disorder , recurrent brief depressive disorder และ premenstrual dysphoric disorder นอกจากนี้ DSM-IV-TR ยังได้รวมถึงโรค mood disorder due to general medical condition , substance-induced mood disorder และ depressive disorder not otherwise specified.<sup>(2)</sup>

ในที่นี้จะเน้นถึง ความชุก สาเหตุ และลักษณะอาการทางคลินิก ของกลุ่มโรคซึมเศร้า

### ระบาดวิทยา

#### อุบัติการณ์ และ ความชุก

โรคซึมเศร้าเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ความชุกและอุบัติการณ์โดยประมาณ ดังตารางที่ 1<sup>(1)</sup>

## ตารางที่ 1

	Depressive symptoms	Bipolar disorder	Major depression	Dysthymia
Prevalence	Up to third of population*	1.3%†	16.1%†	3.6%†
Incidence <sup>1,78</sup>		Females: 7 to 32 per 100 000 Males: 9 to 15 (per 100 000)	Females: 1.98% Males: 1.1%	
Female/male	1.7/1	1/1	2/1	2.3/1
Age at onset		Female: 19 Male: 18	Female: 23 Male: 26 Increasing rates in younger age groups	Continues to increase up to age 65 years

\*point.<sup>1</sup> †lifetime.<sup>77</sup>

### Summary of prevalence and incidence estimates of depressive syndromes

#### แนวโน้มทางระบาดวิทยาของโรคในกลุ่มอารมณ์ซึมเศร้า

โรค major depression พบได้ประมาณ 1 ใน 6 ของประชากร<sup>(1)</sup> และอาจพบได้มากกว่านี้จากการศึกษาทางระบาดวิทยาและการศึกษาแบบครอบครัว (family study) หลายการศึกษาจากหลายที่ของโลก ได้แก่ อเมริกาเหนือ, ยุโรปตะวันตก, เอเชีย ตะวันออกกลาง และ แถบแปซิฟิก (Pacific Rim)

โดยการศึกษาเหล่านี้ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยที่เหมือนกัน เช่น ใช้ DSM-III, Schedule for Affective Disorder และ Schizophrenia and the Diagnostic Interview Schedule. พบว่าความชุกของโรค major depression นั้นเพิ่มขึ้นและเกิดในคนที่อายุน้อยลง ปรัชญาการณที่เกดขึ้นนี้เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในแง่ของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต (morbidity and mortality) ที่มีสาเหตุมาจากภาวะซึมเศร้า ความชุกของโรคเพิ่มขึ้นนี้อาจเป็นผลมาจาก ความเครียดที่เพิ่มขึ้น และการช่วยเหลือทางสังคมที่ลดลงอันเกิดเนื่องจากวิถีชีวิตรูปแบบใหม่โดยเฉพาะในกลุ่มคนที่อายุน้อย.

ผู้หญิงมีอัตราของโรคซึมเศร้าสูงกว่าผู้ชาย แม้ว่ามีรายงานที่ตรงข้ามกันในไอร์แลนด์ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของสภาพทางสังคมเกิดขึ้นอย่างมากในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าอัตราการว่างงานของเพศชายสูงขึ้นในขณะที่ผู้หญิงก็ทำงานมากขึ้นอาจนำไปสู่ บทบาทที่สลับกัน การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจเป็นเหตุให้มีอัตราการฆ่าตัวตายที่สูงขึ้นในเพศชาย

(1)

## สาเหตุของการเกิดโรคซึมเศร้า

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคซึมเศร้านั้นมีหลายปัจจัย ทั้งในแง่ของปัจจัยทางชีวภาพ ปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางจิตสังคมซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะเกิดร่วมกันเป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดโรคซึมเศร้า

## ปัจจัยทางชีวภาพ

### Biogenic Amines

มีหลายการศึกษาที่พบความผิดปกติของ biogenic amine ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ซึ่งที่สำคัญและพบบ่อยได้แก่ ระบบ Norepinephrine , Serotonin และ Dopamine

### **Norepinephrine**

พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง down regulation ของ B-adrenergic receptors กับ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านซึมเศร้า และมีข้อมูลที่น่าสนับสนุนว่าการกระตุ้น Presynaptic B<sub>2</sub>-receptors ในโรคซึมเศร้าจะป็นผลให้มีการหลั่ง norepinephrine ลดลง นั่นก็คือในโรคซึมเศร้า พบว่ามีการหลั่งของ norepinephrine ลดลง ยาต้านซึมเศร้าที่มีผลไปลดการ reuptake ของ norepinephrine เช่น venlafaxine (Effexor) เป็นตัวที่สนับสนุนว่า norepinephrine มีบทบาทในภาวะซึมเศร้า<sup>(2)</sup> (ซึ่ง venlafaxine จะไปลดการ reuptake ของ serotonin ด้วย)

### **Serotonin**

Serotonin เป็น biogenic amine ที่พบว่ามีสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้ามากที่สุด การลดลงของ serotonin อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะซึมเศร้า ในผู้ป่วยบางคนที่ขาดการควบคุมเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย ( suicidal impulse ) จะมีความเข้มข้นของ serotonin metabolite ใน CSF ต่ำ และ มีความเข้มข้นของ serotonin uptake site ที่ platelet ต่ำ<sup>(2)</sup>

### **Dopamine**

มีข้อมูลสนับสนุนว่า dopamine ลดลงในภาวะซึมเศร้า และ เพิ่มขึ้นใน mania .ยาที่ลดความเข้มข้นของ dopamine เช่น reserpine และโรคที่ทำให้ระดับ dopamine ลดต่ำลง เช่น โรค parkinson's จะมีความสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้า ในทางตรงข้าม ยาที่ไปเพิ่มความเข้มข้นของ dopamine จะทำให้อาการของซึมเศร่าลดลง เช่น tyrosine, amphetamine และ bupropion<sup>(2)</sup>

### Neuroendocrine regulation

พบว่าในกลุ่ม mood disorder มีการควบคุม neuroendocrine axes ที่ผิดปกติไป หลักๆ ที่พบได้แก่ adrenal, thyroid และ growth hormone axes. ความผิดปกติทาง neuroendocrine อย่างอื่นที่พบได้แก่ ลดการหลั่งของ melatonin ในช่วงกลางคืน, ลดการหลั่งของ prolactin ในการตอบสนองต่อการให้ tryptophan, ระดับของ FSH และ LH ลดต่ำลง, และระดับฮอร์โมน testosterone ลดต่ำลงในเพศชาย.<sup>(2)</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาของ Boyle และคณะ (2005) พบว่าการไปขัดขวาง glucocorticoid receptor ในสมองส่วนหน้าของหนูนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมและการเปลี่ยนแปลงในระบบ neuroendocrine ซึ่งเหมือนกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในภาวะซึมเศร้าในมนุษย์<sup>(3)</sup>

### Adrenal axis

พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยซึมเศร้ามีระดับของ cortisol สูงขึ้น

Neuron ใน paraventricular nucleus (PVN) จะหลั่ง corticotropin-releasing hormone (CRH)



กระตุ้นการหลั่งของ adrenocorticotropic hormone (ACTH) ต่อมาได้สมองส่วนหน้า



กระตุ้นการหลั่ง cortisol จาก adrenal cortex

Cortisol feedback loop จะทำงานผ่านกลไกอย่างน้อย 2 กลไกได้แก่

1. Fast feedback mechanism : ซึ่งจะไวต่อ ระดับ cortisol ที่เพิ่มขึ้น มี cortisol receptor อยู่ที่ hippocampus เมื่อระดับความเข้มข้นของ cortisol เพิ่มขึ้นก็ไปกระตุ้น receptor ที่ hippocampus เป็นผลให้ลดการหลั่ง ACTH และทำให้ระดับของ cortisol ลดลงในที่สุด.
2. Slow feedback mechanism : ไวต่อความเข้มข้นของ cortisol ที่เป็น steady state มี receptor อยู่ที่ต่อม pituitary และ ต่อม adrenal.

### Dexamethasone –Suppression test (DST)

Dexamethasone เป็นสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ เหมือน cortisol (cortisol analogue)

จากหลายการศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า หลังจากได้รับการฉีด dexamethasone single dose จะไม่ทำให้ระดับ cortisol ลดลงสู่ระดับปกติ (normal cortisol suppression )

ซึ่งเดิมเคยเชื่อว่า DST จะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคซึมเศร้า แต่ก็พบว่าผู้ที่ป่วยด้วยโรคทางจิตเวชอื่นก็พบผล DST เป็นอย่างนี้ได้ มีข้อมูลใหม่ที่บ่งชี้ว่า DST อาจจะสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าโดยพบว่าคนที่ไม่มี normal cortisol suppression มีโอกาสกลับเป็นโรคซึมเศร้าซ้ำได้มากกว่าคนที่ไม่มี normal cortisol suppression)<sup>(2)</sup>

### **Thyroid axis**

พบความผิดปกติของ thyroid ประมาณ ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า นอกจากนี้พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วย major depressive disorder หลังได้รับการฉีด thyrotropin-releasing hormone (TRH) protirelin พบว่าไม่มีการหลั่ง thyrotropin และ thyroid-stimulating hormone ที่เพิ่มขึ้น

การวิจัยเมื่อไม่นานมานี้ก็พบว่าผู้ที่ป่วยด้วยโรคซึมเศร้าส่วนหนึ่งอาจมีสาเหตุมาจาก autoimmune ที่มีผลต่อต่อมไทรอยด์ได้<sup>(2)</sup>.

### **Growth hormone**

หลายการศึกษาพบว่าผู้ที่ป่วยด้วยโรคซึมเศร้า จะไม่มีการหลั่งของ growth hormone ที่เพิ่มขึ้นในช่วงการนอนหลับ ( Blunted sleep-induced stimulation of growth hormone release) Somatostatin : พบว่าในผู้ป่วยซึมเศร้า จะมีระดับของ somatostatin ใน CSF ต่ำ<sup>(2)</sup>

### **Neuroanatomy**

จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าจะพบพยาธิสภาพในสมองส่วน medial limbic structure เช่น orbito-frontal , cingulate cortex และ basal ganglia นอกจากนี้บางการศึกษายังพบว่ามีการทำงานที่มากขึ้น( hyperactivity) ของสมองส่วน amygdale และ hippocampus และบางส่วนของ temporal lobe เมื่ออยู่ในภาวะซึมเศร้าและกลับสู่ภาวะปกติเมื่อรักษาภาวะซึมเศร้าจนหาย<sup>(1)</sup>

และยังมีการศึกษาที่พบว่า ปริมาตร ของสมองส่วน hippocampus ลดลงในกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงสูงอายุที่ป่วยด้วยโรคซึมเศร้าซ้ำหลายครั้ง( recurrent unipolar depression) แต่ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของสมองส่วน hippocampus ในผู้ป่วยด้วยโรคซึมเศร้าที่เป็นครั้งแรก<sup>(1)(4)</sup> และจากการศึกษาโดย Glenda และคณะ ยังพบว่าการลดลงของปริมาตรของ hippocampus นั้นเกิดในระยะแรกของโรคซึมเศร้าแต่ไม่ได้ลดลงก่อนที่เกิดอาการของโรคซึมเศร้าเป็นครั้งแรก<sup>(4)</sup> และยังพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงที่ gray matter ของ hippocampus ในกลุ่มตัวอย่างที่อยู่ในวัยกลางคน เป็นโรคซึมเศร้าเรื้อรังและไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>(1)</sup>

ดั่งรูป

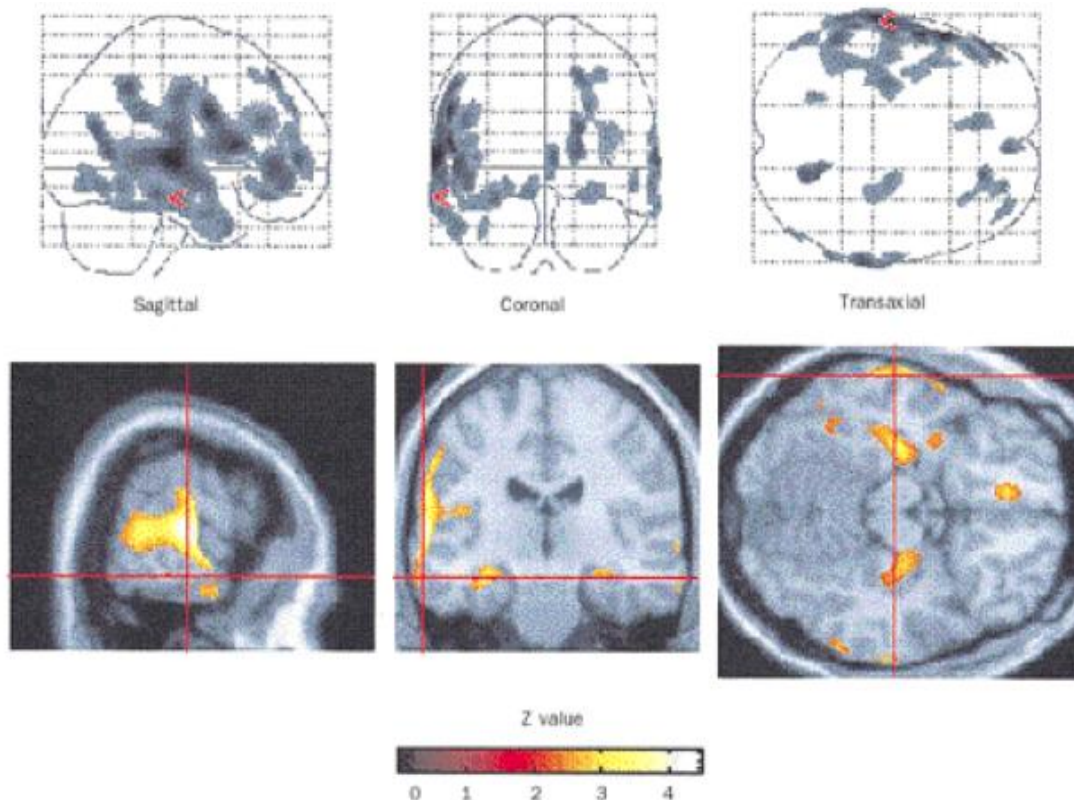


Figure 1: Z-map of regions with significantly reduced ( $p < 0.01$ ) grey-matter density in 20 treatment-resistant chronically depressed patients compared with 20 age-matched and sex-matched controls

Note that there is reduced grey-matter density bilaterally in medial temporal cortex (figure modified from reference 35, with permission).

ปริมาตรของ hippocampus ที่ลดลงเชื่อว่าเกิดจาก การหดลงของ dendrites, การลด neurogenesis ของ dentate gyrus และ glia cell ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้อาจสัมพันธ์กับความผิดปกติในระบบการควบคุมของ การหลั่งของ glucocorticoid ซึ่งพบว่าระดับของ glucocorticoid ที่เพิ่มขึ้นนั้นสัมพันธ์กับการฝ่อของสมองส่วน hippocampus (hippocampal atrophy)<sup>(4)</sup> ซึ่งจะมีผลก่อให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าตามมา.

### Sleep abnormality

การศึกษาพบว่า sleep electroencephalograms (EEGs) ในผู้ป่วยซึมเศร้านั้นมีความผิดปกติ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยคือ delayed sleep onset, REM latency สั้นลง (คือช่วงเวลา que เริ่มหลับจนถึงมี REM period ครั้งแรก) , REM period ครั้งแรกนานขึ้นและมีความผิดปกติของ delta sleep<sup>(2)</sup> .

### Circadian Rhythms.

ในการทดลองในสัตว์พบว่า การให้ยาต้านซึมเศร้าจะไปเปลี่ยนแปลง internal biological clocks ทำให้อาการซึมเศร้าดีขึ้น ซึ่งนำไปสู่ทฤษฎีที่ว่าความผิดปกติของ circadian rhythms เป็นสาเหตุให้เกิดอาการซึมเศร้า<sup>(2)</sup>

### ปัจจัยด้านพันธุกรรม ( genetic factor)

#### **Family study**

พบว่าลูกของคนที่เป็น major depressive disorder มีโอกาสป่วยเป็นโรค bipolar I disorder และ major depressive disorder ได้มากกว่าลูกของคนปกติได้ถึง 1.5-2.5 เท่า และ 2-3 เท่าตามลำดับ และพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เป็น bipolar I disorder จะมีพ่อหรือแม่คนใดคนหนึ่งป่วยเป็น mood disorder โดยเฉพาะ major depressive disorder.<sup>(2)</sup>

#### **Adoption studies.**

พบว่าเด็กที่เกิดจากพ่อแม่ที่ป่วย จะมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อโรคในกลุ่ม mood disorder แม้ว่าจะถูกเลี้ยงดูโดยพ่อ แม่ที่ไม่ได้ป่วย.<sup>(2)</sup>

#### **Twin study**

พบ concordance rate ใน monozygotic twin และ dizygotic twin ใน major depressive disorder ประมาณ 50% และ 10-25%.<sup>(2)</sup>

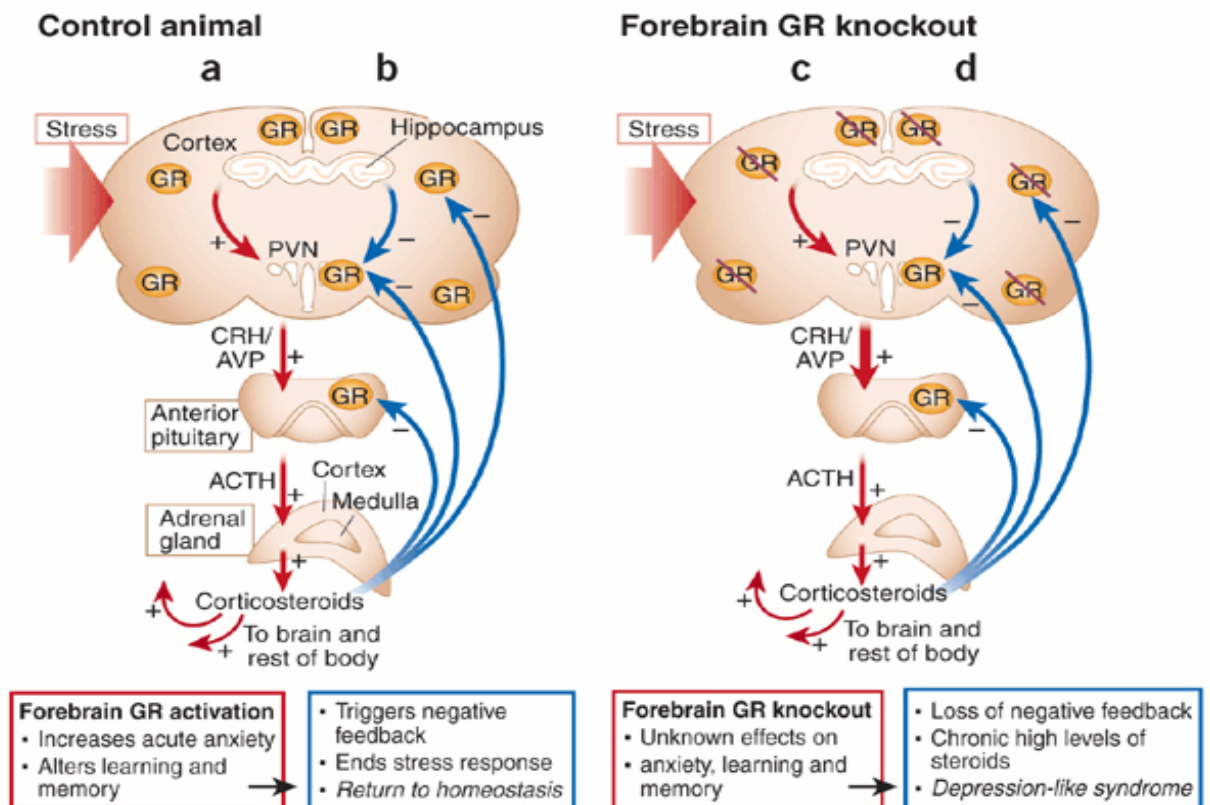
### ปัจจัยด้านจิตสังคม (psychosocial factor)

#### **Life Events and Environmental Stress.**

มีการสังเกตมานานแล้วว่า เหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดความเครียดมักนำมาก่อนจากนั้นก็มีการมีอาการของ mood disorder ตามมา. มีทฤษฎีอธิบายว่าความเครียดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพในสมองอย่างถาวร<sup>(2)</sup>

ซึ่งองค์ประกอบหลักในการตอบสนองต่อความเครียด ( stress) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมคือ limbic-hypothalamo-pituitary-adrenal(LHPA) axis ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นจะนำไปสู่การสังเคราะห์และการหลั่งของ corticosteroid ฮอรโมน ซึ่งก็คือ cortisol ในมนุษย์ และ corticosterone ในสัตว์ฟันแทะ.

จากการศึกษาของ Boyle และคณะ พบว่า ความเครียดไปกระตุ้นหน่วยประสาท (neuron) ซึ่งกระแสประสาทจะถูกนำไปสู่ hypothalamus และไปกระตุ้นระบบการส่งสัญญาณดังรูป(Fig.2 a,b)



**Figure 2 Stress and depression.**

(a) : ภาวะความเครียด (stress) ( ลูกศรแดง ) มากกระตุ้น limbic-hypothalamo-pituitary-adrenal(LHPA) axis.

ความเครียดที่มากกระตุ้นนี้ ทำให้เกิดการกระตุ้น neural circuits ซึ่งจะส่งสัญญาณต่อไปยังตำแหน่งของ hypothalamus และ paraventricular nucleus (PVN).จากนั้นก็มีการหลั่ง



neuropeptides 2 ชนิด คือ corticotropin releasing hormone (CRH) และ arginine vasopressin และถูกส่งไปตาม portal blood เพื่อไปยัง anterior lobe ของ pituitary gland .ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) มายังระบบไหลเวียนโลหิต (general circulation ) ในขณะที่เดียวกันก็ไปกระตุ้นการสังเคราะห์ และการหลั่งของ steroid จาก cortex ของ adrenal gland.จากนั้น Corticosteroid ที่หลั่งออกมาก็กระจายไปทั่วร่างกาย รวมทั้งสมองด้วย และจะถูกจับได้ด้วย glucocorticoid receptor (GR). GR เป็นตัว sensor ต่อ stress และการกระตุ้น GR ทำให้เพิ่ม anxiety behavior และ เกิดการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับการเรียนรู้และความจำ.

(b) : Negative feedback inhibition (ลูกรศสน้ำเงิน).การเพิ่มขึ้นของ corticosteroid ทำให้เกิด negative feedback ซึ่งไปยับยั้งวงจรที่เกิดจากการกระตุ้นโดย stress.ดังนั้น การกระตุ้น GR ใน anterior pituitary ,hypothalamus,hippocampus และ frontal cortex จะเป็นการ limit the stress response.

(c,d) : Targeted disruption of GR.จากการศึกษาของ Boyleและ คณะ พบว่า การที่มีการทำลายของ GR ที่สมองส่วนหน้า( โดยที่ไม่มีการทำลายของ GR ที่ hypothalamus และ pituitary )ทำให้เกิดการรบกวน negative feedback ที่ไปยัง hippocampus และ frontal cortex . เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นPVN ที่มากขึ้น ทำให้เกิด ACTH และ corticosteroid ไหลเวียนในกระแสโลหิตมากขึ้น และยังไปทำให้มีผลกระทบต่อสมองมากขึ้น ก่อให้เกิดอาการเหมือนกลุ่มอาการซึมเศร้า ( depressive-like ).<sup>(3)</sup>

พบว่าหนูทดลองที่ถูกทำลาย glucocorticoid receptor ที่สมองส่วนหน้าจะแสดงอาการเหมือนกับหนูทดลองที่ได้รับความเครียดอย่างยาวนาน( chronic unpredictable stress)<sup>(3)</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการได้รับความเครียดอย่างเรื้อรังมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลในสมองและนำมาซึ่งอาการของโรคซึมเศร้า. นอกจากนี้จากการศึกษาถึงเหตุการณ์ความเครียดในชีวิตมนุษย์พบว่าเหตุการณ์ที่มักสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้าคือ มีการสูญเสียพ่อแม่ในอายุก่อน 11ปี และความเครียดจากสภาพแวดล้อม (environmental stressor)ที่พบว่าสัมพันธ์กับ การเกิดโรคซึมเศร้ามากที่สุดคือ การสูญเสียคู่ครอง ปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นได้แก่ การว่างงาน พบว่าคนที่ว่างงานจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้าเป็น 3เท่าของผู้ที่มีงานทำ<sup>(2)</sup>

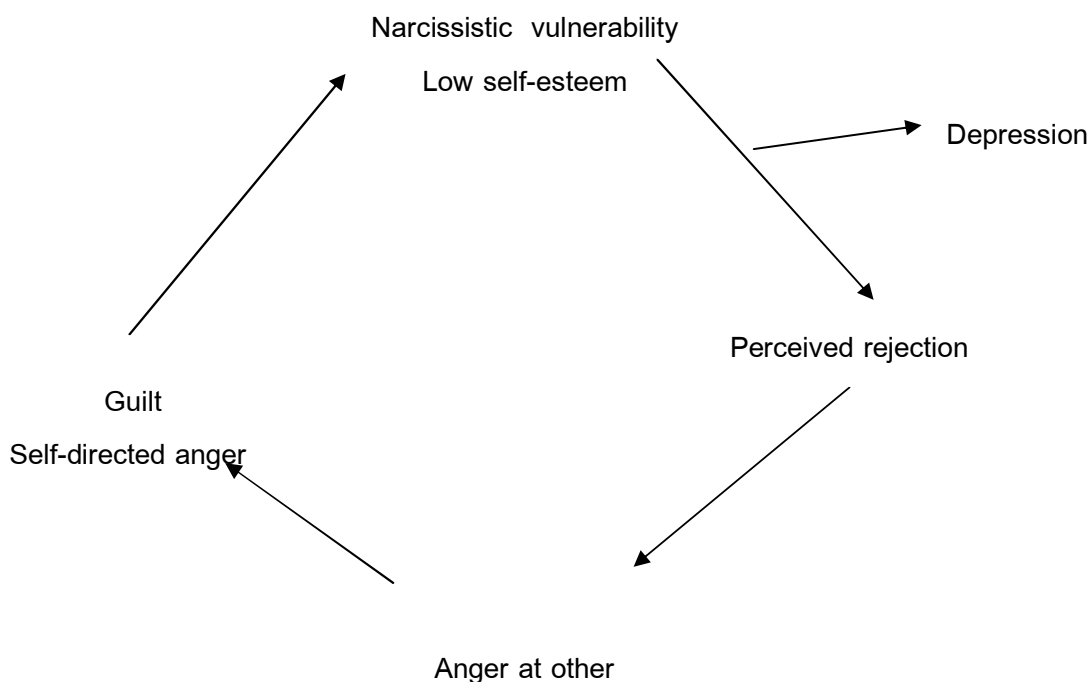
### ปัจจัยทางด้านบุคลิกภาพ

บุคลิกภาพทุกแบบมีโอกาสเกิด depression ได้ถ้ามีปัจจัยกระตุ้นที่เพียงพอ. แต่ก็ยังพบว่าบุคลิกภาพแบบ obsessive-compulsive , histrionic และ borderline personality disorder มีโอกาสเกิด depression ได้มากกว่าคนที่บุคลิกภาพแบบ antisocial หรือ paranoid

personality disorder เพราะ antisocial และ paranoid personality disorder จะใช้ externalizing defense mechanism เช่น projection เพื่อมาปกป้องตนเอง<sup>(2)</sup> ทำให้ไม่ค่อยตำหนิตนเองนัก.

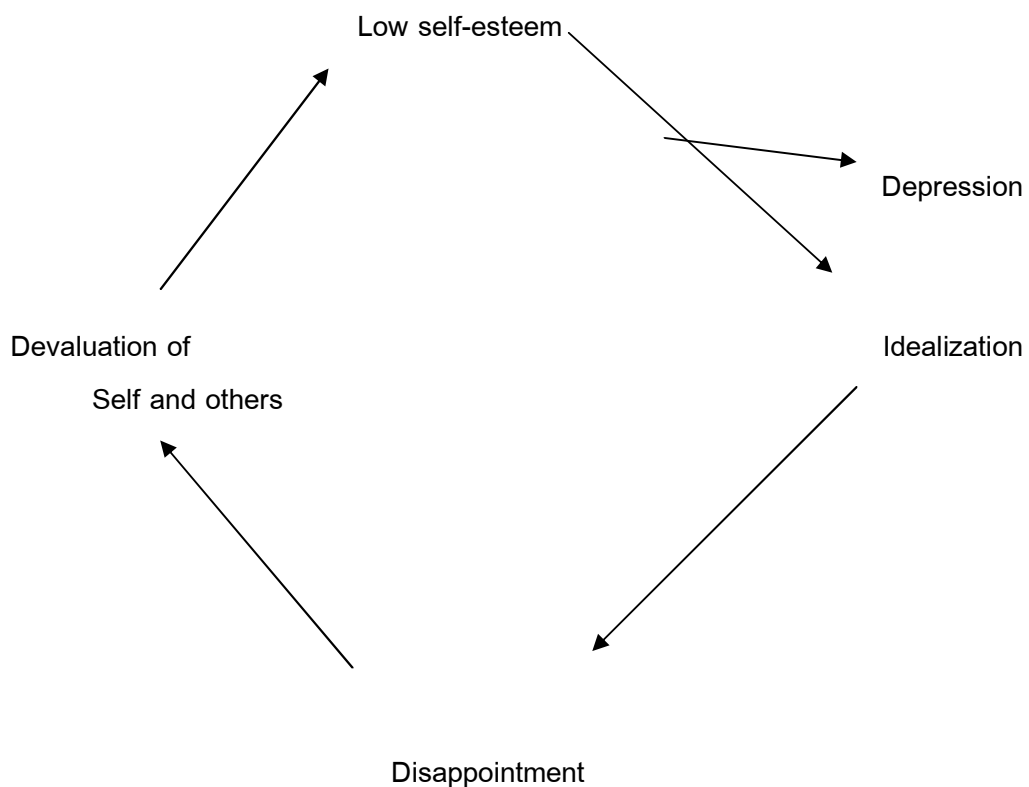
### Psychodynamic Factors in Depression.

มี psychodynamic model หลาย model ดังตารางที่ 2-1 และ 2-2 ในภาคผนวก จาก model ต่างๆสรุปได้เป็น 2 model ใหญ่ๆเกี่ยวกับ depression : กลุ่มหนึ่งมองว่าเกี่ยวกับ aggression ต่อคนอื่น และ ทำยสุดแล้ว aggression ต่อ self. และกลุ่มที่มองเกี่ยวกับว่าผู้ป่วยที่เป็นซึมเศร้าจะคาดหวังกับตัวเองมากเกินไปกว่าความสามารถของตัวเองจะไปถึงทำให้เกิดความผิดหวังซ้ำแล้วซ้ำอีก สุดท้าย นักทฤษฎีก็นำสอง model นี้มารวมกัน Rudden และคณะ ได้พยายามเอาปัจจัยเหล่านี้มารวมกันได้เป็น core dynamic formulation สำหรับ depress



จากรูป : narcissistic vulnerability เป็นตัวตั้งต้นที่ทำให้มีแนวโน้มที่เสี่ยงต่อ depression ซึ่งความเปราะบาง ( vulnerability ) อันนี้ เป็นผลให้ sensitive ต่อความผิดหวัง และการถูกปฏิเสธ และเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความโกรธได้ง่าย และนำไปสู่ ความรู้สึกผิด และ ไร้อำนาจ และความรู้สึกโกรธต่อตนเอง (self-directed rage) ซึ่งจะไปทำลาย self-esteem เป็นผลให้ narcissistic vulnerability เพิ่มขึ้นอีก และทำให้กลายเป็นวงจรที่เลวร้ายต่อไป defense

mechanismที่ใช้ประกอบด้วย denial, projection, passive aggression, identification with the aggressor และ reaction formation ซึ่งผู้ป่วยใช้เพื่อทำให้ความรู้สึกเจ็บปวดนี้ลดลงแต่ในทางตรงข้ามมันยังทำให้ depression รุนแรงขึ้น<sup>(5)</sup>



Core dynamic ของ depression อีกอย่างคือ คนไข้จะจัดการกับความรู้สึก low self-esteem โดย idealization และ devaluation ดังรูป ภาวะซึมเศร้าจะนำไปสู่ idealization ต่อตัวเอง และ คนอื่น ซึ่งเป็นผลให้เพิ่ม disappointment และยังกระตุ้นให้เกิด depression .การพัฒนา ego ideal ที่มี unrealistic standard ที่สูง ยิ่งเพิ่มระดับของ disappointment ขณะเดียวกันก็ devaluation ตัวเองเมื่อไม่สามารถไปถึงมาตรฐานที่ตัวเองตั้งไว้ได้.ความผิดหวังทำให้โกรธตัวเอง(self-directed anger) ขณะเดียวกันผู้ป่วยจะ devaluation คนอื่นเพื่อที่จะคงไว้ซึ่ง self-esteem ของตัวเอง ซึ่ง aggression ที่ส่อออกไปยังผู้อื่นก็ไปกระตุ้นให้เกิดการลงโทษโดย super ego ทำให้เกิด guilt นอกจากนี้ พฤติกรรม aggressive เหล่านี้ก็ยังทำให้ผู้ป่วยบาดหมางกับคนอื่น ๆ ยิ่งไปเพิ่มความรู้สึกถูกละเลยและถูกปฏิเสธยิ่งกลายเป็นวงจรกระตุ้นก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้าต่อไปได้อีก<sup>(5)</sup>

## Other Formulations of depression

### Cognitive theory

ตามทฤษฎีของ cognition: ภาวะซึมเศร้าเป็นผลจาก specific cognitive distortion ที่เกิดในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเป็น depression และการมี cognitive distortion พร้อมกับมี major life stressor มากกระตุ้นทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่ออาการซึมเศร้า<sup>(6)</sup>

Aaron Beck ได้ตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับ cognitive triad of depression ซึ่งประกอบด้วย

- 1) : มองตัวเองในแง่ลบ ( a negative self-precept)
- 2) : มองโลกในแง่ลบ (a tendency to experience the world as hostile and demanding)
- 3) : มองอนาคตในแง่ลบ ( the expectation of suffering and failure )<sup>(2)</sup>

จาก cognitive theory ของ depression ก็มีการตั้งสมมติฐานว่าหากทำการรักษาให้ distortion ลดลง เป็นผลให้ระดับของ distortion ในผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรักษา จะกลับมาปกติหรือใกล้เคียงกับคนปกติ มีการศึกษาโดยใช้ Dysfunctional attitude scale ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบว่าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้านั้น

มีระดับของ Dysfunctional attitude สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ และหลังจากได้ทำ cognitive therapy ในคนที่หายจาก depression จะมี Dysfunctional attitude Scale scores ใกล้เคียงกับกลุ่มคนปกติ<sup>(6)</sup>.

### Interpersonal Theory Of Depression

Interpersonal theory ของ depression มีรากฐานมาจาก ทฤษฎีจาก interpersonal school of psychiatry และข้อมูลที่ได้จากการทดลองที่เกี่ยวกับ attachment theory และ social role. Interpersonal psychotherapy ถูกพัฒนาโดย Klerman และ คณะ ที่มุ่งเน้นการรักษา ที่ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลที่เป็นอยู่ในปัจจุบันเป็นสำคัญ.

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย interpersonal psychotherapy ใน major depression นั้นได้รายงานใน หลาย controlled comparative depression treatment trials ตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคซึมเศร้า พบว่าการรักษาด้วย interpersonal psychotherapy ได้ผลเหนือกว่า การรักษาด้วยยา TCA เพราะเนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับผลข้างเคียงของยาทำให้การรักษาด้วยยาไม่ได้ผลดี

การทำ psychosocial intervention สั้นๆ โดยใช้ interpersonal psychotherapy ในการรักษา ผู้ป่วยทั่วไป ใน primary care นั้นมีรายงานว่าช่วยลดอาการของซึมเศร้า นอกจากนี้ได้มีการปรับปรุง interpersonal psychotherapy ให้ใช้ได้กับคนสูงอายุ โดยเฉพาะในกลุ่มคนสูงอายุที่ต้องอยู่โรงพยาบาลและมีอาการของภาวะซึมเศร้าไม่มาก จากการศึกษาของ Frank และ คณะ พบว่าการรักษาด้วย interpersonal psychotherapy ที่มุ่งเน้นเฉพาะ interpersonal issue (

exclude treatment element อื่นๆออก)นั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้า.

ประเด็นหลัก ของ interpersonal psychotherapy นั้นเน้นที่ว่า เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจากสภาพแวดล้อมทางจิตสังคมของคนคนหนึ่ง จะมีผลกระทบกับอารมณ์ของคนนั้น และในทางกลับกันสภาวะอารมณ์ก็มีผลต่อสภาพแวดล้อมทางจิตสังคมเช่นกัน เช่น เมื่อมีเหตุการณ์เกิดขึ้นไปกระทบทำให้อารมณ์แย่ลง อาจเป็นผลให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ตามมาได้ ในทางกลับกันอารมณ์ที่ซึมเศราก็จะไปทำให้ความสามารถในการจัดการกับบทบาทต่างๆทางสังคมลดลง ซึ่งจะยิ่งนำไปสู่สภาวะการณ์ที่เลวร้ายลงไปอีกและทำให้เกิดปัญหาในแง่ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลตามมา

ประเด็นสำคัญในการรักษาด้วย interpersonal psychotherapy คือ ให้ผู้ป่วยได้เห็นความเชื่อมโยงระหว่าง อารมณ์ และ ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล ที่เป็นเหตุเกี่ยวข้องกับกาเกิดและการดำรงอยู่ของโรคซึมเศร้า

เมื่อผู้ป่วยเข้าใจถึงความเชื่อมโยงนี้แล้วผู้รักษาจะให้ผู้ป่วยเลือก ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลที่เป็นปัญหาอยู่ขณะนั้น จากนั้นผู้ป่วยและผู้รักษาร่วมมือกันในการเปลี่ยนแปลงความสัมพันธ์ที่เป็นปัญหานั้นซึ่งทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้นด้วย

ผู้รักษาและผู้ป่วยร่วมมือกัน เลือก 1 ใน 4 ของ ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลต่อไปนี้ที่คิดว่ามีปัญหา ได้แก่

- a) : ภาวะเศร้าโศกเสียใจที่เกิดจากการสูญเสียบุคคลสำคัญ (grief and complicated bereavement)
- b) : ขัดแย้งกับบุคคลที่สำคัญในชีวิต (role dispute or ongoing disagreements with a significant person in the patient's life)
- c) : เพิ่งเปลี่ยนตำแหน่งงาน หรือเปลี่ยนบทบาทหน้าที่ที่มีผลให้ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลเปลี่ยนไปด้วย (a recent role transition that results in major interpersonal role changes or alteration ( eg, retirement, moving, being diagnosed with major medical illness)
- d) : มีสัมพันธ์ภาพกับผู้อื่นได้ยาก (interpersonal deficits(recurrent difficulties in social interaction, in their extreme form classified as personality disorder)

แม้ว่าผู้ป่วยอาจมีปัญหามากกว่า 1 ข้อ แต่ผู้รักษาจะให้เลือกเพียง 1 ข้อ หรืออย่างมากก็แค่ 2 ข้อ เพื่อเป็นเป้าหมายในการรักษา<sup>(6)</sup>

### **Behavioral Theory Of Depression**

สมมติฐานของ behavioral theory ใน ภาวะซึมเศร้า คือ major life stressor จะทำให้เกิด ภาวะซึมเศร้า เพราะ มันไปขัดขวาง normal behavior reinforcement pattern.

จาก operant conditioning paradigm ทฤษฎีนี้มองว่า ภาวะซึมเศร้าเป็นผลมาจากขาด positive reinforcement ที่เพียงพอ ต่อพฤติกรรม และอาจจะมีสิ่งท้ออย่างชัดเจนสำหรับการเริ่มต้น พฤติกรรม. สิ่งเหล่านี้ทำให้เกิด การลดของ availability of reinforcing events, ลดทักษะต่อการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมของบุคคล เป็นต้น หรือพูดง่ายๆก็คือ เวลาที่มี major stress จาก เหตุการณ์ที่ไม่คาดคิด บุคคลจะมีประสบการณ์ว่ามี อัตราของ positive reinforcement สำหรับ พฤติกรรมที่ทำให้อารมณ์ดีขึ้น ในระดับต่ำ และ มี อัตราของ positive reinforcement สำหรับ พฤติกรรมที่ซึมเศร้าในระดับสูง.

การรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัด ซึ่งอยู่บนพื้นฐานของทฤษฎีนี้คือ การช่วยเหลือผู้ป่วยให้ เพิ่มทั้งความถี่และคุณภาพของกิจกรรมที่ทำให้เกิดความพึงพอใจ. ซึ่งมีการค้นพบว่า ผู้ป่วยที่ ซึมเศร้าจะมีอัตราของกิจกรรมที่ก่อให้เกิดความพึงพอใจต่ำ และอารมณ์ก็จะสัมพันธ์ในเชิงบวกกับ อัตราของกิจกรรมที่ก่อให้เกิดความพึงพอใจและสัมพันธ์เชิงลบกับอัตราของกิจกรรมที่ก่อให้เกิด ความไม่พึงพอใจ นั่นก็คือหากผู้ป่วยได้ทำกิจกรรมที่ก่อให้เกิดความสุข ความพอใจผู้ป่วยก็จะมี อาการซึมเศร้ามลดลง โดยสรุป การรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีประสิทธิภาพ ในการลดความซึมเศร้า ซึ่งพบได้ในหลายการศึกษา <sup>(6)</sup>

### **Learned Helplessness theory**

ทฤษฎีนี้จะเชื่อมโยงภาวะซึมเศร้า (depressive phenomena) กับ ประสบการณ์การ เรียนรู้จากเหตุการณ์ที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น ในการทดลอง สุนัขจะถูก ช็อตด้วยไฟฟ้าในที่ที่ไม่สามารถหนีได้ซ้ำๆและเมื่อนำสุนัขมาวางไว้ในที่ที่มีที่กั้นที่สามารถข้ามไปหยุดกระแสไฟฟ้าได้ แต่เมื่อสุนัขถูกช็อตด้วยไฟฟ้ามันก็ไม่ข้ามไปหยุดกระแสไฟฟ้า สุนัขก็ยังยอมให้ถูกช็อตและอยู่ หนึ่งๆ จากทฤษฎี learned helplessness สุนัขที่ถูกช็อตด้วยไฟฟ้าเรียนรู้ว่าผลที่เกิดขึ้น (outcomes) ไม่ขึ้นอยู่กับการตอบสนอง ดังนั้น สุนัขจะมีทั้ง cognitive motivational deficit(สุนัข ไม่พยายามที่จะหนีจากการถูก ช็อตด้วยไฟฟ้า) และ emotional deficit ( แสดงออกโดยการลด การตอบสนองต่อการถูก ช็อต กลายเป็นอยู่หนึ่งๆ ) เมื่อนำทฤษฎีนี้มาประยุกต์ใช้กับความซึมเศร้า ในมนุษย์ อธิบายจาก ความคิดภายในซ้ำๆที่ก่อให้เกิด การสูญเสีย self-esteem หลังจาก มี เหตุการณ์ที่เลวร้ายจากภายนอกมากระตุ้น นอกจากนี้นักพฤติกรรมบำบัดพบว่าภาวะซึมเศร้านั้น ดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยมี sense of control และ mastery of the environment <sup>(2)</sup>.

## เกณฑ์การวินิจฉัยและลักษณะอาการทางคลินิกของโรคในกลุ่มซึมเศร้า

ในที่นี้จะใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามหลักของ DSM IV-TR

### Major depressive disorder

เกณฑ์การวินิจฉัย ดังตารางที่ 3 ในภาคผนวก

#### ลักษณะอาการทางคลินิก :

อาการที่สำคัญของ major depressive disorder คือ loss of interest or pleasure เป็นทุกวันเกือบทั้งวัน ผู้ป่วยมักบอกว่า รู้สึกเหงา หดหวัง ไร้ค่า เพลีย เป็นต้น ประมาณ 2/3 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าเคยคิดฆ่าตัวตาย และร้อยละ 10-15 ฆ่าตัวตายสำเร็จ (commit suicide) ผู้ป่วยบางคนไม่ได้บอกว่าตัวเองซึมเศร้า แต่จะแสดงออกโดยการที่แยกตัวออกจากสังคม เพื่อน และกิจกรรมที่เคยสนใจ ประมาณร้อยละ 97 ของผู้ป่วยซึมเศร้า จะบอกว่ารู้สึก เพลีย ไม่ค่อยมีแรง ทำงานไม่ค่อยเสร็จ ผลการเรียนหรือผลงานแย่ลง และขาดแรงจูงใจที่จะทำกิจกรรมใหม่ๆ ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะบอกว่ามีปัญหาเรื่องการนอน และมักเป็นแบบ terminal insomnia และตื่นบ่อยๆในระหว่างการนอน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเบื่ออาหารและมีน้ำหนักลด.อาการวิตกกังวลนั้นพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าโดยพบเกิดร่วมกันได้ถึงร้อยละ 90 นอกจากนี้อาการอื่นๆที่พบร่วมได้แก่ ประจำเดือนมาผิดปกติ ขาดความสนใจในกิจกรรมทางเพศ อาการวิตกกังวล เช่น panic attack หรือ somatic complaint การดื่มสุรา ก็จะทำให้การรักษา depression ทำได้ยากขึ้น ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย จะบอกว่าอาการของตนเองเปลี่ยนไปในระหว่างวัน เช่นอาการจะเป็นมากในช่วงเช้าและดีขึ้นในช่วงเย็น นอกจากนี้ผู้ป่วยมักจะบอกว่าไม่ค่อยมีสมาธิ และ คิดซ้ำลง นอกจากนี้ โรค major depressive disorder ยังแบ่งตามระดับความรุนแรง เป็น รุนแรงน้อย, รุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก ในกลุ่มรุนแรงมากแบ่งเป็นมีอาการ psychotic และ ไม่มีอาการทาง psychotic เกิดร่วมด้วย นอกจากนี้จะแบ่งตามความรุนแรงของโรคแล้วยังแบ่ง โรค major depressive disorder ตามลักษณะอาการทางคลินิกที่จำเพาะดังต่อไปนี้ (เกณฑ์การวินิจฉัย ดูที่ตารางที่ 4 ในภาคผนวก)

#### With Psychotic features

การที่มีอาการ ของ psychotic เกิดขึ้นในโรค major depressive disorder บ่งถึงว่าโรคค่อนข้างรุนแรง

Psychotic feature ที่เกิดขึ้นนั้นแบ่งเป็น mood congruent และ mood incongruent

#### With melancholic feature

ผู้ป่วยจะมีอาการ anhedonia อย่างมาก, early morning awakening, น้ำหนักลด และมีความรู้สึกผิดอย่างมากแม้เป็นเหตุการณ์เพียงเล็กน้อย. พบความคิดฆ่าตัวตายได้บ่อย พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ melancholia จะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระบบ autonomic

nervous system และ endocrine functions บางครั้งก็เรียก melancholia ว่า “ endogenous depression”หรือ ภาวะซึมเศร้าที่เกิดโดยไม่มีปัจจัยภายนอกมากระตุ้น

### **With atypical feature**

ผู้ป่วยจะมีอาการรับประทานอาหารมาก และนอนมาก บางครั้งก็เรียกว่า reverse vegetative symptomผู้ป่วย major depressive disorder with atypical feature มักเริ่มเป็นที่อายุน้อยกว่า ,มี psychomotorช้ากว่าและ มักพบมี panic disorder, การใช้หรือการติดสารเสพติด และ somatization disorder ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี atypical feature ผู้ป่วยที่เป็นแบบ atypical feature นี้ มักมี ระยะเวลาดำเนินโรคที่ยาว,มีการเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น Bipolar I disorder หรือเป็น seasonal pattern ได้บ่อย

### **With catatonic feature**

ผู้ป่วยจะมีอาการ stuporous , blunt affect,extreme withdrawal ,negativism และมี psychomotor retardation ได้มาก เนื่องจากอาการ catatonia เป็นอาการที่พบได้ในหลายโรค ดังนั้นต้องดูอาการทางคลินิกอื่นๆที่เกิดร่วมด้วยจึงจะวินิจฉัยว่าอาการ catatonia นั้นเป็นจากโรคอะไร

### **ภาวะซึมเศร้าในเด็กและวัยรุ่น**

อาการที่แสดงถึงภาวะซึมเศร้าในเด็กและวัยรุ่นอาจไม่เหมือนกับในผู้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น การกลัวการไปโรงเรียน ติดพ่อแม่มากขึ้น อาจเป็นที่แสดงออกถึงภาวะซึมเศร้าในเด็ก และอาการที่แสดงออกของภาวะซึมเศร้าในวัยรุ่นอาจได้แก่ ผลการเรียนแยลง ,มีการไปใช้สารเสพติด , มีพฤติกรรมต่อต้านกฎเกณฑ์ ( antisocial behavior ),มีพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ และหนีโรงเรียน เป็นต้น<sup>(2)</sup>

### **ภาวะซึมเศร้าในผู้สูงอายุ**

ภาวะซึมเศร้าพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ มีหลายรายงานบอกว่าพบสูงถึง ร้อยละ 25-50. ภาวะซึมเศร้าในผู้สูงอายุอาจสัมพันธ์ กับเศรษฐกิจที่ต่ำ การสูญเสียคู่ครอง และการเจ็บป่วยด้วยโรคทางกาย

การที่วินิจฉัยโรคซึมเศร้าผู้สูงอายุในอัตราที่น้อยกว่าความเป็นจริง (under diagnose)นั้นพบได้บ่อย เพราะในผู้สูงอายุนั้นมักมาด้วยอาการเจ็บป่วยทางกาย (somatic complaint) และ แพทย์มักคิดว่าภาวะซึมเศร้าที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุเป็นสิ่งที่ปกติ จึงไม่ได้วินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้า ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุที่มาด้วยอาการทางกายหลายอย่างและตรวจแล้วไม่มีความผิดปกติทางกายที่ชัดเจน อาจต้องนึกถึงโรคซึมเศร้าไว้ด้วย



## Differential Diagnosis

### โรคทางร่างกาย (Medical disorder)

การชักประวัติและตรวจร่างกายที่ไม่ละเอียด อาจทำให้วินิจฉัยโรคผิดพลาดได้ ในผู้ป่วย ซึมเศร้าที่น้ำหนักมาก หรือ น้ำหนักน้อยเกินไปควรส่งตรวจ adrenal หรือ thyroid function ในผู้ป่วย homosexual, bisexual และผู้ป่วย ที่ใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรส่งตรวจ AIDS ในผู้ป่วยสูงอายุประเมินเกี่ยวกับ viral pneumonia และ ภาวะโรคทางกายอื่นๆด้วย นอกจากนี้ยาบางชนิดก็เป็นสาเหตุให้เกิด อาการซึมเศร้าได้ ดังตารางที่ 1 ในภาคผนวก

### โรคทางระบบประสาท (Neurological conditions)

ปัญหาทาง neurological ที่พบได้บ่อยที่มาด้วยอาการซึมเศร้า เช่น โรค Parkinson's , โรค dementia , epilepsy, cerebrovascular diseases, และ tumors

### Pseudodementia

แพทย์มักต้องแยก pseudodementia ของ major depressive disorder จากกลุ่มโรค dementia เช่น ในกลุ่ม dementia of Alzheimer's type Cognitive symptom ของ major depressive disorder จะเกิดค่อนข้างเร็ว ( sudden onset )และ มีอาการอื่นๆของโรคซึมเศร้าร่วมด้วย เช่น ต่ำหิตตนเอง เป็นต้น, มีการเปลี่ยนแปลง cognitive problem ในระหว่างวันซึ่งไม่พบในผู้ป่วย dementia. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักไม่พยายามที่จะตอบคำถาม มักจะรีบตอบว่าไม่รู้ ในขณะที่ผู้ป่วย dementia จะพยายาม confabulate . ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า recent memory มักจะยังดีกว่า remote memory และขณะสัมภาษณ์ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักจะกระตุ้นให้พยายามจำ และนึกได้ ในขณะที่ผู้ป่วย dementia จะกระตุ้นให้นึกหรือจำไม่ค่อยได้<sup>(2)</sup>. นอกจากนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคทางจิตเวชอื่นๆด้วย

### ระยะการดำเนินโรค

**Onset :** ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการครั้งแรกก่อนอายุ 40ปี อาการที่เกิดหลังจากนี้จะสัมพันธ์กับ ไม่มีประวัติโรคซึมเศร้าในครอบครัว, antisocial personality disorder และ alcohol abuse

**Duration :** โรคซึมเศร้าที่ไม่ได้รับการรักษาจะคงอยู่นานประมาณ 6-13 เดือน, ส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาอาการ จะคงอยู่ประมาณ 3 เดือน. การหยุดยาด้านซึมเศร่าก่อน 3 เดือนของการรักษา จะเป็นผลให้มีอาการกลับมาเป็นซ้ำได้อีกในเกือบทุกราย.และเมื่อการดำเนินโรคดำเนินไปต่อเนื่องผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเป็นถี่ขึ้น และแต่ละครั้งที่เป็นก็นานขึ้น.

### การพัฒนาไปเป็น manic episodes

พบว่าประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น major depression จะมี manic episode ตามมาในช่วง 6-10 ปี หลังจากวินิจฉัย depressive episode ครั้งแรก และมักเกิดหลังจากเป็น depression ไป 2-3 episode.

มีรายงานว่า ผู้ป่วยที่เป็น โรคซึมเศร้าที่ต่อมาได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar I disorder มักจะมีลักษณะ hypersomnia ,psychomotor retardation, psychotic symptoms, มีประวัติของ post partum episode , มีประวัติครอบครัวของ bipolar I disorder และมีประวัติของ antidepressant-induced hypomania

### พยากรณ์โรค

ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจะมีอาการกลับเป็นซ้ำในช่วง 6เดือนแรกหลังจากออกจากโรงพยาบาล และ ร้อยละ30-50 มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังจากออกจากโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีแรก และประมาณร้อยละ 75 จะมีอาการกลับเป็นซ้ำภายใน 5 ปี อัตราการกลับเป็นซ้ำใหม่จะต่ำกว่านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (continue prophylactic psychopharmacological treatment )และในผู้ป่วยที่เป็น depressive episode แค่ 1-2 ครั้ง.โดยทั่วไปเมื่อผู้ป่วยมี depressive episode หลายครั้ง จะมีช่วงเวลาระหว่างการเป็นแต่ละครั้งจะสั้นลงและความรุนแรงของแต่ละครั้งก็จะมากขึ้นด้วย.

### ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่ทำให้การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี ได้แก่ : อาการเป็นไม่มาก (mild episode), ไม่มีอาการของ psychotic, อยู่โรงพยาบาลแค่ระยะเวลาสั้นๆ, มีประวัติว่าในช่วงวัยรุ่นมีความสัมพันธ์ที่ดีกับคนรอบข้าง, มีครอบครัวที่ดี, มีหน้าที่ทางสังคมที่ปกติ(social function )ในช่วง5 ปีก่อนป่วย, ไม่มีการเจ็บป่วยด้วยโรคทางจิตเวชอื่น หรือ personality disorder เกิดร่วมด้วย, เคยอยู่โรงพยาบาลด้วยโรค major depressive disorder ไม่เกินหนึ่งครั้ง และมีอาการเป็นครั้งแรกเมื่ออายุมาก.

ปัจจัยที่ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ค่อยดี ได้แก่ :มี dysthymic disorder เกิดร่วมด้วย, มีการใช้สุรา (alcohol abuse ), มีอาการของ anxiety disorder และมีประวัติว่าเป็นมาหลายครั้ง.

### Dysthymic disorder

เกณฑ์การวินิจฉัยดังตารางที่ 5 ในภาคผนวก

#### ลักษณะอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยจะมีอารมณ์ซึมเศร้าเป็นส่วนใหญ่ของวันและมีวันที่มีอารมณ์ซึมเศร้ามากกว่าวันที่ไม่มี และเป็นมาอย่างน้อย 2 ปี ( อย่างน้อย 1ปี สำหรับเด็กและวัยรุ่น ) ผู้ป่วยต้องมีอาการไม่เคยถึงระดับของ major depressive disorder เลย และไม่เคยมีอาการของ mania หรือ hypomania

ในตลอดช่วงเวลาที่เป็นใน DSM-IV-TR จะถือว่าเป็น early onset เมื่อเป็นก่อนอายุ 21ปี และ late onset เมื่อเป็นหลังอายุ 21ปี อาการของ dysthymic disorder ต่างจาก major depressive disorder ที่ส่วนใหญ่ dysthymic disorder มักเป็น subjective มากกว่า objective นั่นก็คือ ไม่ค่อยมีอาการเสื่อมถอยทางเพศ ไม่ค่อยเห็นอาการของ psychomotor retardation หรือ psychomotor agitation แต่อาจจะมีอาการที่สังเกตได้เช่น รู้สึกเหนื่อย เพลียเป็นมากในตอนเช้า ส่วนใหญ่จะมีอาการของ depression แต่ไม่มากถึงขนาด major depressive disorder ลักษณะส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะเป็นแบบ ดูเศร้า ไม่ค่อยมีความสุขในชีวิต คิดย้ำๆว่ารู้สึกขาดอะไรบางอย่าง ( preoccupation with inadequacy ) กล่าวโดยรวมคือ มีอาการซึมเศร้าที่ไม่มาก เป็นๆหายๆ และเป็นมานาน ( long-standing , fluctuating , low-grade depression )

### ระยะการดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย dysthymic disorder มักมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป มาตั้งแต่มก่อนอายุ 25 ปี. ผู้ป่วยที่เป็นตั้งแต่อายุน้อย ( early onset) จะเสี่ยงต่อการพัฒนาไปเป็น major depressive disorder, Bipolar I disorder จากการศึกษานักวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น dysthymic disorder พบว่าร้อยละ 20 กลายเป็น major depressive disorder, ร้อยละ 15 กลายเป็น Bipolar II disorder และน้อยกว่าร้อยละ 5 กลายเป็น Bipolar I disorder. นอกจากนี้พบว่า ร้อยละ 10-15 ของผู้ที่ได้รับการรักษาจะหายภายใน 1 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัย ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย dysthymic disorder ทั้งหมดไม่เคยหายขาดเลย อย่างไรก็ตามผู้ที่ได้รับการรักษา ไม่ว่าจะจากยาต้านซึมเศร้า หรือ จิตบำบัด พบว่ามีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า.

**Double depression** : ไม่อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV-TR แต่ที่นำมากล่าวถึงในที่นี้ เนื่องจากเป็นคำที่แพทย์ใช้ค่อนข้างบ่อย double depression กล่าวถึง dysthymic disorder ที่ถูก superimposed ด้วย major depressive episode พบว่าร้อยละ 68-90 ของผู้ป่วย dysthymic disorder เคยป่วยเป็น major depressive disorder อย่างน้อย 1 ครั้ง และ ร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วย major depressive disorder มี dysthymic disorder เกิดร่วมด้วยเมื่อเทียบระหว่าง major depressive episode ใน double depression กับ major depressive episode ใน unipolar depression พบว่า major depressive episode ใน double depression นั้นมักเป็น early onset , ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา และสัมพันธ์กับ อาการซึมเศร้าที่รุนแรง , มีการสูญเสียหน้าที่การทำงานที่มากกว่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายได้มากกว่าและมักมีความผิดปกติอื่นเกิดร่วมด้วย ได้บ่อย โดยเฉพาะ avoidant และ dependent personality disorder เป็นต้น<sup>(7)</sup>

**Depressive Disorder Not Otherwise Specified:** คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการของซึมเศร้าเป็นหลักแต่อาการไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคใดๆในกลุ่มโรคความผิดปกติทางอารมณ์โรคในกลุ่มนี้เช่น

### **-Minor Depressive Disorder**

ผู้ป่วยจะมีอาการซึมเศร้าไม่น้อยกว่า major depressive disorder แต่ระยะเวลาที่ใช้ในการวินิจฉัยเท่ากับ major depressive disorder

### **-Recurrent Brief Depressive Disorder**

ผู้ป่วยจะมีอาการแต่ละครั้งน้อยกว่า 2 สัปดาห์ส่วนอาการอื่นๆจะเหมือนกับ major depressive disorder

### **-Premenstrual Dysphoric Disorder**

อาการของผู้ป่วยจะผิดปกติในด้าน อารมณ์ , พฤติกรรม,และกลุ่มอาการทางกาย ( somatic complaint)

อาการด้านอารมณ์ส่วนใหญ่ จะเป็น อารมณ์แปรปรวน, หงุดหงิดง่าย,วิตกกังวล, ความสนใจในกิจกรรมต่างๆลดลง,เพลีย เหนื่อยง่าย และ ขาดสมาธิ.พฤติกรรมที่เปลี่ยนไป เช่น ความอยากอาหารเปลี่ยนไป และรูปแบบการนอนเปลี่ยนไป อาการทางกายที่พบบ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ, คัดตึงเต้านม และบวม.

ผู้ป่วยจะมีอาการในส่วนใหญ่ของรอบเดือน(ไม่จำเป็นต้องเป็นทุกเดือน) และมักจะหาย ก่อนวันที่ประจำเดือนจะหมดในเดือนนั้นๆ ผู้ป่วยจะต้องมีอาการที่ปกติ อย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ในแต่ละเดือน.

### **-postpsychotic depressive disorder of schizophrenia**

คือมีอาการของ major depressive episode เกิดขึ้นในช่วง residual phase ของ schizophrenia และแยกได้ยากจาก schizoaffective disorder, depressive type<sup>(2)</sup>

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคในกลุ่ม depressive disorder NOS อยู่ในตารางที่ 6-9 ในภาคผนวก

## ภาคผนวก

<b>Table 1 Pharmacological Factors and Physical Diseases Associated with Onset of Depression</b>
Pharmacological
Steroidal contraceptives
Reserpine, $\alpha$ -methyldopa
Anticholinesterase insecticides
Amphetamine or cocaine withdrawal
Alcohol or sedative-hypnotic withdrawal
Cimetidine, indomethacin
Phenothiazine antipsychotic drugs
Thallium, mercury

Cycloserine

Vincristine, vinblastine

Interferon

Endocrine-metabolic<sup>a</sup>

Hypothyroidism and hyperthyroidism

Hyperparathyroidism

Hypopituitarism

Addison's disease

Cushing's syndrome

Diabetes mellitus

Infectious

General paresis (tertiary syphilis)

Toxoplasmosis

Influenza, viral pneumonia

Viral hepatitis

Infectious mononucleosis

Acquired immune deficiency syndrome

Collagen

Rheumatoid arthritis

Lupus erythematosus

Nutritional

Pellagra

Pernicious anemia

Neurological

Multiple sclerosis

Parkinson's disease

Head trauma

Complex partial seizures

Sleep apnea

Cerebral tumors

Cerebrovascular infarction (and disease)

Neoplastic

Abdominal malignancies

Disseminated carcinomatosis

---

<sup>a</sup>Cholesterol is not mentioned, because low levels as a factor in



depression have been inconsistently reported.

**TABLE 3 DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode**


---

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.

**Note:** Do not include symptoms that are clearly due to a general medical condition or mood-incongruent delusions or hallucinations.

(1) Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful). *Note:* In children and adolescents, can be irritable mood.

(2) Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by subjective account or observation made by others).

(3) Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a

change of more than 5 percent of body weight in a month) or decrease or increase in appetite nearly every day. *Note:* In children, consider failure to make expected weight gains.

(4) Insomnia or hypersomnia nearly every day.

(5) Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).

(6) Fatigue or loss of energy nearly every day.

(7) Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).

(8) Diminished ability to think or to concentrate or indecisiveness, nearly every day (by subjective account or as observed by others).

(9) Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.

B. The symptoms do not meet criteria for a mixed episode.

C. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

D. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

E. The symptoms are not better accounted for by bereavement, that is, after the loss of a loved one, the symptoms persist for longer than 2 months or are characterized by marked functional impairment, morbid preoccupation with worthlessness, suicidal ideation, psychotic symptoms, or psychomotor retardation.

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

**Table 5 DSM-IV-TR Diagnostic Criteria for Dysthymic Disorder**

A. Depressed mood for most of the day, for more days than not, as indicated by subjective account or observation by others, for at least 2 years. **Note:** In children and adolescents, mood can be irritable, and duration must be at least 1 year.

B. Presence, while depressed, of two (or more) of the following:

(1) Poor appetite or overeating

(2) Insomnia or hypersomnia

(3) Low energy or fatigue

(4) Low self-esteem

(5) Poor concentration or difficulty making decisions

(6) Feelings of hopelessness

C. During the 2-year period (1 year for children or adolescents) of the disturbance, the person has never been without the symptoms in Criteria A and B for more than 2 months at a time.

D. No major depressive episode has been present during the first 2 years of the disturbance (1 year for children and adolescents); that is, the disturbance is not better accounted for by chronic major depressive disorder or major depressive disorder, in partial remission.

**Note:** There may have been a previous major depressive episode, provided that there was a full remission (no significant signs or symptoms for 2 months) before development of the dysthymic disorder. In addition, after the initial 2 years (1 year in children or adolescents) of dysthymic disorder, there may be superimposed episodes of major depressive disorder, in which case both diagnoses may be given when the criteria are met for a major depressive episode.

E. There has never been a manic episode, a mixed episode, or a hypomanic episode, and criteria have never been met for cyclothymic disorder.

F. The disturbance does not occur exclusively during the course of a chronic psychotic disorder, such as schizophrenia or delusional disorder.

G. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

H. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

*Specify if:*

**Early onset:** if onset is before 21 years of age

**Late onset:** if onset is at 21 years of age or older.

*Specify if (for most recent 2 years of dysthymic disorder):*

**With atypical features.**

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

**Table 6 DSM-IV-TR Diagnostic Criteria for Depressive Disorder Not  
Otherwise Specified**



---

The depressive disorder not otherwise specified category includes disorders with depressive features that do not meet the criteria for major depressive disorder, dysthymic disorder, adjustment disorder with depressed mood, or adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood. Sometimes depressive symptoms can present as part of an anxiety disorder not otherwise specified. Examples of depressive disorder not otherwise specified include:

1. Premenstrual dysphoric disorder: In most menstrual cycles during the past year, symptoms (e.g., markedly depressed mood, marked anxiety, marked affective lability, and decreased interest in activities) regularly occurred during the last week of the luteal phase (and remitted within a few days of the onset of menses). These symptoms must be severe enough to markedly interfere with work, school, or usual activities and must be entirely absent for at least 1 week postmenses.
2. Minor depressive disorder: episodes of at least 2 weeks of depressive symptoms but with fewer than the five items required for major depressive disorder.
3. Recurrent brief depressive disorder: depressive episodes

lasting from 2 days to as long as 2 weeks, occurring at least once a month for 12 months (not associated with the menstrual cycle).

4. Postpsychotic depressive disorder of schizophrenia: a major depressive episode that occurs during the residual phase of schizophrenia.
5. A major depressive episode superimposed on delusional disorder, psychotic disorder not otherwise specified, or the active phase of schizophrenia.
6. Situations in which the clinician has concluded that a depressive disorder is present but is unable to determine whether it is primary, due to a general medical condition, or substance induced.

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric

**Table 7 DSM-IV-TR Research Criteria for Minor Depressive Disorder**

---

A. A mood disturbance, defined as follows:

(1) At least two (but less than five) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is (a) or (b):

(a) Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful). **Note:** In children and adolescents, can be irritable mood.

(b) Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by subjective account or observation made by others).

(c) Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5 percent of body weight in a month) or decrease or increase in appetite nearly every day. **Note:** In children, consider failure to make expected weight gains.

(d) Insomnia or hypersomnia nearly every day.

(e) Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).

(f) Fatigue or loss of energy nearly every day.

(g) Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).

(h) Diminished ability to think or to concentrate or indecisiveness, nearly every day (by subjective account or as observed by others).

(i) Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.

(2) The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of

functioning.

(3) The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

(4) The symptoms are not better accounted for by bereavement (i.e., a normal reaction to the death of a loved one).

B. There has never been a major depressive episode, and criteria are not met for dysthymic disorder.

C. There has never been a manic episode, a mixed episode, or a hypomanic episode, and criteria are not met for cyclothymic disorder.

**Note:** This exclusion does not apply if all of the manic-like, mixed-like, or hypomanic-like episodes are substance or treatment induced.

D. The mood disturbance does not occur exclusively during schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, or psychotic disorder not otherwise specified.

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

**Table 8 DSM-IV-TR Research Criteria for Recurrent Brief Depressive Disorder**

---

A. Criteria, except for duration, are met for a major depressive episode.

B. The depressive periods in Criterion A last at least 2 days but less than 2 weeks.

C. The depressive periods occur at least once a month for 12 consecutive months and are not associated with the menstrual cycle.

D. The periods of depressed mood cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

E. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

F. There has never been a major depressive episode, and criteria are not met for dysthymic disorder.

G. There has never been a manic episode, a mixed episode, or a hypomanic episode, and criteria are not met for cyclothymic disorder. **Note:** This exclusion does not apply if all of the manic-like, mixed-like, or hypomanic-like episodes are substance or treatment induced.

H. The mood disturbance does not occur exclusively during

schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, or psychotic disorder not otherwise specified.

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

**Table 9 DSM-IV-TR Research Criteria for Premenstrual Dysphoric Disorder**

---

A. In most menstrual cycles during the past year, five (or more) of the following symptoms were present for most of the time during the last week of the luteal phase, began to remit within a few days after the onset of the follicular phase, and were absent in the week postmenses, with at least one of the symptoms being either (1), (2),



(3), or (4):

(1) Markedly depressed mood, feelings of hopelessness, or self-deprecating thoughts

(2) Marked anxiety, tension, feelings of being “keyed up” or “on edge”

(3) Marked affective lability (e.g., feeling suddenly sad or tearful, increased sensitivity to rejection)

(4) Persistent and marked anger or irritability or increased interpersonal conflicts

(5) Decreased interest in usual activities (e.g., work, school, friends, hobbies)

(6) Subjective sense of difficulty in concentrating

(7) Lethargy, easy fatigability, or marked lack of energy

(8) Marked change in appetite, overeating, or specific food cravings

(9) Hypersomnia or insomnia

(10) A subjective sense of being overwhelmed or out of control

(11) Other physical symptoms, such as breast tenderness or swelling, headaches, joint or muscle pain, a sensation of “bloating,” weight gain

Note: In menstruating females, the luteal phase corresponds to the period between ovulation and the onset of menses, and the follicular phase begins with menses. In nonmenstruating females (e.g., those who have had a hysterectomy), the timing of luteal and follicular phases may require measurement of circulating reproductive hormones.

B. The disturbance markedly interferes with work or school or with usual social activities and relationships with others (e.g., avoidance of social activities, decreased productivity and efficiency at work or school).

C. The disturbance is not merely an exacerbation of the symptoms of another disorder, such as major depressive disorder, panic disorder,

dysthymic disorder, or a personality disorder (although it may be superimposed on any of these disorders).

D. Criteria A, B, and C must be confirmed by prospective daily ratings during at least two consecutive symptomatic cycles. (The diagnosis may be made provisionally prior to this confirmation.)

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

**Table 4 DSM-IV-TR Criteria for Severity, Psychotic, and Remission Specifiers for Current (or Most Recent) Major Depressive Episode**

---

**Note:** Code in fifth digit. Mild, moderate, severe without psychotic features, and severe with psychotic features can be applied only if the criteria are currently met for a major depressive episode. In partial remission and in full remission, they can be applied to the most recent major depressive episode in major depressive disorder and to a major depressive episode in bipolar I or II disorder only if it is the most recent type of mood episode.

**Mild:** Few, if any, symptoms in excess of those required to make the diagnosis. Symptoms result in only minor impairment in occupational functioning or in usual social activities or relationships with others.

**Moderate:** Symptoms or functional impairment between *mild* and *severe*.

**Severe without psychotic features:** Several symptoms in excess of

those required to make the diagnosis. Symptoms markedly interfere with occupational functioning or with usual social activities or relationships with others.

**Severe with psychotic features:** Delusions or hallucinations. If possible, specify whether the psychotic features are mood-congruent or mood-incongruent:

**Mood-congruent psychotic features:** Delusions or hallucinations whose content is entirely consistent with the typical depressive themes of personal inadequacy, guilt, disease, death, nihilism, or deserved punishment.

**Mood-incongruent psychotic features:** Delusions or hallucinations whose content does not involve typical depressive themes of personal inadequacy, guilt, disease, death, nihilism, or deserved punishment. Included are such symptoms as persecutory delusions (not directly related to depressive themes), thought insertion, thought broadcasting, and delusions of control.

**In partial remission:** Symptoms of a major depressive episode are present, but full criteria are not met, or there is a period without any

significant symptoms of a major depressive episode lasting less than 2 months after the end of the major depressive episode. (If the major depressive episode was superimposed on dysthymic disorder, the diagnosis of dysthymic disorder alone is given once the full criteria for a major depressive episode are no longer met.)

**In full remission:** During the past 2 months, no significant signs or symptoms of the disturbance were present.

**Unspecified.**

---

From American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, with permission.

## References

- 1 Alan D , Klaus E, Polash S. Depressive illness. *The Lancet* 1999; **354**:1369-75
- 2 Sadock BJ, Sadock VA . Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences, clinical psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2003:534-82
- 3 Huda A. Stressed and depressed. *Nature Medicine* 2005; **11**:116-8
- 4 Glenda MM , Stephanie C, Bruce SM, Kathryn M, Shigeko A, Russell TJ , Claude N & Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *PNAS* 2003; **100**:1387-92
- 5 Fredric NB, Marie R , Theodore S. Psychodynamic treatment of depression-1<sup>st</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2004:15-28
- 6 Karina WD, Nina R, Francois L. Psychological theories of depression: Potential application for the prevention of acute coronary syndrome recurrence. *Psychosomatic Medicine* 2004; **66**: 165-173
- 7 Steven LD, Amelia ND. Mood disorder. Washington, DC : American Psychiatric Publishing, Inc; 2002:22-23.