

# INTERESTING TOPIC

## SLEEP AND DEPRESSION

วันอังคารที่ 10 กรกฎาคม 2544

เวลา 13.30 – 15.30 น.

ประธาน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จักรกฤษณ์ สุขยิ่ง  
ผู้รายงาน แพทย์หญิง ดาวชมพู พัฒนประภาพันธ์

### Characteristics of the basic sleep wake cycle

#### *non REM sleep*

**stage 1** (drowsiness or light sleep) 5% ของการหลับ

อาจมีการเคลื่อนไหวเล็กน้อย ยังรับรู้สิ่งต่าง ๆ ภายนอก มีการมกศีรษะช้า ๆ ตาค่อย ๆ ปิดหรือปิดสนิท อาจรับรู้ถึงความมึนงง ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นช้าลงกว่าเดิม มี perceptual distortion และ simple fantasy เกิดขึ้นได้

**stage 2** 50% ของการหลับ

หากถูกปลุกขึ้นมาในระยะนี้จะรับรู้ว่ามีหลับไปแล้ว มีความฝันเป็นเรื่องราวได้ การระลึกลึกถึงความฝันในระยะนี้จะชัดเจนน้อยกว่าในช่วง REM การเคลื่อนไหวในร่างกายลดลง การปลุกให้ตื่นจะยากขึ้น

**stage 3 และ 4** (slow wave sleep or deep sleep) 10 และ 15 % ตามลำดับ

ช่วงนี้ไม่มีการเคลื่อนไหวเป็นส่วนใหญ่ ไม่ตอบสนองต่อสิ่งเร้า (ปลุกได้ยากที่สุด)

#### *REM sleep* (dream state) 20% ของการหลับ

การกระตุ้นจากสิ่งภายนอกง่ายกว่า slow wave sleep , มีการเปลี่ยนแปลงของชีพจร , การหายใจ , ความดันโลหิตอย่างมาก , มี penile erection และ general muscular atony การจำความฝันได้ขณะ REM โดยเฉพาะระยะหลังของคืน จะมีความซับซ้อน จำได้ชัดเจนมากกว่าใน stage อื่น

อย่างไรก็ตามการแบ่งแต่ละ stage ของการหลับเป็นไปตาม physiological function (เช่น รูปแบบของคลื่นสมอง) มากกว่าความลึกของการหลับ อาจเป็นไปได้ว่าการหลับลึกแค่ไหน อาจสัมพันธ์กับรูปแบบของคลื่นสมองที่ต่างกันไป

### Sleep pattern

ในผู้ใหญ่ปกติที่นอน 7-8 ชั่วโมง / คืนจะเริ่มเข้าสู่ stage 1 ภายใน 7 นาที หลังจากเข้านอน (ผู้สูงอายุใช้เวลา นานกว่า) แล้วเข้าสู่ stage 2 โดยใช้เวลา 5-9 นาที ซึ่งจะคงที่ไม่แตกต่างกันตามอายุ และใช้เวลาอีก 30 นาที จึงเข้าสู่ slow wave sleep นานประมาณ 15-30 นาที จากนั้นจะเข้าสู่ stage 2 แล้วจึงเกิด REM sleep โดยใช้เวลาประมาณ 60-90 นาที เรียกว่า REM latency จากนั้นจะเข้าสู่วงจรเดิมอีกครั้ง ในการนอนหลับแต่ละคืนจะเกิด REM 4-5 ครั้ง โดย REM หลัง ๆ จะยาวขึ้นเรื่อย ๆ (จาก REM อันแรกจะสั้นที่สุดโดยใช้เวลา 5-10 นาที ในขณะที่ REM หลัง ๆ ใช้เวลานาน 20-40 นาที) REM sleep ส่วนใหญ่จะเกิดในช่วง 1/3 สุดท้ายของการนอน NREM ขั้นที่ 4 อยู่ใน 1/3 แรกของการนอนหลับ

ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด ตัวอ่อนจะมี sleep time และ REM time มากกว่าผู้ใหญ่เสมอ เช่นในเด็กแรกเกิด จะใช้เวลาอน 16-18 ชั่วโมง โดยมี REM sleep ประมาณ 50% ในคนหนุ่มสาวจะใช้เวลาอน 7-8 ชั่วโมง โดยมี REM ประมาณ 20%

NREM ขั้นที่ 1 เด็กเล็กเกิดเพียง 5% ในขณะที่ ผู้สูงอายุจะมีได้ 15% NREM ขั้นที่ 3 และ 4 หลังจากอายุ 20 ปี จะมีจำนวนน้อยลงเรื่อยๆ จนถึงอายุ 60 มีอาจมีน้อยมากหรือหายไป หมายถึงคนอายุมากขึ้น จะมีเวลาอนหลับน้อยลงและหลับตื้น ตื่นบ่อยในช่วงกลางคืน รู้สึกสดชื่นหลังตื่นน้อยกว่า

### Neuroanatomy of sleep - wakefulness

วงจรการนอนหลับและการตื่นขึ้นกับระบบทางประสาทวิทยา 3 อย่างดังนี้

1. การตื่นตัว ถูกควบคุมโดย ascending reticular activating system (ARAS) ซึ่งส่งกระแสประสาทไปยังสมองส่วนหน้า เมื่อมีการกระตุ้นในระบบนี้จะทำให้ตื่น และถ้าการกระตุ้นลดลงจะทำให้หลับ

2. การนอนหลับแบบ NREM ถูกควบคุมโดย basal forebrain area , thalamus , hypothalamus , dorsal raphe nucleus และ nucleus tractus solitarius of the medulla

3. การนอนหลับแบบ REM ถูกควบคุมโดย brainstem และ locus ceruleus ใน pons และ gigantocellular tegmental field

### Neurotransmitter ที่มีผลต่อการนอนหลับ

serotonin เป็น sleep induction เกี่ยวกับการนอนหลับแบบ NREM

norepinephrine เกี่ยวกับการตื่นตัวและการนอนหลับแบบ REM

acetylcholine เกี่ยวกับการตื่นตัว และเกิด REM sleep ทำให้ REM sleep เกิดนานขึ้น

dopamine เกี่ยวกับการตื่นตัวและกีดการเกิด REM sleep

## Function ของ REM sleep

มีหน้าที่สำคัญทางด้าน psychophysiology มีการศึกษาพบว่า information processing หรือ memory processing เกิดขึ้นระหว่าง REM sleep และยังมีมีความสำคัญต่อ emotional processing ด้วย REM deprivation ทำให้ creative thinking ลดลง และอาจมีผลต่อ performance task ต่าง ๆ

จากการศึกษาความฝันใน sleep laboratories พบว่า REM sleep ยังมีหน้าที่ integration process คือการควบคุมจัดระบบ experience ต่าง ๆ ออกมาเป็นความฝัน การที่ฝันซ้ำ ๆ เรื่องใดเรื่องหนึ่ง แสดงว่าเรื่องนี้อาจเป็นเรื่องที่ยุ่งยาก ยังไม่สามารถ integration ได้สำเร็จ

ในผู้ป่วยซึมเศร้า อาจมี integration process ในลักษณะ maladaptive ดังนั้น REM sleep จึงทำงานไปในทางที่จะให้อาการซึมเศร้าคงอยู่หรือแย่ลงกว่าเดิม การให้ยา antidepressants ซึ่งมีผลไปยับยั้ง REM sleep จึงช่วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นรวมทั้งการรักษาด้วยวิธี REM deprivation ก็ได้ผลเช่นกัน

## Sleep and depression

ประมาณ 90% ของผู้ป่วย major depression disorder มีลักษณะคลื่นสมองในการนอนหลับที่เปลี่ยนแปลงไป โดยลักษณะที่พบได้มีดังนี้

1. sleep continuity disturbance
  - prolonged sleep latency
  - ตื่นกลางคืนบ่อยขึ้น
  - ตื่นเช้ากว่าปกติ
2. ลด slow wave sleep ( stage 3 & 4 )
3. NREM sleep ช่วงแรกสั้นลง ( เช่น REM latency สั้น ) ทำให้ REM sleep เร็วขึ้น
4. เปลี่ยน intranight temporal distribution ของ REM sleep มีผลเพิ่ม REM sleep time  
REM activity เร็วขึ้นในเวลากลางคืน และ เพิ่ม REM density

REM latency < 62 นาทีสัมพันธ์กับ endogenous depression เช่น อาการ terminal insomnia เบื่ออาหาร

ความผิดปกติของการนอนหลับใน depression โดยเฉพาะการลด REM latency จะคงอยู่ช่วงที่มีอาการและขณะระยะ remission ของโรค จึงอาจใช้เป็นตัวบอกลักษณะความเป็นไปได้ที่จะเกิด depression คือ ใช้บอกลักษณะ trait มากกว่า state

อย่างไรก็ตาม การใช้ลักษณะการนอนหลับชนิดใดชนิดหนึ่ง ไม่อาจชี้แยก depression ออกจากคนปกติ หรือจากโรคทางจิตเวชอื่น ๆ ได้ เช่น REM sleep latency ที่สั้นมาก (<20 นาที) พบว่าสัมพันธ์กับ delusional disorder และพบใน nondelusional depression ที่อายุมากด้วย

ผลการนอนหลับกับ depression พบว่าการนอนหลับที่ผิดปกติเป็นเวลานาน เพิ่มความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ (relapse & recurrence) อย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย บางรายงานพบว่า REM latency อาจใช้ทำนายผลการตอบสนองการรักษาและการดำเนินของโรคได้

Krieg และคณะ พบว่า ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น depressive disorder แต่ยังไม่เข้า criteria ของ DSM พบการลดลงของ sleep efficiency ( อัตราส่วนของเวลาในการนอนหลับกับเวลาที่อยู่บนเตียง ) ลด slow wave sleep ในช่วง NREM และมีการตื่นกลางคืนมากกว่าปกติ

### Antidepressant effects ต่อการนอนหลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

ยา antidepressant ส่วนมากลด REM sleep และอาการซึมเศร้าดีขึ้นเนื่องมาจาก REM sleep deprivation อย่างไรก็ตามไม่ใช่ทุกตัวลด REM sleep นอกจากนี้ยังมีผลเปลี่ยนแปลงลักษณะการนอนหลับส่วนอื่นด้วย ดังจะกล่าวถึงแต่ละตัวดังแสดงในตาราง

ผลของ antidepressants ที่ลด REM sleep อย่างไรก็ตามมีการตั้งสมมุติฐานในการอธิบาย เช่น serotonergic hypothesis ว่าตัวที่เป็น 5-HT reuptake blocker จะลด REM sleep แต่จากการศึกษายา nefazodone แยกกับข้อสมมุติฐานนี้ เนื่องจากยาไม่มีผลต่อ REM ต่อมามีการศึกษาพบว่า 5-HT center ในสมองคือ Dorsal Raphe Nucleus (DRN) ยับยั้งการส่งสัญญาณจาก pons ที่ทำให้เกิด REM sleep คือ ในช่วงขณะตื่นและ ช่วง NREM 5-HT neurons ใน DRN จะยับยั้งการส่งสัญญาณจาก pons ที่ทำให้เกิด REM และในช่วง REM sleep 5-HT neurons ใน DRN จะไม่ทำงาน

การทำงานของ DRN จึงเหมือนกับ 5-HT เป็นประตูเข้าสู่ REM sleep จึงเกิดสมมุติฐานว่าผลของ antidepressant ช่วยลด REM sleep โดยยาเพิ่มการทำงานของ DRN ที่ไปยับยั้ง REM sleep ได้หรือไม่ อย่างไรก็ตามในการทดลองในสัตว์พบว่า ยา antidepressant ลด REM sleep ในเวลาเดียวกับที่ลดการส่งสัญญาณจาก DRN ทำให้ยังสรุปผลของยาที่ลด REM sleep ไม่ได้แน่ชัด

การใช้ hypnotics เป็น adjunctive agent อาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการนอนหลับดีขึ้นเร็ว แต่การรบกวนในช่วงกลางวันอาจมากกว่าการใช้ trazodone หรือ mirtazapine อย่างเดียว และต้องระวัง drug interaction effects ในการใช้ยา 2 กลุ่มร่วมกัน เช่น nefazodone และ triazolam จะเพิ่ม plasma levels ของยา benzodiazepine ถึง 500 % การ combine ทั้ง hypnotics หรือ serotonergic 5-HT<sub>2</sub> compounds กับ antidepressant อาจทำให้เกิดการรบกวนซึมมากจึงควรระวัง

## สรุป

sleep pattern ในแต่ละช่วง มีความสำคัญโดยเฉพาะส่วนของ REM ที่มีการทำงานหลายอย่าง และ สัมพันธ์กับการเกิดโรคได้ เช่น โรคซึมเศร้า พบการเปลี่ยนแปลงของ REM ที่สำคัญคือ REM latency สั้น และ เพิ่ม REM density การนอนที่เปลี่ยนแปลงไปก็ยังมีผลต่อโรคซึมเศร้าด้วย นำไปสู่การศึกษาเรื่องยารักษาโรคซึมเศร้าซึ่งส่วนมาก มีผลให้ REM latency นานขึ้น และ ลด REM sleep โดยกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามน่าสังเกตว่า แม้จะเป็นยาที่เป็นตัวกระตุ้น เช่น fluoxetine ผลการนอนที่เป็น subjective ก็ยังดีขึ้นเป็นส่วนมาก ผลของยาต่อการนอนหลับ จึงอาจอยู่ที่ผลต่ออารมณ์ที่ดีขึ้นด้วย และ คุณภาพของการนอน กับ ความลึกของการนอนหลับอาจไม่ได้เกี่ยวข้องกันโดยตรง ซึ่งคงต้องมีการศึกษาในรายละเอียดถึงปัจจัยต่าง ๆ ต่อไป

~~~~~

## Reference

1. Sadeck BJ , Sadock VA , Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry , 7<sup>th</sup> edition , Lippincott : Williams & Wilkins 1997 ; 199 – 209 , 1323 – 1324
2. Armitage R , The effects of antidepressants on sleep in patients with depression , Can J Psychiatry 2000 ; 45:803 – 809)
3. Vogel G , Cohen J , Nefazodone and REM sleep : How do antidepressant drug decrease REM sleep, Sleep , vol.21 , No.1 , 1998
4. Robert W. Mc. Carley ; Principle and practice of sleep medicine ; 1989 : 413 – 420