

INTERESTING TOPIC

NOREPINEPHRINE IN DEPRESSION

วันอังคารที่ 19 ธันวาคม 2543 เวลา 13.30 - 15.00

ประธาน ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ปราโมทย์ สุขนิษฐ์

ผู้รายงาน แพทย์หญิง ดาวชมพู พัฒนประภาพันธ์

Norepinephrine เป็น neurotransmitter ชนิด catecholamine ตัวหนึ่งในกลุ่ม biogenic amines

Life Cycle ¹

Norepinephrine อยู่ในกลุ่ม catecholamine ซึ่งเริ่มต้นสร้างจาก Tyrosine และมี rate – limiting enzyme คือ tyrosine hydroxylase ใน neuron ที่ปล่อยสาร norepinephrine จะมี enzyme ชื่อ dopamine B – hydroxylase ที่จะเปลี่ยน dopamine เป็น norepinephrine (Figure 1) จากนั้นเข้าไปอยู่ใน synaptic vesicles แล้วจะถูกปล่อยเมื่อมี depolarization ของ axonal terminal ส่วนการ deactivation มี 2 ทางคือ

1. reuptake เข้า presynaptic neuron
2. metabolized โดย MAO_A (Monoamine oxidase subtype A) และ COMT (Catechol-O- methyltransferase) แล้วได้ MHPG (3-methoxy – 4 – hydroxyphenylglycol) เป็น major metabolite (Figure 3)

Noradrenergic pathways

ตัว cell ประสาทพบอยู่ใน pons และ medullar ใน 2 ส่วน ดังนี้ (Figure 2)

1. *Locus ceruleus* อยู่บน floor ของ 4th ventricle ใน rostralateral part ของ pons แล้วยื่นปลายประสาทไปยัง forebrain , cerebellum และ spinal cord

Locus ceruleus sensitive มาก ต่อแรงกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมภายนอกและการเปลี่ยนแปลงระบบสมดุลในร่างกาย output จาก locus ceruleus เกี่ยวข้องใน flight –and- fight response การควบคุมอารมณ์ การเรียนรู้ ความจำ ความวิตกกังวล การควบคุมระดับของ arousal และ ควบคุม sleep – wake cycle นอกจากนี้ยังรับ input ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับภายในร่างกาย รวมถึง neurotransmitter system อื่น เช่น 5-HT , opioid , gamma aminobutyric acid (GABA) , dopamine และ glutamate กลุ่ม neuropeptide เช่น CRH (corticotropin – releasing hormone) มีผลต่อการหลั่ง NE และสุดท้ายมี negative feedback ไปยัง locus ceruleus neurons ²

2. *Lateral tegmental noradrenergic cell system*

Noradrenergic neurons ส่งปลายประสาทไปยัง median forebrain bundle แยกเป็น hypothalamus , thalamus , basal ganglion , amygdala , hippocampus และ entire neocortex³

Neuropeptide transmitters 2 ชนิดที่อยู่รวมใน noradrenergic neurons คือ galanin และ neuropeptide Y

Noradrenergic and Adrenergic receptor

Receptor บน noradrenergic neuron แบ่งเป็น

1. alpha adrenergic receptor¹

- 1a,1b,1c,1d กระตุ้น phosphoinositide turnover มีบทบาทสำคัญในการควบคุม smooth muscle contraction , blood pressure , nasal congestion และ prostate function การ blockade receptor นี้ทำให้เกิด sedation และ postural hypotension

- 2a,2b,2c ควบคุม cardiovascular function , autonomic nervous system arousal และยับยั้งการสร้าง cAMP

alpha 2 adrenergic receptor อยู่บน presynaptic และ postsynaptic neuron ทำให้มีลักษณะเป็น autoreceptor และ presynaptic ยังอยู่บนของ serotonergic neurons ใน hippocampus เรียก heteroreceptor (Figure 4)⁴ ควบคุมการหลั่ง serotonin

การกระตุ้น alpha 2 autoreceptor ยับยั้งการส่งสัญญาณของ noradrenergic neuron ของ locus ceruleus ที่มีผลต่อภาวะ arousal กลไกนี้ทำให้ alpha 2 receptor agonist (clonidine) มีฤทธิ์ sedation

การกระตุ้น brain stem alpha 2 receptor มีผลลด sympathetic nervous system activity และเพิ่ม parasympathetic nervous system activity เหล่านี้เกี่ยวข้องกับการใช้ clonidine ในการลด blood pressure และลด sympathetic hyperactivity ที่เกิดจาก opiate withdrawal alpha 2 receptor antagonist (yohimbine) ก็มีการใช้รักษา erectile disorder (impotence) โดยกลไกนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

- 3

2. beta adrenergic receptor²

พบใน brain และ peripheral tissue โดยส่วน peripheral เข้าใจการทำงานมากกว่า central function

- beta 1 receptor มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของหัวใจ

- beta 2 receptor ควบคุม bronchial muscle contraction

- beta 3 receptor พบใน adipose tissue ที่กระตุ้น fat metabolism โดย agonists จะลดไขมันในร่างกาย จึงเป็น target สำหรับการพัฒนา ยาลดความอ้วน

ส่วนใน central function กระตุ้นการสร้าง cAMP ข้อมูลสำคัญมักอยู่บน B1 และ B2 receptor ที่ควบคุมการทำงานของอวัยวะเกือบทุกส่วนในร่างกาย และมักเป็น antagonism ต่อผลของ alpha adrenergic receptor

ทั้ง 2 receptors แสดงผลผ่านการเปลี่ยนแปลงใน G - protein - mediated second messenger system รวมถึง cAMP และ phosphoinositol

Norepinephrine and Psychopathology

มีการศึกษาสนับสนุนว่า NE มีบทบาทในโรคทางจิตเวช เช่น anorexia nervosa , bulimia nervosa , anxiety disorder , post-traumatic stress disorder , depressive disorder , substance dependence และ substance withdrawal พฤติกรรมหลายอย่างที่ควบคุมโดย noradrenergic system มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัดใน schizophrenia อย่างไรก็ดีตามยังขาดหลักฐานสนับสนุนโดยตรง

มีสมมุติฐานว่า depressive disorder เกิดจาก metabolism ที่ผิดปกติของสารถ่ายทอดประสาท โดยมีเหตุการณ์ดังต่อไปนี้เกิดขึ้นเมื่อ 40 ปีก่อน เริ่มมีการใช้ยา tricyclic antidepressant และยา monoamine oxidase inhibitor (MAOI) ในการรักษาความผิดปกติชนิดอารมณ์ซึมเศร้า จากนั้นไม่กี่ปีจึงค้นพบว่ายาเหล่านี้มีฤทธิ์ต่อ catecholamine ต่อมาเข้าใจเพิ่มขึ้นว่า NE น่าจะมีบทบาทมากกว่า DA เพราะเราพบว่ายา MAOI สกัดกั้น metabolic pathway หนึ่งของ NE จนทำให้ NE ในสมองมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้น และพบว่า imipramine ซึ่งเป็น tricyclic antidepressant ที่ใช้อยู่ในขณะนั้นถูกค้นพบว่าเสริมฤทธิ์ของ NE โดยการสกัดกั้นการดูด NE ที่ถูกปล่อยเข้าสู่ synaptic cleft กลับเข้าสู่ presynaptic terminal⁵

อีกเหตุการณ์ที่ทำให้เราเชื่อว่า metabolism ที่ผิดปกติของสารถ่ายทอดประสาทเป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติชนิดอารมณ์ซึมเศร้า คือ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยา reserpine ซึ่งสามารถลดและยับยั้งการเก็บรักษา catecholamine และ indoleamines จะเกิดอารมณ์ซึมเศร้าตามมา⁶

เหตุการณ์ประวัติศาสตร์เหล่านี้ทำให้ Joseph Schildkraut สร้าง catecholamine hypothesis เมื่อประมาณ คศ. 1965 ความว่าผู้ป่วยที่มีอารมณ์ซึมเศร้าบางรายเกิดร่วมกับการขาด catecholamine โดยเฉพาะ NE โดยสมบูรณ์ หรือโดยสัมพัทธ์ที่ synapse ที่ทำหน้าที่ควบคุมอารมณ์ในสมอง ส่วนอารมณ์ mania อาจเกิดร่วมกับการมี catecholamine มากเกินไป ความผิดปกติทางอารมณ์ยังอาจจะเกิดจาก receptor ทำหน้าที่ผิดปกติโดยตัวรับมีสภาพ subsensitivity ทำให้เกิดสภาพที่คล้ายกับการขาด NE โดยสัมพัทธ์ทั้งที่การปล่อย NE จาก presynaptic terminal เป็นปกติหรือมากกว่าปกติ

ยา antidepressant หลายชนิดจะออกฤทธิ์เพิ่มความเข้มข้นของ synaptic NE และ synaptic 5-HT ทั้งนี้ แต่อาการซึมเศร้าไม่ได้ดีขึ้นทันทีตามฤทธิ์นี้ อาการซึมเศร้าจะดีขึ้นต่อเมื่อการรักษาอาการซึมเศร้าสามารถเปลี่ยนความไวของตัวรับชนิด NE และ ชนิด 5-HT ให้เป็นปกติ ขบวนการนี้ต้องใช้เวลาระยะหนึ่ง ปรากฏการณ์นี้ทำให้เราเข้าใจว่าสรีรพยาธิวิทยาของอาการซึมเศร้ามักจะเกิดจากความผิดปกติ (abnormal regulation) ของความไวของตัวรับมากกว่าจะเกิดจากการขาดสารถ่ายทอดประสาท⁵

นอกจากนี้ยังมีกรวิจัยอื่น ๆ ที่พยายามหาความเกี่ยวข้องของ NE กับ depression ในแง่ต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

Norepinephrine Deficiency จากความผิดปกติของ metabolism ใน depression

มีตัวอย่างหลักฐานที่สนับสนุนดังต่อไปนี้

ยา desipramine ซึ่งเป็นยา antidepressant โดยออกฤทธิ์ต่อระบบ NE เท่านั้นยานี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน metabolism ของ NE ดังต่อไปนี้

- ยานี้ทำให้ผลลัพธ์ของการสังเคราะห์และผลลัพธ์ของการผันเวียน (turnover) ของ NE ลดลง เพราะตรวจพบว่าระดับของ metabolite หลักๆ ที่เกิดจาก monoamine oxidase (MAO) สลาย NE ภายใน presynaptic terminal ลดลง metabolite ดังกล่าวคือ 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA) และ 3-methoxyphenylglycol (MHPG) ระดับของ metabolite ทั้งสองชนิดนี้จะลดลงในปัสสาวะ แสดงว่าเมื่อ NE ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นถูกปล่อยเข้าสู่ synaptic cleft แล้วยา desipramine จะทำให้ NE ใน synaptic cleft นั้นไม่ถูกดูดกลับคืนเข้าสู่ presynaptic terminal ทำให้ดูเหมือนว่าโดยรวมแล้วยา desipramine ทำให้การสร้าง NE และการผันเวียน NE ลดลง

- ระดับของ NE ในปัสสาวะ และระดับของ normetanephrine (เกิดจา catechol-O-methyl transferase หรือ COMT สลาย NE ที่ออกฤทธิ์อยู่ใน synaptic cleft) ในปัสสาวะ เป็นการวัดระดับของกิจกรรมภายใน synaptic cleft พบว่าในสัปดาห์แรกของการใช้ยา ระดับของสารทั้งสองชนิดในปัสสาวะจะลดลง แต่ตั้งแต่สัปดาห์ถัดไประดับของสารทั้ง 2 ชนิดในปัสสาวะจะเพิ่มขึ้น ข้อมูลนี้ทำให้เราเข้าใจว่ายา desipramine จะต้องใช้เวลานานมากกว่า 1 สัปดาห์ในการทำให้ NE คงอยู่ใน synaptic cleft เพิ่มขึ้นเมื่อ NE อยู่ใน synaptic cleft เพิ่มขึ้น อาการซึมเศร้าจึงจะเริ่มดีขึ้น

MHPG ในปัสสาวะเป็น metabolite หลักชนิดหนึ่งของ NE ที่อยู่ในสมองแต่ MHPG อีกส่วนหนึ่งในปัสสาวะจะมาจากระบบประสาทส่วนปลาย ในขณะที่เราไม่ทราบสัดส่วนที่แน่ชัดว่าส่วนไหนจะมีมากน้อยเท่าไร กระนั้นก็ตามในปัจจุบันเรายังคงใช้ระดับของ MHPG ในปัสสาวะเป็นเครื่องบอกระดับของกิจกรรมของระบบ NE ในสมองของคนที่ยังมีชีวิตอยู่จัดเป็นการพยายามศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยโรคอารมณ์ซึมเศร้า รวมทั้งเราใช้ระดับของ MHPG ในปัสสาวะเป็นเครื่องจำแนกชนิดต่าง ๆ ของความผิดปกติชนิดอารมณ์ซึมเศร้า

Tyrosine hydroxylase เป็น rate – limiting enzyme ในการสังเคราะห์ NE tyrosine hydroxylase อาจเป็นสาเหตุของอารมณ์ซึมเศร้าเพราะมีรายงานว่าสมองของผู้ฆ่าตัวตายมีระดับของ tyrosine hydroxylase ลดลงและมีรายงานอีกว่าถ้าเราให้ผู้ป่วยอารมณ์ซึมเศร้าที่กำลังดีขึ้นด้วยยาที่ยับยั้งการดูด NE กลับ (เช่น desipramine และ ยา mazindol รับประทาน ยา alpha – methylparatyrosine ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ tyrosine hydroxylase อารมณ์ซึมเศร้าที่กำลังดีขึ้นจะกำเริบทันที⁵

Active metabolite ของ NE คือ MHPG ในผู้ป่วย depression ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ MHPG ใน CSF , serum หรือ ปัสสาวะ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย Bipolar depression มีระดับของทั้ง NE และ MHPG ใน plasma และ ปัสสาวะน้อยกว่าผู้ป่วยที่มี Unipolar depression และยังมีรายงานถึงระดับ bipolarity อาจเกี่ยวข้องกับการขาด NE

ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง NE และ depression ผู้วิจัยได้หาอัตราส่วนของทั้ง NE และ epinephrine กับ metabolites ของมัน (total body catecholamine turnover ratios of NE to NE plus metabolites) โดยตรวจจากวิเคราะห์จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วย unipolar depression มีการหลั่งของ catecholamines สูงกว่าเมื่อเทียบกับ control subjects หรือ ผู้ป่วย bipolar depression

มีการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย TCA หรือ SSRI มีการลดระดับของ MHPG ต่างจากกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาชัดเจน ตรงกันข้ามกับผู้ที่รักษาด้วย MAOI กลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษามีการลดลงของ MHPG เหมือนกัน และในการรักษาด้วย imipramine การมี MHPG ลดลงก็ไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา พบว่าการที่ MHPG ลดลงโดยการรักษาด้วย antidepressant นั้น เกี่ยวข้องกับการมี NE excretion เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงในระดับของ catecholamine metabolites มักไม่คงที่ โดยจะเปลี่ยนแปลงตามช่วงระหว่างการรักษา

เพื่อประเมินผลของ acute depleting catecholamines ในผู้ป่วย depression และ healthy control subjects เมื่อได้รับ alpha - methylparathyrosine (AMPT) ซึ่งเป็น tyrosine hydroxylase inhibitor ผลใน healthy subjects คือการได้รับ AMPT อย่างยาวนานไม่ได้ทำให้มีอาการ depression ในขณะที่ผู้ป่วย bipolar depression พบว่า AMPT เพิ่มอาการของ depression และอีกรายงานหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เคยมีอาการของ depression แต่ไม่ได้ใช้ยาแล้ว และมีอารมณ์ปกติ จะเกิดอาการ depression relapse จากการได้รับ AMPT

Miller และคณะ รายงานว่าการใช้ AMPT reverse ผล antidepressant ของ NRIs แต่ไม่มีผลต่อ SSRI แสดงว่ามี specific mechanism ของ NRIs ที่เพิ่มระดับของ NE

จากการพยายามหา biological evidence ของการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่ suicide Ordway ได้ตรวจเนื้อเยื่อที่ locus ceruleus ของผู้ตายจากการฆ่าตัวตาย เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อจาก age - matched , natural หรือ accidental death control subjects พบว่าระดับของ tyrosine hydroxylase และ density ของ alpha 2 adrenoceptor (NE receptor) เพิ่ม

ขึ้นในเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยฆ่าตัวตายมากกว่า control การเปลี่ยนแปลงทาง biological นี้คล้ายกับเนื้อเยื่อจาก locus ceruleus ของหนูที่ได้ให้ environmental stimuli ที่กระตุ้น locus ceruleus หรือรักษาด้วยยาที่ลด NE ในสมอง ตามสันนิษฐานนี้คิดว่า ผู้ที่ฆ่าตัวตายมีการกระตุ้น locus ceruleus อย่างยาวนาน ทำให้มีการลดลงของ synaptic NE และ compensatory changes ในระดับของ tyrosine hydroxylase ใน noradrenergic neurons

อีกกลไกหนึ่งที่อธิบาย biological change คือการเพิ่มขึ้นของ CRH production ที่ทำให้เพิ่ม turnover ของ NE ใน locus ceruleus พบว่าการเพิ่มระดับของ CRH อย่างยาวนานนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ NE turnover และนำไปสู่การลดลงของ NE ได้ CRH antagonists เช่น alpha human corticotropin - releasing hormone อาจลดผลนี้และป้องกันการเกิด depression

โดยสรุป NE deficiency มีความเกี่ยวข้องกับ depression โดยสาเหตุของ NE deficiency อาจเกิดจาก intrinsic abnormality ของ production และ release หรือจาก secondary depletion ที่มีผลจาก chronic stimulation ของ NE system เช่น ถูกกระตุ้นโดย chronic stress ยาที่มีผลเพิ่ม NE เช่น NRIs และ MAOI จึงมีผลในการรักษา depression⁷

Noradrenergic Receptor Dysfunction ใน Depression⁷

นอกจาก NE deficiency แล้ว ความผิดปกติใน NE neurotransmission อาจมาจาก postsynaptic NE receptor sensitivity ได้ ดังนี้

Postsynaptic alpha 2 receptor down - regulation

ผู้ป่วย depression ที่ไม่ได้ใช้ยา เปรียบเทียบกับ healthy control ในอายุเดียวกันพบว่ามีความผิดปกติของ growth hormone (GH) ที่ตอบสนองต่อการให้ clonidine ปรากฏการณ์นี้ ผ่าน postsynaptic alpha 2 receptor และถูกรายงานว่าไม่มีผลในการรักษาด้วย antidepressant อย่างไรก็ตามการลองใช้สารตัวอื่น เช่น serotonergic agent m - chlorophenylpiperazine (m-CPP) ทำให้เกิด abnormal GH responses ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า blunted GH response มาจาก intrinsic abnormality ใน GH system ใน depression การรักษาด้วย long - term antidepressant เช่น desipramine, amitriptyline , clorgyline , trazodone หรือ mianserine ไม่ได้ reverse blunted GH response ต่อ clonidine ใน depression

มีการศึกษาเร็วๆ นี้พบว่า เมื่อเอาเนื้อเยื่อบริเวณ locus ceruleus จากผู้ที่ฆ่าตัวตายมาวิเคราะห์ พบว่ามีการเพิ่ม density ของ alpha 2 receptor เปรียบเทียบกับ control การเปลี่ยนแปลง density นี้อาจพบใน depression และอาจเป็น secondary มาจาก NE deficiency

Presynaptic alpha 2 receptor dysfunction

ผลของ clonidine ต่อ blood pressure , pulse rate และ MHPG secretion ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย depression กับ control ทำให้มีการสรุปว่า presynaptic alpha 2 function ยังปกติใน depression แต่การศึกษาด้วย yohimbine ซึ่งเป็น alpha 2 adrenergic receptor antagonist พบว่าเพิ่ม sensitivity ของ presynaptic alpha 2 receptor ใน depression ซึ่งขัดแย้งกับผลของ clonidine ในตอนต้น จึงยังไม่มีสรุปแน่ชัด

การรักษายาวนานด้วย desipramine และ amitriptyline ลด presynaptic alpha 2 receptor function การลดลงนี้คาดว่าเป็น secondary จาก homeostatic response ต่อการเพิ่มขึ้นของ synaptic NE

Alpha 1 receptor up-regulation

มีการศึกษาทาง neurophysiology พบว่า antidepressant อาจทำงานโดยเพิ่มการตอบสนองต่อ postsynaptic alpha 1 adrenergic แต่สมมุติฐานนี้ยังไม่ได้ทำการศึกษาอย่างเต็มที่ในทาง clinical

Beta adrenergic receptor down - regulation

Postsynaptic beta - adrenergic receptor down - regulation เป็นผลของ antidepressant ส่วนมากรวมถึง ECT อย่างไรก็ตามมียาที่ weak หรือ ไม่มีผลต่อ down - regulation เช่น mianserine , bupropion และ maprotiline

สารอื่นที่ทำให้เกิด down - regulation ของ beta adrenergic receptor เช่น yohimbine ไม่ได้ผลในการ augmenting ผลของ NRIs

Propranolol ซึ่งเป็น beta adrenergic receptor antagonist เกี่ยวข้องกับการเพิ่ม incidence ของ depression ตรงกันข้ามกับ thyroid hormone ที่ช่วย up-regulate beta-receptor function เป็น augmenting agent ในการรักษา depression ด้วยยา standard antidepressant ดังนั้น beta- adrenergic receptor down - regulation เป็น homeostatic response ต่อ action ของ antidepressant มากกว่า mechanism of action ของยาโดยตรง

การกระตุ้น beta - adrenergic receptor เป็นเวลานาน นำไปสู่การปรับตัวใน intracellular signal transduction pathways มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงใน receptor expression , phosphorylation และ / หรือ subcellular distribution จนในที่สุดเป็น beta - adrenergic receptor down - regulation

Down - regulation ของ beta adrenergic receptors เป็น most consistent effect ของ antidepressant ที่พบในการศึกษาทาง preclinical ส่วนในการศึกษาทาง clinical ได้พุดถึง down - regulation ของ alpha 2 adrenergic receptor โดย antidepressant ด้วย อย่างไรก็ตาม

ไว้ก็ตาม down - regulation ของทั้งสอง receptors นี้ เป็นการเปลี่ยนแปลงจากการรับ chronic antidepressant มากกว่า primary antidepressant mechanism of action

Interaction of Norepinephrine with other neurotransmitters and neuropeptides⁷

Brain neurotransmitter system เช่น NE , dopamine , 5 - HT และ acetylcholine มีผลต่อกัน และควบคุมการทำงานของตัวอื่น แต่ละระบบยังถึงควบคุมโดย factor อื่น เช่น CRH , vasopressin , somatomedins , neuropeptide Y , cytokines , excitatory amino acid และ N- methyl D - aspartate (NMDA) receptor function , และ brain neurotrophic factors ดังนั้นสมมุติฐานของ depression และ กลไกการออกฤทธิ์ของยาจึงเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของ CNS function และ catecholamines ก็มีบทบาทสำคัญใน depression

Interaction ของ dopamine กับ NE และ catecholamines กับ 5 - HT system เป็นส่วนสำคัญของการวิจัย Noradrenergic denervation ป้องกัน TCAs จากการเกิด sensitization ของ forebrain neuron ต่อ 5-HT ในการทดลองในสัตว์ lesion ของ 5 - HT system เพิ่ม low agonist affinity beta - adrenergic receptor density และ NE มีผล inhibitory 5 - HT system ผ่าน presynaptic heteroreceptors

CRH มีผลเพิ่ม locus ceruleus firing rate อย่างฉับพลัน ถึงแม้ว่าผลของการเพิ่ม CRH อย่างเรื้อรัง (ที่พบใน depression) บน noradrenergic neurons ยังไม่ได้แสดงโดยละเอียด การรักษาด้วย desipramine พบว่าลด CRH concentration ใน CSF

Neuropeptide Y เป็น peptide อีกตัวหนึ่งซึ่งอยู่ร่วมกับ NE ในการศึกษาผู้เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตายของผู้ป่วย depression concentration ของ neuropeptide Y immunoreactivity ลดลงอย่างชัดเจนใน frontal cortex และ caudate nucleus การรักษาด้วย NRIs เช่น desipramine ทำให้ลด neuropeptide Y receptor density ที่เป็นไปได้ว่าเป็นผลของการเพิ่มระดับ neuropeptide Y

Somatostatin (tetradecapeptide) พบมากใน thalamus , amygdala และ nucleus accubens เกี่ยวข้องใน NE และ dopamine neurotransmission ในผู้ป่วย depression แสดงถึงการลด CSF concentration ของ somatostatin โดยเป็นการพบที่ nonspecific เนื่องจากมักลดในโรคทางจิตเวชอื่นด้วย การทดลองให้ desipramine เป็นระยะเวลานานในหนู พบว่ามีผลในการเพิ่ม somatostatin receptor ใน nucleus accubens

Excitatory amino acid เช่น glutamate และ aspartate ทำงานผ่าน NMDA และ non- NMDA receptor โดยมีอิทธิพลต่อ monoamine transmission รวมถึง dopamine และ NE มีการวิจัยว่า glutamate system มี stimulatory effect โดยตรงกับ noradrenergic neurons⁸ อย่างไรก็ตาม interaction ระหว่าง excitatory amino acid และ NE ก็เป็นสิ่งที่น่าจะศึกษาต่อไป ในการเป็นสาเหตุของ depression

บทบาทของ NE ใน depression จึงควรจะแปลผลในส่วนที่มี interaction กับ modulatory factors อื่นที่อาจเกี่ยวข้องใน depression

Effect of Norepinephrine on Intracellular Signal Transduction Pathways

Wachtel พบว่า dysregulation ของ neuronal second messenger function เกี่ยวข้องกับ depression โดยความผิดปกติของ major second messenger system ใน CNS มีผลลด adenylate cyclase pathway และเพิ่ม phospholipase C pathway activity

มีสมมุติฐานว่าแม้ beta - adrenergic receptor มีผล down - regulated จากการรักษาด้วย antidepressant แล้วยังทำให้มีการเพิ่ม cAMP นำไปสู่การเพิ่ม signal transduction สารที่เพิ่ม cAMP โดยตรงเช่น กลุ่ม phosphodiesterase inhibitors เช่น rolipram และ papaverine พบว่ามีฤทธิ์ antidepressant บ้างเล็กน้อย นอกจากนี้ second messenger pathways อื่น เช่น phosphatidylinositol pathway ก็มีส่วนเกี่ยวข้อง โดยพบว่า inositol precursor ของ second messenger system ของ inositol phosphate ก็มีรายงานว่าใช้ได้ผลในการรักษา depression

สรุปว่าการเพิ่ม cAMP levels ที่ทำให้เกิดผล antidepressant อาจเกิดผ่านการเพิ่ม cAMP response element - binding protein ที่เพิ่ม neurotrophic factor production

Effect of Norepinephrine on Neurotrophic Factors

ในการศึกษา preclinical พบว่า brain - derived neurotrophic factor และ receptor ของมัน trkB เพิ่มขึ้นด้วย ECT ส่วน brain - derived neurotrophic factor mRNA ก็เพิ่มด้วยการได้รับยา antidepressant เป็นระยะเวลานาน

กลไกการออกฤทธิ์ของ antidepressant อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม neurotrophins เช่น brain - derived neurotrophic factor และ neurotrophin - 3 ผลของ antidepressant นี้อาจเนื่องมาจากความสามารถของ neurotrophins ที่เพิ่ม monoaminergic neurotransmission และเพิ่ม survival ของ monoamine neurons

Brain derived neurotrophic factor ยังเพิ่ม 5 - HT neurotransmission และป้องกัน serotonin neurons จาก neurotoxin - induced damage ส่วน neurotrophin - 3 มี similar effects กับ noradrenergic neurons

Klimek และคณะ รายงานว่ามีการลดจำนวนของ norepinephrine transporter site ใน locus ceruleus ในผู้ป่วย depression ที่เสียชีวิต เนื่องจากจำนวนของ transporter sites เป็น indicator ของการเปลี่ยนแปลงของ NE neurons การศึกษาของ Klimek จึงสรุปว่าอาจมีการลดจำนวนของ noradrenergic neurons ใน locus celureus ของผู้ป่วย depression

มีการทดลองพบว่า cortical noradrenergic degeneration เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค depression และการรักษาด้วย antidepressant (imipramine) ช่วยเพิ่ม regeneration ของ noradrenergic axons⁹

สรุปว่า antidepressant ที่เพิ่มระดับ NE อาจป้องกัน neuronal atrophy ในส่วน cortical brain โดยเพิ่มระดับของ nerve growth factor และตัว nerve growth factor เองก็อาจเพิ่มฤทธิ์ของ NRIs

Reference

1. Kaplan HI , Sadock BJ ,Synopsis of Psychiatry , 8th edition , Balmore : Williams & Wilkins 1997 ; 107 , 111 , 113 - 115
2. Sadock BJ , Sadock VA , Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry , 7th edition , Lippincott : Williams & Wilkins 1997; 42 , 49 , 1143 , 1143 , 1320 - 1321
3. Fogel BS , Schiffer RB , Neuropsychiatry 1996 ; 159-161
4. Stahl SM , Psychopharmacology of Antidepressants , London 1997 ,28
5. สุชาติ พหลภาคย์ , ความผิดปกติทางอารมณ์ , ขอนแก่น 2542 ; 17 – 19
6. มานิต ศรีสุรภานนท์ , จิตเวชศาสตร์ , เชียงใหม่ 2537 ; 9 - 10
7. Anand A , Charney DS , Norepinephrine Dysfunction in Depression , J Clin Psychiatry 2000 ; 61 : 16 - 22
8. Olney JW , Farber NB , Glutamate receptor dysfunction in schizophrenia , Arch Gen Psychiatry 1995 ; 52 : 998 - 1007
9. Kitayama I , Yaga T , Kayahara T , Long – term Stress Degenerated , but Imipramine Regenerates , Noradrenergic Axons in the Rat Cerebral Cortex , Biol Psychiatry 1997 ; 42 : 687-696

New Noradrenergic Therapeutic Strategies in Depression (Table 1)

จากการศึกษาบทบาทของ NE ใน pathophysiology of depression บ่งชี้ว่า

1. NE deficiency เกี่ยวข้องกับ depression
2. adrenergic receptor function อาจเปลี่ยนแปลงใน depression และ antidepressant ก็มักเปลี่ยนแปลง receptor เหล่านี้

Chronic stress อาจเป็น precipitating factor ใน depression และ stress - related chronic stimulation ของ locus ceruleus อาจทำให้เกิด NE depletion