



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Επίδραση των αντικαταθλιπτικών στην
αποκατάσταση μετά από αγγειακό εγκεφαλικό
επεισόδιο-ο ρόλος της νευρογένεσης**

Άννα Σκριάπα

Ψυχολόγος, ΕΚΠΑ

Νοσηλεύτρια ΠΕ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιούνιος 2023



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Associate professor EFTHIMIOS G.
DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

**Affection of antidepressants in stroke
rehabilitation -the role of neurogenesis**

Postgraduate Student's Name

Anna Skriapa

Psychologist,

Nurse

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, June 2023

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: Σκριάπα Άννα»

ANNA ΣΚΡΙΑΠΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Χατζηευθυμίου Αποστολία, , Αναπλ. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας ΠΘ Τμήμα Ιατρικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Χατζηευθυμίου Αποστολία- (Επιβλέπουσα),
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας, Π.Θ.
3. Σγάντζος Μάρκος, Αναπλ. Καθηγητής Ανατομίας-Ιστορίας της Ιατρικής ΠΘ

Αναπληρωματικό μέλος:

.....

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

Affection of antidepressants in stroke rehabilitation -the role of neurogenesis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	6
Abstract	7
Σκοπός	8
1. Νευρογένεση	9
1.1 Νευρογένεση κατά την ενδομήτρια ζωή	9
1.2 Η νευρογένεση στους ενήλικες	11
1.2.1 Η νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη	12
1.2.2 Η νευρογένεση στην υποκοκκώδη ζώνη της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου	13
1.2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη νευρογένεση στον εγκέφαλο του ανθρώπου	17
2. Αντικαταθλιπτικά και νευρογένεση	20
2.1 Κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και λειτουργία	20
2.2 Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη νευρογένεση	22
2.2.1 Μονοαμινεργικές οδοί	23
2.2.2 Νευροτροφικοί παράγοντες και αυξητικοί παράγοντες	25
2.2.3 Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες	28
2.2.4 Ενδοκυτταρικές οδοί σηματοδότησης	30
3. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) και νευρογένεση	32
3.1 Κατηγορίες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων	32
3.2 Ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο και νευρογένεση	34
3.2.1 Νευρογένεση μετά από ΑΕΕ στην υποκοιλιακή ζώνη	34
3.2.2 Νευρογένεση μετά από ΑΕΕ στην υποκοκκώδη περιοχή του ιπποκάμπου	37
4. Η επίδραση της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά φάρμακα στην αποκατάσταση των ασθενών μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	41
4.1 Κατάθλιψη μετά από ΑΕΕ	41
4.2 Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην αποκατάσταση των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	42
5. Συζήτηση	48
Βιβλιογραφία	51

Περίληψη

Νευρογένεση είναι η δημιουργία νέων νευρώνων. Τυπικά, συμβαίνει στην εμβρυική ζωή, εντούτοις μελέτες της τελευταίας πεντηκονταετίας αποδεικνύουν την ύπαρξη νευρογένεσης και στον εγκέφαλο ενηλίκων.

Οι δύο βασικές νευρογονικές περιοχές στα ενήλικα θηλαστικά είναι η υποκοιλιακή ζώνη των πλάγιων κοιλιών και η υποκοκκώδης ζώνη της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου. Επιπλέον, στον άνθρωπο, ως περιοχή νευρογένεσης αναφέρεται και το ραβδωτό σώμα.

Η νευρογένεση ενισχύεται με τη λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, μέσω των μονοαμινεργικών οδών και της επαγωγής ενδοκυττάρων οδών/μυνημάτων, όπως και της παραγωγής και απελευθέρωσης νευροτροφικών παραγόντων και της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών.

Σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) σε ζώα (κυρίως τρωκτικά), έχει βρεθεί πως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια επάγουν τη νευρογένεση τόσο στην υποκοιλιακή όσο και στην υποκκώδη ζώνη του εγκεφάλου. Με αφορμή την αντιμετώπιση της κατάθλιψης που εμφανίζεται μετά από ΑΕΕ (post stroke depression - PSD) σε ποσοστό 30-60% των ασθενών μελετήθηκε, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, το πώς η λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων επιδρά στην αποκατάσταση (κινητική ή συνολικά λειτουργική) των ασθενών μετά από ΑΕΕ. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ΑΕΕ, όταν συνυπάρχει κατάθλιψη, βοηθά τόσο στην αντιμετώπιση της PSD όσο και στην λειτουργική τους αποκατάσταση. Αντιθέτως, κλινικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΑΕΕ έδειξαν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών απουσία PSD, δεν επηρεάζει την αποκατάσταση των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: νευρογένεση, αντικαταθλιπτικά, κατάθλιψη, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αποκατάσταση

Abstract

Neurogenesis is the creation of new neurons. Typically, it occurs in embryonic life, however studies over the last 50 years have shown that neurogenesis also occurs in the adult brain.

The two main neurogenic regions in adult mammals are the subventricular zone of the lateral ventricles and the subgranular zone of the dentate gyrus of the hippocampus. In addition, in humans, the striatum is also reported as a neurogenesis region.

Neurogenesis is enhanced by the administration of antidepressant drugs, through monoaminergic pathways and the induction of intracellular pathways/myelination, as well as the production and release of neurotrophic factors and the anti-inflammatory action of antidepressants.

In experimental models of ischemic stroke in animals (mainly rodents), it has been found that vascular strokes induce neurogenesis in both the subventricular and subcortical zones of the brain. In order to address post stroke depression (PSD) in about 30-60% of patients, we studied, based on the international literature, how antidepressant medication affects the recovery (motor or overall functional) of patients after stroke. These studies show that the administration of antidepressants to patients with stroke, when depression is present, helps both in the management of PSD and in their functional recovery. In contrast, clinical studies in a large number of patients with stroke have shown that the administration of antidepressants in the absence of PSD does not affect the rehabilitation of these patients.

Key words: neurogenesis, antidepressants, depression, vascular stroke, rehabilitation

ΣΚΟΠΟΣ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μείζονα αιτία θανάτου και αναπηρίας στον γενικό πληθυσμό, επηρεάζοντας την ζωή και καθημερινότητα τόσο των ίδιων των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους. Ακόμη, το κόστος της θεραπείας, περίθαλψης και αποκατάστασης τους είναι μεγάλο. Ενώ η θνησιμότητα που σχετίζεται με τα ΑΕΕ έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της βελτίωσης της ιατρικής περίθαλψης και θεραπείας, αλλά και της ευαισθητοποίησης του πληθυσμού για την πρόληψη των ΑΕΕ, εντούτοις η συχνότητα εμφάνισης τους δεν έχει μειωθεί και εξακολουθεί ακόμη να αποτελεί κύρια αιτία αναπηρίας και θανάτου στους ενήλικες. Χρειάζεται λοιπόν να διερευνηθούν νέες θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ και ειδικά για την αποκατάσταση των ασθενών μετά από αυτά.

Ένα νέο επιστημονικό πεδίο μελέτης στον τομέα αυτό είναι η νευρογένεση στον ενήλικο εγκέφαλο και οι προεκτάσεις που μπορεί να έχει στην πρόληψη ή εμφάνιση ασθενειών. Ενδεικτικά, η νευρογένεση στον ενήλικο εγκέφαλο φαίνεται να εμπλέκεται σε διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις (Νόσος Huntington, νόσος Alzheimer), σε ψυχιατρικές παθήσεις (κατάθλιψη, σχιζοφρένεια), στο στρες και στον αυτισμό. Ακόμη, η νευρογένεση επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως τη σωματική άσκηση, νευροτροφικούς παράγοντες, τα οιστρογόνα, το περιβάλλον, εγκεφαλικές βλάβες (κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ΑΕΕ) και κάποια φάρμακα.

Ειδικά, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχει βρεθεί ότι ενισχύουν τη νευρογένεση μέσω των μονοαμινεργικών οδών και της επαγωγής ενδοκυττάρων μνημάτων, μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους και μέσω νευροτροφικών παραγόντων. Η νευρογένεση στον εγκέφαλο ενηλίκων έχει μελετηθεί κυρίως σε πειραματικά μοντέλα, ενώ μελέτες επιβεβαιώνουν την ύπαρξη της και στον άνθρωπο. Οι δύο ανατομικές περιοχές που λαμβάνει χώρα είναι η υποκοιλιακή περιοχή κάτω από τις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου και η υποκοκκώδης περιοχή της οδοντωτής έλικας του υποκάμπου. Ειδικά, για τον άνθρωπο αναφέρεται ότι νευρογένεση μπορεί να παρατηρηθεί και το ραβδωτό σώμα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, αν τα αντικαταθλιπτικά, πέραν της αποδεδειγμένης χρήσης τους για την θεραπεία της κατάθλιψης που εμφανίζεται μετά από ΑΕΕ, μπορούν να επηρεάσουν θετικά την αποκατάσταση των ασθενών μετά από ΑΕΕ στοχεύοντας στη νευρογένεση.

1. ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΣΗ

1.1. Νευρογένεση κατά την ενδομήτρια ζωή

Νευρογένεση είναι η δημιουργία νέων νευρώνων και τυπικά συμβαίνει κατά την εμβρυϊκή ηλικία. Τη στιγμή που το ωάριο γονιμοποιείται από το σπερματοζωάριο, ο ανθρώπινος ζυγώτης αποτελείται από ένα μόνο κύτταρο, το οποίο σύντομα αρχίζει να διαιρείται και μέχρι την 14^η ημέρα της κύησης το έμβρυο αποτελείται από αρκετές στιβάδες κυττάρων, στο μέσον των οποίων προβάλλει μια περιοχή, το *αρχέγονο σώμα*. Την 21^η ημέρα (τρεις εβδομάδες μετά την σύλληψη) έχει σχηματιστεί ένας πρωτογενής νευρικός ιστός, η *νευρική πλάκα*, ο οποίος καταλαμβάνει μέρος της εξωτερικής στιβάδας των κυττάρων στο ένα άκρο του εμβρύου. Η νευρική πλάκα πρώτα πτυχώνεται για να σχηματίσει την *νευρική αύλακα*, οπότε και ξεκινάει η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Τα άκρα της νευρικής αύλακας ανυψώνονται και συγκλίνουν το ένα προς το άλλο για να σχηματίσουν τον *νευρικό σωλήνα*, από τον οποίο αναπτύσσονται ο εγκέφαλος και ο ωτιαίος μυελός.

Η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος δρομολογείται με την παρουσία του πρώτου νευρικού βλαστικού κυττάρου, κατά την 3^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Το *νευρικό βλαστικό κύτταρο* είναι ένα αυτο-ανανεούμενο, πολυδύναμο κύτταρο που παράγει όλους τους διαφορετικούς τύπους νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων του νευρικού συστήματος. Από τη διαίρεση ενός βλαστικού κυττάρου παράγονται δύο άλλα βλαστικά κύτταρα που μπορούν και τα δύο να διαιρεθούν ξανά (αντίθετα, στην ενήλικη ζωή, μετά τη διαίρεση το ένα βλαστικό κύτταρο πεθαίνει, αφήνοντας ένα σταθερό αριθμό διαιρούμενων βλαστικών κυττάρων). Από τα βλαστικά κύτταρα παράγονται *προγονικά (πρόδρομα) κύτταρα*. Αυτά επίσης μπορούν να διαιρεθούν και παράγουν τελικά μη διαιρούμενα κύτταρα, τους *νευροβλάστες* και *γλοιοβλάστες* που ωριμάζουν σε νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα αντίστοιχα.

Οι νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα αναπτύσσονται μέσα από μια σειρά σταδίων: νευρογένεση, πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, διαφοροποίηση, ωρίμανση, σχηματισμός συνάψεων, κυτταρικός θάνατος, συναπτικό κλάδεμα και μυελίνωση.

Η *γένεση των κυττάρων* που τελικά θα σχηματίσουν το φλοιό ξεκινά έξι περίπου εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ολοκληρώνεται σε μεγάλο βαθμό μέχρι την 20^η εβδομάδα, η νευρογένεση δηλαδή ολοκληρώνεται μέσα στους πρώτους πέντε περίπου μήνες της κύησης.

Κατά τη διάρκεια του *πολλαπλασιασμού*, τα κύτταρα που θα αποτελέσουν τους νευρώνες διαιρούνται και *πολλαπλασιάζονται* με ρυθμό 250,000 νέα κύτταρα / λεπτό. Ο *πολλαπλασιασμός* λαμβάνει χώρα στην κοιλιακή ζώνη, την περιοχή δηλαδή που περιβάλλει τον κοίλο σωλήνα, ο οποίος αργότερα θα αποτελέσει τις κοιλίες του εγκεφάλου και το κεντρικό κανάλι (Kolb et al., 2018).

Κατά τη διάρκεια της *μετανάστευσης*, που ξεκινά λίγο μετά την γένεση των πρώτων νευρώνων, αλλά συνεχίζεται για περίπου έξι εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της νευρογένεσης, οι νεοσχηματισμένοι νευρώνες κινούνται από την υποκοιλιακή ζώνη προς τα έξω, προς την τελική τους θέση. Αυτό γίνεται με τη βοήθεια εξειδικευμένων ακτινωτών νευρογλοιακών κυττάρων, όπου κάθε ένα διαθέτει μια ίνα που εκτείνεται από την υποκοιλιακή ζώνη ως την επιφάνεια του φλοιού. Τα κύτταρα από οποιαδήποτε περιοχή της υποκοιλιακής ζώνης χρειάζεται απλώς να ακολουθήσουν το δρόμο που σχηματίζουν τα νευρογλοιακά κύτταρα για να καταλήξουν στη σωστή θέση. Φαίνεται ότι η υποκοιλιακή ζώνη περιλαμβάνει ένα πρωταρχικό χάρτη του φλοιού που προδιαθέτει τα κύτταρα που έχουν σχηματιστεί σε συγκεκριμένη περιοχή να μεταναστεύσουν και σε ορισμένη θέση στο φλοιό. Χημικά σήματα επηρεάζουν επίσης την μετανάστευση των κυττάρων προς το φλοιό όπου η ανάπτυξη των στιβάδων γίνεται εκ των έσω προς τα έξω.

Με τη μετανάστευση και την τοποθέτηση των νευρώνων στην αντίστοιχη θέση πραγματοποιείται και η *διαφοροποίηση* τους σε συγκεκριμένους τύπους νευρώνων, δηλαδή τα νευρικά βλαστικά κύτταρα τροποποιούνται σε συγκεκριμένα είδη νευρώνων (Garrett et al., 2021). Η διαφοροποίηση των κυττάρων έχει ουσιαστικά ολοκληρωθεί πριν τη γέννηση.

Η *νευρωνική ωρίμανση*, περιλαμβάνει την αύξηση/ανάπτυξη των νευραξόνων και δενδριτών, αρχίζει την 20^η εβδομάδα της κύησης και συνεχίζεται για αρκετό διάστημα μετά τη γέννηση. Η δενδριτική αύξηση περιλαμβάνει την δενδριτική διακλάδωση και την ανάπτυξη των δενδριτικών ακάνθων. Οι νευράξονες αναπτύσσονται με πιο γρήγορο ρυθμό σε σχέση με τους δενδρίτες. Αναπτύσσουν αρχικά αυξητικούς κώνους στα άκρα τους, για να βρουν το δρόμο τους και να πραγματοποιήσουν τις κατάλληλες συνάψεις και τον σχηματισμό κυκλωμάτων. Οι νευράξονες δηλαδή των αναπτυσσόμενων νευρώνων κατευθύνονται προς τα κύτταρα-στόχους και σχηματίζουν λειτουργικές συνδέσεις (Kolb et al., 2018).

Το ανθρώπινο έμβρυο εμφανίζει απλές συναπτικές επαφές από τον πέμπτο μήνα και μέχρι τον έβδομο μήνα της κύησης έχει αναπτυχθεί εκτεταμένο δίκτυο

συνάψεων στα βαθύτερα στρώματα του φλοιού το οποίο αυξάνεται ραγδαία μετά τη γέννηση, με κορύφωση τα δύο έτη μετά τη γέννηση.

Ο εγκέφαλος παράγει πλεόνασμα νευρώνων, έτσι το επόμενο στάδιο της νευρωνικής ανάπτυξης, το κλάδεμα κυκλώματος ή «κλάδεμα» των συνάψεων ή/και κυτταρικός θάνατος, περιλαμβάνει την εξάλειψη αυτού του πλεονάσματος νευρώνων και συνάψεων. Οι νευρώνες που απέτυχαν να βρουν το κύτταρο στόχο ή που φτάνουν αργά στο στόχο τους πεθαίνουν. Η διαδικασία αυτή επηρεάζεται από το γενετικό σήμα, τις εμπειρίες, τις ορμόνες, το stress, και κορυφώνεται στην εφηβεία (Garrett et al., 2021).

Τέλος, για την πλήρη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, απαιτείται ένα ακόμη βήμα, η *μυελίνωση*, δηλαδή η κάλυψη των νευραξόνων από μυελίνη. Η μυελίνη είναι ένας λιπώδης ιστός που περιτυλίγεται γύρω από ένα νευράξονα, μονώνοντας τον από το εξωκυττάριο υγρό και άλλους νευρώνες, αυξάνοντας έτσι την ταχύτητα μετάδοσης των νευρικών σημάτων. Στον εγκέφαλο ξεκινά από χαμηλότερες δομές και προχωρά στα εγκεφαλικά ημισφαίρια από τους ινιακούς προς τους μετωπιαίους λοβούς. Ξεκινά περίπου στο τέλος του τρίτου τριμήνου της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ολοκληρώνεται στην όψιμη εφηβεία ή και αργότερα (Garrett et al., 2021).

1.2. Η νευρογένεση στους ενήλικες

Η νευρογένεση στους ενήλικες είναι η ανάπτυξη νέων νευρώνων στον εγκέφαλο. Η έρευνα σχετικά με τη νευρογένεση στον ενήλικα εγκέφαλο είναι σχετικά πρόσφατη. Η πρώτη παρατήρηση έγινε από τον Altman τη δεκαετία του 1960, ενώ στους ανθρώπους παρατηρήθηκε πρώτη φορά από τον Erikson το 1998 από μελέτες καρκινικών κυττάρων (Owji et al., 2001). Η έρευνα συνεχίζεται και σήμερα με τους ερευνητές να διαφωνούν σε τεχνικά θέματα των πειραμάτων, τα οποία μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικά συμπεράσματα (Kempermann et al., 2018).

Στα θηλαστικά, η φυσιολογική νευρογένεση στους ενήλικες παρατηρείται κυρίως σε δύο περιοχές, στον οσφρητικό βολβό και στον ιππόκαμπο. Η νευρογένεση στους ενήλικες ξεκινά από νευρικά βλαστικά κύτταρα που είναι ενσωματωμένα στις *νευρογονικές κόγχες*: (1) στις πλάγιες κοιλίες σχηματίζοντας την *υποκοιλιακή ζώνη*, και συμβάλλουν στη δημιουργία του κυκλώματος της όσφρησης και (2) στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου, σχηματίζοντας την *υποκοκκιώδη ζώνη*. Η νευρογένεση στο κοιλιακό τμήμα του ιπποκάμπου πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης

(δηλαδή, σε συναισθηματικές συμπεριφορές) ενώ στο ραχιαίο τμήμα του ιπποκάμπου τις γνωστικές λειτουργίες (δηλαδή, μάθηση, μνήμη και χωρική πλοήγηση) (Jurkowski et al., 2020) (Dias et al., 2012). Και στις δύο περιοχές, υποκοιλιακή και υποκοκκιώδη ζώνη, η νευρογένεση υποδιαιρείται σε καλά καθορισμένα στάδια που περιλαμβάνουν πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, διαφοροποίηση, ωρίμανση και λειτουργική ενσωμάτωση των νέων νευρώνων (Ceanga M., 2019).

Ο υποθάλαμος, ο φλοιός, η αμυγδαλή, ο υπομέλανας τόπος και το ραβδωτό σώμα έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με νευρογένεση. Μάλιστα, ενώ το ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι αυτοί οι νέοι νευρώνες προέρχονται από ενδογενείς δεξαμενές βλαστικών κυττάρων που βρίσκονται σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου, άλλες έχουν δείξει τη μετανάστευση των νευρώνων από την υποκοιλιακή περιοχή προς αυτές τις περιοχές. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι η δημιουργία νέων νευρώνων σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου επηρεάζεται/ενεργοποιείται ως απάντηση σε βλάβη ή τραύμα στον εγκέφαλο, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο/ισχαιμία και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Jurkowski et al., 2020) (Lazarov et al., 2013).

1.2.1. Η νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη

Στον εγκέφαλο ενήλικων ποντικών τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (Neural Stem Cells - NSC) της υποκοιλιακής ζώνης (Subventricular zone-SVZ), γνωστά επίσης ως *τύπου B1 κύτταρα* (type B1 cells), μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία νέων νευρώνων, αστροκυττάρων και ολιγοδενδροκυττάρων. Το κυτταρικό σώμα των B1 κυττάρων βρίσκεται κάτω από ένα στρώμα επιθηλιακών (επενδυματικών) κυττάρων (Ependymal cells - type E cells), τα οποία χωρίζουν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) των πλάγιων κοιλιών από το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Τα B1 κύτταρα έχουν ακτινωτή μορφολογία, όπως τα κύτταρα της γλοίας και απολήξεις που βρίσκονται σε επαφή τόσο με αιμοφόρα αγγεία όσο και με το ENY των πλάγιων κοιλιών, διαπερνώντας το στρώμα των επιθηλιακών κυττάρων (type E) (Ceanga et al., 2021).

Περίπου το 20% των B1 κυττάρων αυτο-ανανεώνεται μέσω συμμετρικής κυτταρικής διαίρεσης και ~80% μετατρέπεται σε προγονικά κύτταρα (μέσω ασύμμετρης κυτταρικής διαίρεσης), που ονομάζονται *τύπου C κύτταρα* (type C cells). Αυτά με τη σειρά τους μετατρέπονται μέσω συμμετρικής κυτταρικής διαίρεσης σε *νευροβλάστες - τύπου A κύτταρα* (type A cells). Στη συνέχεια οι νευροβλάστες σχηματίζουν μια αλυσίδα που αποτελείται από ομάδα 30-40 κυττάρων που, περιστοιχισμένα από αστροκύτταρα, μεταναστεύουν από την SVZ προς τον οσφρητικό

βολβό μέσω του *πρόσθιου μεταναστευτικού ρεύματος* (Rostral Migratory Stream - RMS) (Ceanga et al., 2021).

Η μετανάστευση των κυττάρων από την SVZ προς τον οσφρητικό βολβό διαρκεί περίπου πέντε μέρες. Όταν τα κύτταρα φτάσουν στον οσφρητικό βολβό, αποδεσμεύονται από τα αστροκύτταρα και συνεχίζουν τη μετανάστευση τους σε δύο διαφορετικές οδούς μέσα στον οσφρητικό βολβό για να διαφοροποιηθούν σε κοκκιώδη και περισπειραματικά κύτταρα.

Για να διατηρηθεί ένας σταθερός και επαρκής αριθμός νέων νευρώνων που δημιουργούνται, κάποια «νεογέννητα» κύτταρα πρέπει να αποκλειστούν. Αυτό γίνεται μέσω προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και είναι σημαντικό στάδιο για τη διατήρηση της σωστής μετανάστευσης στο RMS (Fontan-Lozano et al., 2020). Το τελικό βήμα για την ολοκλήρωση της νευρογένεσης είναι η συναπτική ενσωμάτωση των νέων νευρώνων στο ήδη υπάρχον νευρωνικό δίκτυο. Αν οι νέοι νευρώνες που δημιουργήθηκαν δεν καταφέρουν να ενσωματωθούν στο υπάρχον νευρωνικό δίκτυο, θα πεθάνουν (Ceanga et al., 2021) (Fontan-Lozano et al., 2020).

1.2.2. Υποκοκκώδης ζώνη της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου

Ο ιππόκαμπος σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, όπως τη χωρική πλοήγηση, τον διαχωρισμό προτύπων (pattern separation), τη κωδικοποίηση νέων πληροφοριών, τη συναισθηματική συμπεριφορά και τον έλεγχο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Tanti & Belzung, 2013). Η νευρογένεση στον ιππόκαμπο των ενηλίκων δημιουργεί μόνο έναν τύπο νευρώνα, τα κοκκιώδη κύτταρα στην οδοντωτή έλικα, που είναι διεγερτικοί κύριοι νευρώνες. Από λειτουργική άποψη, οι νευρώνες που δημιουργούνται σε ενήλικες συμπεριφέρονται παρόμοια με αυτούς που παράγονται κατά τη νεογνική περίοδο, υποδηλώνοντας έναν ομοιογενή πληθυσμό (Kempermann et al., 2015). Κατά τη νευρογένεση στα ενήλικα ποντίκια, τα *πρόδρομα κύτταρα* (precursor cells) βρίσκονται σε μια στενή ζώνη ιστού μεταξύ της στοιβάδας των κοκκωδών κυττάρων και της πολύμορφης στιβάδας (hilus), που ονομάζεται *υποκοκκώδης ζώνη* (subgranular zone - SGZ) (Kempermann et al., 2015).

Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα ή πρόδρομα κύτταρα της SGZ είναι κύτταρα που μοιάζουν μορφολογικά και αντιγονικά με την ακτινωτή γλοία (radial-glia like cells), με τριγωνικά σώματα. Ονομάζονται *κύτταρα τύπου-1* (type 1 cells), βρίσκονται σε επαφή με αιμοφόρα αγγεία και εκτείνονται ως την κοκκώδη ζώνη και την έσω μοριακή στιβάδα (Fontan-Lozano et al., 2020). Εκφράζουν τον δείκτη του αδιαφοροποίητου

νευρικού προγονικού κυττάρου, νεστίνη (nestin), καθώς και την όξινη πρωτεΐνη των νευρογλοιακών κυττάρων (Glial fibrillary acidic protein - GFAP), η οποία εκφράζεται και στα αστροκύτταρα (Ortega-Martinez Sylvia, 2017).

Ασύμμετρη διαίρεση των κυττάρων τύπου-1 οδηγεί στη δημιουργία μη ακτινωτών κυττάρων, τα *κύτταρα τύπου-2* (type 2 cells), που προορίζονται να γίνουν νευρώνες. Δημιουργούνται δύο υπότυποι κυττάρων τύπου-2, ανάλογα με την έκφραση διαφορετικών πρωτεϊνών-δεικτών. Ο ένας είναι ο *τύπος 2α* (type 2a cells), που μοιάζει με τα κύτταρα της γλοίας (glial-like cells) και ο άλλος ο *τύπος 2β* (type 2b cells), ένας νευρωνικά καθορισμένος τύπος κυττάρων. Από τα κύτταρα τύπου 2β προκύπτουν τα *κύτταρα τύπου 3* (type 3 cells), που είναι *νευροβλάστες* που θα διαφοροποιηθούν σε νευρώνες (Fontan-Lozano et al., 2020).

Τα κύτταρα τύπου 3 μεταναστεύουν, ως ανώριμοι ακόμη νευρώνες, στην κοκκιώδη ζώνη του ιπποκάμπου για να δημιουργήσουν ώριμα κοκκιώδη κύτταρα. Κατά την ωρίμανση, οι νέοι νευρώνες εκτείνουν τους δενδρίτες τους στην έσω μοριακή στιβάδα και τον νευράξονα τους στην CA3 περιοχή του ιπποκάμπου, μέσω των απολήξεων των βρυωδών ινών (mossy fiber terminals), και την CA2 περιοχή (Cuartero et al., 2021). Για να ολοκληρωθεί η νευρογένεση πρέπει οι νέοι νευρώνες να ενσωματωθούν στο ήδη υπάρχον νευρωνικό δίκτυο, να δημιουργήσουν δηλαδή συνάψεις (Ceanga et al., 2021). Στο στάδιο αυτό της νευρογένεσης παρατηρείται θάνατος πολλών νέων νευρώνων, μέσω απόπτωσης. Η απόπτωση των νέων κυττάρων συμβαίνει αρχικά 24-72 ώρες μετά τη μίτωση και έπειτα κατά τη φάση της ενσωμάτωσης τους στο υπάρχον δίκτυο, καθώς αν οι νέοι νευρώνες δεν ενσωματωθούν στο νευρωνικό δίκτυο τελικά θα πεθάνουν (Fontan-Lozano et al., 2020).

Η νευρογένεση του ιπποκάμπου είναι μια λεπτά ρυθμιζόμενη διαδικασία που περιλαμβάνει τέσσερις διακριτές φάσεις (Kempermann G. et al., 2015):

- I. τη *φάση του πρόδρομου κυττάρου* (precursor cell phase), που εξυπηρετεί την επέκταση της δεξαμενής των κυττάρων που μπορεί να διαφοροποιηθούν σε νευρώνες.
- II. την *πρώιμη φάση επιβίωσης* (early survival phase), η οποία σηματοδοτεί την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο. Τα περισσότερα «νεογέννητα» κύτταρα αποβάλλονται εντός ημερών από τη γέννησή τους.
- III. την *μετα-μιτωτική φάση ωρίμανσης* (postmitotic maturation phase), που σχετίζεται με τη δημιουργία λειτουργικών συνδέσεων, την ανάπτυξη του άξονα και των δενδριτών και τη συναπτογένεση

IV. την *όψιμη φάση επιβίωσης* (late survival phase) που αντιπροσωπεύει μια περίοδο τελειοποίησης των νέων κυττάρων.

Έχει υπολογιστεί ότι ολόκληρη η περίοδος της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο (στους ενήλικες) διαρκεί ~7 εβδομάδες. Οι διάφορες μορφές πρόδρομων νευρωνικών κυττάρων μπορούν να χαρακτηριστούν από την μορφολογία τους, την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους και την έκφραση συγκεκριμένων δεικτών (Kempermann G. et al., 2015). Ειδικότερα, κατά τη *φάση του πρόδρομου κυττάρου* τα κύτταρα τύπου 1 διαίρουνται ασύμμετρα σε κύτταρα τύπου 2. Τα κύτταρα τύπου 1, που μορφολογικά μοιάζουν με την ακτινωτή γλοία (radial glia-like type 1 cells), δημιουργούν ενδιάμεσα προγονικά κύτταρα, τα κύτταρα τύπου 2. Αυτά παρουσιάζουν υψηλή ικανότητα πολλαπλασιασμού. Δημιουργούνται δύο υπότυποι κυττάρων τύπου 2, ανάλογα με την έκφραση διαφορετικών πρωτεϊνών-δεικτών, τον *τύπο 2α* και τον *τύπο 2β* (Fontana-Lozano et al., 2020). Τα κύτταρα τύπου 2α εξακολουθούν να εκφράζουν δείκτες κυττάρων γλοίας, αλλά στερούνται τη χαρακτηριστική μορφολογία των ακτινικών κυττάρων. Στα κύτταρα τύπου 2β (που μαζί με τα κύτταρα τύπου 1 εκφράζουν νεστίνη), εμφανίζονται οι πρώτες ενδείξεις επιλογής διαφοροποίησης των κυττάρων σε νευρώνες για παράδειγμα μέσω έκφρασης των μεταγραφικών παραγόντων NeuroD1 & Prox1. Το Prox1 είναι ειδικό για την ανάπτυξη κοκκωδών κυττάρων. Έπειτα, τα κύτταρα τύπου 2β διαφοροποιούνται σε κύτταρα τύπου 3, τα οποία εκφράζουν DCX (DCX-positive) ενώ δεν εκφράζουν νεστίνη (nestin-negative). Τα κύτταρα τύπου 3 εκφράζουν επίσης το νευρωνικό δείκτη polysialylated neuronal cell adhesion molecule (PSANCAM). Μέσα σε 3 ημέρες από την κυτταρική διαίρεση, αυτός ο κυτταρικός πληθυσμός μπορεί να αυξηθεί τέσσερις έως πέντε φορές και τα νεοδημιουργηθέντα κύτταρα εισέρχονται σε μεταμιτωτικό στάδιο που χαρακτηρίζεται από την έκφραση μεταμιτωτικών νευρωνικών δεικτών –όπως του νευρωνικού πυρήνα (neuronal nuclear-NeuN) και της καλρετινίνης (Calretinin). Η πρώιμη φάση επιβίωσης σηματοδοτεί την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο.

Ο πολλαπλασιασμός των πρόδρομων κυττάρων δημιουργεί ένα τεράστιο πλεόνασμα νέων νευρώνων, από το οποίο μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό επιβιώνει για μεγάλες χρονικές περιόδους. Έτσι, ενώ ο αριθμός των νέων νευρώνων είναι υψηλότερος σε πολύ πρώιμα χρονικά σημεία της νευρογένεσης, μειώνεται δραματικά μέσα σε λίγες ημέρες 24-48 ώρες μετά τη μίτωση (Pilz et al., 2018), λόγω απόπτωσης των κυττάρων κατά την *πρώιμη φάση επιβίωσης* (Kempermann et al., 2015).

Εντός ημερών μετά την έξοδο του κυτταρικού κύκλου, κατά την *μετα-μιτωτική φάση ωρίμανση* συμβαίνει η συναπτογένεση και η λειτουργική ενσωμάτωση των νέων νευρώνων στο υπάρχον δίκτυο (Kempermann et al., 2015). Η δημιουργία των πρώτων συνάψεων συμβαίνει μόλις το κυτταρικό σώμα του αναπτυσσόμενου νευρώνα βρίσκεται στην κοκκώδη στιβάδα του ιπποκάμπου και οι δενδρίτες του διακλαδίζονται και αναπτύσσονται στη μοριακή στιβάδα του ιπποκάμπου ώστε να δεχθούν συνδέσεις ενώ παράλληλα ο νευράξονας του κινείται προς την περιοχή CA3 του ιπποκάμπου για να σχηματίσει κατάλληλες συνάψεις (Ceanga et al., 2018). Ο σχηματισμός συνάψεων είναι η βάση της ολοκλήρωσης του δικτύου, και όσα κύτταρα δεν καταφέρουν να αναπτύξουν συνδέσεις, θα πεθάνουν σε αυτή τη δεύτερη φάση κυτταρικού θανάτου (Ceanga et al., 2018).

Κατά την *όψιμη φάση επιβίωσης* η συναπτογένεση συνεχίζεται και διαρκεί αρκετές εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων ο αριθμός των ακίδων αυξάνεται κατά μήκος του δενδρίτη. Εντός 8 εβδομάδων, ένας νεοδημιουργημένος νευρώνας στα ποντίκια ενσωματώνεται πλήρως στο προϋπάρχον νευρωνικό δίκτυο, αν και η διαδικασία αυτή παρατείνεται σε ανώτερα θηλαστικά και μπορεί να διαρκέσει πάνω από 6 μήνες για να ολοκληρωθεί σε ανθρώπους (Kohler et al., 2011).

Η φάση αυτή της νευρογένεσης σχετίζεται με την έκφραση της πρωτεΐνης collapsing-response mediator, που εμπλέκεται στην εύρεση της διαδρομής του άξονα ώστε να δημιουργήσει τις κατάλληλες συνάψεις. Οι «νεογέννητοι» νευρώνες εκφράζουν επίσης την εμβρυϊκή ισόμορφη της πρωτεΐνης tau, η οποία εκτός από την περίπτωση αυτή δεν εκφράζεται στον εγκέφαλο των ενηλίκων. Οι άξονες των νέων νευρώνων αποτελούν μέρος της οδού των βρυωδών ινών (mossy fiber tract), η οποία παρουσιάζει πλαστικότητα η οποία φαίνεται συνδέεται με τη νευρογένεση των ενηλίκων. (Kempermann G. et al., 2015).

Στις διάφορες φάσεις της νευρογένεσης, οι νευροδιαβιβαστές GABA και γλουταμινικό οξύ φαίνεται πως συμβάλλουν με διαφορετικό τρόπο. Για παράδειγμα, στην φάση της μεταμιτωτικής ωρίμανσης απαιτείται αποπολωτική GABAεργική διέγερση για να επιτρέψει το σχηματισμό νέων γλουταμινεργικών συνάψεων μεταξύ νέων και υπάρχοντων νευρώνων (Goncalves et al., 2016). Στην όψιμη φάση επιβίωσης, μόλις γίνουν οι γλουταμινεργικές συναπτικές συνδέσεις, οι νέοι νευρώνες περνούν σε μια φάση αυξημένης συναπτικής πλαστικότητας. Το κατώφλι για την πρόκληση μακροπρόθεσμης ενίσχυσης (Long Term Potentiation - LTP) στους ανώριμους νευρώνες είναι χαμηλότερο από ό,τι στα ώριμα κοκκώδη κύτταρα. Αυτή η κρίσιμη

περίοδος διαρκεί από ~1 έως 1.5 μήνα μετά τη δημιουργία των κυττάρων (Kempermann G. et al., 2015).

1.2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη νευρογένεση στον εγκέφαλο του ανθρώπου

Πρώτος που απέδειξε την ύπαρξη νευρογένεσης στον ενήλικο ανθρώπινο εγκέφαλο ήταν το 1998 ο Eriksson και οι συνεργάτες του, οι οποίοι εντόπισαν ογκολογικούς ασθενείς που είχαν λάβει έγχυση με το ανάλογο της θυμιδίνης, βρωμοδεοξουριδίνη (bromodeoxyuridine-BrdU) (το οποίο επισημαίνει το DNA κατά τη φάση S) για σκοπούς σταδιοποίησης του όγκου, αλλά δεν είχαν λάβει οποιαδήποτε θεραπεία που πιστεύεται ότι επηρεάζει τη δημιουργία κυττάρων και ανέλυσαν τους εγκεφάλους τους μεταθανάτια. Χρησιμοποιώντας ανοσοφθοριστική σήμανση για την BrdU και για έναν από τους ακόλουθους νευρωνικούς δείκτες: NeuN, καλβινδίνη ή ειδική νευρωνική ενολάση (NSE), έδειξαν ότι νέοι νευρώνες (όπως ορίζονται από αυτούς τους δείκτες) δημιουργούνται από διαιρούμενα προγονικά κύτταρα στην οδοντωτή έλικα ενήλικων ανθρώπων. Τα αποτελέσματά δείχνουν περαιτέρω ότι ο ανθρώπινος ιππόκαμπος διατηρεί την ικανότητά του να παράγει νευρώνες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής στην ίδια θέση και στους ίδιους αριθμούς που αναμενόταν με βάση την εργασία σε αρουραίους (Eriksson et al., 1998).

Μελέτες δείχνουν ότι στους ανθρώπους παρατηρούνται διαφορές στη νευρογένεση κατά την ενήλικη ζωή σε σύγκριση με τα άλλα θηλαστικά (κυρίως τα τρωκτικά). Υπάρχει σημαντική νευρογένεση στον ιππόκαμπο στους ενήλικες ανθρώπους, αλλά οι άνθρωποι εμφανίζονται μοναδικοί μεταξύ θηλαστικών στο ότι δεν υπάρχει ανιχνεύσιμη νευρογένεση στον οσφρητικού βολβό αλλά συνεχής προσθήκη νέων νευρώνων στο ραβδωτό σώμα (Bergmann et al., 2015).

Όσον αφορά την υποκοιλιακή περιοχή, στον άνθρωπο βρίσκονται νευρικά βλαστικά κύτταρα σε αυτή, ωστόσο αυτά δεν μεταναστεύουν στον οσφρητικό βολβό αλλά κατευθύνονται προς τον προμετωπιαίο φλοιό και το ραβδωτό σώμα, όπου διαφοροποιούνται σε ενδονευρώνες, ειδικά μετά από κάποιο εγκεφαλικό τραυματισμό (Fontan-Lozano et al., 2020). Πιο ειδικά, η νευρογένεση στους ανθρώπους είναι σαφώς μειωμένη στην περιοχή του οσφρητικού βολβού μετά τους έξι πρώτους μήνες ζωής (Lavarov et al., 2013) και σχεδόν εξαφανίζεται στην ενήλικη ζωή (Fontan-Lozano et al., 2020). Επίσης, στον άνθρωπο τα πρόδρομα κύτταρα μεταναστεύουν μεμονωμένα ή σε ζευγάρια στο μεταναστευτικό ρεύμα και όχι σε αλυσίδες κυττάρων με τη συνοδεία

αστροκυττάρων όπως συμβαίνει στα τρωκτικά (Lavaron et al., 2013). Επίσης, στον άνθρωπο σε μελέτη με βρέφη βρέθηκε ένα πρόσθετο μεταναστευτικό ρεύμα (MMS-Medial Migratory Stream) με κατεύθυνση προς τον κοιλιομετωπιαίο προμετωπιαίο φλοιό, βέβαια και τα δύο μεταναστευτικά ρεύματα μειώνονται απότομα μετά τη γέννηση και δεν μπορούσαν να παρατηρηθούν μετά από 6 έως 8 μήνες (Sanai et al. 2011). Οι διαφορές αυτές στη νευρογένεση στον οσφρητικό βολβό μεταξύ ανθρώπου και ζώων κατά την ενήλικη ζωή μπορεί να σχετίζονται με την επίδραση του περιβάλλοντος, για παράδειγμα οι άνθρωποι δεν χρειάζονται την αίσθηση της όσφρησης όσο οι αρουραίοι (Fontan-Lozano et al., 2020).

Όσον αφορά το ραβδωτό σώμα, ανάλυση των διαθέσιμων δημόσιων δεδομένων μεταγραφώματος από διάφορες υποδιαιρέσεις του ανθρώπινου εγκεφάλου αποκάλυψε την έκφραση σε όλες τις ηλικίες του δείκτη νευροβλαστών DCX στο ραβδωτό σώμα, που βρίσκεται δίπλα στην υποκοιλιακή ζώνη, σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα στον ιππόκαμπο (Ernst et al., 2014). Η ύπαρξη νευρικών βλαστικών κυττάρων στην υποκοιλιακή ζώνη, που βρίσκεται δίπλα στο ραβδωτό σώμα, κάνει δελεαστική την υπόθεση ότι οι νέοι νευρώνες στο ενήλικο ανθρώπινο ραβδωτό σώμα προέρχονται από την υποκοιλιακή ζώνη (Bergmann et al., 2015). Ωστόσο, μια άλλη προέλευση είναι επίσης πιθανή σύμφωνα με την πρόσφατη διαπίστωση ότι τα αστροκύτταρα δημιουργούν νέους νευρώνες του ραβδωτού σώματος σε ποντίκια μετά από ΑΕΕ και έτσι εγείρεται η πιθανότητα ότι τα παρεγχυματικά αστροκύτταρα μπορεί να μεσολαβούν στη νευρογένεση του ραβδωτού σώματος και στους ενήλικες ανθρώπους (Magnusson et al., 2014).

Όσον αφορά τον ιππόκαμπο, η νευρογένεση είναι παρούσα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ανθρώπων, αν και μειώνεται με την ηλικία (Fontan-Lozano et al., 2020). Και πιο ειδικά οι δεξαμενές των βλαστικών κυττάρων είναι μικρότερες στον ηλικιωμένο ανθρώπινο οδοντωτό ιππόκαμπο ενώ οι δεξαμενές των προγονικών και ανώριμων νευρώνων είναι σταθερές με τη γήρανση (Boldrini et al., 2018).

Ο λειτουργικός ρόλος της νευρογένεσης στους ενήλικες ανθρώπους δεν έχει ακόμη καθοριστεί/διευκρινιστεί, καθώς τα δεδομένα προέρχονται κατά κύριο λόγο από μελέτες σε ζώα που προβάλλονται στην ανθρώπινη κατάσταση (Dillen et al., 2019). Βέβαια, όσον αφορά τη νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου, αυτή φαίνεται να εμπλέκεται κυρίως στη μάθηση και τη μνήμη, βελτιώνοντας τη χωρική μνήμη και την προσαρμογή στο περιβάλλον και στις κοινωνικές περιστάσεις (Fontan-Lozano et al., 2020) (Lavaron et al., 2013).

Η νευρογένεση του ιπποκάμπου των ενηλίκων είναι δυναμική και επάγεται από φυσιολογικά και παθολογικά ερεθίσματα που μπορεί να προάγουν τη λειτουργία του εγκεφάλου ή να συμβάλλουν σε ασθένειες (Rolando and Taylor, 2014). Διαταραχές στη νευρογένεση στον ιππόκαμπο σχετίζονται με ψυχιατρικές παθήσεις όπως η κατάθλιψη και με νευρολογικές όπως η επιληψία. Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη νευρογένεση είναι το χρόνιο stress, μέσω της ενεργοποίησης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, το γήρας, διάφοροι προφλεγμονώδεις παράγοντες και ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II (Rolando and Taylor, 2014). Αντίθετα, παράγοντες που ενισχύουν τη νευρογένεση είναι η σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή/περιορισμός θερμίδων, διαβίωση σε εμπλουτισμένο περιβάλλον, υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης (Kolb, 2018), η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, η αγγειοτενσίνη II και οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Jurkowski et al., 2020).

Ενώ η ύπαρξη νευρογένεσης επιβεβαιώνεται από τις περισσότερες μελέτες, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν το αντίθετο, ειδικά μια έκθεση των Sorrells et al. (2018) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ύπαρξη νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο των πρωτευόντων μειώνεται ραγδαία κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και ότι ειδικά στους ενήλικες ανθρώπους η νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα δεν συνεχίζεται ή είναι εξαιρετικά σπάνια

2. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΣΗ

2.1. Κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

Οι κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν:

1. Τα αντικαταθλιπτικά πρώτης γενιάς, στα οποία ανήκουν οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors - MAOIs) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants - TCAs) τα οποία ήταν διαθέσιμα για τη θεραπεία της κατάθλιψης τη δεκαετία του 1960.

Οι MAOIs, όπως η ιπρονιαζίδη ή η τρανυλκυπρομίνη, είναι μη αναστρέψιμοι αναστολείς των κύριων μεταβολικών ενζύμων των νευροδιαβιβαστών νοραδρεναλίνης (Noradrenalin - NA), σεροτονίνης (5-hydroxytryptamine - 5-HT) και ντοπαμίνης (Dopamine - DA) και έχουν ως αποτέλεσμα γενικευμένη αύξηση των επιπέδων των μονοαμινών σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Eisenhofer et al., 2004).

Τα TCAs πήραν το όνομά τους από τη χημική δομή τους, που προέρχεται από τις φαινοθειαζίνες. Φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι η ιμιπραμίνη, η κλομιπραμίνη και η αμιτριπτυλίνη. Ο κύριος φαρμακολογικός μηχανισμός των TCAs είναι η αναστολή των μεταφορέων επαναπρόσληψης των μονοαμινών, με μεγαλύτερη ή μικρότερη επιλεκτικότητα, με αποτέλεσμα την αυξημένη εξωκυτταρική διαθεσιμότητα των νευροδιαβιβαστών αυτών (Berton & Nestler, 2006).

2. Τα αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς περιλαμβάνουν διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων που αναπτύχθηκαν κυρίως στις δεκαετίες του 1980 και 1990, ξεκινώντας με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - SSRI), όπως η φλουοξετίνη, η σερτραλίνη, η παροξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η σιταλοπράμη και η εσκιταλοπράμη. Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors - SNRIs), όπως βενλαφαξίνη και ντουλοξετίνη καθώς και οι αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (Noradrenaline Reuptake Inhibitors - NARIs), όπως ρεβοξετίνη. Τέλος υπάρχουν τα νοραδρενεργικά και τα ειδικά σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants - NaSSAs) όπως η μιρταζαπίνη (Racagni & Popoli, 2022).

Όλα τα παραπάνω φάρμακα βασίζονται στην υπόθεση της εμπλοκής των μονοαμινών στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, με πρωταρχικό μηχανισμό την αναστολή της επαναπρόσληψης των μονοαμινών ή/και τον ανταγωνισμό επιλεγμένων υποδοχέων τους (Planchez et al., 2020).

3. Τα αντικαταθλιπτικά τρίτης γενιάς (Third Generation Antidepressants -TGAs) είναι νέες ενώσεις που τις περισσότερες φορές δεν στοχεύουν σε μονοαμινεργικούς μηχανισμούς και είναι ακόμη υπό διερεύνηση (Racagni & Popoli, 2022).

Τα αντικαταθλιπτικά κατά κανόνα αναστέλλουν την επαναπρόσληψη ή τον μεταβολισμό των μονοαμινεργικών νευροδιαβιβαστών, σεροτονίνη, ντοπαμίνη και νοραδρεναλίνη. Όταν χορηγείται ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), στοχεύει ειδικά στον μεταφορέα της σεροτονίνης, ο οποίος κανονικά απομακρύνει τη σεροτονίνη από τη συναπτική σχισμή αφού απελευθερωθεί από έναν προσυναπτικό νευρώνα. Αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, οι SSRIs αυξάνουν τη διαθεσιμότητα της σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή και ενισχύουν τη σηματοδότηση της (Racagni & Popoli, 2022).

Η σεροτονίνη συντίθεται σε σεροτονινεργικούς νευρώνες, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στους πυρήνες της ραφής του εγκεφαλικού στελέχους. Μόλις συντεθεί, η σεροτονίνη αποθηκεύεται σε κυστίδια και απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή όταν ένα δυναμικό ενεργείας φτάσει στο προσυναπτικό άκρο. Η σεροτονίνη συνδέεται και ενεργοποιεί τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A}, οι οποίοι εκφράζονται ευρέως στον εγκέφαλο και εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης, του άγχους και άλλων διεργασιών (Kolb et al., 2018).

Μετά την ενεργοποίηση των μετασυναπτικών υποδοχέων, η σεροτονίνη απομακρύνεται από τη συναπτική σχισμή από τον μεταφορέα της σεροτονίνης (Serotonin Transporter - SERT), ο οποίος βρίσκεται στον προσυναπτικό νευρώνα. Αναστέλλοντας τον SERT, οι SSRIs εμποδίζουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης στον προσυναπτικό νευρώνα, αυξάνοντας έτσι την ποσότητα σεροτονίνης που είναι διαθέσιμη για την ενεργοποίηση των μετασυναπτικών υποδοχέων. Με την πάροδο του χρόνου, οι μετασυναπτικοί υποδοχείς μπορεί να προσαρμοστούν στα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης, οδηγώντας σε αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και στη λειτουργία των υποδοχέων, οι οποίες πιστεύεται ότι βρίσκονται πίσω από τα θεραπευτικά αποτελέσματα των SSRIs στη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης και του άγχους (Racagni & Popoli, 2022). Ωστόσο, ενώ οι επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στη μονοαμινεργική νευροδιαβίβαση ανιχνεύονται αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου στα πειραματόζωα, οι θεραπευτικές δράσεις τους εμφανίζονται αργότερα, συνήθως μετά από αρκετές εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να μην οφείλονται

μόνο στη ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών αλλά και σε άλλους μηχανισμούς (Eliwa et al., 2017), όπως στη νευρογένεση (Planchez et al., 2020).

2.2. Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη νευρογένεση

Εκτός από την εμπλοκή της μονοαμινεργικής οδού στη θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, πρόσφατα προτείνεται μια πιο ολιστική εξήγηση της δράσης τους που λέγεται "υπόθεση της νευροπλαστικότητας" και εμπλέκει επαγόμενους από την ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σηματοδότησης με μηχανισμούς γονιδιακής έκφρασης και άλλες διαδικασίες, όπως συναπτικούς μηχανισμούς, νευροτροφικούς παράγοντες και τη νευρογένεση. Έτσι, η *νευροπλαστικότητα* περιλαμβάνει όλους τους μηχανισμούς που έχουν συνδεθεί με τη δράση των αντικαταθλιπτικών. Με τον όρο νευροπλαστικότητα οι νευροβιολόγοι αποκαλούν το σύνολο των διαδικασιών με τις οποίες ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται, προσαρμόζεται και ανταποκρίνεται σε εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα ποικίλης φύσης. Οι μοριακές και κυτταρικές μορφές της νευροπλαστικότητας, οι οποίες μπορεί να είναι τόσο δομικής όσο και λειτουργικής φύσης μπορούν να χωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (i) τροποποιήσεις της γονιδιακής έκφρασης (ii) τροποποιήσεις της συναπτικής μετάδοσης και (iii) νευρογένεση. (Racagni & Popoli, 2022).

Μελέτες έχουν δείξει αύξηση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά παράλληλα με την μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Harmer et al., 2017). Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι είναι πιθανό τα αντικαταθλιπτικά για να δράσουν να προϋποθέτουν νευρογένεση, που συνάδει με την καθυστερημένη έναρξη δράσης τους, υπό το πρίσμα του χρόνου που χρειάζεται ώστε νέοι νευρώνες να δημιουργηθούν, να ωριμάσουν και να γίνουν λειτουργικοί (Planchez et al., 2020). Τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα εστιάζουν τη δράση τους στην αλλαγή της διάθεσης. Οι επιδράσεις των φαρμάκων αυτών στη νευρογένεση αφορούν κυρίως την οδοντωτή έλικα του κοιλιακού τμήματος του ιπποκάμπου (Planchez et al., 2020). Μελέτες, σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ερεθισμός της οδοντωτής έλικας τόσο της κοιλιακής όσο και της ραχιαίας περιοχής του ιπποκάμπου μπορεί να αποκαταστήσει τις γνωστικές λειτουργίες και να βελτιώσει τη διάθεση (Eliwa et al., 2017).

Οι χρόνιες θεραπείες με αντικαταθλιπτικά έχει βρεθεί ότι διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των νευρικών προγονικών κυττάρων, επιταχύνουν την ωρίμανση, που περιλαμβάνει την μετανάστευση, την νευρωνική ανάπτυξη, τη δημιουργία συνάψεων και την ένταξη στο υπάρχον νευρωνικό δίκτυο και προάγουν την επιβίωση των νέων νευρώνων που σχηματίζονται στον ιππόκαμπο σε διάφορα είδη θηλαστικών, όπως τρωκτικά και πρωτεύοντα, καθώς υπό φυσιολογικές συνθήκες ένα σημαντικό ποσοστό των νεοσύστατων νευρώνων αναμένεται να μην επιβιώσει (Eliwa et al., 2017), ενώ δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο σε βραχύχρονες θεραπείες με αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Micheli et al., 2018). Οι δράσεις αυτές των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων γίνονται μέσω διαφόρων συστημάτων και μηχανισμών, όπως είναι τα συστήματα νευροδιαβιβαστών, νευροτροφικών παραγόντων, αντιφλεγμονωδών και ενδοκυττάρων μηχανισμών.

2.2.1 Μονοαμινεργικές οδοί

Οι επιδράσεις των περισσότερων αντικαταθλιπτικών οφείλονται κυρίως στις άμεσες δράσεις τους στα μονοαμινεργικά συστήματα, όπως αυτά της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (Racagni & Popoli, 2022). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της σεροτονίνης σχετίζονται θετικά με τον πολλαπλασιασμό των νευρικών προγονικών κυττάρων και την επιβίωση των νέων νευρώνων σε ενήλικες, πιθανώς μέσω της άμεσης δράσης της στους υποδοχείς 5-HT_{1A}, 5-HT₂ και 5-HT₄ που εκφράζονται στα προγονικά κύτταρα και στους ανώριμους νευρώνες (Samuels et al., 2014).

Ο υποδοχέας 5-HT_{1A} εκφράζεται ευρέως στον ιππόκαμπο και θεωρείται ότι παίζει ρόλο στη διαμεσολάβηση των επιδράσεων της σεροτονίνης, στη διάθεση και στο άγχος. Έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT_{1A} μετά τη χορήγηση SSRIs αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των προγονικών κυττάρων, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο. Όταν ο υποδοχέας 5-HT_{1A} ενεργοποιείται, μπορεί να αυξήσει την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain-Derived Neurotrophic Factor - BDNF), μιας πρωτεΐνης που προωθεί την επιβίωση και της διαφοροποίηση των νευρικών βλαστικών κυττάρων. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT_{1A} μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα του μονοπατιού του στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mammalian Target Of Rapamycin - mTOR), ένα μονοπάτι σηματοδότησης που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, του

πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης. Ενεργοποιώντας αυτά τα μονοπάτια, η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT_{1A} μπορεί να προάγει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των προγονικών κυττάρων, οδηγώντας σε αυξημένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Glikmann-Johnston et al., 2015)

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT_{2A} έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ωρίμανση και την ενσωμάτωση των νεογέννητων νευρώνων στον ιππόκαμπο. Ο υποδοχέας 5-HT_{2A} θεωρείται ότι εμπλέκεται στην ωρίμανση των νέων νευρικών κυττάρων στον ιππόκαμπο. Όταν ενεργοποιείται, μπορεί να αυξήσει την έκφραση παραγόντων μεταγραφής που εμπλέκονται στην προώθηση της διαφοροποίησης των νευρικών βλαστικών κυττάρων σε ώριμους νευρώνες. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT_{2A} μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα του μονοπατιού της εξωκυτταρικού σήματος-ρυθμιζόμενης κινάσης, το οποίο είναι ένα μονοπάτι σηματοδότησης που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης και ωρίμανσης. Ενεργοποιώντας αυτά τα μονοπάτια, ο υποδοχέας 5-HT_{2A} μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των προγονικών κυττάρων, οδηγώντας στην παραγωγή νέων, ώριμων νευρώνων στον ιππόκαμπο (Racagni & Popoli, 2022).

Έχει μελετηθεί αρκετά η επίδραση του SSRI φλουοξετίνη στη νευρογένεση στον εγκέφαλο ενηλίκου. Στα ώριμα κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου, η ενεργοποίηση των 5-HT_{1A} υποδοχέων σχετίζεται με την αντικαταθλιπτική δράση της φλουοξετίνης (Planchez et al., 2020). Επιπλέον, η φλουοξετίνη, έχει βρεθεί ότι: α) ενισχύει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των προγονικών κυττάρων (τύπου 2α και 2β) του ιπποκάμπου, μέσω αύξησης της έκφρασης των 5-HT_{1,3,4,6,7} υποδοχέων στον ιππόκαμπο β) ενισχύει την διαδικασία ωρίμανσης των DCX⁺ κυττάρων και γ) έχει κάποια μικρή επίδραση στην τελική διαφοροποίηση των νέων κυττάρων που δημιουργούνται στον ιππόκαμπο των ενηλίκων (Micheli et al., 2018). Ακόμη, η φλουοξετίνη, φαίνεται να ενισχύει την ενεργοποίηση των προγονικών κυττάρων (Encinas et al., 2006) και σε ορισμένες περιπτώσεις και των βλαστικών κυττάρων στην υποκοκκώδη περιοχή.

Μελέτες, επίσης δείχνουν ότι η φλουοξετίνη μπορεί να επηρεάσει την πλαστικότητα των νεοσύστατων νευρώνων που προκύπτουν από τη νευρογένεση στον εγκέφαλο ενηλίκων. Η χρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή με φλουοξετίνη μειώνει τον αριθμό των calbindin⁺ τελικά διαφοροποιημένων νευρώνων στον ιππόκαμπο, δημιουργώντας ένα φαινόμενο που ονομάζεται ‘dematuration’ των ώριμων κοκκωδών

κυττάρων πιθανώς μέσω των 5-HT₄ υποδοχέων. Επηρεάζει, επίσης, την πλαστικότητα των «νεογέννητων» νευρώνων ενισχύοντας την δενδριτική πολυπλοκότητα και πυκνότητα (Eliwa et al, 2017).

Ωστόσο, άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως η φλουοξετίνη επηρεάζει τη νευρογένεση μόνο όταν η θεραπεία ξεκινάει κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Micheli et al., 2018). Συγκεκριμένα, πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η επίδραση της φλουοτεξίνης στον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων εξαρτάται από τον τύπο και τη θέση των προγονικών κυττάρων κατά μήκος του κοιλιακού και ραχιαίου άξονα του ιπποκάμπου. Ειδικά ο υποδοχέας 5-HT_{1A} της σεροτονίνης φαίνεται να μεσολαβεί στην επίδραση της φλουοτεξίνης στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων τύπου 2 και των νευροβλαστών στον κοιλιακό ιππόκαμπο (Qi-GangZhou et al., 2016). Η φλουοξετίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει την νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη, πάρα μόνο τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Micheli et al., 2018).

Η νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη φαίνεται επίσης να επιδρά στην ενήλικη νευρογένεση. Οι επιδράσεις της περιορίζονται κυρίως στα πρώιμα στάδια της ενήλικης νευρογένεσης, δηλαδή στην ενεργοποίηση και στον πολλαπλασιασμό των νευρικών προγονικών κυττάρων. Αυτό συμβαίνει μέσω της ενεργοποίησης των β₂ και β₃ αδρενεργικών υποδοχέων (Eliwa et al., 2017).

2.2.2 Νευροτροφικοί και αυξητικοί παράγοντες

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που μπορεί να εμπλέκεται στην επίδραση της χρόνιας αγωγής με αντικαταθλιπτικά φάρμακα στη νευρογένεση είναι η ενίσχυση της παραγωγής και απελευθέρωσης νευροτροφικών και αυξητικών παραγόντων, μέσω της ενεργοποίησης ποικίλων σηματοδοτικών μονοπατιών. Οι νευροτροφικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την επιβίωση, την ανάπτυξη, τη μορφολογική πλαστικότητα και τη σύνθεση πρωτεϊνών που απαιτούνται για τις διαφοροποιημένες λειτουργίες των νευρώνων (Leal-Galicia et al., 2021).

Ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain Derived Neurotrophic Factor - BDNF) είναι μια πρωτεΐνη που είναι κρίσιμη για την επιβίωση, την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των νευρώνων. Ο BDNF προάγει τη νευρογένεση αυξάνοντας την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των νεογέννητων νευρώνων, ενισχύει επίσης τη συναπτική πλαστικότητα, δηλαδή την ικανότητα των συνάψεων να αλλάζουν και να προσαρμόζονται σε νέες πληροφορίες, και αυτό μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό νέων κυκλωμάτων στον εγκέφαλο (Lee and Son, 2009).

Έχει μάλιστα προταθεί ότι η οδός BDNF - TrkB (ο Tropomyosin receptor kinase B ή γνωστός επίσης ως tyrosine receptor kinase B που είναι υποδοχέας του BDNF) επιδρά στη νευρογένεση και στη συμπεριφορά. Οι Castrén et al. έδειξαν σε αρουραίους ότι διαφορετικές αντικαταθλιπτικές θεραπείες, ακόμη και με διαφορετικούς στόχους, θα μπορούσαν να διεγείρουν τη σηματοδότηση οδών που σχετίζονται με τον BDNF/TrkB εντός 1 ώρας μετά την έγχυση του φαρμάκου. Μετά από αρκετές ημέρες χορήγησης τα αντικαταθλιπτικά, ανεξάρτητα από τους κύριους στόχους δράσης τους, έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον TrkB και να αυξάνουν σημαντικά την έκφραση του BDNF στον ιππόκαμπο και σε διάφορες περιοχές του φλοιού. Επίσης, φαίνεται πως τα σηματοδοτικά μονοπάτια BDNF-TrkB ενισχύουν την επιβίωση των κοκκωδών κυττάρων των ενηλίκων, ενώ επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των κυττάρων. Ο BDNF βρέθηκε ότι συνδέεται με την αποτελεσματικότητα των SSRI (Eliwa et al., 2017).

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται κυρίως στην προώθηση της ανάπτυξης των αιμοφόρων αγγείων. Στον εγκέφαλο, ο VEGF έχει επίσης αποδειχθεί ότι προάγει τη νευρογένεση μέσω της ανάπτυξης των αιμοφόρων αγγείων στον εγκέφαλο, τα οποία με τη σειρά τους παρέχουν ένα υποστηρικτικό περιβάλλον για την ανάπτυξη και την επιβίωση νέων νευρώνων (Lee and Son, 2009). Εμπλέκεται, επίσης, στις νευρογενείς επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών, μέσω της σηματοδότησης που σχετίζεται με τον VEGF και τον υποδοχέα του, τον Flk1. Επιπλέον, η ίδια η χορήγηση του VEGF διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στην υποκοκκώδη περιοχή της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου (Eliwa et al., 2017).

Οι αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factors - FGFs) είναι μέλη μιας άλλης οικογένειας αυξητικών παραγόντων που μπορούν να ρυθμίσουν τη νευρογένεση των ενηλίκων, όμως με διαφορετικό τρόπο από τις προαναφερθείσες νευροτροφίνες. Οι FGFs έχει βρεθεί ότι είναι παρόντες στα νευρικά βλαστικά κύτταρα και τους ασκούν ισχυρή ρυθμιστική επίδραση. Τα μέλη αυτής της οικογένειας και οι υποδοχείς τους μπορούν να ρυθμίσουν σχεδόν όλες τις πτυχές της ενήλικης νευρογένεσης στον ιππόκαμπο, από τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων έως την επιβίωση των νευρώνων που δημιουργούνται. Η κύρια διαφορά είναι ότι οι FGFs επηρεάζουν σημαντικά την τύχη των «νεογέννητων» κυττάρων που σχηματίζονται στην υποκοκκώδη περιοχή, προωθώντας μια υψηλότερη αναλογία αστροκυττάρων σε σχέση με τους νευρώνες, μια επίδραση που δεν βρέθηκε με τον

BDNF, τον VEGF ή τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα 1 (insulin-like growth factor 1-IGF1) (Eliwa et al., 2017). Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά μεταβάλλει κυρίως τα επίπεδα του FGF2. Η επανειλημμένη χορήγηση FGF2 προήγαγε τη νευρογένεση των ενήλικων αυξάνοντας την επιβίωση των νευρώνων που έχουν δημιουργηθεί σε ενήλικες. Φαίνεται πως ο FGF2 αύξησε την επιβίωση τόσο των νευρώνων όσο και των γλοιακών κυττάρων που «γεννήθηκαν», με ισχυρότερη επίδραση να παρατηρείται στα αστροκύτταρα. Ωστόσο, ο πολυμορφισμός του FGF2 βρέθηκε να σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες και με τη μεταβαλλόμενη ανταπόκριση σε αντικαταθλιπτικές θεραπείες (Eliwa et al., 2017).

Άλλοι νευροτροφικοί και αυξητικοί παράγοντες είναι ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF - Nerve Growth Factor), η νευροτροφίνη 3 (NT3) και 4 (NT4) και ο IGF1 (Eliwa et al., 2017). Ο NGF είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ανάπτυξη, τη συντήρηση και την επιβίωση των νευρώνων στον εγκέφαλο. Έχει αποδειχθεί ότι προάγει τη νευρογένεση αυξάνοντας την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των «νεογέννητων» νευρώνων, καθώς και την ενίσχυση της συναπτικής πλαστικότητας. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο NGF ενισχύει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των νευρικών βλαστικών κυττάρων, τα οποία είναι τα πρόδρομα κύτταρα που οδηγούν στην δημιουργία νέων νευρώνων .

Η NT3 είναι μια άλλη πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των νευρώνων. Όπως και ο NGF, η NT3 έχει αποδειχθεί ότι προάγει τη νευρογένεση ενισχύοντας την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των «νεογέννητων» νευρώνων και αυξάνοντας την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των νευρικών βλαστικών κυττάρων. Επίσης, η NT3 ενισχύει την έκφραση του BDNF και διαμορφώνει τη σηματοδότηση που προκαλείται από τον BDNF σε διαφοροποιούμενους νευρώνες του ιπποκάμπου (Lee and Son, 2009).

Ο IGF1 εμπλέκεται σε μια ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης, του μεταβολισμού και της γήρανσης. Παράγεται κυρίως στο ήπαρ και διεγείρεται από την αυξητική ορμόνη. Θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα ενισχύει τη δράση του IGF1, βοηθώντας την κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη. Αυξάνει επίσης την ευαισθησία σε εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη νευρογένεση (Lee and Son, 2009).

2.2.3 Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που σχετίζεται με την επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη νευρογένεση, στους ενήλικες, είναι η αντιφλεγμονώδης δράση των περισσότερων εξ αυτών. Τα αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν μια σχετική αναστολή των μονοπατιών της φλεγμονής, έτσι πολλά είδη αντικαταθλιπτικής θεραπείας μεταβάλλουν τα επίπεδα διαφόρων προφλεγμονωδών μεσολαβητών τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε καταθλιπτικούς ασθενείς, όπως της ιντερλευκίνης 1β (IL-1b), ιντερλευκίνης 6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) και της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) (Eliwa et al., 2017). Ενδεικτικά, σε πείραμα που έγινε σε ποντίκια στο Τμήμα Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Maulana Azad Medical College, στο Νέο Δελχί για τη μελέτη της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του οιδήματος του ποδιού αρουραίου. Έγινε εφάπαξ δόση βενλαφαξίνη 20 και 40 mg/kg, αμιτρυπτίνη 25 mg/kg, φλουοξετίνη 20 mg/kg ενδοπεριτοναϊκά στη μία ομάδα και ορού στην ομάδα ελέγχου. Το οίδημα που προκλήθηκε στην ομάδα δοκιμής συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου που υποβλήθηκε σε θεραπεία με φυσιολογικό ορό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο τα πειραματόζωα που έλαβαν βενλαφαξίνη σε δόση 40 mg/kg ή φλουοξετίνη παρουσίασαν σημαντική μείωση στο οίδημα του ποδιού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Kaur Chugh et al., 2011).

Μελέτη που έγινε στο Πανεπιστήμιο Vanderbilt, χρησιμοποίησε τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου Vanderbilt σχετικά τα συνταγογραφούμενα φάρμακα και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων των αντίστοιχων ασθενών. Σύγκρινε την μακρόχρονη και βραχύχρονη επίδραση των συνταγογραφούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, αντισυλληπτικών φαρμάκων, βιολογικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και χημειοθεραπείας στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι όλες οι κατηγορίες αντικαταθλιπτικών, σε μακροχρόνιες θεραπείες, συσχετίστηκαν με μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Ειδικά η χρήση SSRI ή άτυπων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ακόμη και σε βραχύχρονη αγωγή. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων αρχίζει αμέσως μετά την έναρξη των αντικαταθλιπτικών (εντός 1 μηνός), υποδεικνύοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση μπορεί να προηγείται των αλλαγών της διάθεσης από τα αντικαταθλιπτικά, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται

4-6 εβδομάδες μετά την έναρξη. Επίσης, Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαίνεται να επιμένουν για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 1 έτους (Sealock et al., 2023).

Η IL-1β είναι περισσότερο γνωστή για την ενεργοποίηση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, την ενεργοποίηση της μικρογλοίας στον εγκέφαλο και τη ρύθμιση της δραστηριότητας των αυξητικών παραγόντων. Ωστόσο, μέσω διαφορετικών μονοπατιών, η IL-1β μπορεί να διαταράξει την νευρογένεση στον ιππόκαμπο των ενηλίκων. Η κύρια άμεση οδός είναι μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα της (Interleukin 1 receptor, type I, IL-1R1) και τη συνακόλουθη ενεργοποίηση του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα-κάππα Β (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB). Πράγματι, διαγονιδιακές ή φαρμακολογικές μελέτες έδειξαν ότι η αναστολή/παρεμπόδιση του μονοπατιού IL-1R1/NF-κB, αποτρέπει την μείωση της νευρογένεσης που παρατηρείται από στρεσογόνους (Eliwa et al., 2017).

Η IL-6 εμπλέκεται σε διάφορες νευροπροστατευτικές λειτουργίες που σχετίζονται με τη συναπτική και νευρική πλαστικότητα, καθώς και με τη νευρογένεση και την επιβίωση των νέων νευρώνων. Η IL-6 επηρεάζει επίσης στην ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και ρυθμίζει άλλους προφλεγμονώδεις παράγοντες. Είναι ενδιαφέρον ότι η νευρωνική διαφοροποίηση και η νευρογένεση στους ενήλικες μειώνονται *in vitro* μετά από την επώαση πρόδρομων νευρωνικών κυττάρων του ιππόκαμπου με IL-6, μέσω ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού JAK/STAT3 (Eliwa et al., 2017).

Ο TNF-α μπορεί να μεταβάλει αρνητικά τον πολλαπλασιασμό των νευρωνικών προγονικών κυττάρων και τη νευρογένεση στους ενήλικες, ενώ μπορεί να αυξήσει τη διεγερτοτοξικότητα και την απόπτωση των κυττάρων. Οι επιζήμιες επιδράσεις του TNF-α στη νευρογένεση και την κυτταρική επιβίωση εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1). Ωστόσο, η ρύθμιση της νευρογένεσης από τον TNF-α φαίνεται να είναι πιο σύνθετη αν ληφθεί υπόψη ότι ο TNF-α μπορεί επίσης να συνδεθεί με τον υποδοχέα TNF-R2. Μετά τη σύνδεσή του με τον TNF-α, ο υποδοχέας TNF-R2 μπορεί να σχηματίσει ένα ετεροσύμπλοκο με τον TNF-R1 που προάγει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νεογέννητων νευρώνων, στρατολογώντας αντι-αποπτωτικές πρωτεΐνες όπως τις cellular inhibitor of apoptosis protein-1 (cIAP1) και c-IAP2 και αλληλεπιδρώντας με το σηματοδοτικό μονοπάτι που περιλαμβάνει τον NF-κB (Eliwa et al., 2017).

Η IFN- γ είναι ένας προφλεγμονώδης παράγοντας που υπάρχει στην υποκοκκώδη ζώνη της οδοντωτής έλικας του υποκάμπου και αναστέλλει την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των κυττάρων ενώ προάγει την απόπτωση. Η αρνητική δράση της IFN- γ στη νευρογένεση έχει συνδεθεί με την ενεργοποίηση της κασπάσης 3/7 (Eliwa et al., 2017).

2.2.4 Ενδοκυττάρια μονοπάτια που εμπλέκονται στην επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη νευρογένεση

Για να συμβούν όλες οι παραπάνω επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μέσω των μονοαμινεργικών, νευροτροφικών και αντιφλεγμονωδών οδών χρειάζεται να ενεργοποιηθούν ενδοκυττάριας οδοί/μονοπάτια και μοριακοί αγγελιοφόροι (Eliwa et al., 2017). Οι παράγοντες αυτοί επιδρούν στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, μέσω της ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι προσδένονται σε συγκεκριμένες περιοχές των γονιδίων (the promoter region of genes) και ρυθμίζουν τη μεταγραφή του mRNA (Racagni & Popoli, 2022).

Τα πιο σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια είναι :

(1) Το μονοπάτι cAMP-phosphate kinase A (PKA)- CREB

Ο πιο καλά μελετημένος παράγοντας, τόσο στη βασική όσο και στην ψυχοφαρμακολογική έρευνα, είναι η πρωτεΐνη cAMP-response element binding (CREB), που προωθεί την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στη νευροπλαστικότητα και την επιβίωση των νέων κυττάρων καθώς και στην έκφραση νευροτροφινών, όπως ο BDNF (Eliwa et al., 2017).

Ο CREB επάγεται από διάφορους αυξητικούς παράγοντες και φλεγμονώδη σήματα και στη συνέχεια μεσολαβεί στη μεταγραφή γονιδίων που περιέχουν ένα στοιχείο απόκρισης στο cAMP. Ο CREB ρυθμίζεται με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της ακετυλίωσης, της ουβοκυτινίωσης, της γλυκοζυλίωσης και της SUMO-λίωσης, αλλά η πιο γνωστή μορφή ρύθμισης είναι η φωσφορυλίωση από πολλαπλές κινάσες στη Ser133 (Racagni & Popoli, 2022). Ειδικά, το μονοπάτι cAMP-PKA-CREB αποτελεί κοινό στόχο των ενεργοποιημένων μονοαμινεργικών υποδοχέων. Η διέγερση αυτής της οδού οδηγεί στο σχηματισμό φωσφορυλιωμένου CREB, το οποίο στη συνέχεια προάγει την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στη νευροπλαστικότητα και την επιβίωση, συμπεριλαμβανομένης και της έκφρασης νευροτροφινών όπως ο BDNF (Eliwa et al., 2017).

Ο CREB εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών του εγκεφάλου, όπως τη μάθηση, τη μνήμη και τη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών αλλά και σε άλλες καταστάσεις όπως την επαγωγή νευροτροφικών παραγόντων, την ανάπτυξη νευρωνικών διεργασιών, τη νευρογένεση, τη παθοφυσιολογία των νευροψυχιατρικών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών και στη δράση των ψυχοτρόπων φαρμάκων (Racagni & Popoli, 2022).

(2) το μονοπάτι της MAPK (*Ras-mitogen-activated protein kinase*) (κινάση Ras-μιτογόνου-ενεργοποιημένη πρωτεΐνη), δηλαδή η κινάση που ρυθμίζεται από το εξωκυττάριο σήμα (*ERK-extracellular signal regulated kinase*)

Οι χρόνιες αντικαταθλιπτικές θεραπείες ενεργοποιούν τα σηματοδοτικά μονοπάτια της ERK-MAPK και CaM κινάσης IV και ταυτόχρονα επάγουν τη φωσφορυλίωση του CREB (Racagni & Popoli, 2022). Ακόμη, το μονοπάτι φωσφολιπάσης Cc (PLCc)-Ca²⁺ και το μονοπάτι phosphatidyl inositol-3 kinase (PI3K)-Akt (serine threonine kinase or protein kinase B (φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη-3 κινάση (PI3K)-Akt (κινάση σερίνης θρεονίνης ή πρωτεϊνική κινάση B). Τα παραπάνω μονοπάτια φαίνεται να διεγείρονται από την σύνδεση του BDNF στον υποδοχέα του, τον TrkB. Αυτές οι οδοί ελέγχουν πολλές διαφορετικές πτυχές των κυτταρικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της συναπτικής πλαστικότητας, της επιβίωσης ή/και της διαφοροποίησης (Eliwa et al., 2017).

(3) NF-κB (*nuclear factor in the kappa light chain enhancer of B cells*) - (πυρηνικός παράγοντας του ενισχυτή της ελαφριάς αλυσίδας κάπα των κυττάρων B).

Η ενεργοποίηση αυτής της οδού έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την ωρίμανση και τον κυτταρικό θάνατο (Eliwa et al., 2017).

3. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΣΗ

3.1. Κατηγορίες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Ο όρος αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου αναφέρεται στις διαταραχές του αρτηριακού και φλεβικού κυκλοφορικού συστήματος του κεντρικού νευρικού συστήματος (Aloizou et al., 2021). Όταν τα συμπτώματα αρχίζουν απότομα, χρησιμοποιείται ο όρος εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Αυτό μπορεί να είναι ισχαιμικό (στο 80% περίπου των περιπτώσεων), που οφείλεται σε ανεπαρκή ροή αίματος σε κάποια εγκεφαλική περιοχή, αιμορραγικό με αιμορραγία του εγκεφαλικού ιστού (παρεγχυματική αιμορραγία) ή του περιβάλλοντος υπαραχνοειδούς χώρου (υπαραχνοειδής αιμορραγία) (Unnithan et al., 2022).

Η μειωμένη αιματική ροή έχει ως αποτέλεσμα μια οξεία απώλεια της λειτουργίας της περιοχής που τροφοδοτείται με αίμα από το προσβεβλημένο αγγείο, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα όπως πάρεση, δυσκολία στην ομιλία, αισθητηριακά ελλείμματα και/ή διαταραχή της βάδισης κ.α. αναλόγως της πληγείσας περιοχής. Ο αρχικός κυτταρικός θάνατος, από νέκρωση, που παρατηρείται από τη διακοπή της αιματικής παροχής, ακολουθείται από μια μεγαλύτερη περίοδο δομικής και λειτουργικής αναδιοργάνωσης (Ceanga et al., 2021) που περιλαμβάνει την ανοσολογική απόκριση, την αγγειογένεση, τη διαμόρφωση των νευραξόνων, τη συναπτική νευροπλαστικότητα, τη γλοιογένεση και τη νευρογένεση (Dillen et al., 2019).

Τα ΑΕΕ αποτελούν μείζονα αιτία θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως με συχνότητα 2-3% στον γενικό πληθυσμό και 20% σε ηλικίες 60-80 ετών, με το ίδιο να ισχύει και για την Ελλάδα (Kakagianni et al., 2022). Το ποσοστό της θνησιμότητας μέσα στον πρώτο χρόνο από την διάγνωση του ΑΕΕ ανέρχεται στο 34,7% (Palaiodimou et al., 2023). Ενώ η θνησιμότητα που σχετίζεται με ΑΕΕ έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της βελτίωσης της ιατρικής περίθαλψης και θεραπείας όπως και της ευαισθητοποίησης του πληθυσμού για την πρόληψη των ΑΕΕ, εντούτοις η συχνότητα εμφάνισης τους δεν έχει μειωθεί (Venna et al., 2014; Siokas et al., 2022a) και εξακολουθεί ακόμη να αποτελεί κύρια αιτία αναπηρίας και θανάτου στους ενήλικες (Li et al., 2020; Siokas et al., 2022a). Τα οξέα ισχαιμικά ή αιμορραγικά ΑΕΕ προέρχονται από στένωση, απόφραξη ή ρήξη αγγείου στον εγκέφαλο (Gerakari et al., 2018).

Το οξύ **ισχαιμικό ΑΕΕ** είναι μια άκρως επείγουσα ιατρική κατάσταση, με το χρόνο από την έναρξη του επεισοδίου μέχρι την έναρξη της θεραπείας, να είναι εξαιρετικά σημαντικός. Η έκταση της ισχαιμικής περιοχής και ο χρόνος σχετίζονται με την έκβαση (*time is brain*) και είναι μια δυναμικά εξελισσόμενη κατάσταση και μετά τη διάγνωση. Η ισχαιμική περιοχή διακρίνεται στην κεντρική περιοχή του εμφράκτου, που δεν αιματώνεται και στην περιφερική λυκοφωτική ζώνη (*penumbra*) που παρουσιάζει μειωμένη αιμάτωση και δυνητικά αναστρέψιμες βλάβες. Η κεντρική περιοχή της ισχαιμίας τις πρώτες ώρες του ΑΕΕ επεκτείνεται σε βάρος της λυκοφωτικής, με αποτέλεσμα και την επέκταση της αρχικής βλάβης. Ο όρος *penumbra* χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1980 και είναι η δακτυλιοειδής ισχαιμική περιοχή γύρω από την κεντρική ισχαιμική ζώνη του εμφράκτου όπου διατηρείται η αυτορρύθμιση, η λειτουργία της αντλίας K^+/Na^+ και η κυτταρική μεμβράνη παραμένει άθικτη (Gerakari et al., 2018).

Τα **αιμορραγικά ΑΕΕ** είναι πιο σπάνια από τα ισχαιμικά, αποτελούν το 8-18% των ΑΕΕ και έχουν χειρότερη έκβαση. Οφείλονται σε λέπτυνση, ανευρυσματοειδή διάταση και ρήξη του τοιχώματος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. Η ενδοκράνια αιμορραγία μπορεί να συμβεί ενδοπαρεγχυματικά (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ή στους μηνιγγικούς χώρους που περιβάλλουν τον εγκέφαλο (επισκληρίδια, υποσκληρίδια, υπαραχνοειδής) ή ενδοκοιλιακά (Gerakari et al., 2018; Dardiotis et al., 2017).

Τα **παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ** είναι η παροδική ελάττωση της νευρικής λειτουργίας που οφείλεται στην ελάττωση της παροχής του αίματος. Διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες και ακολουθούνται από πλήρη λειτουργική ανάκαμψη. Τα παροδικά ΑΕΕ συνήθως υποχωρούν μέσα σε μια ώρα (Panuganti et al., 2022).

Η **εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση**, οφείλεται στη θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των τοιχωματικών κόλπων. Είναι μια σπάνια διαταραχή που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο και θνησιμότητα και είναι ιδιαίτερα συχνή στην κύηση (Tadi et al., 2022).

3.2. Η νευρογένεση μετά από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Μετά την εμφάνιση ενός οξέος ΑΕΕ, τόσο στην προσβεβλημένη περιοχή όσο και σε πιο απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου, παρατηρούνται ηλεκτροχημικές μεταβολές, ανοσολογικές αποκρίσεις, ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών και νευρογένεση (Ceanga et al., 2021; Natkou et al., 2022; Kodounis et al., 2020). Πράγματι, ως απάντηση σε έναν οξύ τραυματισμό/βλάβη, ο εγκέφαλος εμφανίζει υψηλό βαθμό πλαστικότητας, για να αναδιοργανώσει τη λειτουργία και τη δομή του σε διάφορα επίπεδα, από το μοριακό και κυτταρικό επίπεδο ως τις αλλαγές στην ανατομία, στη νευροχημεία και στη δημιουργία νέων νευρώνων μέσω της νευρογένεσης (Kernie and Parent, 2009).

Ειδικότερα, όσον αφορά τη νευρογένεση, η εγκεφαλική ισχαιμία φαίνεται πως αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό τόσο στην υποκοιλιακή ζώνη όσο και στον ιππόκαμπο και από αυτά τα «νεογέννητα» κύτταρα που προέρχονται από την υποκοιλιακή ζώνη μπορούν να μεταναστεύσουν στην προσβληθείσα περιοχή κυρίως στο ραβδωτό σώμα (Venna et al., 2014) και στον εγκεφαλικό φλοιό (Inta et al., 2008), ενώ οι νέοι νευρώνες που δημιουργούνται στην υποκοκκώδη περιοχή δεν φαίνεται να εγκαταλείπουν τον ιππόκαμπο. Εντούτοις, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η νευρογένεση δεν λειτουργεί πάντα υπερ της αποκατάστασης της βλάβης καθώς είναι μια διαδικασία που εξαρτάται και ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες. Η έκθεση στο ισχαιμικό περιβάλλον μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλά αποτελέσματα και έχει προταθεί ότι, η δυσπροσαρμοστική νευρογένεση (maladaptive neurogenesis) θα μπορούσε σε ορισμένες περιπτώσεις να συμβάλει ως δευτερογενή αιτία στη δυσλειτουργία του εγκεφάλου μετά από ΑΕΕ (Cuartero et al., 2021).

3.2.1 Νευρογένεση μετά από ΑΕΕ στην υποκοιλιακή ζώνη

Η υποκοιλιακή ζώνη φαίνεται να ανταποκρίνεται σε φλοιώδες εγκεφαλικό επεισόδιο με μια ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η οποία ακολουθείται στη συνέχεια από τη μετανάστευση και την ενσωμάτωση νέων νευρώνων στην κατεστραμμένη περιοχή του φλοιού (Jurkowski et al., 2020). Το ΑΕΕ που προκαλείται από παροδική απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε ενήλικους αρουραίους, οδηγεί σε σημαντική αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στην υποκοιλιακή ζώνη και οι νέοι νευρώνες που δημιουργούνται από το εγκεφαλικό επεισόδιο μεταναστεύουν στη σοβαρά κατεστραμμένη περιοχή του ραβδωτού σώματος (Zhang et al., 2004), όπου

εκφράζουν δείκτες αναπτυσσόμενων και ώριμων, ραβδωτών μεσαίων ακανθωτών νευρώνων, έτσι το εγκεφαλικό επεισόδιο επάγει τη διαφοροποίηση των νέων νευρώνων στον φαινότυπο των περισσότερων νευρώνων που καταστράφηκαν από την ισχαιμική βλάβη (Arvidsson et al., 2002).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Venna et al. σε ποντίκια που έχουν υποστεί εγκεφαλικό, που έγινε για να εξεταστεί κατά πόσο η κοινωνικοποίηση επηρεάζει την ανάρρωση μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ. Τα ποντίκια χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: στη πρώτη τα ποντίκια μετά το ΑΕΕ έμεναν απομονωμένα στο κλουβί, στη δεύτερη διέμεναν με άλλο ποντίκι που είχε υποστεί επίσης ΑΕΕ και στην τρίτη διέμεναν με υγιές ποντίκι. Και στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε νευρογένεση (σήμανση κυττάρων με BrdU) στην υποκοιλιακή ζώνη, ενώ η ομάδα με τα απομονωμένα ποντίκια είχε τον μικρότερο αριθμό BrdU⁺ κυττάρων στην προσβληθείσα περιοχή (Venna et al., 2014).

Το ισχαιμικό ΑΕΕ φαίνεται πως επηρεάζει τη νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη του εγκεφάλου των ζώων με διαφορετικό τρόπο σε κάθε στάδιο:

Στάδιο ενεργοποίησης και διαίρεσης νευρικών βλαστικών κυττάρων: Το ισχαιμικό ΑΕΕ διεγείρει έντονα την ενεργοποίηση (Llorens-Bobadilla et al., 2015) και τον πολλαπλασιασμό (Dillen et al., 2019) των νευρικών βλαστικών κυττάρων στην υποκοιλιακή ζώνη, με αποτέλεσμα την επέκταση της δεξαμενής των βλαστικών κυττάρων. Για παράδειγμα, το ποσοστό των μιτωτικά ενεργών νευρικών βλαστικών κυττάρων στην SVZ του αρουραίου είναι ήδη αυξημένο 2 ημέρες μετά το ισχαιμικό ΑΕΕ και συνεχίζει, φθάνοντας σε μέγιστο επίπεδο 7-14 ημέρες μετά το ΑΕΕ (Zhang et al., 2004) (Cuartero et al., 2021).

Στάδιο μετανάστευσης: Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι νευροβλάστες από την SVZ μεταναστεύουν κυρίως προς τον οσφρητικό βολβό μέσω του RMS, όμως μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, αυτό το ρεύμα των μεταναστευτικών νευροβλαστών ανακατευθύνεται, εν μέρει, προς την περιοχή της βλάβης (Dillen et al., 2019). Οι νευροβλάστες, που στην περίπτωση αυτή σημαίνονται ως DCX⁺ κύτταρα (Ceanga et al., 2021), μπορούν να μεταναστεύσουν προς το ραβδωτό σώμα και τις περιφερικές περιοχές του φλοιού (Jin et al., 2003). Οι νευροβλάστες μεταναστεύουν έκτοπα από την προκαθορισμένο RMS στην τραυματισμένη περιοχή (Jin et al., 2003- Zhang et al., 2001- Arvidsson et al., 2002), μια διαδικασία η οποία περιγράφεται σε διάφορα ζωικά μοντέλα και επίσης σε μελέτες σε ανθρώπους (Minger et al., 2007- Martí-Fàbregas et al., 2010).

Η μετανάστευση των νευροβλαστών μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα απαιτεί την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας περιοχής του εγκεφάλου. Η αναδιαμόρφωση φαίνεται να ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ νευροβλαστών, αστροκυττάρων, αιμοφόρων αγγείων και της ίδιας της εξωκυττάριας περιοχής (Zarco et al., 2019). Ειδικά τα αιμοφόρα αγγεία φάνηκε να χρησιμοποιούνται ως οδός που κατευθύνει τους νευροβλάστες που μεταναστεύουν από τη SVZ προς την περιοχή της βλάβης (Sawada et al., 2014) με διέλευση από το μεσολόβιο (Ceanga et al., 2021). Η έκτοπη μετανάστευση των νευροβλαστών αρχίζει 3-4 ημέρες μετά έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου και διατηρείται μέχρι περίπου 4 μήνες μετά το ΑΕΕ (Dillen et al., 2019).

Στάδιο διαφοροποίησης και ενσωμάτωσης των νέων νευρώνων: Μόλις οι νευροβλάστες φτάσουν στον προορισμό τους, πρέπει να διαφοροποιηθούν στον απαιτούμενο νευρωνικό υπότυπο και να ενσωματωθούν στο υπάρχον νευρωνικό κύκλωμα (Dillen et al., 2019). Παρόλο που ένας μεγάλος αριθμός νευροβλαστών φτάνει στις περιοχές της βλάβης (πχ στο ραβδωτό σώμα) μετά από ΑΕΕ, λίγοι από αυτούς τους νευροβλάστες διαφοροποιούνται τελικά σε ώριμους νευρώνες. Οι περισσότεροι νέοι ανώριμοι νευρώνες φαίνεται να πεθαίνουν, ίσως από αποτυχία ενσωμάτωσης τους στην περιοχή της μετανάστευσης τους ή λόγω της φλεγμονής που υπάρχει στην περιοχή της βλάβης (Kernie and Parent, 2010).

Αν τελικά επιβιώσουν, οι νευροβλάστες που φτάνουν στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου διαφοροποιούνται σε ραβδωτούς ακανθώδεις νευρώνες, σε χολινεργικούς νευρώνες και GABA-εργικούς ενδονευρώνες (Dillen et al., 2019). Ένα μεγάλο ποσοστό των «νεογέννητων» νευρώνων στο ραβδωτό σώμα των αρουραίων μετά το ΑΕΕ είναι μεσαίου μεγέθους ραβδωτοί ακανθώδεις νευρώνες, που αναγνωρίζονται από την έκφραση ειδικών δεικτών για τα κύτταρα αυτά όπως του DARPP-32 (Arvidsson et al., 2002). Παρόμοια, μετά από ΑΕΕ στο ραβδωτό σώμα, οι Liu et al. (2009) έδειξαν διαφοροποίηση των κυττάρων που προέρχονται από την SVZ σε καλρετινίνη-θετικούς ενδονευρώνες και οι Hou et al. (2008) έδειξαν διαφοροποίηση των νευροβλαστών που προέρχονται από την SVZ σε χολινεργικούς και GABA-εργικούς νευρώνες σε αρουραίους.

Επιβίωση των νέων νευρώνων: Οι νέοι νευρώνες που δημιουργούνται υπό αυτές τις συνθήκες έχουν συχνά χαμηλό ποσοστό επιβίωσης (Ceanga et al., 2021). Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ανώριμων νευρώνων φτάνει στην κατεστραμμένη περιοχή και μόνο περίπου το 0,2% αυτών των ανώριμων νευρώνων ωριμάζουν πλήρως,

ενσωματώνονται στην πληγείσα περιοχή και επιβιώνουν (Arvidsson et al., 2002). Εντούτοις, για όσους νέους νευρώνες τα καταφέρουν η επιβίωση φαίνεται να είναι μακροχρόνια, για τουλάχιστον μέχρι και 4 μήνες μετά το AEE (Dillen et al., 2019). Για την επιβίωση τους, σημαντικό ρόλο παίζουν οι συναπτικές συνδέσεις που θα σχηματίσουν, διάφοροι νευροτροφικοί παράγοντες, νευροδιαβιβαστές, ανοσολογικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από την ισχαιμία (Turnley et al., 2014).

3.2.2 Νευρογένεση μετά από AEE στην υποκοκκιώδη περιοχή του ιπποκάμπου

Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων της οδοντωτής έλικας και η νευρογένεση αυξάνονται μετά από πειραματική εγκεφαλική βλάβη σε τρωκτικά (Kernie and Parent, 2010). Το εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλεί αύξηση στη νευρογένεση της SGZ, η οποία είναι ανάλογη με το μέγεθος του Ωστόσο, τα νέα κύτταρα που δημιουργούνται δεν μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης αλλά παραμένουν στον ιππόκαμπο (Jin et al., 2003) (Cuartero et al., 2021).

Φαίνεται ότι λίγες ημέρες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο πολλαπλασιασμός των πρόδρομων κυττάρων και ο σχηματισμός νέων νευρώνων αυξάνονται μετά τη βλάβη αλλά μέσα στις πρώτες εβδομάδες, πολλά νέα πρόδρομα κύτταρα πεθαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (Rudolph et al., 2021). Η αύξηση του πολλαπλασιασμού αρχίζει περίπου μία εβδομάδα μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, κορυφώνεται στις ημέρες 10 έως 14 ανάλογα με το είδος του εγκεφαλικού, και επιστρέφει στα βασικά επίπεδα μέσα σε αρκετές εβδομάδες (4-5 εβδομάδες) από την εκδήλωση του AEE (Kempermann et al., 2015). Ωστόσο αύξηση του πολλαπλασιασμού των πρόδρομων κυττάρων δεν σημαίνει απαραίτητα και αύξηση της νευρογένεσης, αφού μεγάλος αριθμός αυτού του πλεονάσματος χάνεται σε επόμενα στάδια της νευρογένεσης αλλά δεν είναι ακόμη σαφές σε ποιο σημείο της διαδικασίας της νευρογένεσης και με ποιον μηχανισμό μειώνονται τα νέα κύτταρα (Cuartero et al., 2019). Η αύξηση στον πολλαπλασιασμό προκάλεσε μόνο 50% αύξηση στη νευρογένεση στις 4 εβδομάδες μετά την ισχαιμία (Sun et al., 2019).

Έτσι, μόνο το ήμισυ περίπου των νεοδημιουργηθέντων κυττάρων επιβιώνουν μακροπρόθεσμα για να ενσωματωθούν στο προϋπάρχον νευρωνικό δίκτυο του ιπποκάμπου, ενώ μια υποομάδα αυτών των νέων νευρώνων θα παρουσιάσει ανώμαλη μορφο-λειτουργική ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης μετανάστευσης, μορφολογίας και λειτουργικής ανάπτυξης (Cuartero et al., 2019). Το εγκεφαλικό

επεισόδιο φαίνεται πως τροποποιεί τη μορφολογία των νεογέννητων κοκκωδών κυττάρων (Woitke et al.,2017).

Αντιπροσωπευτική μελέτη για τη νευρογένεση στην περιοχή του ιπποκάμπου, μετά από ΑΕΕ, είναι η μελέτη των Niv και των συνεργατών του [2012]. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν δύο μοντέλα πρόκλησης ΑΕΕ σε τρωκτικά για να μελετήσουν την νευρογένεση στον ιπποκάμπο μετά από ΑΕΕ: την πρόκληση μικρών (φωτοθρόμβωση- photothrombosis) ή εκτεταμένων εμφράκτων (προσωρινή απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) στον εγκεφαλικό φλοιό. Και στα δύο μοντέλα, τέσσερις μέρες από την πρόκληση των ΑΕΕ εμφανίστηκαν νέα κοκκιώδη κύτταρα στον ιπποκάμπο των ζώων αυτών, όπως σημάνθηκαν με ενδοϊπποκαμπική έγχυση ενός ρετροϊκού φορέα που κωδικοποιεί την πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, και έξι εβδομάδες μετά την πρόκληση των ΑΕΕ τα νεογέννητα κύτταρα αναλύθηκαν μορφολογικά. Σε αυτή τη μελέτη οι περισσότεροι νέοι νευρώνες (~90%), ανέπτυξαν φυσιολογική μετανάστευση, όμως η μορφολογία τους ήταν ελαφρώς διαφορετική, καθώς το συνολικό δενδριτικό μήκος τους ήταν αυξημένο, εμφάνιζαν μεγαλύτερο αριθμό ακραίων δενδριτών (apical dendrites), με περισσότερες δενδριτικές άκανθες στα ζώα με εκτεταμένα έμφρακτα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ενσωμάτωση στο υπάρχον νευρωνικό δίκτυο των νέων νευρώνων. Περίπου 5% έως 10% των «νεογέννητων» κοκκωδών κυττάρων εμφάνισαν σημαντικές μορφολογικές ανωμαλίες, που περιλάμβαναν την ανάπτυξη διπολικών δενδριτικών αρθρώσεων με πρόσθετους βασικούς δενδρίτες, ανάπτυξη του νευράξονα τους προς την hilus περιοχή αντί για τη CA3 περιοχή του ιπποκάμπου και έκτοπη μετανάστευση των νέων κυττάρων (πχ στην περιοχή CA4 του ιπποκάμπου). Η έκταση των μορφολογικών ανωμαλιών των νέων νευρώνων ήταν υψηλότερη μετά από μεγάλα έμφρακτα και φαίνεται να εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ισχαιμικής βλάβης. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η αξιοσημείωτη διέγερση της νευρογένεσης στον ιπποκάμπο μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο συνοδεύεται από ένα αυξημένο ποσοστό ανώμαλα ενσωματωμένων νευρώνων, οι οποίοι μπορεί να συμβάλλουν στις λειτουργικές βλάβες και, υποθετικά, να ευνοούν την παθογένεια των διαταραχών προσαρμογής, των γνωστικών ελλειμμάτων ή της επιληψίας που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο (Niv et al., 2012).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της νευρογένεσης στον ιπποκάμπο μετά από ΑΕΕ και της μνήμης ανάκληση που σχετίζεται με τον ιπποκάμπο (Woitke et al.,2017), υποστηρίζοντας την άποψη ότι τα υψηλότερα

επίπεδα νευρογένεσης της SGZ είναι ένας παράγοντας εξασθένησης της γνωστικής απόδοσης, όπως της ανάκλησης μνήμης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Cuartero et al., 2019). Η ιδέα αυτή ενισχύθηκε από τα αποτελέσματα που προέκυψαν μετά την ενίσχυση της νευρογένεσης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο με σωματική δραστηριότητα ή με φαρμακολογική προσέγγιση με τη χρήση μεμαντίνης (Maekawa et al., 2009), που δείχνουν σοβαρότερη γνωστική έκπτωση στη χωρική μνήμη μετά από ισχαιμία σε ποντίκια (Cuartero et al., 2019).

Παρόμοια ευρήματα έδειξαν και άλλες μελέτες όπως των Woitke et al. [2017] σε ποντίκια, όπου φάνηκε πως η νευρογένεση στον ιππόκαμπο αυξήθηκε μετά από ΑΕΕ, βρέθηκε όμως ανώμαλη κυτταρική μορφολογία στους δενδρίτες των νέων κυττάρων καθώς και αλλαγή στη θέση τους. Τα ποντίκια που υπέστησαν ΑΕΕ χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για να εντοπίσουν την πλατφόρμα και χρησιμοποίησαν λιγότερο εξαρτώμενες από τον ιππόκαμπο στρατηγικές αναζήτησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η άσκηση (τρέξιμο) αύξησε τον αριθμό των νέων νευρώνων, αλλά ενίσχυσε επίσης την ανώμαλη νευρογένεση. Δεν βελτίωσε τις γενικές επιδόσεις στον λαβύρινθο, αλλά προώθησε ελαφρώς την εφαρμογή στρατηγικών ακριβούς χωρικής αναζήτησης.

Μελέτη των Sheu et al. (2019) έδειξε πως δεν υπήρξε ανωμαλία στη μετανάστευση των νέων νευρώνων αλλά υπήρξε αλλαγή στη μορφολογία τους, αυτή τη φορά με μειωμένο το συνολικό μήκος των δενδριτών και του αριθμού των διακλαδώσεων.

Παρόλο που επηρεάζονται και τα δύο ημισφαίρια από το ΑΕΕ (Ceanga et al., 2021), οι Cuartero et al. (2019) βρήκαν ότι στο πάσχον ημισφαίριο παρατηρήθηκε μειωμένη διακλάδωση και μειωμένο συνολικό μήκος των δενδριτών και μια υπό-ενσωμάτωση των ανώριμων νεογέννητων νευρώνων στο δίκτυο, ενώ στο αντίθετο από τη βλάβη ημισφαίριο βρέθηκε ενισχυμένη διακλάδωση και αυξημένο δενδριτικό μήκος και ένα μοτίβο υπερ-ενσωμάτωσης των ανώριμων νεογέννητων νευρώνων στο δίκτυο. Αύτά τα δεδομένα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μια αυξημένη συναπτική αναδιάταξη στο αντίθετο ημισφαίριο (Cuartero et al., 2019).

Φαίνεται λοιπόν πως οι ισχαιμικές προσβολές προκαλούν ελλείμματα μνήμης, τα οποία σχετίζονται με ανώμαλη νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα. Εντούτοις απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστεί αν οι προσαρμοσμένες παρεμβάσεις αποκατάστασης ή θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη νευρογένεση θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν την ανώμαλη νευρογένεση και να

βελτιώσουν τις επιδόσεις μνήμης που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο (Woitke et al., 2017).

Επίσης, ούτε στους ανθρώπους η αυξημένη νευρογένεση φαίνεται να μεταφράζεται σε επαρκή λειτουργική αποκατάσταση, γεγονός που ανοίγει συζητήσεις σχετικά με τον λειτουργικό ρόλο της νευρογένεσης των ενηλίκων και τη δυνατότητά της ως θεραπευτικού στόχου για νευρολογικές παθήσεις (Dillen et al., 2019).

Συγκεντρωτικά, Niv et al. (2012), Woitke et al. (2017), Ceanga et al. (2019) και Cuartero et al. (2019) έδειξαν ότι μετά από ΑΕΕ στον φλοιό ορισμένοι «νεογένητοι» νευρώνες εμφανίζουν ανώμαλα λειτουργικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά και ότι η εμφάνιση των ανώμαλης νευρογένεσης συσχετίζεται με την εξαρτώμενα από τον ιππόκαμπο ελλείμματα, όπως ελλείμματα μνήμης και ενίσχυση της νευρογένεσης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, για παράδειγμα, με το τρέξιμο, επιδεινώνει τα γνωστικά ελλείμματα του ιππόκαμπου μετά από ισχαιμία. Τέλος, το εγκεφαλικό επεισόδιο σε μεγάλη ηλικία δεν οδηγεί σε αύξηση της νευρογένεσης, όπως είναι στα νεαρά ζώα (Ceanga et al., 2021).

4. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

4.1 Κατάθλιψη μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η κατάθλιψη μετά από ΑΕΕ (Post-Stroke Depression - PSD) αποτελεί συχνή, ακόμη και μετά από ελαφρύ ΑΕΕ (Altieri et al., 2012), και σοβαρή επιπλοκή και εμφανίζεται κυρίως στο πρώτο στάδιο μετά το οξύ συμβάν (συνήθως εντός των πρώτων 3 μηνών) (Bartoli et al., 2018). Ο επιπολασμός της PSD κυμαίνεται από 30 έως 60% και η νόσος έχει υψηλό ποσοστό υποδιάγνωσης λόγω των συνοδών γνωστικών και γλωσσικών ελλειμμάτων.

Η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης μετά από ΑΕΕ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί (Wang et al., 2022). Φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική νόσος και αποδίδεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των νευροβιολογικών διαταραχών που προκαλούνται από την ισχαιμία και της ψυχολογικής δυσφορίας των ασθενών με ΑΕΕ (Bartoli et al., 2018). Ιδιαίτερα, βλάβη της οδού μετωπιαίων λοβών - βασικών γαγγλίων - εγκεφαλικού στελέχους προκαλεί μεταβολές των μονοαμινεργικών συστημάτων νευροδιαβίβασης (Villa et al., 2018). Πολλές ενδείξεις υποδεικνύουν μια σχέση μεταξύ της νευροφλεγμονώδους απόκρισης (neuroinflammation) στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων από το στρες και της εξασθένησης της προσαρμοστικής απόκρισης (ειδικότερα της νευρογένεσης). Οι παραπάνω μεταβολές αποδίδονται στην διαταραχή του μεταβολισμού των κυττάρων λόγω δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων (Villa et al., 2018).

Η PSD έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με κακή ανταπόκριση των ασθενών στην αποκατάσταση, κακή ποιότητα ζωής (Wang et al., 2022), περιορισμούς στις καθημερινές τους δραστηριότητες, γνωστικές διαταραχές, κοινωνική απομόνωση, αυτοκτονικό ιδεασμό (Bartoli et al., 2017) και απόπειρες αυτοκτονίας και υψηλή θνησιμότητα (Cai et al., 2019). Αξίζει να σημειωθεί πως δεν υπάρχει ένα εξειδικευμένο εργαλείο διαλογής (screening test) για την PSD και η διάγνωση της γίνεται με βάση τα κριτήρια από το DSM-V ή το ICD-10. Στην αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για PSD συμβάλλει και η αναγνώριση των σχετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, που είναι η σωματική αναπηρία λόγω του ΑΕΕ που έχει ο ασθενής, η σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου (μέγεθος της

εγκεφαλικής βλάβης), προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης, η παρουσία γνωστικής διαταραχής (Mortensen & Andersen, 2021), η εντόπιση της βλάβης, η συσσώρευση σιωπηλών βλαβών από άλλα ΑΕΕ και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (Wang et al., 2022).

Οι Wang et al. (2022) μελέτησαν ασθενείς με ΑΕΕ και προσπάθησαν να προβούν σε λεπτομερή ανάλυση των παραγόντων που οδηγούν στην κατάθλιψη μετά από κενотоπιώδες (lacunar stroke) ή μη ΑΕΕ. Βρήκαν ότι το 33,7% των ασθενών με κενотоπιώδες ΑΕΕ και το 38,3% των ασθενών με μη-κενотоπιώδες ΑΕΕ εμφάνισαν κατάθλιψη. Η σοβαρότητα των νευρολογικών ελλειμμάτων και της αναπηρίας ήταν σημαντικές και για τα δύο είδη ΑΕΕ που μελετήθηκαν, ενώ οι δυσμενείς επιπτώσεις της θεραπείας κατά τη νοσηλεία και έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης ήταν πιο σημαντικές στα κενотоπιώδη ΑΕΕ. Για να τα μη-κενотоπιώδη ΑΕΕ πολύ σημαντική ήταν η θέση της βλάβης, με θέσεις όπως ο μετωπιαίος και ο κροταφικός λοβός, κυρίως όμως ο μετωπιαίος, να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης κατάθλιψης. Η πλευρική της βλάβης (αριστερό ή δεξιό ημισφαίριο) δεν έπαιξε ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης στα μη-κενотоπιώδη ΑΕΕ αν και βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την εμφάνιση κατάθλιψης σε υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς με βλάβη στον αριστερό μετωπιαίο λοβό (Wang et al., 2022) ή άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως στην έσω κάψα και στη φλοιώδη-υποφλοιώδη περιοχή του κροταφικού λοβού ή η παρουσία πολλαπλών οξέων εμφράκτων (Zhang et al., 2012).

4.2. Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην αποκατάσταση των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η πολυπλοκότητα των μηχανισμών της PSD καθιστά δύσκολη την στοχευμένη πρόληψη και θεραπεία της. Μέχρι στιγμής, κυρίως οι SSRIs έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην πρόληψη και θεραπεία της, αν και η αποτελεσματικότητά τους είναι ακόμη υπό διερεύνηση λόγω κάποιων σοβαρών παρενεργειών τους όπως αιμορραγία (και ενδοεγκεφαλική) (Villa et al., 2018), κατάγματα των οστών και γαστρεντερικές διαταραχές (Mortensen & Andersen, 2021).

Όσον αφορά τη θεραπεία της PSD με SSRIs οι μέχρι σήμερα μελέτες δεν υποδεικνύουν κάποιο από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής των αντικαταθλιπτικών (πχ τη φλουοξετίνη) ως το πιο αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση της νόσου. Η θεραπεία με SSRIs, παρά τις σοβαρές παρενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν, θεωρείται σχετικά ασφαλής ακόμη και στην οξεία φάση του ΑΕΕ, όμως ο βέλτιστος χρόνος χορήγησης τους και η διάρκεια της θεραπείας παραμένουν ακόμη υπό

διερεύνηση (Mortensen & Andersen, 2021). Ωστόσο, η αναδυόμενη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης και πλαστικότητας του εγκεφάλου μετά από AEE έχει αναδείξει νέους θεραπευτικούς στόχους των φαρμάκων αυτών, όπως την προαγωγή της εκβλάστησης αξόνων των νευρώνων και την ενίσχυση της αγγειογένεσης και της νευρογένεσης (Ortega and Jolkkonen, 2013). Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για μια πιθανή ευεργετική επίδραση της θεραπείας με SSRI στην αποκατάσταση της βλάβης μετά από AEE, όπως η νευροτροφική επίδραση, η αυξημένη νευρογένεση η αντιφλεγμονώδης δράση, η ενίσχυση της έκφρασης των πρωτεϊνών, η ρύθμιση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων εκτός από την πρόληψη ή θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους και τη βελτίωσης του ύπνου και της εγρήγορης (Kraglund et al., 2018).

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης μετά από AEE, ήδη από το 1984 μελέτη των Lipsey et al. έδειξε πως ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό νοτριπτυλίνη είχαν βελτίωση των καταθλιπτικών τους συμπτωμάτων σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παρόμοια, ασθενείς που έλαβαν SSRI, όπως σιταλοπράμη (Andersen et al., 1994) ή φλουοξετίνη (Wiart et al., 2000) (Fruehwald et al., 2003) παρουσίασαν βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν placebo.

Πρόσφατες μελέτες, όπως η FOCUS και η EFFECTS με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων (3,127 και 1,500 αντίστοιχα) έδειξαν πως η λήψη φλουοξετίνης σε αρχικά στάδια μειώνει την συχνότητα εμφάνισης της PSD σε σύγκριση με την ομάδα placebo, ωστόσο παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αυξημένη της συχνότητα καταγμάτων των οστών (Dennis et al., 2018 FOCUS) και υπονατριαιμία (Lundström et al. 2020 EFFECTS). Μετα-ανάλυσή του 2020 επιβεβαιώνει ότι η φλουοξετίνη, σε οποιαδήποτε δόση, χορηγούμενη εντός του πρώτου έτους μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο βελτιώνει την κατάθλιψη (Mead et al., 2020). Αντίθετα, σε μελέτη που στους σε ασθενείς με AEE χορηγήθηκε σετραλίνη ή placebo έδειξε πως οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τη θεραπεία της κατάθλιψης γενικά, και μάλιστα η ομάδα που έλαβε σετραλίνη είχε καλύτερα σκορ αναφορικά με το αίσθημα συναισθηματικής δυσφορίας, την εμφάνιση συναισθηματισμού και την ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκαν με αντίστοιχες κλίμακες (Murray et al., 2003).

Κατά κανόνα, η πρώιμη θεραπεία με SSRI ήταν αποτελεσματική για την πρόληψη της κατάθλιψης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, και οι SSRIs μπορούν να

θεωρηθούν σχετικά ασφαλείς στη χορήγηση τους στην περίπτωση αυτή αν και κάποιες σοβαρές παρενέργειες, όπως η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και ναυτίας μπορούν να εμφανιστούν (Zhou et al., 2020). Ωστόσο, οι SSRI δεν φαίνεται να βελτίωσαν τη λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών μετά το ΑΕΕ (Zhou et al., 2020) και ειδικά η φλουοξετίνη, που έχει μελετηθεί περισσότερο, δεν φαίνεται να μειώνει την αναπηρία των ασθενών μετά από ΑΕΕ και την εξάρτησή τους από τους φροντιστές (Mead et al., 2020). Όσον αφορά τους αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (NARIs) φάνηκε πως η ρεβοξετίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και ασφαλής και ανεκτή από τους σε ασθενείς με PSD, χωρίς παρενέργειες (Rampello et al., 2005).

Όσον αφορά την κινητική αποκατάσταση των ασθενών μετά από ΑΕΕ με χρήση αντικαταθλιπτικών τα αποτελέσματα είναι ποικίλα και η βιβλιογραφία είναι σχετικά πρόσφατη.

Από τους NARIs, μελέτη σε μικρή ομάδα ασθενών (N=10) έδειξε ότι η λήψη ρεβοξετίνης εφάπαξ σε συνδυασμό με μία ώρα φυσικοθεραπείας (που επικεντρώθηκε στη λειτουργία του παρετικού χεριού) βοήθησε στην κινητική αποκατάσταση του παρετικού άκρου με αύξηση της ταχύτητας χτυπήματος και της δύναμης λαβής στο παρετικό αλλά όχι στο υγιές χέρι) σε ημιπληγικούς ασθενείς με χρόνιο εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν placebo (Zittel et al., 2007). Παρόμοια αποτελέσματα είχε η μελέτη της ρεβοξετίνης σε ασθενείς (N=11) με ήπια έως μέτρια πάρεση των χεριών, καθώς η εφάπαξ χορήγηση της αύξησε σημαντικά τη μέγιστη δύναμη λαβής και τη συχνότητα χτυπήματος του δείκτη με το δάχτυλο στο παρετικό χέρι (Wang et al., 2010).

Αναφορικά με τους SSRIs, εφάπαξ δόση σιταλοπράμης μπορεί να βελτιώσει την επιδεξιότητα του παρετικού άκρου σε ασθενείς με χρόνιο εγκεφαλικό επεισόδιο όπως αυτή μετρήθηκε με τη δοκιμασία εννέα οπών με μανταλάκια και μετρήσεις της δύναμης λαβής του χεριού πριν από τη λήψη φαρμάκου, 2 ώρες μετά τη λήψη φαρμάκου και μετά από 1 ώρα προπόνησης με στόχο τη βελτίωση της λειτουργίας του παρετικού χεριού (μέγεθος δείγματος n=8) (Zittel et al., 2008). Παρόμοια, ένας άλλος SSRI η φλουοξετίνη, φάνηκε να επηρεάζει θετικά την κινητική αποκατάσταση ασθενών με μέτριο έως σοβαρό κινητικό έλλειμμα μετά από ΑΕΕ. Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη (Fluoxetine for Motor Recovery after Acute Ischemic Stroke - FLAME), έγινε σύγκριση των ασθενών που ελάμβαναν φλουοξετίνη με αυτούς που ελάμβαναν placebo. Συμμετείχαν 118 ασθενείς από εννέα κέντρα εγκεφαλικών επεισοδίων στη

Γαλλία, οι οποίοι είχαν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ημιπληγία ή ημιπάρεση, χωρίς ενεργό κατάθλιψη. Οι ασθενείς λάμβαναν επί 3 μήνες καθημερινά 20 mg φλουοξετίνη ή placebo και φυσικοθεραπεία. Στους 3 μήνες, η ομάδα της φλουοξετίνης είχε μεγαλύτερη βελτίωση στην κινητικότητα του άνω άκρου, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη κλίμακα Fugl-Meyer των άνω άκρων (UEFM), σε σχέση με την ομάδα placebo. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που έλαβαν φλουοξετίνη ήταν η υπονατρία, παροδικές πεπτικές διαταραχές, διαταραχές των ηπατικών ενζύμων, αϋπνία και επιληπτικές κρίσεις (Chollet et al., 2011).

Για να διερευνηθεί περαιτέρω η πιθανή λειτουργική αποκατάσταση ασθενών μετά από ΑΕΕ με τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια τέσσερις μεγάλες έρευνες: στη Δανία η TALOS (The Efficacy of Citalopram Treatment in Acute Stroke), στο Ηνωμένο Βασίλειο η FOCUS (Fluoxetine Or Control Under Supervision), στη Σουηδία η EFFECTS (Efficacy of Fluoxetine a randomisEd Controlled Trial in Stroke) και σε Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και Βιετνάμ η AFFINITY (Assessment of Fluoxetine In sTroke recoverY). Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της λειτουργικής αποκατάστασης των ασθενών μετά το ΑΕΕ η τροποποιημένη κλίμακα Rankin (modified Rankin Score - mRS). Η mRS είναι μια κλίμακα, που μετρά το βαθμό αναπηρίας ή εξάρτησης στις καθημερινές δραστηριότητες ατόμων που έχουν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, με βαθμολογίες που κυμαίνονται από 0 έως 5 (συνήθως προστίθεται μια ξεχωριστή κατηγορία 6 για τους ασθενείς που καταλήγουν) και χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΑΕΕ.

Οι βαθμολογίες έχουν ως εξής:

- 0** Ο ασθενής δεν έχει υπολειπόμενα συμπτώματα.
- 1** Ο ασθενής δεν έχει σημαντική αναπηρία
(μπορεί να εκτελεί όλες τις δραστηριότητες που εκτελούσε πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο).
- 2** Ο ασθενής έχει ελαφρά αναπηρία
(δεν είναι σε θέση να εκτελεί όλες τις δραστηριότητες που εκτελούσε πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά είναι σε θέση να φροντίζει τον εαυτό του χωρίς καθημερινή βοήθεια).
- 3** Ο ασθενής έχει μέτρια αναπηρία
(χρειάζεται κάποια εξωτερική βοήθεια αλλά μπορεί να περπατήσει χωρίς τη βοήθεια άλλου ατόμου).

- 4 Ο ασθενής έχει μέτρια προς σοβαρή αναπηρία
(αδυνατεί να περπατήσει ή να φροντίσει τις σωματικές λειτουργίες χωρίς τη βοήθεια άλλου ατόμου).
- 5 Ο ασθενής έχει σοβαρή αναπηρία
(είναι κατάκοιτος, έχει ακράτεια, απαιτεί συνεχή φροντίδα).
- 6 Ο ασθενής έχει πεθάνει
(κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ή μετά την έξοδο από αυτό).
(Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures (v2018A) Discharges 07-01-18 (3Q18) through 12-31-18 (4Q18)).

Στην TALOS, οι Kreglund et al. μελέτησαν αν η θεραπεία με σιταλοπράμη των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο προάγει τη λειτουργική τους αποκατάσταση, μειώνει το βαθμό εξάρτησης τους από άλλους στις καθημερινές δραστηριότητες και μειώνει τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η μελέτη διεξήχθη σε 642 μη καταθλιπτικούς ενήλικες ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με σιταλοπράμη ή placebo ξεκίνησε ~7 ημέρες μετά το ΑΕΕ και χορηγήθηκε παράλληλα με τη συνήθη ιατρική φροντίδα. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 6 μήνες με παράλληλη παρακολούθηση της αποκατάστασης των ασθενών (follow-up). Τα ευρήματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η πρόωπη θεραπεία με σιταλοπράμη των ασθενών με ΑΕΕ, χωρίς κατάθλιψη δεν βελτίωσε τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών με βάση την mRS (Kreglund et al., 2018).

Οι μελέτες FOCUS και EFFECTS αφορούν την επίδραση της θεραπείας με φλουοξετίνη στην αποκατάσταση των ασθενών με ΑΕΕ. Η πολυκεντρική μελέτη FOCUS συμμετείχαν 3.127 ασθενείς, με κλινική διάγνωση ΑΕΕ και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Η αγωγή των ασθενών με 20 mg φλουοξετίνης ή placebo ξεκίνησε μερικές μέρες μετά το ΑΕΕ και διήρκεσε έξι μήνες. Η λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών εκτιμήθηκε 6 και 12 μήνες μετά το ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα της μελέτης FOCUS δείχνουν ότι η φλουοξετίνη χορηγούμενη καθημερινά επί 6 μήνες μετά από οξύ ΑΕΕ δεν βελτιώνει σημαντικά τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών ή την επιβίωση τους όπως αυτή εκτιμήθηκε 6 και 12 μήνες μετά το ΑΕΕ (FOCUS Trial Collaboration, 2018).

Παρόμοια αποτελέσματα για την αναποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης στη λειτουργική αποκατάσταση ασθενών με ΑΕΕ έδειξαν και δύο ακόμη μελέτες, η EFFECTS και AFFINITY που αφορούσαν μεγάλο αριθμό ασθενών. Συγκεκριμένα, η

πολυκεντρική μελέτη EFFECTS περιλάμβανε 1.500 ασθενείς κλινική διάγνωση ισχαιμικού ή αιμορραγικού ΑΕΕ που είχαν τουλάχιστον ένα επίμονο εστιακό νευρολογικό έλλειμμα. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών με οξύ ΑΕΕ δεν βελτιώνεται, όπως εκτιμήθηκε με την κλίμακα mRS με την από του στόματος χορηγούμενη φλουοξετίνη 20 mg άπαξ ημερησίως για 6 μήνες (EFFECTS Trial Collaboration, 2020). Παρόμοια, η μελέτη AFFINITY περιλάμβανε 1.280 ασθενείς με κλινική διάγνωση οξέος ΑΕΕ και ένα επίμονο νευρολογικό έλλειμμα και βαθμολογία στην κλίμακα mRS>1. Και στη μελέτη αυτή η από του στόματος χορηγούμενη φλουοξετίνη (20 mg ημερησίως) για 6 μήνες μετά από οξύ ΑΕΕ δεν βελτίωσε τη λειτουργική έκβαση των ασθενών και αύξησε τον κίνδυνο πτώσεων, καταγμάτων οστών και επιληπτικών κρίσεων (AFFINITY Trial Collaboration, 2020).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ΑΕΕ αποτελούν μείζονα αιτία θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως με συχνότητα 2-3% στον γενικό πληθυσμό. Η αναπηρία που εμφανίζεται συχνά μετά από ΑΕΕ οδηγεί στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών στόχων για τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Ένας τέτοιος πιθανός στόχος αποτελεί και η νευρογένεση στον εγκέφαλο ενηλίκου, καθώς μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας σε πειραματόζωα (κυρίως αρουραίους) δείχνουν ότι τα ΑΕΕ μπορούν να επάγουν τη νευρογένεση και στις δύο κλασικές νευρογονικές περιοχές του ενήλικου εγκεφάλου, την υποκοιλιακή (SVZ) και την υποκοκκώδη (SGZ) ζώνη (Cuartero et al., 2021).

Μελέτες έχουν δείξει ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη νευρογένεση στον εγκέφαλο ενηλίκων, μεταξύ των οποίων αποδεδειγμένα ανήκουν και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Kolb et al., 2020) και ειδικά οι SSRIs (Racagni & Popoli, 2022). Τα αντικαταθλιπτικά επάγουν την νευρογένεση μέσω μονοαμινεργικών οδών, νευροτροφικών και αυξητικών παραγόντων και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών (Eliwa et al., 2017). Ειδικά, όσον αφορά τον περισσότερο μελετημένο SSRI φλουοξετίνη, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως επάγει μέσω μονοαμινεργικών οδών την νευρογένεση εκλεκτικά στην SGZ (Encinas et al., 2006) (Samuels et al., 2014) (Qi-GangZhou et al., 2016) (Eliwa et al., 2017) (Planchet et al., 2020) αλλά όχι στην SVZ (Micheli et al., 2018). Αντίθετα, η ενίσχυση της παραγωγής νευροτροφικών και αυξητικών παραγόντων, καθώς και η αντιφλεγμονώδης δράση των αντικαταθλιπτικών δεν φαίνεται να περιορίζεται σε μία από τις δύο κύριες περιοχές νευρογένεσης του εγκεφάλου του ενήλικα και είναι πιθανό η παραγωγή των παραγόντων αυτών να επηρεάζει ολόκληρο τον εγκέφαλο.

Με βάση τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα, έγιναν κλινικές μελέτες σε ανθρώπους για να διερευνηθεί κατά πόσο η χορήγηση αντικαταθλιπτικών μπορεί να επηρεάσει την κινητική/λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών μετά από ΑΕΕ. Οι μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με PSD έδειξαν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών μείωσε τα καταθλιπτικά συμπτώματα τους (Lipsey et al., 1984) (Andersen et al., 1994) (Wiart et al., 2000)(Fruehwald et al., 2003). Αν και μία αρχική μελέτη σε μεγάλο αριθμό ασθενών απουσία PSD έδειξε ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών βελτίωσε την κινητική αποκατάσταση τους (Chollet et al., 2011), εντούτοις επόμενες μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών απουσία PSD έδειξαν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών δεν συμβάλλει στη λειτουργική τους αποκατάσταση τους (Kreglund et al., 2018) (FOCUS

Trial Collaboration, 2018) (EFFECTS Trial Collaboration, 2020) (AFFINITY Trial Collaboration, 2020).

Με βάση τις παραπάνω κλινικές μελέτες, τα αντικαταθλιπτικά φαίνεται να επηρεάζουν την αποκατάσταση των ασθενών με ΑΕΕ έμμεσα επειδή βελτιώνουν την κατάθλιψη και όχι άμεσα μέσω ενίσχυσης της νευρογένεσης. Η ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών και των πειραματικών δεδομένων από μελέτες σε μοντέλα ζώων μπορεί να αποδοθεί: Πρώτον, στις διαφορές της νευρογένεσης ενηλίκων στα πειραματόζωα και στον άνθρωπο και κατ' επέκταση τα αποτελέσματα των ερευνών στα πειραματόζωα πρέπει να επεκτείνονται με ιδιαίτερη προσοχή και επιφύλαξη στον άνθρωπο. Η νευρογένεση στον ενήλικο ανθρώπινο εγκέφαλο έχει μεν αποδειχθεί, ωστόσο βρίσκεται υπό διερεύνηση σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς που τη συνοδεύουν και την κατανόηση τους, πόσο μάλλον σε καταστάσεις όπως το ΑΕΕ ή μετά από χορήγηση φαρμάκων. Χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους. Δεύτερον, μετά την εμφάνιση ενός οξέος ΑΕΕ εκτός από τη νευρογένεση παρατηρούνται δομικές και λειτουργικές μεταβολές όπως και ανοσολογικές αποκρίσεις (Ceanga et al., 2021). Τα αντικαταθλιπτικά είναι πιθανό να επηρεάζουν τη νευρογένεση μετά από ΑΕΕ στον άνθρωπο, εντούτοις η επίδραση αυτή των αντικαταθλιπτικών μπορεί να μην είναι αρκετή από μόνη της να οδηγήσει στην αποκατάσταση των ασθενών. Εξάλλου, από τα νέα κύτταρα που δημιουργούνται μετά από ΑΕΕ μόνο ένα μικρό ποσοστό εξ αυτών θα ενσωματωθεί λειτουργικά στο υπάρχον δίκτυο είτε προέρχονται από τη SVZ (Arvidsson et al., 2002) είτε από την SGZ (Cuartero et al., 2019) (Sun et al., 2019).

Στην εξίσωση της χορήγησης αντικαταθλιπτικών μετά από ΑΕΕ πρέπει να προστεθούν και οι παρενέργειες τους όπως κατάγματα (Dennis et al., 2018 FOCUS), υπονατριαιμία (Lundström et al. 2020 EFFECTS), επιληπτικές κρίσεις και ναυτία (Zhou et al., 2020).

Τέλος, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι στον εγκέφαλο ενηλίκων η νευρογένεση, ειδικά στον ιππόκαμπο μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία του εγκεφάλου καθώς ένα ποσοστό των νέων νευρώνων που προστίθενται στον ιππόκαμπο παρουσιάζει μορφολογικές ανωμαλίες και έκτοπη μετανάστευση (aberrant neurogenesis) (Niv et al., 2012) (Woitke et al., 2017) (Cuartero et al., 2019). Οι διαταραχές αυτές στη νευρογένεση στην περιοχή του ιπποκάμπου μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων μετά από ΑΕΕ.

Συμπερασματικά, ενώ η νευρογένεση φαίνεται να ενισχύεται και σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας του εγκεφάλου και μετά από χορήγηση αντικαταθλιπτικών εντούτοις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι απουσία PSD τα αντικαταθλιπτικά δεν βελτιώνουν τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη και τις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν υποστηρίζουν, απουσία PSD, τη χρήση αντικαταθλιπτικών για τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών μετά από ΑΕΕ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Aug;19(8):651-660.
- Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014 Oct;94(4):991-1026.
- Aloizou AM, Siokas V, Pateraki G, Liampas I, Bakirtzis C, Tsouris Z, Lazopoulos G, Calina D, Docea AO, Tsatsakis A, Bogdanos DP, Dardiotis E. Thinking outside the Ischemia Box: Advancements in the Use of Multiple Sclerosis Drugs in Ischemic Stroke. *J Clin Med.* 2021;10(4). Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, Troisi P, Sgarlata E, Rea V, Di Piero V, Lenzi GL. 2012 Depression after minor stroke: prevalence and predictors. *Eur J Neurol.* 2012 Mar;19(3):517-21.
- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke.* 1994 Jun;25(6):1099-104.
- Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med.* 2002;8(9):963–70.
- Bartoli F, Di Brita C, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Early Post-stroke Depression and Mortality: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Psychiatry.* 2018 Nov 1;9: 530.
- Bartoli F, Pompili M, Lillia N, Crocamo C, Salemi G, Clerici M, Carrà G. Rates and correlates of suicidal ideation among stroke survivors: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Jun;88(6):498-504.
- Bergmann O, Spalding KL, Frisén J. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Jul 1; 7(7):a018994.
- Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Feb;7(2):137-51.
- Bilge C, Koçer E, Koçer A, Türk Börü U. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008 Mar;44(1):13-8.

- Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018 Apr 5;22(4):589-599.e5.
- Cai W, Mueller C, Li YJ, Shen WD, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019 Mar; 50:102-109.
- Ceanga M, Dahab M, Witte OW, Keiner S. Adult Neurogenesis and Stroke: A Tale of Two Neurogenic Niches. *Front Neurosci*. 2021 Aug 10; 15:700297.
- Ceanga M, Keiner S, Grünewald B, Haselmann H, Frahm C, Couillard-Després S, Witte OW, Redecker C, Geis C, Kunze A. Stroke Accelerates and Uncouples Intrinsic and Synaptic Excitability Maturation of Mouse Hippocampal DCX⁺ Adult-Born Granule Cells. *J Neurosci*. 2019 Feb 27;39(9):1755-1766..
- Ceanga M. 2019 Adult Hippocampal Neurogenesis after experimental stroke: a morphological and functional characterization. Dissertation for the academic title of Doctor Medicinae. University of Jena
- Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011 Feb;10(2):123-30.
- Chugh PK, Kalra BS, Kaushik N, Tekur U. Evaluation of anti-inflammatory activity, effect on blood pressure & gastric tolerability of antidepressants. *Indian J Med Res*. 2013;138(1):99-103.
- Cuartero MI, de la Parra J, Pérez-Ruiz A, Bravo-Ferrer I, Durán-Laforet V, García-Culebras A, García-Segura JM, Dhaliwal J, Frankland PW, Lizasoain I, Moro MÁ. Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice. 2019 ;129(4):1536-1550.
- Cuartero MI, García-Culebras A, Torres-López C, Medina V, Fraga E, Vázquez-Reyes S, Jareño-Flores T, García-Segura JM, Lizasoain I, Moro MÁ. Post-stroke Neurogenesis: Friend or Foe? *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 23; 9:657846.
- Dardiotis E, Siokas V, Zafeiridis T, Paterakis K, Tsivgoulis G, Dardioti M, Grigoriadis S, Simeonidou C, Deretzi G, Zintzaras E, Jagiella J, Hadjigeorgiou GM. Integrins AV and B8 Gene Polymorphisms and Risk for Intracerebral

- Hemorrhage in Greek and Polish Populations. *Neuromolecular Med.* 2017;19(1):69-80.
- Dias GP, Cavegn N, Nix A, do Nascimento Bevilaqua MC, Stangl D, Zainuddin MS, Nardi AE, Gardino PF, Thuret S. The role of dietary polyphenols on adult hippocampal neurogenesis: molecular mechanisms and behavioural effects on depression and anxiety. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012:541971.
- Dillen Y, Kemps H, Gervois P, Wolfs E, Bronckaers A. Adult Neurogenesis in the Subventricular Zone and Its Regulation After Ischemic Stroke: Implications for Therapeutic Approaches. *Transl Stroke Res.* 2020 Feb;11(1):60-79.
- EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Aug;19(8):661-669.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004 Sep;56(3):331-49.
- Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? *Biochem Pharmacol.* 2017 Oct 1; 141:86-99.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998 Nov;4(11):1313-7.
- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, Possnert G, Druid H, Frisén J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell.* 2014 Feb 27;156(5):1072-83.
- FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019 Jan 19;393(10168):265-274.
- Fontán-Lozano Á, Morcuende S, Davis-López de Carrizosa MA, Benítez-Temiño B, Mejías R, Matarredona ER. To Become or Not to Become Tumorigenic: Subventricular Zone Versus Hippocampal Neural Stem Cells. *Front Oncol.* 2020 Nov 27; 10:602217.
- Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression--a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol.* 2003 Mar;250(3):347-51.

- Garrett B. & Hough G. (2021). Εγκέφαλος και Συμπεριφορά Εισαγωγή στη συμπεριφορική νευροεπιστήμη. Έλευθερία Τσαλτά (Επιμ.). Εκδόσεις Gutenberg. ISBN 978-960-01-2229-9.
- Gerakari S., Spyropoulou O., Samaras C., Athanasiou L., Potamou P. Stroke - Brief Review. 2018 Askliapiaka chronika Ασκληπιεια Χρονικά
- Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Reutens DC, Stout JC. Hippocampal 5-HT1A Receptor and Spatial Learning and Memory. Front Pharmacol. 2015 Dec 10; 6:289.
- Harmer C, Duman R., Cowen P. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches, Lancet Psychiatry. 2017 May; 4(5): 409–418..
- Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1654-1663.
- Hou SW, Wang YQ, Xu M, Shen DH, Wang JJ, Huang F, Yu Z, Sun FY. Functional integration of newly generated neurons into striatum after cerebral ischemia in the adult rat brain. Stroke. 2008 Oct;39(10):2837-44.
- Inta D, Alfonso J, von Engelhardt J, Kreuzberg MM, Meyer AH, van Hooft JA, Monyer H. Neurogenesis and widespread forebrain migration of distinct GABAergic neurons from the postnatal subventricular zone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 30;105(52):20994-9.
- Jin K, Sun Y, Xie L, Peel A, Mao XO, Batteur S, Greenberg DA. Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum. Mol Cell Neurosci. 2003 Sep;24(1):171-89.
- Jurkowski MP, Bettio L, K Woo E, Patten A, Yau SY, Gil-Mohapel J. Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. Front Cell Neurosci. 2020 Sep 29; 14:576444..
- Kempermann G, Gage FH, Aigner L, Song H, Curtis MA, Thuret S, Kuhn HG, Jessberger S, Frankland PW, Cameron HA, Gould E, Hen R, Abrous DN, Toni N, Schinder AF, Zhao X, Lucassen PJ, Frisén J. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. Cell Stem Cell. 2018 Jul 5;23(1):25-30..
- Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Sep 1; 7(9):a018812.
- Kernie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal Ischemic and traumatic brain injury. Neurobiol Dis. 2010 Feb;37(2):267-74.

- Kodounis M, Liampas IN, Constantinidis TS, Siokas V, Mentis AA, Aloizou AM, Xiomerisiou G, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement. *J Neurol Sci.* 2020;415:116938.
- Kohler, S. J., Williams, N. I., Stanton, G. B., Cameron, J. L., and Greenough, W. T. (2011). Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 10326–10331.
- Kolb B. & Whishaw I. (2009). Εγκέφαλος και συμπεριφορά. Στο Ανδρέας Καστελλάκης, Γιώργος Παναγής (Επιμ.), Πώς προσαρμόζεται και αναπτύσσεται ο εγκέφαλος; (σσ 220-240). Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη ISBN 987-960-399-831-0.
- Kolb B. & Whishaw I. (2018). Βασικές Αρχές Νευροψυχολογίας. Στο Στέλλα Γιακουμάκη, Ανδρέας Καστελλάκης (Επιμ.). Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη ISBN 978-960-01-1962-6.
- Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, Modrau B, Simonsen SA, Iversen HK, Madsen M, Grove EL, Johnsen SP, Andersen G. Neuroregeneration and Vascular Protection by Citalopram in Acute Ischemic Stroke (TALOS). *Stroke.* 2018 Nov;49(11):2568-2576.
- Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL, Johnsen SP, Andersen G. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke. *Int J Stroke.* 2015 Aug;10(6):985-7.
- Laska AC, von Arbin M, Kahan T, Hellblom A, Murray V. Long-term antidepressant treatment with moclobemide for aphasia in acute stroke patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(2):125-32.
- Lazarov O, Marr RA. Of mice and men: neurogenesis, cognition and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2013 Aug 27; 5:43..
- Leal-Galicia P, Chávez-Hernández ME, Mata F, Mata-Luévanos J, Rodríguez-Serrano LM, Tapia-de-Jesús A, Buenrostro-Jáuregui MH. Adult Neurogenesis: A Story Ranging from Controversial New Neurogenic Areas and Human Adult Neurogenesis to Molecular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 25;22(21):11489.

- Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep.* 2009 May 31;42(5):239-44.
- Li W, Ye A, Ao L, Zhou L, Yan Y, Hu Y, Fang W, Li Y. Protective Mechanism and Treatment of Neurogenesis in Cerebral Ischemia. *Neurochem Res.* 2020 Oct;45(10):2258-2277.
- Li YF. A hypothesis of monoamine (5-HT) - Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther.* 2020 Apr; 208:107494..
- Li, W., Ye, A., Ao, L., Zhou, L., Yan, Y., Hu, Y., Li, Y. (2020). Protective Mechanism and Treatment of Neurogenesis in Cerebral Ischemia. *Neurochemical Research*, 45(10), 2258–2277.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet.* 1984 Feb 11;1(8372):297-300.
- Liu, F., You, Y., Li, X., Ma, T., Nie, Y., Wei, B., Li T., Lin H., Yang Z. Brain injury does not alter the intrinsic differentiation potential of adult neuroblasts. *J. Neurosci.* 2009 29,5075–5087
- Llorens-Bobadilla E, Zhao S, Baser A, Saiz-Castro G, Zwadlo K, Martin-Villalba A. Single-Cell Transcriptomics Reveals a Population of Dormant Neural Stem Cells that Become Activated upon Brain Injury. *Cell Stem Cell.* 2015 Sep 3;17(3):329-40.
- Maekawa M, Namba T, Suzuki E, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S. NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. *Neurosci Res.* 2009 Apr;63(4):259-66.
- Magnusson JP, Göritz C, Tatarishvili J, Dias DO, Smith EM, Lindvall O, Kokaia Z, Frisén J. A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. *Science.* 2014 Oct 10;346(6206):237-41.
- Martí-Fàbregas J, Romaguera-Ros M, Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jiménez-Xarrié E, Marín R, Martí-Vilalta JL, García-Verdugo JM. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology.* 2010 Feb 2;74(5):357-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cbccec. Epub 2010 Jan 6.

- Mead GE, Legg L, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, Rudberg AS, Kutlubaev M, Dennis MS, Soleimani B, Barugh A, Hackett ML, Hankey GJ. Fluoxetine for stroke recovery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2020 Jun;15(4):365-376.
- Micheli L, Ceccarelli M, D'Andrea G, Tirone F. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Res Bull*. 2018 Oct; 143:181-193.
- Mikami K, Jorge RE, Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Jang M, Robinson RG. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Dec;19(12):1007-15.
- Minger SL, Ekonomou A, Carta EM, Chinoy A, Perry RH, Ballard CG. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. *Regen Med*. 2007 Jan;2(1):69-74.
- Mortensen JK, Andersen G. Pharmacological management of post-stroke depression: an update of the evidence and clinical guidance. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jun;22(9):1157-1166..
- Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J, Näsman P, Olsson JE, Samuelsson M, Terént A, Varelius R, Asberg M, Mårtensson B. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(6):708-16.
- Niv F, Keiner S, Krishna -, Witte OW, Lie DC, Redecker C. Aberrant neurogenesis after stroke: a retroviral cell labeling study. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2468-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.660977. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22738919.
- Ntakou EA, Nasios G, Nousia A, Siokas V, Messinis L, Dardiotis E. Targeting Cerebellum with Non-Invasive Transcranial Magnetic or Current Stimulation after Cerebral Hemispheric Stroke-Insights for Corticocerebellar Network Reorganization: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12).
- Ortega FJ, Jolkkonen J. Restorative therapies to enhance sensorimotor recovery following cerebral ischemia. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*.
- Owji S, Shoja MM. The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin Anat*. 2020 Jan;33(1):41-55.
- Palaiodimou L, Kargiotis O, Katsanos AH, Kiamili A, Bakola E, Komnos A, Zisimopoulou V, Natsis K, Papagiannopoulou G, Theodorou A, Zompola C,

- Safouris A, Psychogios K, Ntais E, Plomaritis P, Karamatzianni G, Mavriki A, Koutsokera M, Lykou C, Koutroulou I, Gourbali V, Skafida A, Roussopoulou A, Kourtesi G, Papamichalis P, Papagiannopoulos S, Gryllia M, Tavernarakis A, Kazis D, Karapanayiotides T, Magoufis G, Giannopoulos S, Tsivgoulis G. (2023) Quality metrics in the management of acute stroke in Greece during the first 5 years of Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) implementation. *Eur Stroke J*. 2023 Jan;8(1 Suppl):5-15.
- Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. 2022 Dec 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan--.
- Pilz, G.-A., Bottes, S., Betizeau, M., Jörg, D. J., Carta, S., Simons, B. D., et al. (2018). Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus. *Science* 359, 658–662..
- Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):385-400..
- Rahman AA, Amruta N, Pinteaux E, Bix GJ. Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective. *Transl Stroke Res*. 2021 Feb;12(1):1-14.
- Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 May-Jun;40(3):275-85..
- Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986 Aug;43(8):763-5.
- Rolando C, Taylor V. Neural stem cell of the hippocampus: development, physiology regulation, and dysfunction in disease. *Curr Top Dev Biol*. 2014; 107:183-206.
- Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo JM, Rowitch DH, Alvarez-Buylla A. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*. 2011 Sep 28;478(7369):382-6.
- Sawada M, Matsumoto M, Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci*. 2014 Mar 17; 8:53.

- Sealock JM, Chen G, Davis LK. Anti-Inflammatory Action of Antidepressants: Investigating the Longitudinal Effect of Antidepressants on White Blood Cell Count. *Complex Psychiatry*. 2023 Dec;9(1-4):1-10.
- Sheu JR, Hsieh CY, Jayakumar T, Lin GY, Lee HN, Huang SW, Yang CH. HDAC6 dysfunction contributes to impaired maturation of adult neurogenesis in vivo: vital role on functional recovery after ischemic stroke. *J Biomed Sci*. 2019 Apr 18; 26(1):27.
- Siokas V, Fleischmann R, Feil K, Liampas I, Kowarik MC, Bai Y, Stefanou MI, Poli S, Ziemann U, Dardiotis E, Mengel A. The Role of Vascular Risk Factors in Post-Stroke Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(19).
- Siokas V, Roesch S, Stefanou MI, Buesink R, Wilke V, Sartor-Pfeiffer J, Adeyemi K, Poli S, Dardiotis E, Ziemann U, Feil K, Mengel A. Effects of Melatonin Administration on Post-Stroke Delirium in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2023;12(5).
- Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Augustine KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018 Mar 15;555(7696):377-381.
- Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures (v2018A) Discharges 07-01-18 (3Q18) through 12-31-18 (4Q18)
- Sun H, Li A, Hou T, Tao X, Chen M, Wu C, Chen S, Zhu L, Liao H. Neurogenesis promoted by the CD200/CD200R signaling pathway following treadmill exercise enhances post-stroke functional recovery in rats. *Brain Behav Immun*. 2019 Nov; 82:354-371.
- Sun X., Zhang QW, Xu M., Guo JJ, Shen S., Wang YQ, Sun FY. New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke, 2011 *Neurobiology of Disease*, Volume 45, Issue 1, Pages 601-609, ISSN 0969-9961
- Tadi P, Behgam B, Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. 2022 Jun 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—.
- Tanti A, Belzung C. Hippocampal neurogenesis: a biomarker for depression or antidepressant effects? Methodological considerations and perspectives for future research. *Cell Tissue Res*. 2013 Oct;354(1):203-19.

- Thored P, Wood J, Arvidsson A, Cammenga J, Kokaia Z, Lindvall O. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):3032-9.
- Turnley AM, Basrai HS, Christie KJ. Is integration and survival of newborn neurons the bottleneck for effective neural repair by endogenous neural precursor cells? *Front Neurosci*. 2014 Feb 20; 8:29..
- Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. 2022 Sep 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- Venna VR, Xu Y, Doran SJ, Patrizz A, McCullough LD. Social interaction plays a critical role in neurogenesis and recovery after stroke. *Transl Psychiatry*. 2014 Jan 28;4(1):e351.
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 184:131-144..
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 184:131-144.
- Wang KW, Xu YM, Lou CB, Huang J, Feng C. The etiologies of post-stroke depression: Different between lacunar stroke and non-lacunar stroke. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Aug 23; 77:100095.
- Wang LE, Fink GR, Diekhoff S, Rehme AK, Eickhoff SB, Grefkes C. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):375-88.
- Wiat L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1829-32.
- Woitke F, Ceanga M, Rudolph M, Niv F, Witte OW, Redecker C, Kunze A, Keiner S. Adult hippocampal neurogenesis poststroke: More new granule cells but aberrant morphology and impaired spatial memory. *PLoS One*. 2017 Sep 14; 12(9):e0183463.
- Zarco N, Norton E, Quiñones-Hinojosa A, Guerrero-Cázares H. Overlapping migratory mechanisms between neural progenitor cells and brain tumor stem cells. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Sep;76(18):3553-3570.
- Zhang R, Zhang Z, Wang L, Wang Y, Gousev A, Zhang L, Ho KL, Morshead C, Chopp M (2004) Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis

- and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:441-448.
- Zhang RL, Chopp M, Gregg SR, Toh Y, Roberts C, Letourneau Y, 2009 Patterns and dynamics of subventricular zone neuroblast migration in the ischemic striatum of the adult mouse. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(7):1240–50.
- Zhang RL, Chopp M, Gregg SR, Toh Y, Roberts C, Letourneau Y, Buller B, Jia L, P Nejad Davarani S, Zhang ZG. Patterns and dynamics of subventricular zone neuroblast migration in the ischemic striatum of the adult mouse. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Jul;29(7):1240-50.
- Zhang T, Jing X, Zhao X, Wang C, Liu Z, Zhou Y, Wang Y, Wang Y. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients. *J Affect Disord.* 2012 Jan;136(1-2):e83-e87..
- Zhou S, Liu S, Liu X, Zhuang W. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb; 99(6):e19062.
- Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008 May-Jun;22(3):311-4.
- Zittel S, Weiller C, Liepert J. Reboxetine improves motor function in chronic stroke. A pilot study. *J Neurol.* 2007 Feb;254(2):197-201.