



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ
ΘΗΛΥΚΟΥΣ ΚΑΙ ΑΡΣΕΝΙΚΟΥΣ ΕΠΙΜΥΕΣ**

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: ΕΡΕΥΝΑ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ
ΠΡΟΣΒΑΣΗ»**

Ανδρεσάκη Κωνσταντίνα, Α.Μ. 20201523

ΤΡΙΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Δρ. Χριστίνα Δάλλα – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Δρ. Κωνσταντίνος Συρίγος – Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας,
Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Δρ. Ηλίας Κοπέας – Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-
Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ :

<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	σελ.6
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΕΛΛΗΝΙΚΑ</u>	σελ.7
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΑΓΓΛΙΚΑ</u>	σελ.8
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Νευροοιστρογόνα</u>	σελ.9
1.1 Στεροειδείς ορμόνες	σελ.9
1.1.1. Βιοσύνθεση	σελ.10
1.1.2. Ρόλος	σελ.13
1.1.3. Νευροστεροειδή	σελ.13
1.1.4 Βιοσύνθεση	σελ.14
1.2 Οιστρογόνα	σελ.17
1.2.1 Οιστραδιόλη	σελ.22
1.2.2 Ο Ρόλος της	σελ.26
1.2.3 Η συμμετοχή της σε ψυχιατρικές ασθένειες	σελ.27
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Νευροψυχιατρικές διαταραχές: Στρες-Κατάθλιψη</u>	σελ.28
2.1 Επιδημιολογία της κατάθλιψης	σελ.31
2.2 Παθοφυσιολογία	σελ.33
2.2.1. Ενδογενείς παράγοντες – Μοριακοί Μηχανισμοί	σελ.34
2.2.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	σελ.36
2.3 Συμπτωματολογία	σελ.39
2.4 Διαφυλικές διαφορές στην Κατάθλιψη	σελ.42

2.4.1 Ο ρόλος των ορμονών του φύλου στην Κατάθλιψη	σελ.43
2.4.2 Ο άξονας HPA (υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων)	σελ.44
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</u> : Αντικαταθλιπτικά φάρμακα	σελ.45
3.1 Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors – MAOIs)	σελ.48
3.2 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants – TCAs)	σελ.51
3.3 Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs)	σελ.53
3.4 Αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors – SNRIs)	σελ.56
3.5 Αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης (Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitors – NDRI)	σελ.57
3.6 Ανταγωνιστές υποδοχέων μονοαμινών (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors - SARIs)	σελ.57
3.7 Αντικαταθλιπτικά ταχείας δράσης	σελ.58
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</u> : Συμπεριφορικές μελέτες	σελ.65
4.1 Ζωικά μοντέλα – Δοκιμασίες πρόκλησης στρες	σελ.65
4.1.1 Επαγωγή χρόνιου ήπιου στρες (Chronic Mild Stress-CMS)	σελ.66
4.1.2 Μαθημένη ανυπαρξία βοήθειας	σελ.67
4.1.3 Αίσθημα κοινωνικής απομόνωσης – ήπιας	σελ.68
4.1.4 Εξαναγκασμένη κολύμβηση (Forced Swimming Test)	σελ.69

4.1.5 Τεστ αιώρησης από την ουρά	σελ.70
4.1.6 Δοκιμασία φωτεινού/σκοτεινού θαλάμου	σελ.71
4.1.7 Δοκιμασία κατεσταλμένης από το περιβάλλον σίτισης	σελ.72
4.1.8 Δοκιμασία ανοιχτού πεδίου (open field test)	σελ.72
4.2 Διαφυλικές διαφορές – Ο ρόλος των οιστρογόνων στα ζωικά μοντέλα	σελ.73
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</u> : Ανασκόπηση κλινικών μελετών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα	σελ.76
5.1 Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές των δύο Φύλων	σελ.78
5.2 Ορμονική επίδραση στην απόκριση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στα δύο φύλα	σελ.81
5.3 Παρουσίαση κλινικών μελετών με τη χρήση κοινών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων	σελ.83
<u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u>	σελ.88
<u>ΣΥΝΟΨΗ</u>	σελ.86
<u>ΒΙΒΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	σελ.95

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών: Ανάπτυξη Νέων Φαρμάκων: έρευνα, κυκλοφορία και πρόσβαση. Πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Φαρμακολογίας του τμήματος της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Δρ. Δάλλα Χριστίνα και αποτελεί την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών από το Τμήμα της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου ξεκινώντας από τη Δρ. Δάλλα για όλη τη στήριξη και την εμπιστοσύνη της απέναντί μου όλο το διάστημα της συνεργασίας μας και τη συνεχή καθοδήγησή της και προθυμία να με βοηθήσει σε οποιαδήποτε δυσκολία. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την κυρία Παυλίδη Παυλίνα, υποψήφια διδάκτορα Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή, για όλες τις γνώσεις που μου μετέδωσε, τις συμβουλές και την ουσιαστική βοήθεια στη διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου που ανέκαθεν με στήριζαν, ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα μου και η αγάπη τους με βοηθούσε να προχωρήσω.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα η καταθλιπτική διαταραχή, αποτελούν ένα από τα πλέον σημαντικά προβλήματα υγείας στις σύγχρονες κοινωνίες σε παγκόσμιο επίπεδο. Μέχρι και σήμερα, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και φαίνεται ότι οι παράγοντες εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων ποικίλλουν. Σε αυτούς ανήκουν τόσο γενετικοί, μοριακοί και βιοχημικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες και ερεθίσματα και οι θεωρίες γύρω από αυτόν τον μηχανισμό συνεχώς αναπτύσσονται. Στις γυναίκες φαίνεται να παρατηρούνται σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, συγκριτικά με το ανδρικό φύλο. Συγχρόνως, οι γυναίκες έρχονται αντιμέτωπες με πολλές φυλοεξαρτώμενες διαταραχές της διάθεσης, στις οποίες ανήκουν η επιλόχειος κατάθλιψη και το προεμμηνορρυσιακό δυσφορικό σύνδρομο. Η πολυπλοκότητα της αιτιοπαθολογίας της κατάθλιψης προκαλεί σημαντικό πρόβλημα στην εύρεση μίας επιτυχούς και αποτελεσματικής θεραπευτικής προσέγγισης που να καλύπτει το σύνολο των ασθενών. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών και παρουσιάζουν καθυστερημένη απόκριση. Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην ανασκόπηση του τρόπου με τον οποίο τα νευροοιστρογόνα επηρεάζουν την εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου, καθιστώντας την εν μέρει φυλοεξαρτώμενη χρησιμοποιώντας παραδείγματα συμπεριφορικών μελετών σε θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες. Τέλος, στοχεύει στην παρουσίαση κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί με τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων για την επιβεβαίωση της διαφορετικής απόκρισης στα δύο φύλα.

ABSTRACT:

Neuropsychiatric disorders, and more specifically depressive disorder, are one of the most important health problems in modern societies worldwide. Until today, the pathophysiology of depression has not been fully elucidated and it appears that the factors causing depressive symptoms vary. These include genetic, molecular, and biochemical as well as environmental factors and stimuli, and theories surrounding this mechanism are constantly developing. It appears that significantly higher rates of depressive symptoms are observed in women, compared to the male sex. At the same time, women face many sex-related mood disorders, including postpartum depression and premenstrual dysphoric disorder. The complexity of the etiology of depression causes a significant problem in finding a successful and effective therapeutic approach for all patients. Antidepressant drugs have relatively limited efficacy and appear to have a delayed response in a large proportion of patients. This thesis focuses on reviewing how neuroestrogens affect the onset of depression, making it partially sex-dependent using examples of behavioral studies in female and male rats. Finally, it aims to present clinical studies that have been conducted using common antidepressants to confirm the different response between sexes.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Νευροοιστρογόνα

1.1 Στεροειδείς ορμόνες

Οι στεροειδείς ορμόνες ανήκουν σε μία κατηγορία ορμονών με ποικίλες λειτουργίες όπως είναι η ρύθμιση των αναπαραγωγικών διαδικασιών στα δύο φύλα. Οι στεροειδείς ορμόνες που βρίσκονται στον άνθρωπο προέρχονται από το μόριο της χοληστερόλης, το κυριότερο δομικό συστατικό των μεμβρανών. Αυτές εκκρίνονται από τον φλοιό των επινεφριδίων, τους όρχεις, τις ωοθήκες και από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης³⁴.

Οι στεροειδείς ορμόνες κατηγοριοποιούνται σε πέντε βασικές κατηγορίες:

- 1 Τα προγεσταγόνα από τα οποία προκύπτει η προγεστερόνη. Η ορμόνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης και στην προετοιμασία της μήτρας για την εμφύτευση του ωαρίου.
- 2 Τα γλυκοκορτικοειδή τα οποία συντίθενται στον φλοιό των επινεφριδίων και έπειτα περνούν στην κυκλοφορία του αίματος. Το κυριότερο γλυκοκορτικοειδές είναι η κορτιζόλη που συντίθενται από την προγεστερόνη μέσω υδροξυλίωσης.
- 3 Τα αλατοκορτικοειδή που επηρεάζουν την ισορροπία των ηλεκτρολυτών και νερού με το κυριότερο εξ' αυτών να είναι η αλδοστερόνη.
- 4 Τα ανδρογόνα, τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του αρσενικού φύλου. Η τεστοστερόνη αποτελεί το κύριο ανδρογόνο και έχει σημαντική επίδραση στον εγκέφαλο.
- 5 Τα οιστρογόνα τα οποία συντίθενται από τα ανδρογόνα. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η οιστρόνη που σχηματίζεται από την

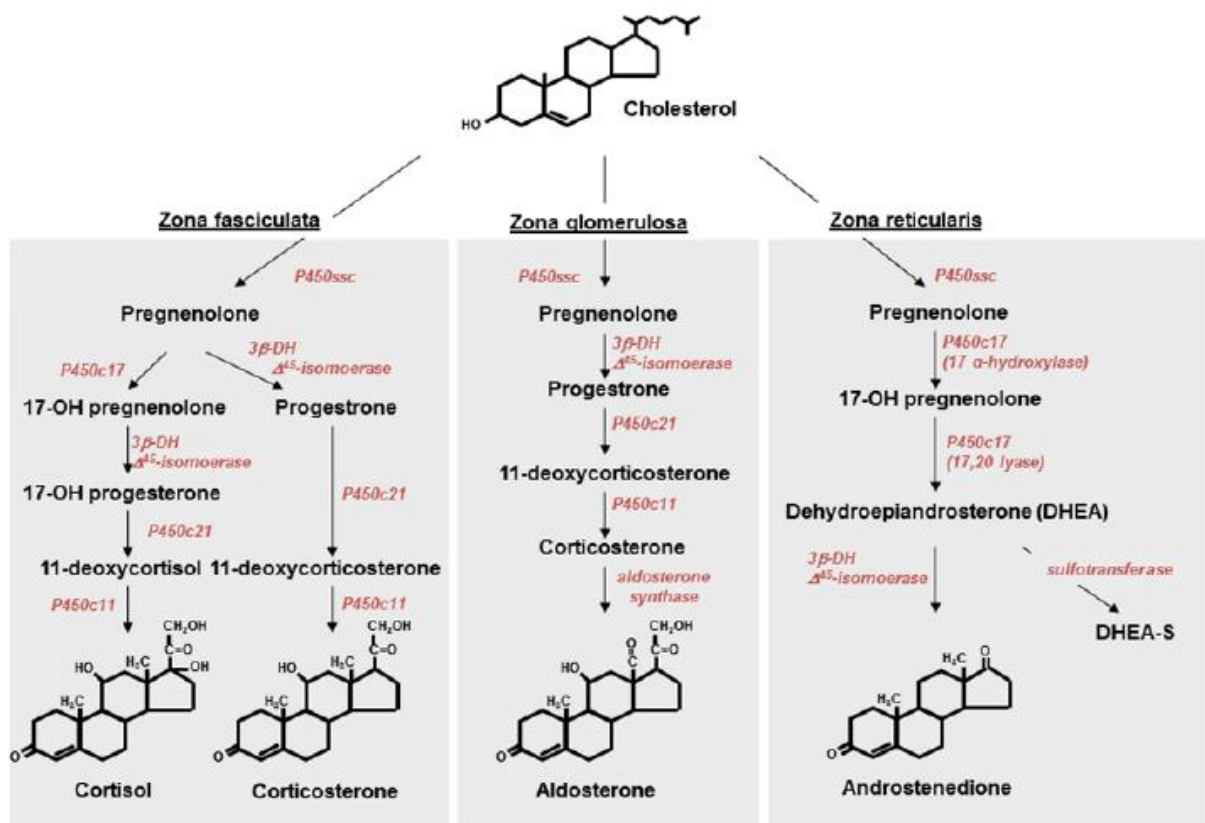
ανδροστενεδιόνη, η οιστριόλη και η οιστραδιόλη που συντίθενται από την τεστοστερόνη ³⁴.

1.1.1 Βιοσύνθεση

Η σύνθεση των στεροειδών ορμονών όπως έχει ήδη αναφερθεί, πραγματοποιείται στο φλοιό των επινεφριδίων, στις γονάδες και στον πλακούντα. Εξαιτίας του λιπόφιλου χαρακτήρα τους, δεν είναι δυνατή η αποθήκευσή τους σε κυστίδια από τα οποία θα διαχέονταν. Συνεπώς, η σύνθεσή τους πραγματοποιείται μόνο όταν χρειάζονται ως πρόδρομες ουσίες. Όλες οι στεροειδείς ορμόνες προέρχονται από την χοληστερόλη, συνεπώς δεν είναι διαλυτές στο αίμα και στα σωματικά υγρά. Ως εκ τούτου, προσδένονται με πρωτεΐνες που αυξάνουν το χρόνο ημιζωής τους ⁵⁶.

Τα επινεφρίδια αποτελούνται από τον φλοιό και το μυελό των επινεφριδίων. Ο φλοιός των επινεφριδίων χωρίζεται σε τρεις κύριες ανατομικές ζώνες: τη σπειροειδή ζώνη (zona glomerulosa) που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή αλδοστερόνης, τη στηλιδωτή ζώνη (zona fasciculata) και τη ζώνη δικτυωτή (zona reticularis) που μαζί παράγουν την κορτιζόλη και τα ανδρογόνα. Στη σύνθεση των στεροειδών ορμονών βασικό ρόλο διαδραματίζει η ενεργοποίηση του κυτοχρώματος P450. Πρόκειται για μία οικογένεια πρωτεϊνών που βρίσκονται στις μιτοχονδριακές μεμβράνες και βοηθούν στη μεταφορά του μορίου της χοληστερόλης από την εξωτερική στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Αυτό αποτελεί κρίσιμο στάδιο για την διαδικασία της στεροειδογένεσης ⁵⁸.

Η στερεοειδογένεση ξεκινά με την αφαίρεση μίας μονάδας με έξι άτομα άνθρακα από το μόριο της χοληστερόλης για τον σχηματισμό της πρεγνενολόνης. Σε δεύτερο στάδιο, πραγματοποιείται η σύνθεση της προγεστερόνης από την πρεγνενολόνη σε δύο βήματα μέσω οξείδωσης και ισομερίωσης. Στη συνέχεια, μέσω υδροξυλίωσης δύο ανθράκων της προγεστερόνης έχουμε το σχηματισμό της κορτιζόλης. Τέλος, η αλδοστερόνη αποτελεί προϊόν της υδροξυλίωσης της προγεστερόνης. Η σύνθεση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων απαιτεί τη χρήση της προγεστερόνης ως υποστρώματος. Αρχικά, έχουμε την υδροξυλίωση της προγεστερόνης στον C-17 και παραγωγή της ανδροστενεδιόνης. Τα οιστρογόνα προκύπτουν από τα ανδρογόνα μέσω της αφαίρεσης της μεθυλικής ομάδας στον C-19 και το σχηματισμό ενός αρωματικού δακτυλίου ^{19, 58}.



Εικόνα 1: Διαγραμματική απεικόνιση της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών⁵⁸.

1.1.2 Ρόλος

Οι στεροειδείς ορμόνες, στις οποίες όπως έχει ήδη αναφερθεί ανήκουν οι φυλετικές και τα κορτικοστεροειδή, διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές διεργασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτές ποικίλλουν από την ανάπτυξη των νευρώνων μέχρι και τον νευροεκφυλισμό. Ακόμη, η δραστηριότητα των γλυκοκορτικοειδών έχει αποδειχθεί πως παίζει ρόλο σε αρκετές νευροεκφυλιστικές διεργασίες και οι ορμόνες του φύλου σχετίζονται με τη ρύθμιση της γνωστικής λειτουργίας. Είναι ακόμη γνωστό πως οι ορμόνες του φύλου επηρεάζουν τη ζωή των γυναικών στα διάφορα στάδια από την έμμηνο ρήση μέχρι και την εμμηνόπαυση, καθώς και σε όλα τα ενδιάμεσα. Οι διακυμάνσεις που υφίστανται οι γυναίκες στα επίπεδα αυτών των ορμονών είναι δραματικές, και επηρεάζουν το σύνολο των συστημάτων του οργανισμού συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι ορμόνες σε συνδυασμό με τους μεταβολίτες τους επηρεάζουν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου όπως αυτές που σχετίζονται με τη διάθεση και τη συμπεριφορά ⁸¹.

1.1.3 Νευροστεροειδή

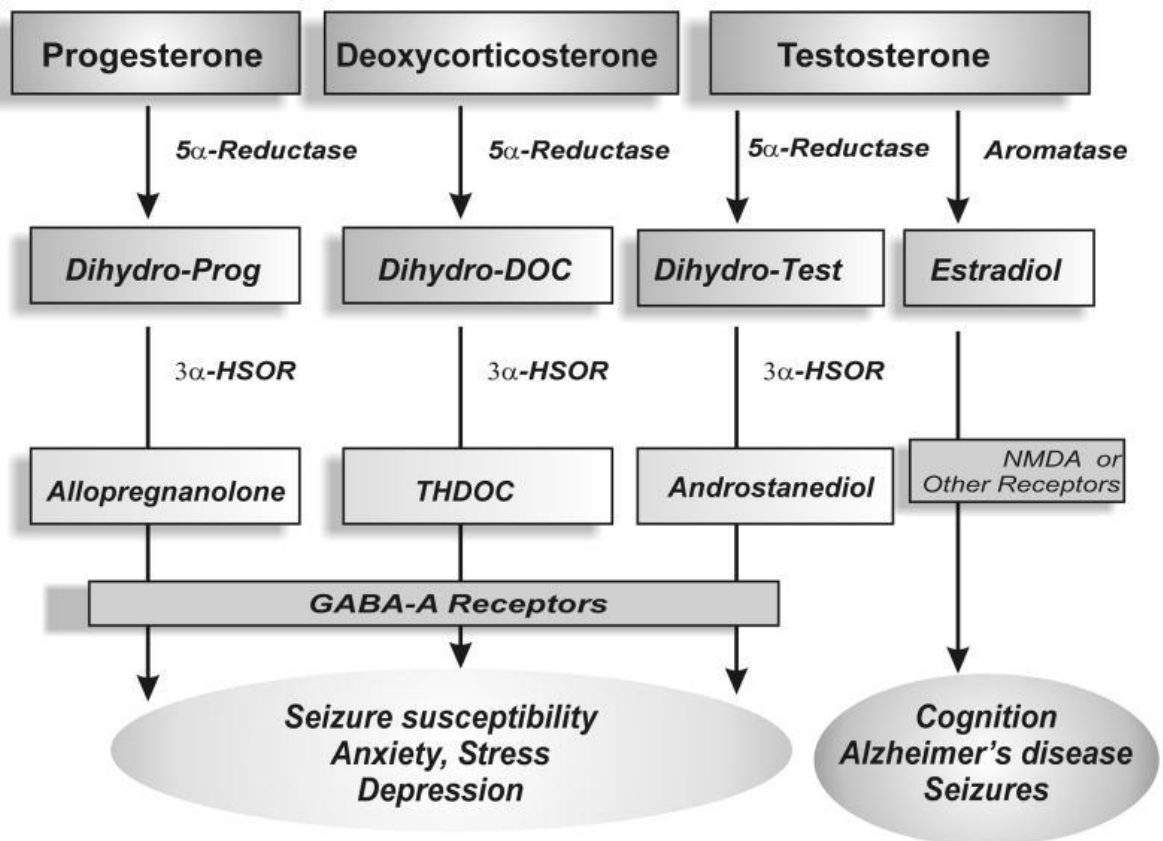
Οι πρώτες αναφορές στα νευροιστρογόνα ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1980 όπου ο Baulieu και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν τη *de novo* σύνθεση στεροειδών στον εγκέφαλο και πως μόρια όπως η πρεγνενολόνη, DHEA και οι μεταβολίτες τους βρίσκονταν σε μεγάλες ποσότητες στο νευρικό σύστημα ¹¹. Με τον όρο νευροιστρογόνα αναφερόμαστε σε στεροειδείς ορμόνες, η σύνθεση των οποίων πραγματοποιείται στους νευρώνες και τα κύτταρα της

γλοίας στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα από χοληστερόλη ή άλλες πρόδρομες στεροειδείς ουσίες. Οι ορμόνες αυτές είναι ικανές για την παρακρινή και αυτοκρινή ρύθμιση της εγκεφαλικής λειτουργίας μέσω μεμβρανικών ή πυρηνικών υποδοχέων. Τα νευροστεροειδή μπορούν να ταξινομηθούν στα πρεγνενιανευροστεροειδή όπως είναι η αλλοπρεγνανολόνη και 3α, 21 – διϋδροξυ – 5α – πρεγναν – 20 – όνη (THDOC), στα ανδροστάνια νευροστεροειδή, όπως η ανδροστανεδιόλη και η ετιοχολανολόνη και στα θειϊκά νευροστεροειδή, όπως η θειϊκή πρεγνενολόνη (PS) και η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS). Τα νευροστεροειδή μπορούν να δράσουν ως αλλοστερικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών όπως του υποδοχέα του γ – αμινο βουτυρικού οξέος A (GABAA), του υποδοχέα του N – μέθυλ – D – ασπαρτικού οξέος (NMDA), του υποδοχέα του α – άμινο – 5 – υδρόξυ – 3 – μέθυλ – 4 – ισοξαολιπροπιοτικού (AMPA) και σίγμα υποδοχέων 4,5.

1.1.4 Βιοσύνθεση

Η βιοσύνθεσή τους ξεκινά με το μόριο της χοληστερόλης σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές. Τα ένζυμα που συμμετέχουν στο βιοσυνθετικό μονοπάτι βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες: στα ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 και αυτά που δεν ανήκουν σε αυτή την ενζυμική οικογένεια. Τα νευροστεροειδή είναι αναχθέν μεταβολίτες στον A δακτύλιο των στεροειδών ορμονών της προγεστερόνης, της τεστοστερόνης και της δεοξυκορτικοστερόνης (DOC). Τα πρόδρομα μόρια των νευροστεροειδών παράγονται στις γονάδες, στο φλοιό των επινεφριδίων και στον πλακούντα. Τα περισσότερα νευροιστρογόνα όπως η αλλοπρεγνενολόνη, THDOC και η

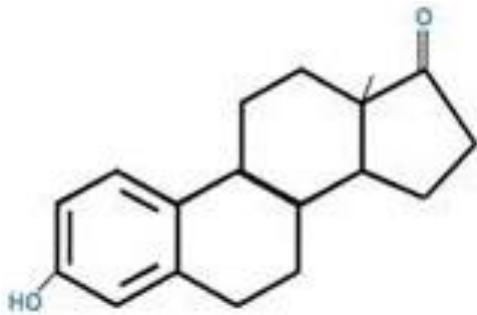
ανδροστενεδιόλη παράγονται από διαδοχικές αναγωγές του αρχικού στεροειδούς μέσω των ενζύμων της 5α – αναγωγάσης και της 3α – υδροξυστεροειδικής οξυδοαναγωγάσης.^{11,65} Τα νευροιστρογόνα που παράγονται είναι λιπόφιλα μόρια τα οποία έχουν την ικανότητα να διαχέονται μέσω της πλασματικής μεμβράνης και να συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς ERα και ERβ⁶⁵. Στην εικόνα 2 φαίνεται σχεδιαγραμματικά το βιοσυνθετικό μονοπάτι των νευροστεροειδών.



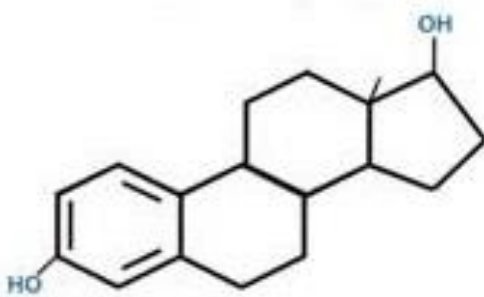
Εικόνα 2: Βιοσυνθετικό μονοπάτι των νευροστεροειδών και η επίδρασή τους στον εγκέφαλο ⁶⁵.

1.2 Οιστρογόνα

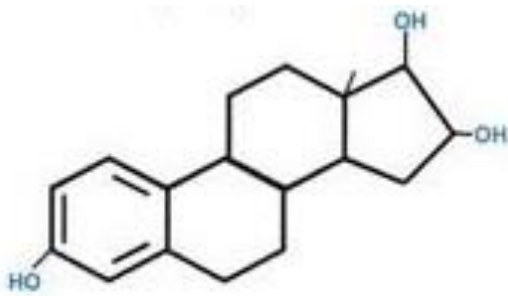
Τα οιστρογόνα αποτελούν τις κύριες φυλετικές ορμόνες στο γυναικείο φύλο και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο σε αναπαραγωγικό επίπεδο όσο και στα υπόλοιπα συστήματα. Παράγονται στην κοκκιώδη στοιβάδα των ωοθυλακίων (ωοθήκες), στο φλοιό των επινεφριδίων, στα κύτταρα Leydig των όρχεων και τον πλακούντα. Η σύνθεσή τους ωστόσο μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε μη αναπαραγωγικούς ιστούς όπως είναι ο καρδιακός μυς, το συκώτι και ο εγκέφαλος ¹². Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας ορμονών είναι η οιστραδιόλη, η οιστριόλη και η οιστρόνη. Η παραγωγή αυτών των ορμονών πραγματοποιείται σε όλη τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου γνωστού και ως εμμηνορρυσιακού. Η παραγωγή αυτή μπορεί να χωριστεί σε δύο κατηγορίες: στην έκκριση των ορμονών κατά την ωοθυλακιορρηξία και στην ωχρινική φάση που έχει μεγαλύτερη διάρκεια.



Estrone(E1)



Estradiol(E2)



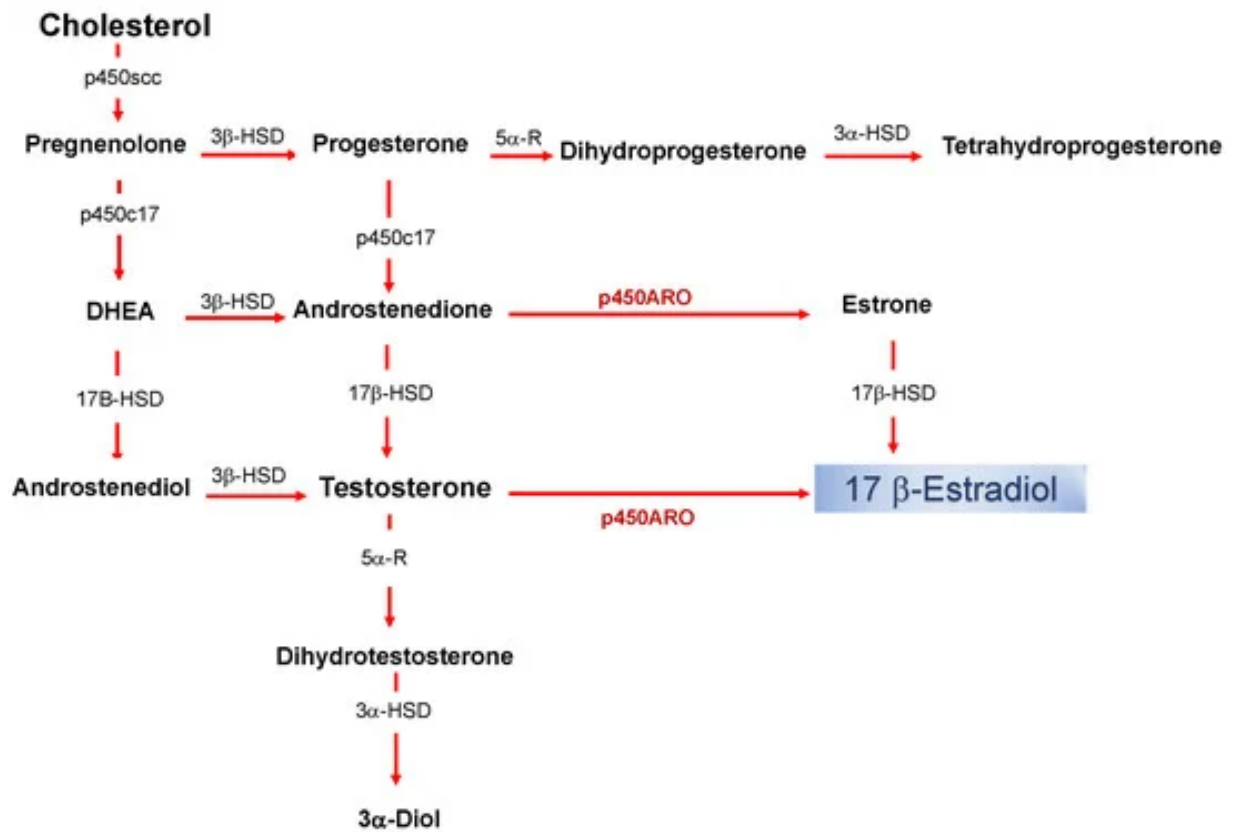
Estriol(E3)

Εικόνα 3: Απεικόνιση της χημικής δομής των οιστρογόνων: Οιστρόνη, Οιστριόλη και 17β-Οιστραδιόλη ⁷⁹.

Ο ρόλος των οιστρογόνων ποικίλει και η δράση τους επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το σύνολο των συστημάτων. Η κύρια δράση τους αφορά την εμφάνιση των δευτερευόντων γυναικείων χαρακτηριστικών του φύλου όπως είναι η κατανομή του λίπους, η ευρεία λεκάνη για την ανάπτυξη του εμβρύου κ.α. Επιπλέον, είναι υπεύθυνα για τη διαφοροποίηση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου και επηρεάζουν πολλές νευρωνικές και συμπεριφορικές λειτουργίες⁵⁰. Άλλες δράσεις των οιστρογόνων που σχετίζονται με φυλοειδικούς ιστούς είναι η ωρίμανση και απελευθέρωση των ωαρίων, η ωρίμανση των ωοθυλακίων, επαγωγή της ανάπτυξης του ενδομητρίου, η αύξηση της οστικής πυκνότητας και η προαγωγή εναπόθεσης λίπους και αγγειοδιαστολής⁸⁰.

Η σύνθεση των οιστρογόνων πραγματοποιείται από το μόριο της χοληστερόλης μέσω μίας σειράς ενζυμικών αντιδράσεων από τις οποίες προκύπτουν τα παράγωγα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Από τα τρία αυτά οιστρογόνα, η οιστραδιόλη είναι το κύριο προϊόν βιοσύνθεσης και παίζει σημαντικό ρόλο στην προεμμηνορρυσιακή φάση του κύκλου των γυναικών. Αντίθετα, η οιστρόνη έχει σημαντικό ρόλο μετά την εμμηνόπαυση και η οιστρόλη είναι το λιγότερο ισχυρό με σημαντικό ρόλο στην εγκυμοσύνη και σχηματίζεται από την οιστρόνη μέσω υδροξυλίωσης. Αρχικά, γίνεται μετατροπή των ανδρογόνων, ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη, σε οιστρόνη και οιστραδιόλη αντίστοιχα μέσω του ενζύμου αρωματάση. Πρόκειται για ένα ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια του κυτοχρώματος P450 και αναφέρεται ως CYP19A1 και απαντάται τόσο στις γονάδες, όσο και στον εγκέφαλο, πλακούντα κ.α. Η έκφραση του ενζύμου σε κάθε ιστό εξαρτάται από τους μεταγραφικούς παράγοντες, τους εναλλακτικούς μηχανισμούς ματίσματος και ειδικούς για τους ιστούς προαγωγούς¹². Ένας αναστολέας του ενζύμου είναι το φάρμακο

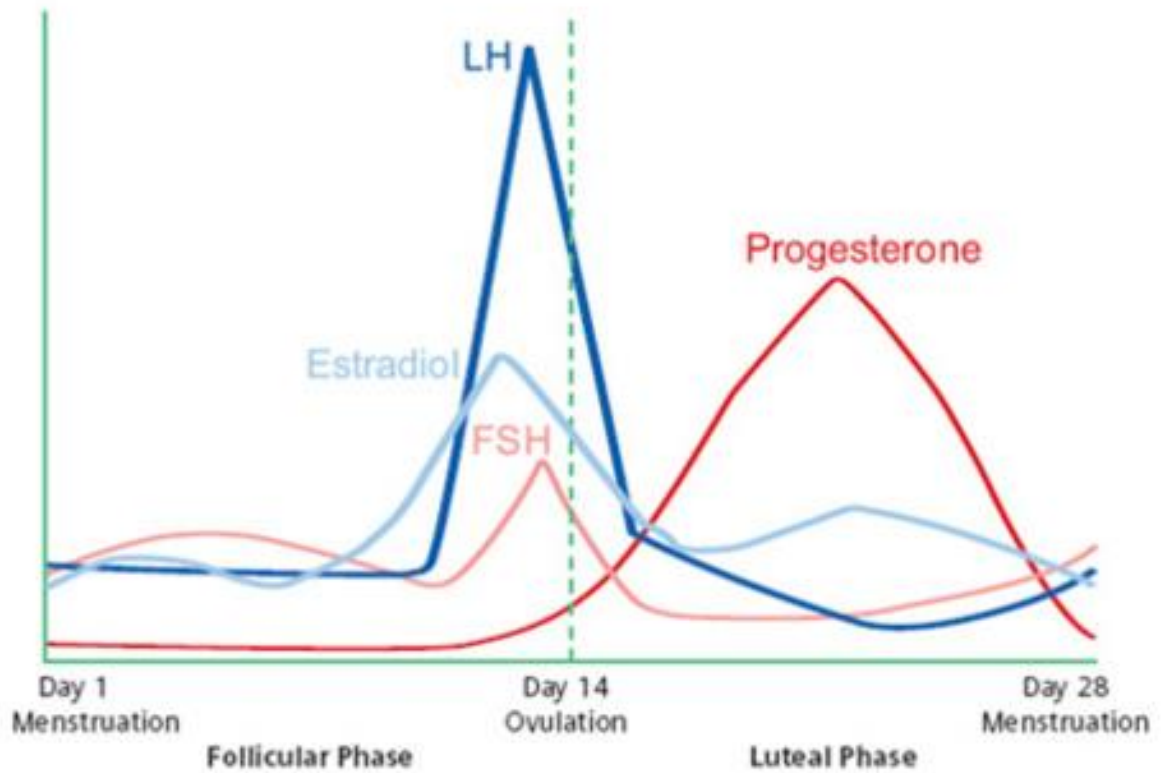
λετροζόλη. Πρόκειται για φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία σε καρκίνων σχετιζόμενων με οιστρογόνα.



Εικόνα 4: Διαγραμματική απεικόνιση της σύνθεσης των οιστρογόνων από το μόριο της χοληστερόλης ¹⁸.

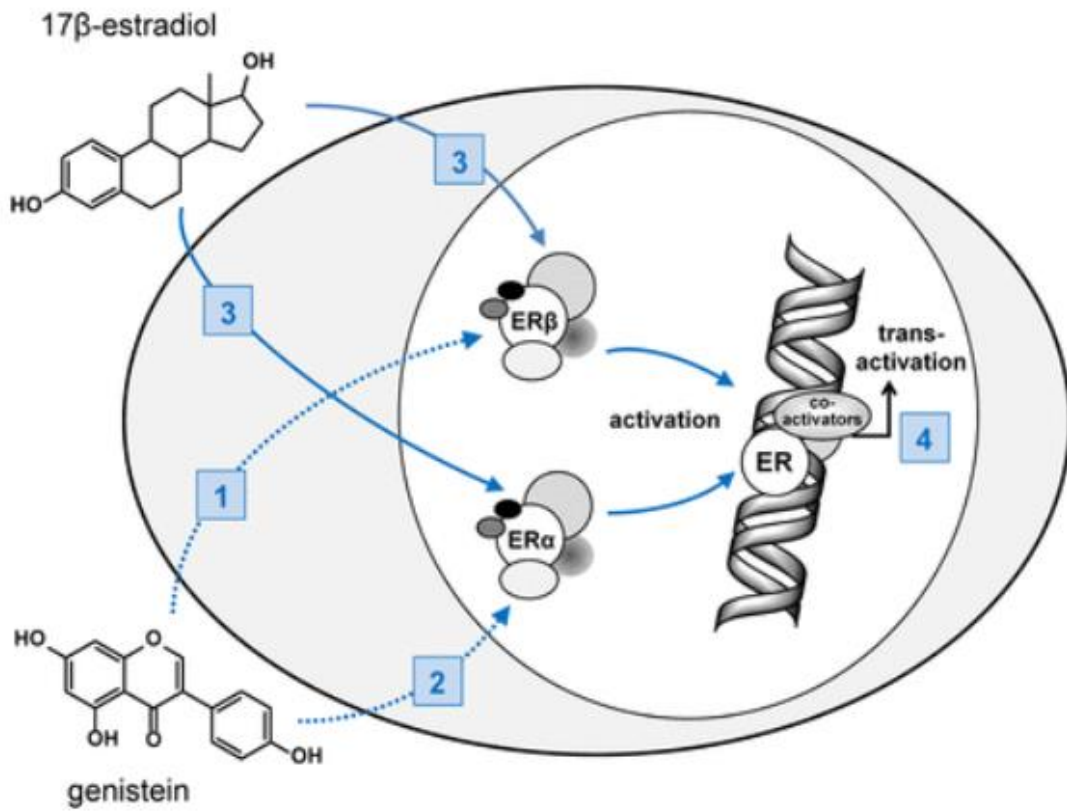
1.2.1. Οιστραδιόλη

Η 17β-οιστραδιόλη όπως όλες οι στεροειδείς ορμόνες, είναι παράγωγο της χοληστερόλης και παράγεται κυρίως στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών. Αυτή αποτελεί το πιο ισχυρό και οιστρογόνο και απαντάται στις μεγαλύτερες ποσότητες στην κυκλοφορία. Αυτή απαντάται σε υψηλότερα επίπεδα στον ιππόκαμπο σε σύγκριση με το πλάσμα και μελέτες έχουν δείξει πως βρίσκεται σε μεγαλύτερες ποσότητες στα αρσενικά σε σχέση με τα θηλυκά, τουλάχιστον στα τρωκτικά^{50,84}. Η οιστραδιόλη αποτελεί την πρωταρχική και κυρίαρχη ορμόνη κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Σε αντίθεση με την οιστρόνη και την οιστριόλη, η οιστραδιόλη έχει δύο υδροξυλομάδες στο μόριό της. Κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου υπάρχει έντονη διακύμανση στα επίπεδά της. Πιο συγκεκριμένα, ο κύκλος χωρίζεται σε τρεις διακριτές χρονικές φάσεις: την ωοθυλακική φάση, το στάδιο ωορρηξίας και την ωχρινική φάση. Η οιστραδιόλη όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα, αρχικά παρατηρείται ένα οξύ και βραχύ κύμα έκκρισης της ορμόνης, ενώ σε δεύτερη φάση ένα αμβλύ και παρατεταμένο^{18,28,32}.



Εικόνα 5: Διαγραμματική απεικόνιση της αλλαγής των ορμονών στις διάφορες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου (Point specifics, Traditional Chinese Medicine).

Η οιστραδιόλη, μεταφέρεται μέσω διάχυσης στα κύτταρα στόχους και στη συνέχεια όπως όλα τα οιστρογόνα, ασκεί τη δράση της μέσω πρόσδεσης σε πυρηνικούς υποδοχείς ERα και ERβ (Estrogen Receptors) οι οποίοι είναι μεταγραφικοί παράγοντες που προσδένονται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA⁵⁴. Το σύμπλεγμα αυτό στη συνέχεια εισέρχεται στον πυρήνα και ξεκινά η μεταγραφή των αντίστοιχων γονιδίων.



Εικόνα 6: Μηχανισμός δράσης της οιστραδιόλης ⁵⁸.

1.2.2. Ο ρόλος της

Η οιστραδιόλη, ως το κυρίαρχο οιστρογόνο έχει πληθώρα ρόλων και συμμετέχει σε πολλές διεργασίες επηρεάζοντας το σύνολο των συστημάτων. Μέσα από την επίδρασή της στη μεταγραφή, η οιστραδιόλη μπορεί να δράσει ως αυξητική ορμόνη για τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα και είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση του κατάλληλου περιβάλλοντος των ωοθηκών. Ακόμη, είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση και ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του γυναικείου φύλου δρώντας κατά την εφηβική ηλικία. Επιπλέον, συνεργατικά με τα υπόλοιπα οιστρογόνα, συμμετέχει στην φυσιολογική κυτταρική αύξηση, στην ιστοειδική έκφραση των γονιδίων τόσο του αναπαραγωγικού όσο και του νευρικού συστήματος και χρησιμοποιείται και στην αντισύλληψη και στην ορμονική υποκατάσταση. Επιπλέον, πριν την εμμηνόπαυση, η οιστραδιόλη προστατεύει τις γυναίκες από καρδιαγγειακές νόσους λόγω της αυξημένης κυκλοφορίας της χοληστερόλης και του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων. Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί πως η οιστραδιόλη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γνωστική λειτουργία και τη μνήμη τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο. Η διαμόρφωση αυτή ξεκινά στη μήτρα όπου τα οιστρογόνα κατευθύνουν τη σεξουαλική διαφοροποίηση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου. Η μεγάλη επιρροή των οιστρογόνων στο νευρικό σύστημα φαίνεται πως ξεκινά κατά την εφηβική ηλικία και κορυφώνεται στην ενήλικη ζωή. Κατά τη γήρανση, φαίνεται πως τα επίπεδα της οιστραδιόλης μειώνονται ραγδαία και με αυτό τον τρόπο συμβάλλει στη μειωμένη ικανότητα μάθησης και λειτουργία της μνήμης. Ωστόσο, η οιστραδιόλη έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ορμονοεξαρτώμενων παθολογικών καταστάσεων όπως είναι διάφοροι τύποι καρκίνου (μαστών, ωοθηκών), ενώ

φαίνεται πως σχετίζεται με την οστεοπόρωση και την εμφάνιση κατάθλιψης
27,35,47,78

1.2.3. Η συμμετοχή της σε ψυχιατρικές ασθένειες

Η συμμετοχή των φυλετικών ορμονών και ειδικότερα των οιστρογόνων (οιστραδιόλης) στην εμφάνιση της κατάθλιψης ξεκίνησε να μελετάται σε μεγαλύτερο βαθμό τα τελευταία χρόνια όπου μελέτες δείχνουν ότι το γυναικείο φύλο εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά νευροψυχιατρικών νόσων. Πιο συγκεκριμένα, επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης τέτοιων ασθενειών σε αντίθεση με τους άντρες από πολύ μικρή ηλικία, με τη διαφορά να κορυφώνεται από τα 45 έτη και έπειτα. Είναι εμφανές επομένως, ότι οι φυλετικές ορμόνες συνδέονται άρρηκτα με την εμφάνιση καταθλιπτικών επεισοδίων δεδομένου ότι η εμφάνισή τους ξεκινά κατά την εφηβεία. Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στον ορμονικό κύκλο των ανδρών, οι γυναίκες από την έναρξη της έμμηνου ρύσης είναι εκτεθειμένες σε μία διαρκή μεταβολή των ορμονών τους, ειδικότερα των οιστρογόνων. Φαίνεται πως οι περίοδοι διακύμανσης των ορμονών στη διάρκεια του κύκλου, δίνουν το περιθώριο στην εμφάνιση καταθλιπτικών επεισοδίων. Μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα της οιστραδιόλης συνδέονται άμεσα με τέτοιου είδους επεισόδια^{28,31}.

Ειδικότερα, η έναρξη των κυκλικών μεταβολών των ορμονών κάνει τις γυναίκες ιδιαίτερα ευαίσθητες στην εκδήλωση καταθλιπτικής συμπεριφοράς. Αυτή μπορεί να εκφραστεί ως επιλόχειος κατάθλιψη, προ-εμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή ή ακόμη και περιεμμηνοπαυσιακή διαταραχή. Ωστόσο,

παρά τον μεγάλο κίνδυνο που διατρέχουν, δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες κατάθλιψη. Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με τα αναπαραγωγικά στάδια κατά τα οποία υπάρχει πολύ έντονη μεταβολή των ορμονών και συγκεκριμένα της οιστραδιόλης (E2). Ευρήματα μελετών δείχνουν ότι γυναίκες που πάσχουν από κατάθλιψη εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα της ορμόνης οιστραδιόλης κατά την ωοθυλακική φάση και τον εμμηνορροϊκό κύκλο. Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν ότι γυναίκες με επιλόχειο κατάθλιψη έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν καταθλιπτική συμπεριφορά κατά την εμμηνόπαυση. Είναι εμφανές ότι τα επίπεδα της E2 παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε αυτή τη νόσο δεδομένου ότι αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι γυναίκες με μεγάλες διακυμάνσεις της ορμόνης πριν την εμμηνόπαυση εμφανίζουν συχνότερα κατάθλιψη και επομένως, τα επίπεδα της ορμόνης οδηγούν ή αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης καταθλιπτικής συμπεριφοράς³¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Νευροψυχιατρικές διαταραχές: Στρες-Κατάθλιψη

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή αποτελεί την πιο κοινή και συχνά εμφανιζόμενη διαταραχή και ανήκει στο φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών και ως εκ τούτου στις νευροψυχιατρικές διαταραχές⁸².Ως καταθλιπτικές διαταραχές μπορούν να χαρακτηριστούν και η Επίμονη Καταθλιπτική Διαταραχή, η Διασπαστική Διαταραχή λόγω Δυσλειτουργικής Διάθεσης, η Προεμμηνορρυσιακή Διαταραχή, οι οποίες επάγονται από πληθώρα παραγόντων. Οι διάφορες μορφές καταθλιπτικών διαταραχών μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το σύστημα DSM – IV (Diagnostic and Statistical

Manual for Mental Disorders – Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών) και του κωδικού συστήματος ICD – 10 (International Classification of Diseases 10th Revision – Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων). Σύμφωνα με το πρώτο σύστημα κατάταξης, υπάρχει διαχωρισμός των διάφορων συνδρόμων και με βάση τους υποτύπους τους και την ένταση των συμπτωμάτων, ενώ με τη χρήση του ICD – 10 γίνεται κατηγοριοποίηση των συνδρόμων με βάση τη σοβαρότητά τους και ως προς την επίδραση που έχουν τα συμπτώματα στις κοινωνικές επαφές και τη διάρκειά τους⁵⁵. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ατόμων και επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό και σε πολλά επίπεδα τη ζωή τους⁴⁵.

Πολύ συχνά, η εμφάνιση κάποιας μορφής καταθλιπτικής διαταραχής συνδέεται με το στρες. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι έντονοι ρυθμοί ζωής και το συσσωρευμένο καθημερινό στρες συμβάλλει στην ανάπτυξη και εκδήλωση κατάθλιψης μέσα από την επίδραση τόσο ψυχολογικών όσο και βιολογικών παραγόντων που θα αναλυθούν σε επόμενα κεφάλαιο⁷⁷.

DSM-5	ICD-10
Depressive disorders	Mood (affective) disorders F32, F33, F34, and F38
<ul style="list-style-type: none"> - Disruptive mood dysregulation disorder - Major depressive disorder - Persistent depressive disorder (dysthymia) - Premenstrual dysphoric disorder - Substance/medication-induced depressive disorder - Depressive disorder due to another medical condition - Other specified depressive disorder - Other unspecified depressive disorder 	<ul style="list-style-type: none"> - Single episode (F32) - Recurrent depressive disorder (F33) - Persistent mood (affective) disorders (F34) - Other mood (affective) disorders (F38)

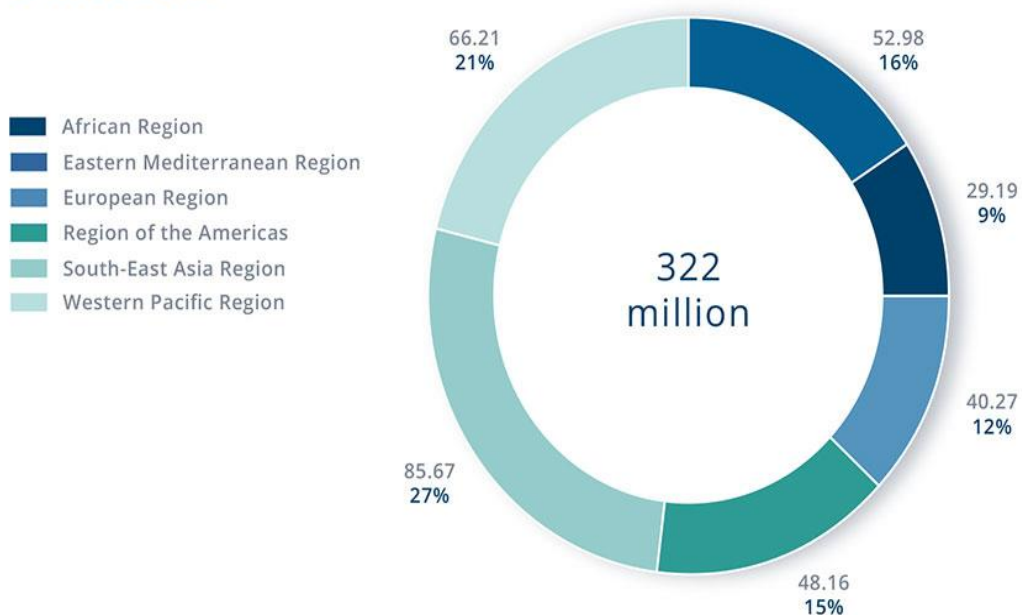
Εικόνα 7: Κατάταξη των καταθλιπτικών διαταραχών σύμφωνα με τα δύο συστήματα ταξινόμησης ⁸.

2.1 Επιδημιολογία της κατάθλιψης

Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), η κατάθλιψη αποτελεί μία από τις πιο συχνές μορφές διαταραχής άγχους και κατέχει πολύ υψηλή θέση στην παγκόσμια κατανομή. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως υπολογίζεται ότι το 16% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από κάποια καταθλιπτική διαταραχή το οποίο, σύμφωνα με τους υπολογισμούς του WHO αναμένεται να αυξηθεί με ραγδαίους ρυθμούς έως και το 2030. Η κατάθλιψη, φαίνεται να είναι πιο κοινή στις δυτικές κοινωνίες και να επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό το γυναικείο φύλο χωρίς αυτό το γεγονός να αποκλείει τους άνδρες από τη συγκεκριμένη διαταραχή^{83,87}.

Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της κατάθλιψης στη διάρκεια της ζωής κυμαίνεται από 20-25% στις γυναίκες και 7-12% στους άνδρες. Σύμφωνα με τα στοιχεία του WHO περίπου 320 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από κατάθλιψη τη δεδομένη στιγμή και τα ποσοστά ποικίλλουν μεταξύ εφήβων και ενήλικων – ηλικιωμένων. Αναλυτικά, η συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε μία δεδομένη χρονική στιγμή ανέρχεται στο 12,9%, ενώ το 10,8% των ατόμων έχουν εμφανίσει τη νόσο τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους⁴⁵. Η κατάθλιψη είναι όπως αναφέρθηκε, καθοριστικός παράγοντας για την ποιότητα ζωής ενός ατόμου και ευθύνεται για το 50% των ψυχιατρικών επισκέψεων. Σε μεγάλο βαθμό, τα άτομα τα οποία εκδηλώνουν καταθλιπτική συμπεριφορά, πάσχουν από κάποια άλλη ασθένεια. Επιπλέον, η κατάθλιψη εμφανίζει και σημαντική συννοσηρότητα με άλλες χρόνιες παθήσεις⁸³.

**Cases of depressive disorder (millions),
by WHO Region**



Εικόνα 8: Παγκόσμια κατανομή των περιστατικών κατάθλιψης. Όπως φαίνεται στην εικόνα τις πρώτες θέσεις κατέχουν η Νοτιοανατολική Ασία και ακολουθούν οι περιοχές δυτικά του Ειρηνικού, οι ανατολικές μεσογειακές χώρες και η Αμερική. Η Ευρώπη βρίσκεται τελευταία στην κατάταξη (WHO, 2017).

2.2 Αιτιοπαθοφυσιολογία

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή είναι όπως έχει ήδη αναφερθεί μία από τις πιο κοινές συμπεριφορικές διαταραχές επηρεάζοντας εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια γίνονται πολλές προσπάθειες στον ερευνητικό χώρο για την κατανόηση της αιτιοπαθολογίας της νόσου και των μηχανισμών που οδηγούν στην εκδήλωσή της. Με αυτό τον τρόπο θα μπορέσει να υποστηριχθεί σε μεγαλύτερο βαθμό η διάγνωση, η πρόγνωση και η θεραπεία των ασθενών με κατάθλιψη. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτή τη νόσο δεν είναι πλήρως κατανοητοί ακόμη και σήμερα. Από τα αποτελέσματα πολλών μελετών, γίνεται φανερό ότι η κατάθλιψη είναι μία πολυπαραγοντική νόσος. Στους παράγοντες αυτούς ανήκουν τόσο περιβαλλοντικοί εξωγενείς παράγοντες όσο και ενδογενείς που σχετίζονται με την κληρονομικότητα, μοριακούς και γενετικούς μηχανισμούς. Ακόμη, ένα επιπλέον εμπόδιο στην προσπάθεια αποσαφήνισης της αιτιοπαθολογίας της νόσου πέραν της πολυπλοκότητας, είναι ότι οι μελέτες αφορούν μία ανθρώπινη νόσο που μελετάται σε ζωικά μοντέλα. Ως εκ τούτου είναι δύσκολη η αναπαραγωγή των συμπτωμάτων με τη μορφή και την ένταση που εκδηλώνονται στον άνθρωπο και τα ευρήματα δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικά⁵⁴. Στις επόμενες ενότητες θα αναλυθούν κάποια από τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση της νόσου^{26,37,56}.

2.2.1. Εξωγενείς παράγοντες – Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Τα αιτιολογικά μοντέλα για την κατάθλιψη αφορούν κυρίως καταστάσεις κατά τις οποίες το άτομο έχει εκτεθεί σε στρεσογόνες καταστάσεις. Έχει δειχθεί ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι τραυματικές εμπειρίες, αγχωτικές καταστάσεις και χρόνιο στρες καθώς και παιδικά τραύματα που μπορεί να έχει αντιμετωπίσει ή να εξακολουθεί να αντιμετωπίζει ένα άτομο, μπορεί να πυροδοτήσουν την κατάθλιψη. Ακόμη, οι προσωπικές ευαισθησίες και η ευαλωτότητα των ατόμων που αφορούν παράγοντες της προσωπικότητάς τους και των διαπροσωπικών σχέσεων τους, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση και ανάπτυξη καταθλιπτικών επεισοδίων. Αναλυτικότερα, η κατάθλιψη στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται ως αντίδραση σε δυσάρεστες εμπειρίες και επεισόδια που έχουν πραγματοποιηθεί στη ζωή του ατόμου. Έρευνες έχουν δείξει πως ύστερα από κάποια πολύ αρνητική και δυσάρεστη εμπειρία είναι σύνηθες μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων, να αντιμετωπίζουν καταθλιπτικά επεισόδια σε χρονικό διάστημα ενός μήνα στις περισσότερες περιπτώσεις. Είναι σημαντικό φυσικά να αναφερθεί πως, η σοβαρότητα ενός περιστατικού είναι υποκειμενική και πως εξαρτάται από το πώς το αντιλαμβάνεται το άτομο και την προσωπική του ευαισθησία και όχι από την αντικειμενική σοβαρότητα του περιστατικού ^{16,56}.

Μελέτες έχουν δείξει ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων, η κατάθλιψη μπορεί να εκδηλωθεί έπειτα από την απώλεια ενός σημαντικού ανθρώπου όπως κάποιου συγγενή. Επιπλέον, η απώλεια μπορεί να ερμηνευτεί και με διαφορετικό τρόπο όπως είναι η απώλεια της κατοικίας ενός ατόμου, της απομάκρυνσης από τη χώρα τους στην περίπτωση των προσφύγων και της απώλειας των κοινωνικών επαφών και αποξένωσης. Ειδικότερα σε αυτές τις

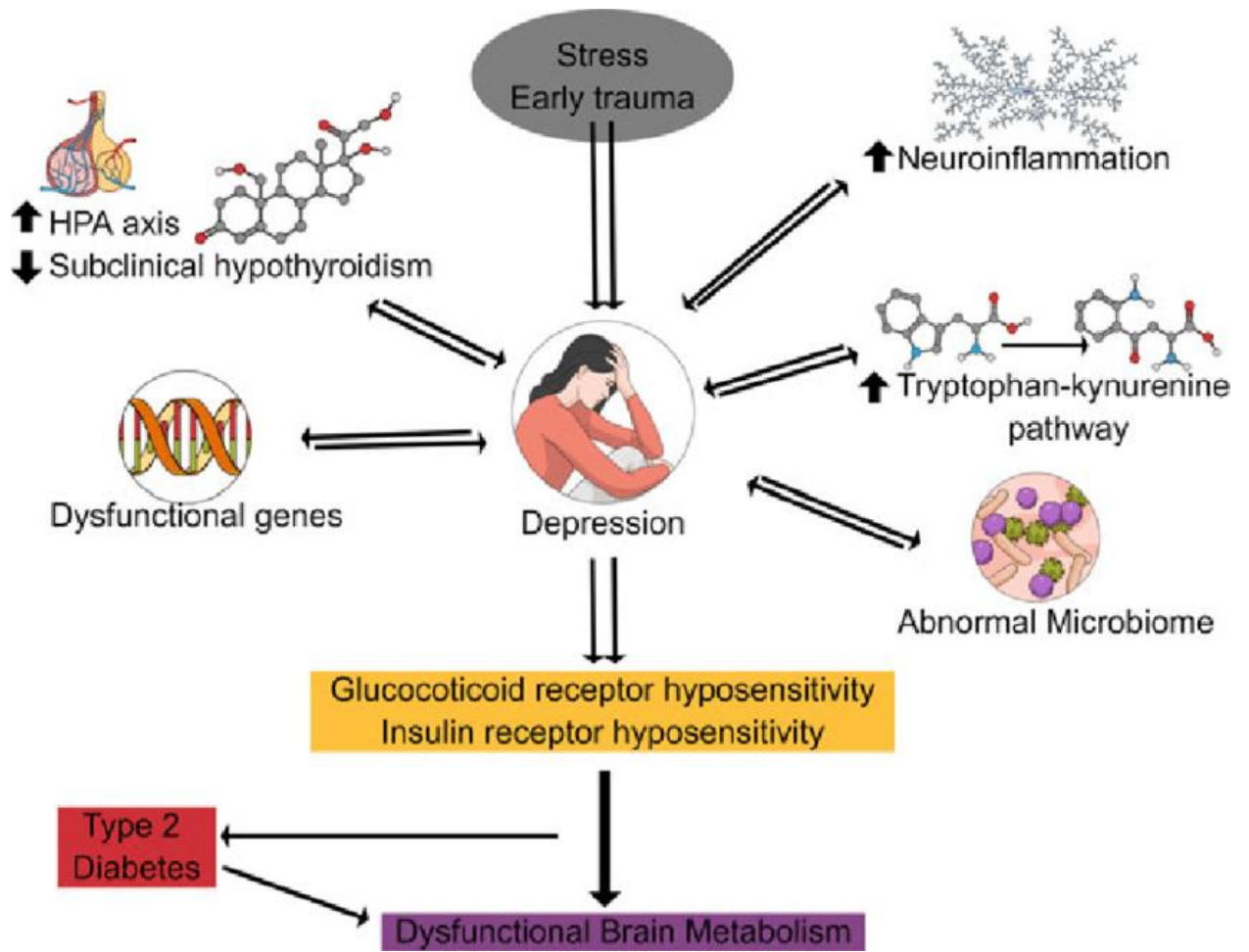
περιπτώσεις, έρευνες δείχνουν ότι στους πρόσφυγες τα ποσοστά κατάθλιψης είναι υψηλότερα λόγω της απώλειας της χώρας, προσωπικών πολύτιμων αντικειμένων και της πολιτιστικής τους ταυτότητας. Επιπλέον, σε αυτά έρχεται να προστεθεί και η κοινωνική αποξένωση που βιώνουν και ο φόβος της μετανάστευσης σε ξένη χώρα. Συνεπώς, οι οικογενειακοί δεσμοί, οι κοινωνικές επαφές και η απομόνωση μπορούν να χαρακτηριστούν ως παράγοντες κινδύνου. Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου, αποτελεί το χρόνιο άγχος και το στρες. Η έκθεση των ατόμων σε στρεσογόνες καταστάσεις που αφορούν την καθημερινότητα μπορεί να λειτουργήσουν ως πηγή εκδήλωσης καταθλιπτικών επεισοδίων το οποίο εξαρτάται από την προσωπική διαχείριση του ατόμου και το αν υπάρχει η δυνατότητα επίλυσης των προβλημάτων του. Τέτοιες στρεσογόνες καταστάσεις μπορεί να αφορούν το χαμηλό εισόδημα, το αστικό και γρήγορο περιβάλλον, ο φόβος για την ανεργία και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση. Τέλος, ένας πολύ σημαντικός και κρίσιμος παράγοντας εμφάνισης της νόσου είναι οι αντίξοες και αρνητικές εμπειρίες που ένα άτομο μπορεί να έχει αντιμετωπίσει στην παιδική του ηλικία. Οι έρευνες στρέφουν το ενδιαφέρον τους σε γεγονότα όπως σεξουαλική κακοποίηση, απώλεια σημαντικού προσώπου όπως γονέας σε πολύ νεαρή ηλικία, σωματική ή ψυχολογική κακοποίηση. Όπως φαίνεται από τα ευρήματα των μελετών, υπάρχει άμεση σύνδεση μεταξύ αυτών των γεγονότων και της εκδήλωσης μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής στην ενήλικη ζωή^{10,30,48,56}.

2.2.2. Ενδογενείς παράγοντες – Μοριακοί μηχανισμοί

Στην ανάπτυξη της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, συμμετέχει πληθώρα ενδογενών και μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με βιολογικούς παράγοντες όπως είναι γενετικοί μηχανισμοί, νευρολογικοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί καθώς και νευροενδοκρινολογικοί. Οι επιπτώσεις που έχουν αυτοί οι παράγοντες και πως εν τέλει συμβάλλουν στην εκδήλωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το φύλο. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν σημαντικό ρόλο επομένως, στην αιτιοπαθολογία και στην πορεία της κατάθλιψης. Στα πλαίσια των ενδογενών μηχανισμών εξετάζονται το γενετικό υπόβαθρο της νόσου, η θεωρία των μονοαμινών, η θεωρία των υποδοχέων, η δυσλειτουργία του άξονα HPA και τέλος διάφορες θεωρίες που αφορούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις και οξειδωτικό στρες και η δράση των κυτταροκινών φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο⁸⁴.

Όσον αφορά το γενετικό υπόβαθρο της κατάθλιψης, μέχρι και σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ευθύνεται η ύπαρξη ή η δυσλειτουργία κάποιου συγκεκριμένου γονιδίου για την εκδήλωσή της. Ωστόσο, από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε οικογένειες και σε δίδυμα αδέρφια φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση γενετικών παραγόντων στην κατάθλιψη. Έχει δειχθεί πως ο κίνδυνος ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων αυξάνεται έως και 3 φορές σε περίπτωση που το άτομο έχει συγγένεια πρώτου βαθμού με κάποιον που πάσχει από τη νόσο. Πολλοί γενετικοί πολυμορφισμοί επίσης, φαίνεται να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, κυρίως σε ό, τι αφορά την μονοαμίνη σεροτονίνη³⁰. Η σεροτονίνη εμπλέκεται στον έλεγχο των συναισθημάτων, του ύπνου, του κερκάδιου ρυθμού, της θερμορύθμισης, της όρεξης και της σεξουαλικής συμπεριφοράς. Πολυμορφισμοί οι οποίοι οδηγούν

σε μειωμένη σύνθεσή της, μη ικανότητας να προσδεθεί στον υποδοχέα της έχουν συνδεθεί με την εκδήλωση αρκετών ψυχιατρικών νόσων συμπεριλαμβανομένης και της κατάθλιψης. Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο νευροενδοκρινολογικό σύστημα και συγκεκριμένα στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA) και στον παράγοντα απελευθέρωσης της ορμόνης κορτικοτροπίνης (CRH). Η βασική ορμόνη είναι η κορτιζόλη η οποία προκαλεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που επηρεάζει τις αποκρίσεις στο στρες και τα αυξημένα επίπεδά της έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση κατάθλιψης. Τέλος, οι έρευνες έχουν στραφεί στην αξιολόγηση της συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στην κατάθλιψη και πιο συγκεκριμένα στην εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής με τη συνεχή ενεργοποίηση κυτταροκινών. Το χρόνιο στρες φαίνεται να συνδέεται με αυξημένα επίπεδα της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Αυτά οδηγούν σε αύξηση των γλυκοκορτικοειδών ως απόκριση στο στρες με τελικό αποτέλεσμα τη σύνδεση με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων⁵⁷.



Εικόνα 9: Διαγραμματική απεικόνιση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων⁴⁶.

2.3 Συμπτωματολογία

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ανήκει στο φάσμα των διαταραχών διάθεσης. Ανάμεσα στις διάφορες καταθλιπτικές διαταραχές, υπάρχουν ορισμένα κοινά συμπτώματα τα οποία αφορούν το αίσθημα της μελαγχολικής διάθεσης, την απώλεια όρεξης, το αίσθημα κενότητας, της έντονης κόπωσης που συνοδεύονται από νοητικές διαταραχές και απώλεια της λειτουργικότητας του ατόμου. Βασική διαφορά μεταξύ των διάφορων τύπων διαταραχών είναι η ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων καθώς και το αν αυτά προκλήθηκαν μετά από κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο/συμβάν. Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης DSM-V που προαναφέρθηκε, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να διαγνωστεί αν τουλάχιστον 5 από τα παρακάτω συμπτώματα εμφανίζονται την ίδια χρονική στιγμή ή σε διάστημα 2 εβδομάδων⁹:

Καταθλιπτική διάθεση για μεγάλο χρονικό διάστημα μέσα στην ημέρα.
Αισθητά έντονη απώλεια ενδιαφέροντος για οποιαδήποτε ευχαρίστηση για μεγάλο χρονικό διάστημα μέσα στην ημέρα.
Σημαντική μείωση ή αύξηση βάρους χωρίς την επιθυμία του ατόμου.
Σοβαρή διαταραχή του ύπνου του ατόμου σε καθημερινή βάση (αϋπνία ή ύπνος για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα)
Ψυχοκινητική και μη-ελεγχόμενη επανάληψη κινήσεων ή επιβράδυνση κινητικής και διανοητικής δραστηριότητας σε καθημερινή βάση.
Έντονη αίσθηση κόπωσης.
Αίσθημα χαμηλής αυτοεκτίμησης, αναξιότητας.
Αδυναμία συγκέντρωσης, ασάφεια σκέψης.
Επαναλαμβανόμενες σκέψεις για αυτοκτονικές συμπεριφορές, απόπειρα αυτοκτονίας.

Πίνακας 1: Παρουσίαση των συμπτωμάτων που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σύμφωνα με το σύστημα DSM-5⁶¹.

Αναλυτικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η αϋπνία και γενικότερα οι διαταραχές στον ύπνο και το έντονο αίσθημα κόπωσης, αποτελούν το πρωταρχικό σύμπτωμα το οποίο εκδηλώνεται και αναγνωρίζεται και θεωρείται ως το πρόδρομο στάδιο πριν την καταθλιπτική διαταραχή. Επιπρόσθετα, εμφανίζονται σε μικρότερο βαθμό τα συμπτώματα της ακούσιας επανάληψης κινήσεων και το αίσθημα της χαμηλής αυτοεκτίμησης. Τέλος, σε μεγάλο βαθμό, τα άτομα αδυνατούν να αντιμετωπίσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα και υπάρχουν πολλές αναφορές για αυτοκτονικά επεισόδια. Σύμφωνα με τα στοιχεία της WHO, περισσότερα από 700.000 άτομα οδηγούνται στην αυτοκτονία κάθε χρόνο και αποτελεί την 4^η αιτία θανάτου στις ηλικίες 15-29 ετών. Προκειμένου να διαγνωσθεί επίσημα ένα επεισόδιο ως καταθλιπτικό θα πρέπει να έχει επαναληψιμότητα και η κλινική εικόνα του ασθενούς να συνάδει με την εικόνα ενός ατόμου που πάσχει από κατάθλιψη^{9,10}.

Πολύ συχνά, εμφανίζεται έντονη απώλεια της όρεξης ή υπέρμετρη αύξησή της με αποτέλεσμα να υπάρχουν έντονες διακυμάνσεις στο βάρος των ατόμων. Επιπλέον, είναι παρούσα η απώλεια οποιουδήποτε αισθήματος ευχαρίστησης και είναι συχνή η αποχή από δραστηριότητες που μέχρι πρότινος έκανε το άτομο (π.χ. χόμπι, σεξουαλική δραστηριότητα). Ένα ακόμη χαρακτηριστικό των ατόμων που πάσχουν από κατάθλιψη είναι οι ακούσιες επαναλαμβανόμενες κινήσεις όπως ο κνησμός σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος και η αδυναμία διατήρησης χαλαρής στάσης. Ωστόσο, πολύ συνήθης είναι η βραδύτητα κινήσεων με το άτομο να έρχεται σε κατάσταση απραξίας. Οι ασθενείς ακόμη νιώθουν έντονα τα αισθήματα της κόπωσης και της σωματικής εξάντλησης χωρίς να εμπλέκονται σε κάποια δραστηριότητα, αλλά και το αίσθημα της χαμηλής αυτοεκτίμησης. Λόγω του τελευταίου, οι ασθενείς

βιώνουν έντονο το αίσθημα της απόρριψης και της ενοχής καθώς θεωρούν πως είναι ανάξιοι και ανίκανοι να αντιμετωπίσουν ή να δώσουν λύσεις σε προβλήματα ανύπαρκτα ή μη ρεαλιστικά. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί πως η πλειοψηφία των ασθενών έχει δυσκολία στη συγκέντρωση και τη σκέψη με αποτέλεσμα να δυσκολεύονται στην καθημερινή επαφή και επικοινωνία αλλά και την ανάκληση γεγονότων. Τέλος, οι αυτοκτονικές τάσεις αποτελούν το σοβαρότερο πρόβλημα στη συγκεκριμένη νόσο. Εξαιτίας των προαναφερθέντων αισθημάτων αναξιοσύνης και αδυναμίας να προβούν σε οποιαδήποτε ενέργεια τους προσέφερε ευχαρίστηση στο παρελθόν, πολλοί είναι εκείνοι που καταβάλλονται από τα αρνητικά αυτά συναισθήματα και θεωρούν πως με αυτό τον τρόπο θα «ανακουφιστούν». Αυτές οι τάσεις μπορεί να είναι είτε απλές σκέψεις κατά τη διάρκεια της ημέρας ή ακόμη μπορεί και να σχεδιάσουν και να προβούν εν τέλει σε μία απόπειρα αυτοκτονίας^{9,38,54,87}.

2.4 Διαφυλικές διαφορές στην Κατάθλιψη

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εμφανές πως η επικράτηση και η εμφάνιση καταθλιπτικών αλλά και γενικότερα ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι πολύ πιο έντονη και παρουσιάζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά στις γυναίκες σε αντίθεση με τους άνδρες. Οι διαφυλικές διαφορές φαίνεται πως εμφανίζονται στην ανταπόκριση στο στρες, στις γνωστικές λειτουργίες και σε όλες τις νευροψυχιατρικές διαταραχές και στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνεται για τη θεραπεία τους. Αυτό συμβαίνει διότι υπάρχει διαφορά στην εγκεφαλική δομή, φυσιολογία και βιοχημική σύνθεση των δύο φύλων. Επομένως, λόγω του

μεγαλύτερου επιπολασμού της νόσου στο γυναικείο φύλο, οι έρευνες για την κατάθλιψη πλέον έχουν στραφεί στο ρόλο των οιστρογόνων, που όπως φαίνεται δρουν καταλυτικά^{21,23}.

2.4.1 Ο ρόλος των ορμονών του φύλου στην κατάθλιψη

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ως φυλετικές ονομάζονται οι ορμόνες που ευθύνονται για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Ως ανδρογόνα χαρακτηρίζονται οι ανδρικές φυλετικές ορμόνες με κυρίαρχες την τεστοστερόνη και τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), ενώ ως οιστρογόνα χαρακτηρίζονται οι γυναικείες φυλετικές ορμόνες στις οποίες ανήκουν η οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Αυτές οι ορμόνες παράγονται στα επινεφρίδια, στις γονάδες, τα οστά και το νευρικό σύστημα. Ο ρόλος των οιστρογόνων φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός και ξεκίνησε η μελέτη του όταν διαπιστώθηκαν τα μεγάλα ποσοστά κατάθλιψης που εμφανίζονται μεταξύ των γυναικών. Από έρευνες φαίνεται πως οι περισσότερες περιπτώσεις κατάθλιψης των γυναικών εκδηλώνονται σε περιόδους όπου υπάρχει πολύ έντονη έως και δραματική διακύμανση των ορμονών τους. Πιο συγκεκριμένα, μεγάλες διακυμάνσεις υφίστανται με την έναρξη του εμμηνορρυσιακού κύκλου, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και αμέσως μετά από αυτήν αλλά και κατά την εμμηνόπαυση. Ειδικότερα, κατά την εγκυμοσύνη υπάρχει εντυπωσιακή αύξηση της ποσότητας των οιστρογόνων στον οργανισμό των γυναικών και αμέσως μετά πολύ έντονη και απότομη πτώση. Πολλές γυναίκες εμφανίζουν επιλόχειο κατάθλιψη γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τις φυλετικές αυτές ορμόνες, ειδικά την οιστραδιόλη που είναι η πλέον άφθονη. Ένα ακόμη

σύνδρομο που εκδηλώνεται στις γυναίκες σε χρονική περίοδο έντονης αυξομείωσης των οιστρογόνων τους είναι το προ-εμμηνορρυσιακό σύνδρομο. Ακόμη, υπάρχει έντονη αλληλεπίδραση των οιστρογόνων με τη σεροτονίνη καθώς μπορούν και ρυθμίζουν την έκφρασή της μέσω των σεροτονινεργικών υποδοχέων, με μηχανισμούς που δεν είναι ακόμη γνωστοί^{22,51,73}.

2.4.2 Ο άξονας HPA (υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων)

Σημαντικό ρόλο στη διαφυλική διαφορά της εμφάνισης της κατάθλιψης φαίνεται να διαδραματίζει ο άξονας HPA. Αυτός αποτελεί το βασικό ρυθμιστή της έκκρισης της κορτιζόλης. Αρχικά, μέσω αυτού εκκρίνεται ο παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRF) που προκαλεί τη διέγερση του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης για την απελευθέρωση της κορτικοτροπίνης. Αυτή, μέσω του δεύτερου αγγελιοφόρου cAMP, διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή της κορτιζόλης η οποία μέσω αρνητικής ανάδρασης διατηρεί σταθερά τα επίπεδά της στο αίμα. Σε έντονες στρεσογόνες καταστάσεις, όπως είναι η κατάθλιψη, έχει γίνει φανερό ότι υπάρχει έντονη διακύμανση (αύξηση) της εκκρινόμενης ποσότητας της κορτιζόλης λόγω υψηλής ενεργοποίησης του άξονα HPA. Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον άνθρωπο⁶² έγινε αντιληπτό πως τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα γυναικών που νοσούσαν από κατάθλιψη ήταν πολύ μεγαλύτερα συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς όταν εκτέθηκαν σε μία έντονη στρεσογόνο κατάσταση. Παρόμοια πειράματα διεξάγονται συνεχώς σε επίμυες προκαλώντας τους έντονο στρες και έχει διαπιστωθεί έντονη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, κάτι το οποίο θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο¹⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Η πρώτη γενιά αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων εμφανίστηκε τη δεκαετία του 1950 όπου έγινε αντιληπτό ότι οι αντιφυματικές ουσίες είχαν θετική επίδραση στη διάθεση των ασθενών. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ουσίες όπως η ρεζερπίνη – ένα αλκαλοειδές που εξάγεται από το *Rauwolfia serpentina* και χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία της υπέρτασικής αγγειακής νόσου – επιτάχυνε την εμφάνιση κατάθλιψης σε ορισμένους ασθενείς. Οι συγκεκριμένες ουσίες όπως αποδείχθηκε, είχαν επίδραση στην ισορροπία των μονοαμινών. Πιο συγκεκριμένα, οι πρώτες, εμφάνιζαν ανασταλτική δράση στο ένζυμο μονοαμινοξειδάση (ΜΑΟ) ενώ η ρεζερπίνη επηρέαζε ανασταλτικά τον μεταφορέα των μονοαμινών. Αυτές οι διαπιστώσεις είχαν ως άμεσο αποτέλεσμα να τεθούν οι βάσεις για την ανάπτυξη των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων η οποία στοχεύει στην αποκατάσταση της συγκέντρωσης των μονοαμινών. Η αντικαταθλιπτική θεραπεία στοχεύει πρωταρχικά στους νευροδιαβιβαστές μονοαμίνης όπως είναι η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη και έχουν ως βασικό στόχο την αύξηση της συγκέντρωσής τους στη συναπτική σχισμή. Τα πρώτα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που έγιναν γνωστά επομένως, ήταν οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors – ΜΑΟΙ). Στη συνέχεια ακολούθησαν τα λεγόμενα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants – ΤCΑ) τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Έπειτα ακολούθησαν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs) και αργότερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης (Selective Norepinephrine Reuptake

Inhibitors – SNRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης (Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitors – NDRIs) και οι ανταγωνιστές υποδοχέων μονοαμινών (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors - SARIs)⁶⁸. Τα κλασικά αυτά αντικαταθλιπτικά, όπως γίνεται φανερό, έχουν βασικό στόχο την αναστολή της επαναπρόσληψης ή/και αποικοδόμησης των μονοαμινών προκειμένου να υπάρχουν σε ικανή ποσότητα στη συναπτική σχισμή. Η δράση τους επεκτείνεται και σε άλλα επίπεδα και συμμετέχουν ακόμη και στη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων. Αντίθετα, τα ταχείας δράσης αντικαταθλιπτικά φάρμακα, ασκούν τη δράση τους με διαφορετικό τρόπο εμπλέκοντας πολλά ενδοκυττάρια μονοπάτια. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικά από τα πιο γνωστά αντικαταθλιπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ανά ομάδα³³.

MAOIs	Ισοκαρβοξαζίδη, Φαινελζίνη , Σελεγιλίνη , Τρανυλκυπρομίνη
TCAs	Αμιτριπτυλίνη , Δεσιπραμίνη Δοξεπίνη Ιμιπραμίνη
SSRIs	Σιταλοπράμη Εσκιταλοπράμη Φλουοξετίνη Σερτραλίνη
SNRIs	Ντουλοξετίνη, , Λεβομιλνασιπράνη
NDRIs	Βουπροπιόνη
SARIs	Λορζιπραζόλη , Μεπιπραζόλη , Νεφαζοδόνη , Τραζοδόνη
Ταχείας δράσης	Κεταμίνη, Σκοπολαμίνη

Πίνακας 2: Λίστα ορισμένων από τα πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα από κάθε κατηγορία.

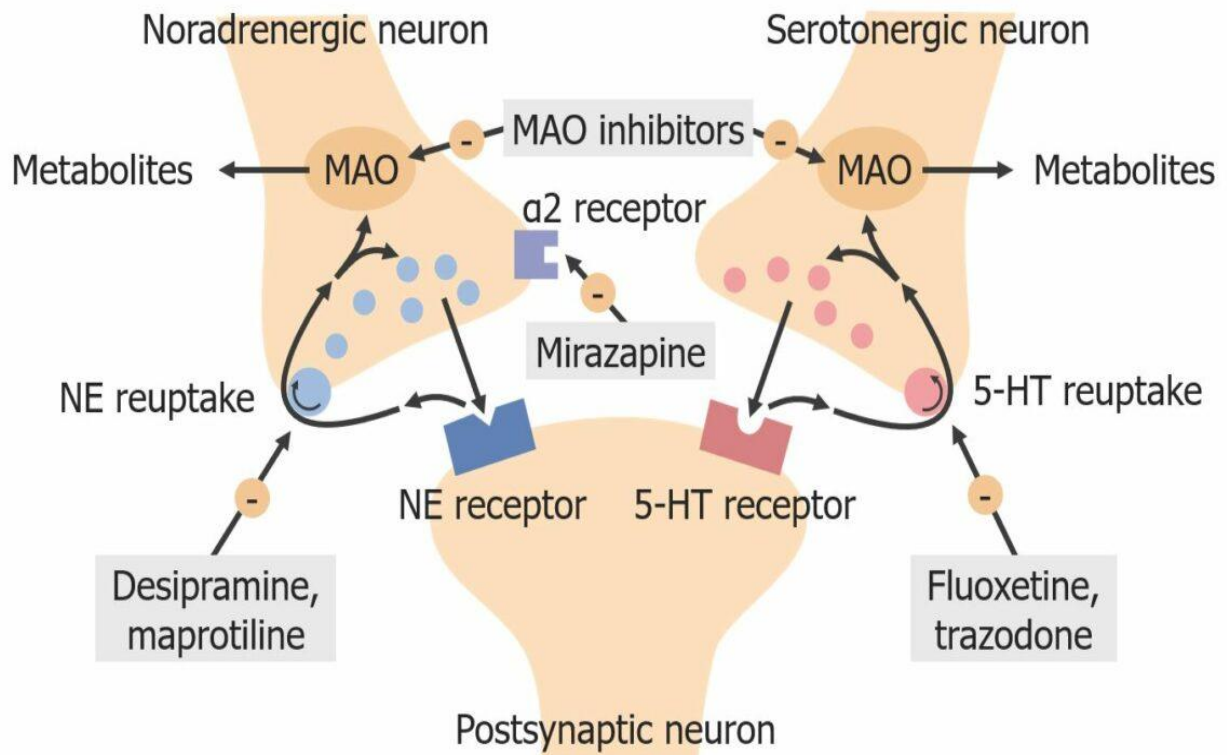
3.1 Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors – MAOIs)

Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ήταν από τα πρώτα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κλινικά τη δεκαετία του 1950. Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τα MAOIs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία πολλών μορφών κατάθλιψης, αλλά και άλλων διαταραχών του νευρικού συστήματος. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας εκδηλώνουν τη δράση τους μέσω αναστολής του ενζύμου μονοαμινοξειδάσης. Υπάρχουν δύο ισομορφές του ενζύμου της μονοαμινοξειδάσης, η Α και η Β που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια. Η Α μορφή κατανέμεται στον πλακούντα, το έντερο και το ήπαρ ενώ η Β μορφή βρίσκεται στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τα αιμοπετάλια. Η MAO – Α χρησιμοποιεί ως κύρια υποστρώματα τη σεροτονίνη και τη νοραδρεναλίνη, ενώ η MAO – Β την ντοπαμίνη και την τυραμίνη^{33,76}.

Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των μονοαμινών νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη, ντοπαμίνη, καθώς και άλλων ουσιών. Συνεπώς, είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της συγκέντρωσης και των φυσιολογικών επιπέδων των παραπάνω μονοαμινών. Με την αναστολή του ενζύμου, τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν την αποικοδόμηση των μονοαμινών και ως εκ τούτου συμμετέχουν στη διατήρηση και ρύθμιση της ισορροπίας της συγκέντρωσης των μονοαμινών που παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη συναπτική σχισμή³³.

Οι αναστολείς του ενζύμου της μονοαμινοξειδάσης, παρότι αποτέλεσαν τα πρώτα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, δεν αποτελούν πλέον την πρώτη επιλογή

για τη θεραπεία της κατάθλιψης λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών και χρησιμοποιούνται κυρίως, όταν δεν έχει αποτέλεσμα καμία από τις άλλες θεραπείες. Ειδικότερα, οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες από την από του στόματος χορήγηση είναι η ναυτία, η ζαλάδα, υπνηλία ή αϋπνία, η ξηροστομία και η υπερδιέγερση του ΚΝΣ, ενώ με τη χρήση δερματικού αυτοκόλλητου είναι πιθανή η εμφάνιση ερεθισμού του δέρματος. Επιπλέον, λόγω της χαμηλής ειδικότητάς τους, οι ΜΑΟΙ αλληλεπιδρούν και με άλλα φάρμακα αλλά και τρόφιμα. Συγκεκριμένα, ευθύνονται για τη σοβαρή παρενέργεια που είναι γνωστή ως αντίδραση τυραμίνης. Σε αυτή την περίπτωση, ο καταβολισμός της τυραμίνης σταματά λόγω της δράσης του αναστολέα και υπάρχει συσσώρευση της με αποτέλεσμα την διατάραξη του ενδοκυτταρικού pH. Συνεπώς, καθίσταται αδύνατη η αποθήκευση των μοναμινών και η υπέρμετρη αύξηση της συγκέντρωσής τους μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική κρίση^{66,76}.

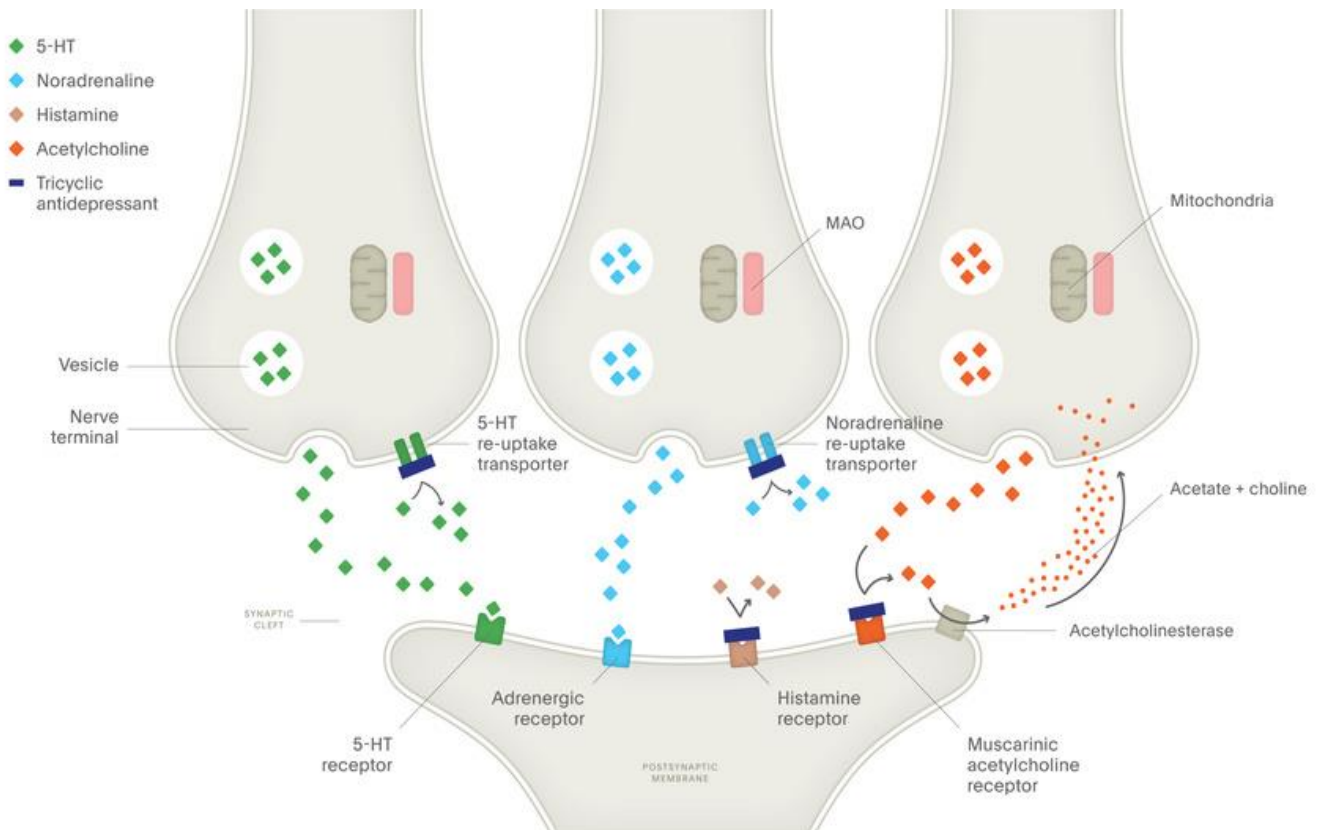


Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση της συναπτικής σχισμής και του μηχανισμού δράσης των MAOIs αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Στην εικόνα παρουσιάζεται ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται το μπλοκάρισμα της επαναπρόσληψης των μονοαμινών (Lecturio, 2022 - Monoamine Oxidase Inhibitors).

3.2 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants – TCAs)

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναπτύχθηκαν σε συνέχεια των αναστολέων μονοξειδάσης. Η αναζήτηση για νέα φάρμακα αρχικά πραγματοποιήθηκε σε νέες ενώσεις που επρόκειτο για μοριακά τροποποιημένες μορφές αντισταμινικών σκευασμάτων, τα οποία απέτυχαν για την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων αλλά είχαν σημαντικά θετική επίδραση στη διάθεση των ασθενών που τα λάμβαναν. Τα πιο γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα TCAs είναι η δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπιλίνη κ.α. Η κατάταξη των TCAs στην κατηγορία των τρικυκλικών φαρμάκων βασίζεται στη χημική δομή τους και στην ύπαρξη τριών δακτυλίων βενζονίου. Πρόκειται για δευτεροταγείς ή τριτοταγείς αμίνες και ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην αναστολή επαναπρόσληψης των μονοαμινών. Πιο συγκεκριμένα, η πλειοψηφία αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στοχεύει στην αναστολή της δράσης των προσυναπτικών μεταφορέων επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης^{24,33}.

Τα TCAs εκτός από τους προαναφερθέντες υποδοχείς, αλληλεπιδρούν και με πληθώρα άλλων υποδοχέων όπως είναι οι μουςκαρινικοί υποδοχείς, οι ισταμινεργικοί, οι σεροτονινεργικοί κ.α. και ως εκ τούτου προκαλούν πλήθος άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η ζαλάδα, διαταραχές στη μνήμη και υπνηλία, καταστολή. Επιπλέον, στις παρενέργειες περιλαμβάνονται και οι εντερικές δυσλειτουργίες, ορθοστατική υπόσταση και ξηροστομία. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας ακόμη, μπορεί να προκληθούν σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια που μπορούν να οδηγήσουν και στον θάνατο. Για όλους αυτούς τους λόγους, όπως και τα MAOIs, δεν χρησιμοποιούνται ως πρώτη γραμμή θεραπείας^{33,68}.



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της συναπτικής σχισμής και του μηχανισμού δράσης των TCAs αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Στην εικόνα παρουσιάζεται ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται το μπλοκάρισμα της επαναπρόσληψης των μονοαμινών (Lundbeck Institute Campus, 2016).

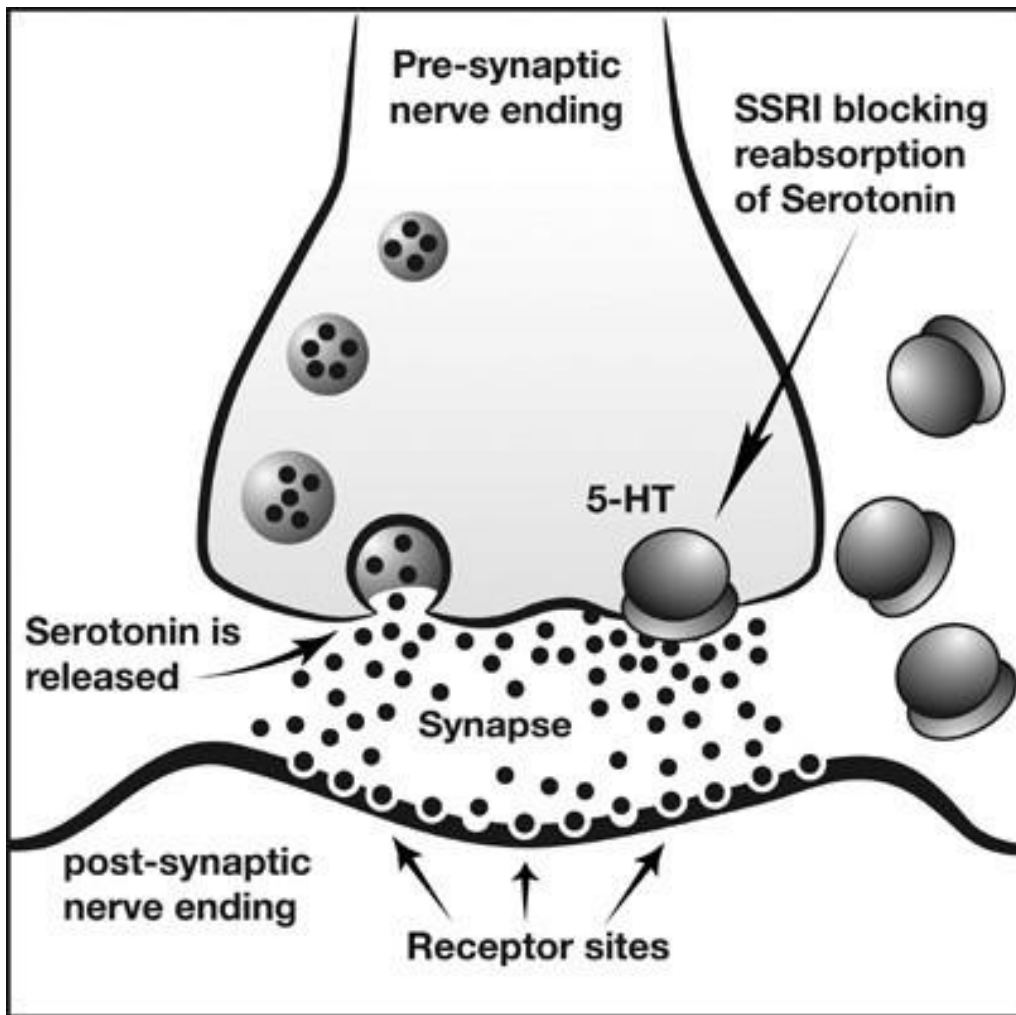
3.3 Εκλεκτική αναστολή των μεταφορέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs)

Οι πρώτες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σχεδιάστηκαν κατά τύχη, ωστόσο βοήθησαν τους ερευνητές να στρέψουν το ενδιαφέρον τους στη σεροτονίνη. Οι SSRIs αποτέλεσαν την πρώτη κλάση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που σχεδιάστηκε για να στοχεύσει συγκεκριμένα μόρια με ειδικό μηχανισμό δράσης. Επομένως, σε αντίθεση με τις προηγούμενες κατηγορίες φαρμάκων, αυτή, σχεδιάστηκε με σκοπό την επίτευξη μεγαλύτερης ασφάλειας και ανεκτικότητας. Αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας και συγκαταλέγονται στην κατηγορία των πιο κοινά χρησιμοποιούμενων θεραπειών για την καταπολέμηση της κατάθλιψης. Οι πιο γνωστοί SSRIs είναι η φλουοξετίνη, η σερτραλίνη, η παροξετίνη και η σιταλοπράμη³³.

Οι SSRIs έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης ο οποίος έγκειται στην εκλεκτική αναστολή των μεταφορέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη παραμονή του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη στη συναπτική σχισμή που προκαλεί τη συνεχή ενεργοποίηση των σεροτονεργικών υποδοχέων. Ωστόσο, παρά τη γρήγορη και άμεση αύξηση της σεροτονίνης μετά τη λήψη του φαρμάκου, τα αποτελέσματα γίνονται εμφανή με καθυστέρηση 3-4 εβδομάδων. Αυτό πιθανό να συμβαίνει εξαιτίας της ενεργοποίησης των αυτοϋποδοχέων μετά τη χορήγηση των SSRIs που αυξάνει τη σεροτονίνη (5-HT) στη σύναψη και εμποδίζει την περαιτέρω απελευθέρωση από το κύτταρο. Οι αυτοϋποδοχείς με το πέρασ του χρόνου χάνουν σταδιακά την ευαισθησία τους και εν τέλει πραγματοποιείται περαιτέρω απελευθέρωση σεροτονίνης. Για την απευαισθητοποίηση απαιτείται συγκεκριμένο και ικανό χρονικό διάστημα. Η εκλεκτικότητα των SSRIs – δηλαδή η ικανότητα των

φαρμάκων να έχουν φαρμακολογικά και κλινικά σημαντικές επιδράσεις σε έναν συγκεκριμένο στόχο και όχι σε κάποιον άλλον – τους επιτρέπει να επιτυγχάνουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ο κάθε ασθενής μπορεί να αποκρίνεται αποτελεσματικά σε διαφορετικό SSRI λόγω των διαφορετικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των αναστολέων ^{33,46,66}.

Λόγω του προσεκτικού και στοχευμένου σχεδιασμού τους, οι SSRIs εμφανίζουν πολύ λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τα προαναφερθέντα φάρμακα και οι περισσότερες από αυτές είναι εξαρτώμενες από τη δόση του φαρμάκου και σχετίζονται με την υπέρμετρη αύξηση της σεροτονίνης. Σε αυτές συγκαταλέγονται η ναυτία, η ανορεξία, η αϋπνία, η ξηροστομία, η ζαλάδα και οι πονοκέφαλοι. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν καταγραφεί και απόπειρες αυτοκτονιών και συγκεκριμένα, το πρώτο διάστημα των 3-4 εβδομάδων μέχρι να ξεκινήσουν να γίνονται εμφανή τα αποτελέσματα των φαρμάκων. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο συνδυασμός τους με τα MAOIs μπορεί να προκαλέσει το «σύνδρομο της σεροτονίνης» που μπορεί να οδηγήσει και στον θάνατο ^{46,66}.



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση της συναπτικής σχισμής και του μηχανισμού δράσης των TCAs αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Στην εικόνα παρουσιάζεται ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (OCD UK).

3.4 Αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors – SNRIs)

Οι ουσίες που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων – όπως γίνεται κατανοητό από το όνομά τους – αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Οι βασικοί εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι η βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη, μινασιπράνη και η δεσβενλαφαξίνη. Η πρώτη ουσία που αναπτύχθηκε ήταν η βενλαφαξίνη το 1993 και πήρε άμεσα έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Ως προς τον τρόπο δράσης τους, εμφανίζουν ομοιότητες με τα TCAs δεδομένου ότι αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, ωστόσο οι SNRIs δεν έχουν επίδραση στους αδρενεργικούς, μουσκαρινικούς και άλλους υποδοχείς. Η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη όπως στην περίπτωση της βενλαφαξίνης που όσο αυξάνεται η δόση τόσο πιο ισχυρή φαίνεται να είναι η δράση της. Στις πιο χαμηλές συγκεντρώσεις φαίνεται να έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το μεταφορέα της σεροτονίνης ενώ στις υψηλότερες με το μεταφορέα της νορεπινεφρίνης. Ο ενεργός μεταβολίτης της βενλαφαξίνης είναι η δεσβενλαφαξίνη και προκύπτει από τη δράση του ενζύμου CYP2D6^{33,72}.

Στην περίπτωση των SNRIs οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να σχετίζονται με τη δόση του φαρμάκου και συγκεκριμένα σε χαμηλές δόσεις εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με την αναστολή του μεταφορέα της σεροτονίνης, ενώ σε υψηλές σχετίζονται με την αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης. Επομένως, σε χαμηλές δόσεις τα συνήθη συμπτώματα είναι η ναυτία, η διάρροια, η έντονη κόπωση και πιθανή σεξουαλική δυσλειτουργία. Σε υψηλότερες δόσεις, φαίνεται να προκαλεί άγχος, τρέμουλο,

ταχυκαρδία και σε κάποιες περιπτώσεις υπέρταση. Όπως και στην περίπτωση των προηγούμενων αντικαταθλιπτικών, τα αποτελέσματά τους αργούν να εμφανιστούν, επομένως η περίοδος εκείνη καθίσταται κρίσιμη⁷².

3.5 Αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης (Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitors – NDRI)

Σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων, το πιο γνωστό είναι η βουπροπιόνη, η οποία χρησιμοποιείται τόσο για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, όσο και για τη μείωση των παρενεργειών των αδρενεργικών καταθλιπτικών, για την καταπολέμηση άλλων διαταραχών αλλά και του καπνίσματος. Οι συγκεκριμένες ουσίες δρουν με τρόπο ανασταλτικό ως προς την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραμονή τους στο χώρο απελευθέρωσής τους και να υπάρχει συνεχής ενεργοποίηση των υποδοχέων τους. Τα κλινικά αποτελέσματα εμφανίζονται και σε αυτή την περίπτωση σε μερικές εβδομάδες, ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λίγες μόνο ώρες και μπορεί να αφορούν αύξηση βάρους, επιληπτικές κρίσεις και ηπατοτοξικότητα^{71,74}.

3.6 Ανταγωνιστές υποδοχέων μονοαμινών (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors – SARIs)

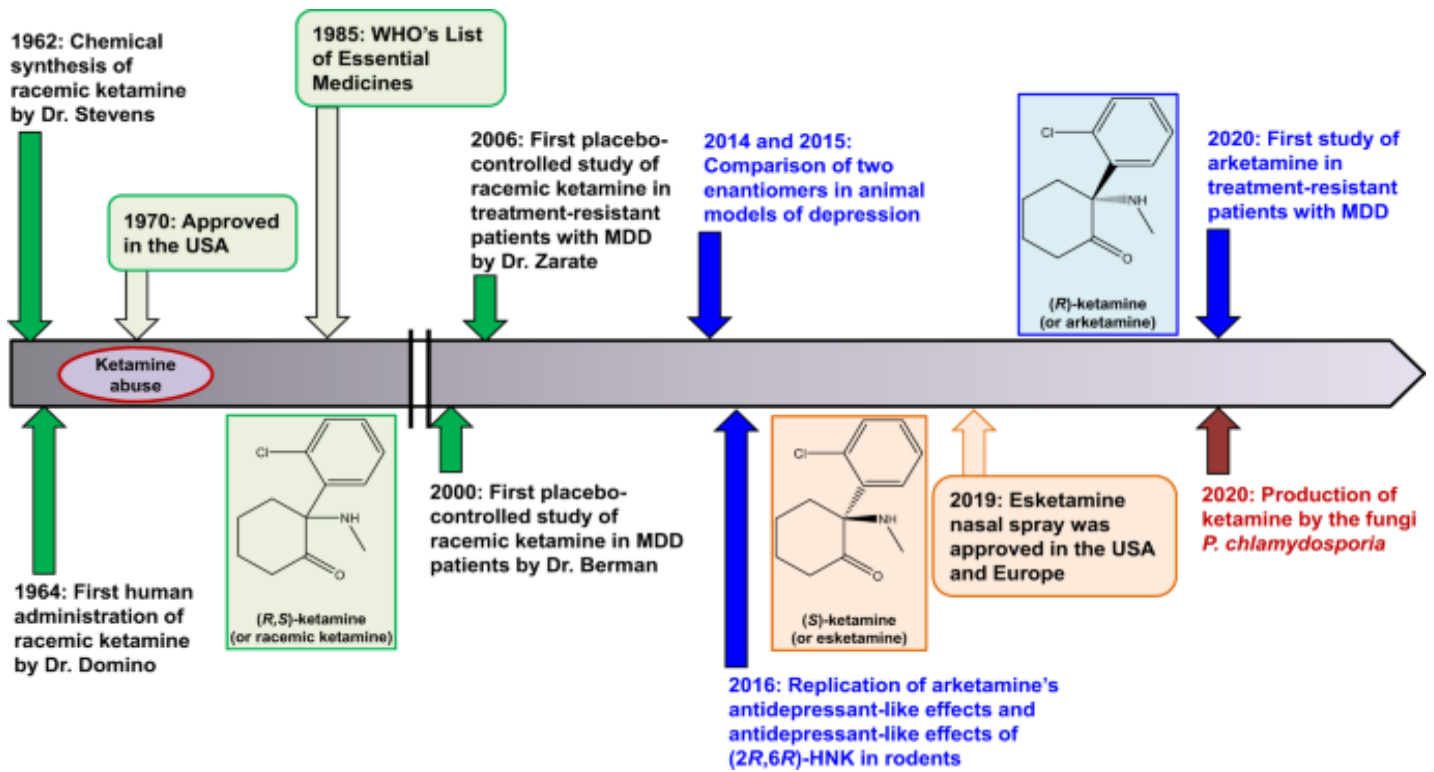
Στην κατηγορία αυτή ανήκουν βορτιοξετίνη, τραζοδόνη και η βιλαζοδόνη. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους έγκειται στην αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης αλλά και την αναστολή των μεταφορέων επαναπρόσληψής της. Η βασική διαφορά τους με τα SSRIs έγκειται στο γεγονός ότι τα SARIs

ανταγωνίζονται τους υποδοχείς της σεροτονίνης. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι εκτός από τη βασική ιδιότητα αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, διαθέτουν μικτές επιδράσεις αγωνιστή – ανταγωνιστή σε ποικιλία υποδοχέων σεροτονίνης. Ειδικότερα, η βορτιοξετίνη φαίνεται να δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς 5 – HT₃, 5- HT₇ και 5 – HT_{1D}, ενώ αγωνιστικά δρα στους 5 – HT_{1A} και 5 – HT_{1B}. Σύμφωνα με μία μετα – ανάλυση του 2014, φαίνεται ότι η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων έχει πιθανώς χαμηλότερο ρίσκο σεξουαλικής δυσλειτουργίας, ανησυχίας και αύξησης του βάρους⁶⁹.

3.7 Αντικαταθλιπτικά ταχείας δράσης

Η κεταμίνη αποτελεί ένα αναισθητικό φάρμακο με παραισθησιογόνες ιδιότητες το οποίο αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1960 από τον Δρ. Calvin Lee Stevens και αποτελεί παράγωγο της φαινκυκλιδίνης. Η πειραματική χορήγησή της σε ανθρώπους ξεκίνησε το 1964 προκειμένου να διαπιστωθεί η ασφάλεια και οι αναισθητικές της ιδιότητες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα που την έλαβαν παρότι εμφάνισαν ορισμένες παρενέργειες, ανέπτυξαν αισθήματα αιώρησης ή έλλειψη αίσθησης στα άκρα τους. Το 1970 έλαβε έγκριση από τον FDA για τη χρήση ως ανθρώπινο αλλά και κτηνιατρικό αναισθητικό βραχείας δράσης και χρησιμοποιήθηκε εκτενώς στους Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο στο Βιετνάμ. Η χρήση της κεταμίνης έχει αποδειχθεί πως επιδρά θετικά και έχει ουσιαστικά αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα, επομένως έχει εδραιωθεί η κλινική της χρήση. Όπως και η φαινκυκλιδίνη, έτσι και η κεταμίνη ανήκουν στην κατηγορία των «διασχιστικών» αναισθητικών, εμφανίζουν δηλαδή ισχυρή αναισθησία και αντικαταθλιπτική δράση. Ωστόσο, η κεταμίνη μέχρι και σήμερα,

δεν αποτελεί ένα αθώο φάρμακο, δεδομένου ότι η εκτεταμένη χρήση της ελλοχεύει κινδύνους λόγω των εθιστικών και ψυχωσικών ιδιοτήτων της. Σε πολλές χώρες τις τελευταίες δεκαετίες, χρησιμοποιείται ως παραισθησιογόνος ουσία καθιστώντας την μία από τις ουσίες που καταχρώνται περισσότερο. Πιο συγκεκριμένα, όταν η κεταμίνη δεν χρησιμοποιείται ως αναισθητικό, μπορεί να προκαλέσει παραισθήσεις, διαστρέβλωση των εικόνων και της πραγματικότητας, έντονη αλλαγή στη διάθεση και ο χρήστης έχει την αίσθηση αποσύνδεσης από το σώμα του. Αυτό ονομάζεται ως φαινόμενο «k-hole» και εμφανίζεται τόσο στην παράνομη χρήση της κεταμίνης όσο και στην αναισθητική δράση όπου τα άτομα μπορεί εκτός των προαναφερθέντων συμπτωμάτων να βιώσουν και παροδική αμνησία. Η επίδρασή της ως παράνομη ουσία είναι μικρή σε διάρκεια και ποικίλλει από τα 30 έως και τα 60 λεπτά, ενώ ως αναισθητικό τα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν έως και μερικές ημέρες. Η χρήση της είναι σχετικά περιορισμένη εξαιτίας των ψυχομιμητικών παρενεργειών της, εντούτοις οι πρώτες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κατάθλιψη που τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια κεταμίνη, αποδεικνύουν την ταχεία αντικαταθλιπτική δράση της^{33,67}.

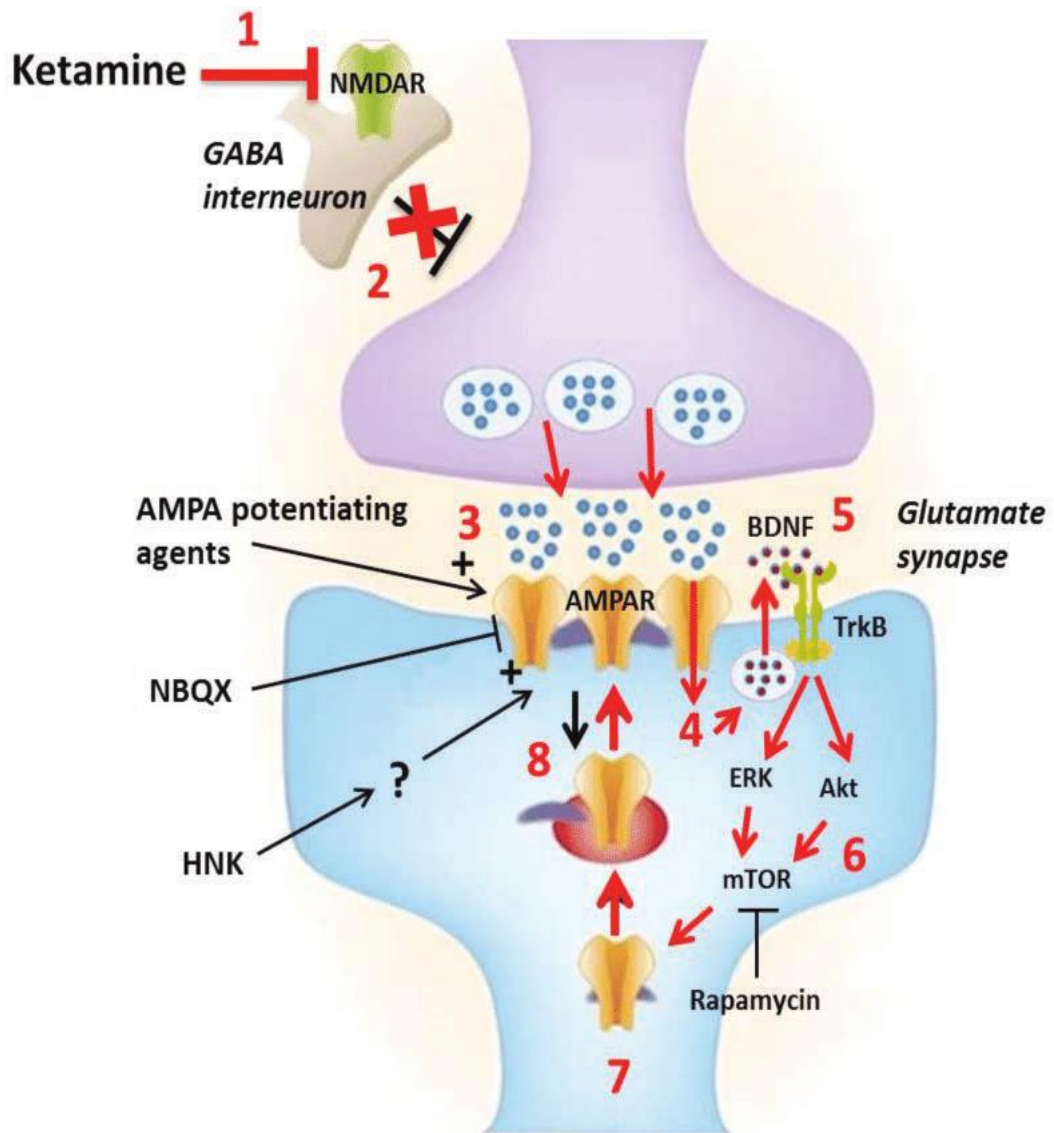


Εικόνα 13: Διαγραμματική απεικόνιση της ιστορικής πορείας της κεταμίνης από την ανακάλυψή της έως και σήμερα ²⁸.

Η κεταμίνη αποτελεί έναν μη ανταγωνιστικό αναστολέα και μη εκλεκτικό ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων ο οποίος δεσμεύεται στη θέση της φαινκυκλιδίνης μέσα στο κανάλι ιόντων του υποδοχέα NMDA. Ο τρόπος με τον οποίο μπλοκάρεται το κανάλι είναι ίδιος με τον τρόπο που το Mg²⁺ αποκλείει τους υποδοχείς NMDA και μη ειδικός ως προς τους υποτύπους της υπομονάδας NR2A-D. Η κεταμίνη είναι κατά προσέγγιση 12 έως και 20 φορές πιο ειδική για τους NMDA υποδοχείς συγκριτικά με τους υποδοχείς σεροτονίνης και οπιοειδών αντίστοιχα. Επιπλέον, αλληλεπιδρά αλλά σε μικρότερο βαθμό και με άλλους τύπους υποδοχέων όπως είναι οι μουςκαρινικοί, οι αδρενεργικοί κ.α. Η χορήγηση της κεταμίνης μπορεί να πραγματοποιηθεί από διαφορετικές οδούς όπως ενδοφλεβίως, ενδορρινικώς, από το ορθό, υποδορίως και από του στόματος γεγονός που καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητά της. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη διαλυτότητά της στο νερό αλλά και σε λιπώδες περιβάλλον. Ο μεταβολισμός της κεταμίνης πραγματοποιείται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος, CYP3A4, CYP2B6 και CYP2C9 και πραγματοποιείται η μετατροπή της κεταμίνης σε νορκεταμίνη. Η απέκκριση της κεταμίνης και των μεταβολιτών της πραγματοποιείται στους νεφρούς³³.

Η κεταμίνη [2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one κατά IUPAC] είναι μία φαινυλκυκλοεξιλαμίνη που απαντάται με μία από τις δύο μορφές των εναντιομερών της (S)- και (R)-κεταμίνη. Το (S)- εναντιομερές ονομάζεται εσκεταμίνη και εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το (R)- που ονομάζεται αρκεταμίνη (PubChem [Internet]. Bethesda (MD), 2004). Ο μηχανισμός δράσης της κεταμίνης βασίζεται στην αναστολή των NMDA υποδοχέων που βρίσκονται σε διάμεσους προσυναπτικούς GABA-εργικούς νευρώνες οι οποίοι δρουν ανασταλτικά προς τα κύτταρα με τα οποία

αλληλεπιδρούν. Ειδικότερα, η κεταμίνη μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς του διάμεσου αυτού νευρώνα με αποτέλεσμα αυτός να σταματά να εκκρίνει GABA προς το γλουταματεργικό μετασυναπτικό νευρώνα. Αυτός με τη σειρά του είναι ελεύθερος να απελευθερώσει γλουταμικό, η έκκριση του οποίου προκαλεί περαιτέρω ενεργοποίηση υποδοχέων και ενδοκυτταρικών μονοπατιών. Η αναστολή του GABA-εργικού διάμεσου νευρώνα δεν είναι μόνιμη καθώς η κεταμίνη μπλοκάρει τους NMDA για κάποιο χρονικό διάστημα έως ότου αποδομηθεί και σταματήσει η ανασταλτική της δράση και μέχρι να προσδεθεί το επόμενο μόριο κεταμίνης. Αυτή η κυκλική πορεία σύνδεσης και αποσύνδεσης της κεταμίνης προκαλεί τονικότητα στη δράση των δύο νευρώνων ^{46,63}.



Εικόνα 14: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης της κεταμίνης στους δύο νευρώνες².

Η κεταμίνη έχει άμεση δράση στα καταθλιπτικά συμπτώματα δεδομένου ότι ακόμη και με μία μόνο δόση εντοπίζεται αισθητή διαφορά και η δράση της αυτή έχει διάρκεια έως και μία εβδομάδα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως ακόμη και από την πρώτη ημέρα της χορήγησης της κεταμίνης οι ασθενείς με κατάθλιψη έδειξαν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα. Η επίδραση της κεταμίνης βοηθά σε μεγάλο βαθμό στη διαχείριση των αυτοκτονικών ιδεών και μειώνει σημαντικά τα ποσοστά αυτοτραυματισμού και αυτοκτονιών των ασθενών. Από αποτελέσματα ανοιχτών μελετών γίνεται φανερό πως η ενδοφλεβίως χορηγούμενη κεταμίνη οδηγεί σε γρήγορη βελτίωση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Ωστόσο, όπως όλες οι φαρμακευτικές ουσίες παρουσιάζει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά, η κεταμίνη παρουσιάζεται ως ένα ασφαλές φάρμακο ακόμα και σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Οι συνηθέστερες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της κεταμίνης αφορούν την εκδήλωση ναυτίας, ζαλάδα, δυσφορία, κάποιες καρδιαγγειακές σχετικά ήπιες παρενέργειες, αλλεργικές αντιδράσεις και επιληπτικές κρίσεις. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κεταμίνη ανήκει στα «διασχιστικά» αναισθητικά γεγονός που μπορεί να δημιουργήσει στον ασθενή την αίσθηση της αποκοπής από την πραγματικότητα και των ψευδαισθήσεων και επιπλέον προκαλεί πολύ ισχυρή αναλγησία. Αυτό οδηγεί πολλές φορές σε σοβαρούς τραυματισμούς την περίοδο λήψης του φαρμάκου. Τέλος, ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα που προκαλεί η χρήση της κεταμίνης είναι η εξάρτηση που προκαλεί καθώς αλληλεπιδρά και με οπιοειδείς υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση του αισθήματος ευφορίας που αποτελεί τη βάση για την εδραίωση του εθισμού σε οποιαδήποτε ουσία^{50, 68,71}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Συμπεριφορικές μελέτες

Η κατάθλιψη όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί μία χρόνια και από τις πλέον διαδεδομένες ψυχιατρικές διαταραχές με υψηλό επιπολασμό. Η διαταραχή αυτή μπορεί εν δυνάμει να καταστεί απειλητική για τη ζωή και καθίσταται ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, η ανακάλυψη νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αλλά και η επανεξέταση των ήδη υπαρχόντων είναι αναγκαία. Προκειμένου να είναι αυτό εφικτό και να γίνει περισσότερο κατανοητή η αιτιοπαθογένεια της νόσου, είναι σημαντικό να επανεξεταστούν τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την επαγωγή του στρες. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα τέτοιων μοντέλων είναι σχετικά περιορισμένη, καθώς τα συμπτώματα που εκδηλώνονται στη νόσο, όπως είναι η καταθλιπτική συμπεριφορά, η ανορεξία, η ανηδονία, το αίσθημα αναξιοσύνης και οι επαναλαμβανόμενες σκέψεις αυτοκτονίας, είναι δύσκολο να αναπαραχθούν και να προσομοιωθούν^{14,17}.

4.1 Ζωικά μοντέλα – Δοκιμασίες πρόκλησης στρες

Τα μοντέλα κατάθλιψης που χρησιμοποιούνται ευρέως και θα αναλυθούν στο παρόν κεφάλαιο αφορούν την απόκριση στο στρες και την χρόνια αντικαταθλιπτική θεραπεία, όπως είναι το χρόνιο ήπιο στρες, το χρόνιο επαναλαμβανόμενο στρες, η μαθημένη ανυπαρξία βοήθειας και το αίσθημα της κοινωνικής απομόνωσης. Ακόμη θα αναλυθούν και άλλα συμπεριφορικά τεστ που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως είναι η εξαναγκασμένη κολύμβηση, το τεστ ανάρτησης ουράς,

η δοκιμασία φωτεινού/σκοτεινού θαλάμου, η δοκιμασία εξαρτημένης σίτισης και η δοκιμασία ανοιχτού πεδίου^{14,17}.

4.1.1 Επαγωγή χρόνιου ήπιου στρες (Chronic Mild Stress-CMS)

Ένας από τους πιο συνήθεις τρόπους επαγωγής καταθλιπτικής συμπεριφοράς στα τρωκτικά, είναι η εφαρμογή εναλλασσόμενων στρεσογόνων παραγόντων σε καθημερινή βάση για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η προσομοίωση καταστάσεων στις οποίες εκτίθεται ο άνθρωπος και μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν στην εκδήλωση καταθλιπτικής συμπεριφοράς. Το παράδειγμα του χρόνιου ήπιου στρες έχει καθιερωθεί ως ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα λόγω της μεγάλης ευαισθησίας που έχει στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Η πρώτη αναφορά σε αυτό έγινε τη δεκαετία του 1980 από τον Katz και τους συνεργάτες του, όπου εξέθεσαν τους επίμυες σε στρεσογόνες καταστάσεις. Διαπίστωσαν με αυτό τον τρόπο ότι μειώθηκε σταδιακά η κατανάλωση σουκρόζης γεγονός που συνδέθηκε με την έντονη αίσθηση ανηδονίας, βασικού συμπτώματος καταθλιπτικής συμπεριφοράς^{17,86}.

Στο παράδειγμα του χρόνιου ήπιου στρες περιλαμβάνεται η έκθεση των ζώων σε μια σειρά διαφορετικών στρεσογόνων ερεθισμάτων όπως είναι η απομόνωση, ο συνωστισμός, η στέρηση της τροφής ή του νερού, η τοποθέτηση ξένων αντικειμένων στους κλωβούς τους κ.α.^{17,86} για διάρκεια δύο εβδομάδων. Με τη χρήση αυτού του μοντέλου έχουν παρατηρηθεί μακράς διάρκειας αλλαγές τόσο σε συμπεριφορικές όσο και σε νευροανοσολογικές και ενδοκρινολογικές παραμέτρους. Τα συμπτώματα τα οποία εμφανίζονται στους

επίμυες σε αυτή τη δοκιμασία σχετίζονται με την ανηδονία. Πιο συγκεκριμένα, το τεστ αυτό παρεμβαίνει στις λειτουργίες ανταμοιβής του εγκεφάλου και παρατηρείται μειωμένη προτίμηση στην κατανάλωση σουκρόζης γεγονός που αντανακλά την ανηδονία που αποτελεί βασικό σύμπτωμα καταθλιπτικής συμπεριφοράς. Επιπλέον, η έλλειψη καλλωπισμού με το πέρασμα του χρόνου γίνεται εμφανής στην γούνα των ζώων, το οποίο μπορεί να παρομοιαστεί με την αδυναμία και την έλλειψη θέλησης των ασθενών να αντιμετωπίσουν την καθημερινή ζωή και να προσπαθήσουν να διατηρήσουν την ελάχιστη προσωπική υγιεινή¹⁷.

4.1.2 Μαθημένη ανυπαρξία βοήθειας

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα καταθλιπτικά συμπτώματα εκδηλώνονται σε πειραματόζωα τα οποία βιώνουν πολύ έντονες στρεσογόνες καταστάσεις στην καθημερινή ζωή. Με αυτό τον τρόπο επομένως όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, το στρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προκαλέσει συμπτώματα καταθλιπτικής συμπεριφοράς σε τρωκτικά. Το μοντέλο της μαθημένης ανυπαρξίας βοήθειας, εισήχθη για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1960 από τον Richard L. Solomon και βασίζεται στην ιδέα ότι η έκθεση σε μη ελεγχόμενες στρεσογόνες καταστάσεις και τραυματικά συμβάντα προκαλεί αλλαγές στη συμπεριφορά των πειραματοζώων. Πιο συγκεκριμένα, το πλέον χρησιμοποιούμενο εργαστηριακό πρωτόκολλο για την επίτευξη των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, είναι η χρήση του ήπιου ηλεκτροσόκ στην ουρά με συγκεκριμένο και καθορισμένο τρόπο. Ο χειρισμός αυτός διαρκεί μερικά λεπτά και έχει διαπιστωθεί ότι η μαθημένη ανυπαρξία βοήθειας προκαλείται εντός μίας ημέρας ή σε αρκετές ημέρες επαναλαμβανόμενης έκθεσης. Τα ζώα εμφανίζουν συμπτώματα όπως απώλεια βάρους και όρεξης, μειωμένη κινητική

δραστηριότητα και χαμηλή απόδοση σε αρκετές δοκιμασίες. Αυτού του είδους τα συμπτώματα παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με τα κλινικά συμπτώματα της κατάθλιψης στον άνθρωπο ^{23,87}.

Σε κλινικό επίπεδο, η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων φαίνεται ότι είναι ικανή να μειώσει τον λανθάνοντα χρόνο διαφυγής από το ηλεκτροσόκ και με τελικά μειώνεται ο αριθμός των ζώων που εμφανίζουν ανυπαρξία βοήθειας. Ειδικότερα, ουσίες όπως βενζοδιαζεπίνες, ψυχοδιεγερτικά, καφεΐνη, αιθανόλη και φαινοβαρβιτάλη, έχει δειχθεί πως δεν είναι ικανές να αναστρέψουν την μαθημένη ανικανότητα. Επομένως, το μοντέλο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προβλεπτικός παράγοντας για τη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ⁸⁷.

4.1.3 Αίσθημα κοινωνικής απομόνωσης – ήττας

Ένας πολύ μεγάλος παράγοντας πρόκλησης στρες στον άνθρωπο προέρχεται από τις κοινωνικές επαφές και την αίσθηση της κοινωνικής ήττας και αποξένωσης. Το μοντέλο πρόκλησης του αισθήματος της κοινωνικής ήττας και αποξένωσης είναι επίσης ένα από τα πλέον χρησιμοποιούμενα μοντέλα. Ο σχεδιασμός του αφορά στην εισαγωγή αρσενικών πειραματόζων σε χώρο που βρίσκονται ομοειδή επιθετικά αρσενικά πειραματόζωα. Τα πειραματόζωα πολύ γρήγορα εκδηλώνουν την επιθετική συμπεριφορά τους προς τους εισβολείς και μετά την αλληλεπίδραση τους, οι δύο ομάδες ζώων χωρίζονται και έρχονται σε επαφή μόνο με οσφρητικό, οπτικό και ακουστικό τρόπο μέσα από την ύπαρξη οπών στο διαχωριστικό. Τα πειραματόζωα που δέχονται την επιθετική συμπεριφορά και κοινωνική ήττα εμφανίζουν συμπτώματα ανηδονίας

(μειωμένη κατανάλωση σουκρόζης) και μειωμένη κοινωνική δραστηριότητα λόγω του κοινωνικού στρες⁸⁷. Επιπλέον, το παράδειγμα αυτό μπορεί να επιτευχθεί και σε δυαδικό σχήμα όπου ο εισβολέας βρίσκεται μόνος του σε ένα χώρο με το πειραματόζωο που διαμένει εκεί και είναι πλήρως εκτεθειμένο στην επιθετική του συμπεριφορά. Τέλος, άλλα κοινωνικά παραδείγματα που χρησιμοποιούνται στο συγκεκριμένο μοντέλο προσομοίωσης καταθλιπτικών συμπτωμάτων βασίζονται στην κοινωνική αστάθεια. Ειδικότερα, σχηματίζονται κοινωνικές ομάδες οι οποίες στην πορεία αναμειγνύονται ή δημιουργείται κοινωνική αναστάτωση εισάγοντας στην ομάδα ένα νέο επιθετικό πειραματόζωο. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν έντονες αλλαγές στη φυσιολογική συμπεριφορά των πειραματοζώων και εμφανίζεται ανηδονία και καρδιαγγειακά προβλήματα¹⁷. Τα βασικά μειονεκτήματα του συγκεκριμένου μοντέλου είναι ότι μπορεί να προκληθεί μόνο συμπεριφορά άγχους λόγω της σύντομης συναναστροφής των ατόμων και ότι το πείραμα αυτό διεξάγεται κυρίως σε αρσενικά πειραματόζωα καθώς τα θηλυκά δεν επιδίδονται σε επιθετική συμπεριφορά για κυριαρχία στο χώρο⁴¹.

4.1.4 Εξαναγκασμένη κολύμβηση (Forced Swimming Test)

Το μοντέλο FST ή αλλιώς μοντέλο εξαναγκασμένης κολύμβησης (forced swimming test) αναπτύχθηκε το 1977 από τον Porsolt και τους συνεργάτες του και χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της καταθλιπτικής συμπεριφοράς στους αρουραίους αλλά και της θεραπευτικής δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Το συγκεκριμένο τεστ βασίζεται στην παρατήρηση ότι οι αρουραίοι όταν τοποθετηθούν σε έναν κύλινδρο με νερό, μετά την αρχική αντίδραση

αντιμετώπισης και προσπάθειας διαφυγής από το νερό, πολύ γρήγορα υιοθετούν μία στάση παραίτησης και πλήρους ακινητοποίησης. Αυτή η αντίδραση μπορεί να ερμηνευτεί ως εκδήλωση καταθλιπτικής συμπεριφοράς και παραίτησης. Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει δειχθεί ιδιαίτερα αξιόπιστο ως προς τα αποτελέσματα που δίνει με μεγάλη επαναληψιμότητα και φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα χρήσιμο και ως προς τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, πολλά αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να αλλάζουν την παθητική αυτή αντιμετώπιση σε μία πιο ενεργητική στάση που μειώνει την ακινησία. Ακόμη, σε αυτό το μοντέλο εξετάζεται και η ποιότητα των κινήσεων, δηλαδή η οριζόντια κίνηση όπως είναι η συμπεριφορά και η κάθετη κίνηση όπως είναι η συμπεριφορά αναρρίχησης. Από αυτά τα αποτελέσματα εξάγονται συμπεράσματα για τη δράση και τη διαφοροποίηση των κατεχολαμινεργικών και σεροτονινεργικών ουσιών^{64,87}.

4.1.5 Τεστ αιώρησης από την ουρά

Το μοντέλο αιώρησης από την ουρά εισήχθη ως συμπεριφορικό τεστ εξέτασης καταθλιπτικών συμπτωμάτων το 1985 με σκοπό να μελετηθεί η δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και βασίζεται στην ίδια αρχή με την εξαναγκασμένη κολύμβηση. Σε αυτή τη διαδικασία, η ουρά των αρουραίων τοποθετείται με κολλητική ταινία σε μία οριζόντια ράβδο και μετριέται ο χρόνος της ακινησίας αυτών. Η αρχική αναμενόμενη αντίδραση είναι η προσπάθεια διαφυγής και αντιμετώπισης του προβλήματος, η οποία όμως σύντομα εναλλάσσεται από συμπεριφορά ακινησίας. Μελέτες δείχνουν πως η χρήση

των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων πριν την έναρξη του τεστ έχουν ως αποτέλεσμα την πιο γρήγορη και παρατεταμένη αντίδραση και προσπάθεια διαφυγής των πειραματοζώων, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο το χρόνο ακινησίας⁸⁷.

4.1.6 Δοκιμασία φωτεινού/σκοτεινού κλωβού

Η συγκεκριμένη δοκιμασία αναπτύχθηκε προκειμένου να εξεταστεί η εξερευνητικότητα, η κινητικότητα και η αγχώδης συμπεριφορά των ζώων. Το τεστ αναπτύχθηκε για πρώτη φορά για τα ποντίκια από τον Crawley, ο οποίος παρατήρησε μαζί με τους συνεργάτες του ότι τα αγχολυτικά φάρμακα προκαλούσαν αύξηση στον αριθμό των διασταυρώσεων μεταξύ των δύο διαμερισμάτων, του φωτεινού και του σκοτεινού κλωβού. Η συγκεκριμένη διάταξη αποτελείται από δύο κλωβούς – έναν φωτεινό και έναν σκοτεινό – με μία θύρα ανάμεσά τους, έτσι ώστε το ζώο να έχει πρόσβαση και στους δύο καθώς και μία συσκευή ανίχνευσης και καταγραφής της κίνησής τους. Με αυτό τον τρόπο γίνεται καταγραφή της συχνότητας και του ρυθμού των μετακινήσεων μεταξύ των δύο κλωβών καθώς και ο χρόνος παραμονής στον κάθε κλωβό. Τα αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η παραμονή στον σκοτεινό θάλαμο και η απόσταση που διανύουν τα ζώα μεταξύ των δυο κλωβών συνδέεται με συμπεριφορά άγχους^{3,39}.

4.1.7 Δοκιμασία κατεσταλμένης από το περιβάλλον σίτισης

Η δοκιμασία της κατεσταλμένης από το περιβάλλον σίτισης χρησιμοποιείται προκειμένου να γίνει ανίχνευση της καταθλιπτικής συμπεριφοράς και της συμπεριφοράς άγχους. Το τεστ αυτό βασίζεται κυρίως στην ανάγκη του ζώου να τραφεί και στο φόβο που αυτό νιώθει σε ένα νέο περιβάλλον. Ουσιαστικά επέρχεται μία σύγκρουση στο ζώο με ανταγωνιστικά κίνητρα ανάμεσα στην ανάγκη και επιθυμία του για τροφή και στον έμφυτο φόβο για ξένα περιβάλλοντα. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μελετηθεί η ανηδονία του ζώου μέσω μειωμένης κατανάλωσης σουκρόζης, βασικό σύμπτωμα της καταθλιπτικής συμπεριφοράς. Επομένως, ο χρόνος που ξοδεύει το ζώο μέχρι να λάβει την τροφή του είναι ενδεικτικός της καταθλιπτικής συμπεριφοράς του καθώς βρίσκεται σε μία κατάσταση όπου πρέπει να καταπολεμήσει το φόβο του για το άγνωστο περιβάλλον και να ικανοποιήσει το αίσθημα της πείνας. Συμπεραίνετε λοιπόν, ότι τόσο ο χρόνος που θα δαπανήσει το ζώο για να προσεγγίσει την τροφή του, αλλά και η ποσότητα που θα λάβει είναι ενδεικτικά αγχώδους και καταθλιπτικής συμπεριφοράς. Η χρόνια χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων φαίνεται να αναστέλλει αυτού του είδους αγχώδους και καταθλιπτικής συμπεριφοράς, καθιστώντας τη δοκιμασία αυτή έναν εξαιρετικό προγνωστικό δείκτη της αντικαταθλιπτικής δράσης^{76,87}.

4.1.8 Δοκιμασία ανοιχτού πεδίου

Η δοκιμασία του ανοιχτού πεδίου χρησιμοποιείται προκειμένου να εξεταστεί η ικανότητα εξερεύνησης του πειραματοζώου, η κινητικότητά του στα πλαίσια στρεσογόνων καταστάσεων καθώς και στερεοτυπικών συμπεριφορών.

Το πείραμα αναπτύχθηκε το 1932 από τον Calvin S. Hall και είχε ως βασικό στόχο την καταγραφή της κινητικότητας των ζώων. Η διάταξη περιλαμβάνει δύο κλωβούς και συσκευή αυτόματης ανίχνευσης της κίνησης των ζώων. Η βασική αρχή αυτής της δοκιμασίας βασίζεται στην επαγωγή στρες στα ζώα λόγω του αγνώστου περιβάλλοντος στο οποίο εκτίθενται. Τα ζώα τα οποία δεν είναι υγιή, έχουν την τάση να κινούνται λιγότερο και εμφανίζουν στερεοτυπική συμπεριφορά, δηλαδή αμετάβλητες και χωρίς κάποιο σκοπό κινήσεις. Τα ζώα που έχουν έντονο στρες στο νέο περιβάλλον κινούνται θιγμοτακτικά, δηλαδή προς ένα σταθερό σημείο όπως είναι τα τοιχώματα του κλωβού ^{6,44}.

4.2 Διαφυλικές διαφορές – Ο ρόλος των οιστρογόνων στα ζωικά μοντέλα

Έχει καταστεί σαφές τα τελευταία χρόνια ότι η κατάθλιψη και άλλες νευροψυχιατρικές ασθένειες εμφανίζονται σε μεγαλύτερα ποσοστά στο γυναικείο φύλο. Τα κλινικά και πειραματικά στοιχεία συγκλίνουν στο γεγονός ότι υπάρχει σαφής διαφορά στο φύλο όσον αφορά στη χημεία, την ανατομία και τη λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και στις αντιδράσεις αυτού τόσο στο στρες όσο και στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Επιπλέον, οι έρευνες πλέον στρέφονται στο ρόλο των στεροειδών και ειδικά της οιστραδιόλης καθώς επηρεάζουν πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Ακόμη, η τοπική σύνθεση της οιστραδιόλης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη συναπτική σύνδεση στον υποθάλαμο των θηλυκών ατόμων. Καθίσταται αναγκαίο, συνεπώς να μελετηθεί η διαφορετική απόκριση των δύο φύλων στο στρες μέσα από τα ζωικά πειραματικά μοντέλα και να αναλυθεί ο ρόλος της οιστραδιόλης^{19,41,42}.

Η πλειοψηφία των πειραματικών μοντέλων που αναπτύχθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, αρχικά είχαν σχεδιαστεί για τη μελέτη μόνο αρσενικών πειραματόζων. Ως εκ τούτου, ορισμένα δεν κρίνονται κατάλληλα για τη χρήση τους σε θηλυκά πειραματόζωα, ωστόσο σε όσα είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, γίνονται εμφανείς οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Στη δοκιμασία της μαθημένης ανυπαρξίας βοήθειας, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα θηλυκά μαθαίνουν να ξεφεύγουν σε μία στρεσογόνο διαδικασία που πραγματοποιείται στην ίδια συσκευή σε αντίθεση με τα αρσενικά. Η βασική διαφορά αυτής της συμπεριφοράς έγκειται στο γεγονός ότι οι θηλυκοί αρουραίοι είναι πιο δραστήριοι συγκριτικά με τους αρσενικούς και δεν μπορεί να αποδοθεί σε ορμονικές διαφορές. Συνεπώς το συγκεκριμένο μοντέλο δεν είναι ενδεικτικό για τη μελέτη της διαφυλικής διαφοράς. Όσον αφορά τη δοκιμασία της επαγωγής του χρόνου ήπιου στρες, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα θηλυκά πειραματόζωα έχουν λιγότερη εξερευνητική συμπεριφορά σε ανοιχτό πεδίο λίγο καιρό μετά την εφαρμογή του ήπιου στρες. Τέλος, στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης, τα ευρήματα δείχνουν ότι τα θηλυκά πειραματόζωα εμφανίζουν λιγότερα τινάγματα κεφαλής και είναι πιθανό ότι σχετίζονται με μετασυναπτική δραστηριότητα του σεροτονινεργικού υποδοχέα 5 – HT_{2A} που οδηγούν στο συμπέρασμα της φυλο – εξαρτώμενης δραστηριότητας του υποδοχέα^{14,19,42}.

Αναφορικά με το ρόλο της οιστραδιόλης στην κατάθλιψη, από πειράματα των Δάλλα και συνεργατών το 2004, έγινε εμφανές ότι τα θηλυκά πειραματόζωα στα οποία είχε γίνει εξάλειψη του γονιδίου της αρωματάσης (Aromatase Knock – Out, ArKO) εμφάνιζαν καταθλιπτικά συμπτώματα στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης συγκριτικά με φυσιολογικά πειραματόζωα. Όταν

χορηγήθηκε οιστραδιόλη στα πειραματόζωα αυτά, δεν έγινε δυνατή η αντιστροφή των αποτελεσμάτων. Αυτό δείχνει την αναγκαία παρουσία της οιστραδιόλης η οποία κρίνεται απαραίτητη στην ανάπτυξη του εγκεφάλου³. Αποτελέσματα άλλων ερευνών δείχνουν ότι πειραματόζωα στα οποία έχει πραγματοποιηθεί γοναδεκτομή εκδήλωναν μία συμπεριφορά που χαρακτηριζόταν από αυξημένη ακινησία στην εξαναγκασμένη κολύμβηση σε σχέση με όσα δεν είχαν υποβληθεί σε αντίστοιχη επέμβαση. Σε οξεία χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου λετροζόλη, τα καταθλιπτικά συμπτώματα μειώνονταν αισθητά, δηλαδή ο χρόνος ακινησίας ήταν αισθητά μικρότερος. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην απότομη μείωση των οιστρογόνων και την ταυτόχρονη αύξηση της τεστοστερόνης. Ωστόσο τα θηλυκά πειραματόζωα τόσο με τη θεραπεία της λετροζόλης όσο και με τη γοναδεκτομή, εμφάνιζαν μεγαλύτερους χρόνους ακινησίας⁴¹. Γίνεται εμφανές ότι η οιστραδιόλη παίζει σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά των επιμύων στη συγκεκριμένη δοκιμασία. Η δράση της φαίνεται στη διαφορετική αντιμετώπιση και συμπεριφορά των αρσενικών και θηλυκών πειραματοζώων τόσο στην οξεία χορήγησή της όσο και στη γοναδεκτομή. Αυτά τα αποτελέσματα αποτελούν ένα τμήμα μόνο των πειραμάτων που πραγματοποιούνται και αποδεικνύουν την τεράστια επίδραση της οιστραδιόλης και στις διαφυλικές διαφορές^{41,42,43}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Ανασκόπηση κλινικών μελετών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη των διαφυλικών διαφορών ως προς την εκδήλωση ψυχιατρικών διαταραχών, με κυριότερη την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Παρότι έχει καταστεί σαφές και από τις προηγούμενες ενότητες της παρούσας διπλωματικής εργασίας, είναι σημαντικό να αναδειχθεί και η διαφορά στην απόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Ειδικότερα, κρίνεται απαραίτητη η ανασκόπηση κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί σε γυναίκες και άντρες του γενικού πληθυσμού με καταθλιπτικά συμπτώματα και η ανταπόκρισή τους στα πιο κοινά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Ωστόσο, παρά τα πολυάριθμα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτές τις διαφυλικές διαφορές, η πλειοψηφία των κλινικών μελετών που διεξάγονταν μέχρι πρόσφατα λάμβαναν υπόψιν μόνο το αρσενικό φύλο ως κύριο εκπρόσωπο. Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει κατανοητή η αναγκαιότητα εκπροσώπησης του γυναικείου φύλου στις κλινικές μελέτες λόγω των αυξανόμενων στοιχείων που υποδεικνύουν τόσο παθολογικές όσο και φυσιολογικές διαφορές στα δύο φύλα εξαιτίας γονιδιακών διαφορών στην έκφραση και στη ρύθμιση. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των φαρμάκων και διαφορετική απόκριση σε διαφορετικές ομάδες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Σε αυτό το γεγονός φαίνεται να συμβάλλει και η δράση των νευροοιστρογόνων. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες έχουν εστιάσει στο πως επηρεάζεται η δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων από τον εμμηνορρυσιακό κύκλο των γυναικών^{22,54}.

Τάξη	Απόκριση: Άρσενικά vs Θηλυκά
Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης	A<Θ
Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης	A=Θ
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Ηλικία < 50: A<Θ Ηλικία >= 50: A=Θ
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	A=Θ

Πίνακας 3: Παρουσίαση της διαφορετικής ανταπόκρισης μεταξύ ανδρών και γυναικών σε κοινά αντικαταθλιπτικά φάρμακα⁵⁴.

5.1 Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές των δύο φύλων

Η φαρμακοκινητική αφορά την απορρόφηση, το μεταβολισμό, την κατανομή και την απέκκριση ενός φαρμάκου μετά τη χορήγησή του. Τα δεδομένα πολλών μελετών υποδεικνύουν την ύπαρξη φυσιολογικών και μοριακών διαφορών μεταξύ ανδρών και γυναικών που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική μεγάλου εύρους φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων και των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι γυναίκες παρουσιάζουν κατά μέσο όρο μικρότερο βάρος και μέγεθος οργάνων και μεγαλύτερο ποσοστό λίπους από τους άνδρες, στοιχεία που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την απορρόφηση και την κατανομή των φαρμάκων. Αποτελέσματα των μελετών των Παπακώστα και συν. (2005) καθώς και των Kloiber και συν. (2007) υποστηρίζουν τα παραπάνω αναφέροντας ότι άτομα με χαμηλότερο βάρος εμφάνισαν καλύτερη απόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία. Σε αυτό έρχεται να προστεθεί και η έρευνα των Khan και συν. (2007) που έδειξε ότι η επίδραση του βάρους πιθανόν είναι φυλο – εξαρτώμενη. Από την άλλη, στις μοριακές διαφορές των δύο φύλων μπορεί να αναφερθεί η έκφραση του γονιδίου της P – γλυκοπρωτεΐνης, ενός μεταφορέα φαρμάκου που παίζει καθοριστικό ρόλο στην απορρόφηση και στην κατανομή των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα, αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι υπάρχει διαφορά στα δύο φύλα όσον αφορά την έκφραση του γονιδίου, με τις γυναίκες να εκφράζουν μόνο το ένα τρίτο της συγκεκριμένης πρωτεΐνης^{22,37}.

Οι διαφορές των δύο φύλων στη φαρμακοκινητική μπορούν να γίνουν περισσότερο κατανοητές αν εξεταστούν εκτενώς τα επιμέρους στοιχεία της. Αρχικά, η απορρόφηση ή βιοδιαθεσιμότητα του εκάστοτε φαρμάκου, εξαρτάται τόσο από την οδό χορήγησής του όσο και από το όργανο στο οποίο θα

απορροφηθεί. Η από του στόματος χορήγηση φαίνεται να διαφέρει στα δύο φύλα καθώς εξαρτάται από τη γαστρεντερική κινητικότητα. Έχει αποδειχθεί πως αυτή η κινητικότητα επηρεάζεται από τις φυλετικές ορμόνες και τα γαστρεντερικά ένζυμα που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει μικρότερος ρυθμός παραγωγής γαστρικών ενζύμων στις γυναίκες και πιο αργός χρόνος διέλευσης του φαρμάκου από το στόμα προς το έντερο. Αντίθετα, η καθυστερημένη εντερική διέλευση καθυστερεί και την απορρόφηση των αντικαταθλιπτικών και την επίτευξη μέγιστων αποτελεσμάτων. Τα δύο αυτά στοιχεία είναι αντικρουόμενα και περαιτέρω κλινικές μελέτες πρέπει να γίνουν για να εξαχθεί ένα συμπέρασμα. Επιπλέον, τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση των φαρμάκων. Τα πιο σημαντικά ισοένζυμα για το μεταβολισμό των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι τα CYP2D6 καθώς και τα CYP3A4, CYP2C και CYP1A. Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει διαφορά φύλου ως προς την έκφραση συγκεκριμένων ενζύμων με κάποια να έχουν υψηλότερο ρυθμό έκφρασης στα αρσενικά και κάποια στα θηλυκά άτομα ^{21,22,37,42,45}.

Ο ρυθμός της διανομής του φαρμάκου εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων οι οποίοι σχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος, τον όγκο του πλάσματος και την έκταση της δέσμευσης του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο δείκτης μάζας σώματος διαφέρει σημαντικά στα δύο φύλα γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον διαφορετικό τρόπο κατανομής λιπόφιλων μορίων. Συνεπώς, σε αρκετές περιπτώσεις, οι φαρμακοκινητικές διαφορές των δύο φύλων μπορούν να διορθωθούν με προσαρμογή της δόσης στο δείκτη μάζας σώματος του εκάστοτε ατόμου. Εντούτοις, η προσαρμογή αυτή δεν μπορεί να εξασφαλίσει και την καλύτερη

ανταπόκριση στο φάρμακο καθώς υπάρχουν και πολλές διαφορές στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Γενικά, οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο σωματικό βάρος, μικρότερο ενδοαγγειακό όγκο, χαμηλότερη ροή αίματος στα όργανα και λιγότερους μυς συγκριτικά με τους άνδρες. Ακόμη, οι γυναίκες έχουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους. Ο σχεδιασμός των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έγκειται στην δυνατότητα αυτών να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό γεγονός που καθιστά απαραίτητο να έχουν λιπόφιλο και υδρόφοβο χαρακτήρα. Επομένως, αυτή η διαφορά μπορεί να σημαίνει ότι τα λιπόφιλα αντικαταθλιπτικά στις γυναίκες μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής καθώς και χαμηλότερη κάθαρση^{22,42}.

Ο μεταβολισμός των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων παρουσιάζει πολλές σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων, το οποίο οφείλεται σε γενετικούς πολυμορφισμούς, συγχορηγούμενων φαρμάκων, ορμονικών παραγόντων και ασθένειες. Τα αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν και τη μεγάλη επίδραση του φύλου στο μεταβολισμό των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων καθώς το ορμονικό περιβάλλον διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, η ορμόνη γοναδοτροπίνη εκκρίνεται σε διαφορετικό ρυθμό μεταξύ ανδρών και γυναικών, γεγονός που είναι καθορισμένο κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου από τα οιστρογόνα. Η έκκριση της GH ορμόνης καθορίζει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) που είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού των φαρμάκων και η συγγένεια του κάθε αντικαταθλιπτικού φαρμάκου με κάποιο από τα ισοένζυμα του CYP παίζει ρόλο στον τελικό μεταβολισμό του⁴².

Η φαρμακοδυναμική σε αντίθεση με τη φαρμακοκινητική, ασχολείται με τις επιδράσεις του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα. Η βασική αρχή στην οποία

βασίζεται η δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έγκειται στην αύξηση των ενδογενών μονοαμινών στον εγκέφαλο, ωστόσο οι διάφορες ομάδες των κοινών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης και στοχεύουν σε διαφορετικά μόρια. Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τους νευροδιαβιβαστές που στοχεύει το εκάστοτε αντικαταθλιπτικό. Κατά συνέπεια, το ίδιο φάρμακο μπορεί να έχει διαφορετικές φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και ως εκ τούτου διαφορετικό τρόπο δράσης σε άντρες και σε γυναίκες καθιστώντας ορισμένα καταλληλότερα για το ένα φύλο και κάποια για το άλλο³⁷.

5.2 Ορμονική επίδραση στην απόκριση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

Έχει γίνει ήδη σαφές ότι υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς την απόκριση στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Αυτό οφείλεται στη δράση των ορμονών του φύλου που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των φαρμάκων. Τα οιστρογόνα είναι γνωστό ότι επιδρούν στην παραγωγή της σεροτονίνης, αλλά και στην έκφραση και πρόσδεση των υποδοχέων της γεγονός που υποδεικνύει το ρόλος τους, καθώς η πλειοψηφία των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες μορίων. Σε αντίθεση με τους άνδρες, οι γυναίκες υφίστανται τεράστιες αλλαγές κατά τη διάρκεια του κύκλου τους στα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, ενώ αντίθετα τα επίπεδα τεστοστερόνης παραμένουν σταθερά^{33,42}.

Έρευνες δείχνουν ότι ο ρυθμός εμφάνισης κατάθλιψης σε έφηβα άτομα είναι εξίσου μεγάλος με τους ενήλικες ωστόσο η χορήγηση αντικαταθλιπτικών στους εφήβους είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία. Κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο υπάρχουν έντονες αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών που επηρεάζουν την απορρόφηση και την κατανομή των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Κατά τη δεύτερη φάση του κύκλου – ωχρινική φάση – και στην περίοδο της εγκυμοσύνης, εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης που έχουν συσχετιστεί με την επιβράδυνση του γαστρεντερικού χρόνου διέλευσης γεγονός που επηρεάζει την απορρόφηση των φαρμάκων. Στο προεμμηνορροϊκό στάδιο, πριν την ωχρινική φάση λόγω της μειωμένης απορρόφησης των φαρμάκων, υπάρχουν μειωμένα επίπεδα αντικαταθλιπτικών στον ορό τα οποία μπορούν να συσχετιστούν με εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Επομένως, οι γυναίκες είναι πιθανό να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων πριν την έναρξη της έμμηνου ρύσης λόγω μειωμένης απορρόφησης, κατανομής και μεταβολισμού των φαρμάκων. Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, υπάρχει έντονη αύξηση του μεταβολισμού των φαρμάκων και αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη νεφρική ροή και ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Ο αυξημένος μεταβολισμός οφείλεται στην αυξημένη ενεργοποίηση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 η οποία μεσολαβείται από τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Συνεπώς, σε μεγάλο ποσοστό των γυναικών στην εγκυμοσύνη, απαιτείται αύξηση της δόσης των αντικαταθλιπτικών προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα ευφορίας. Τέλος, η δράση των οιστρογόνων είναι ιδιαίτερα σημαντική και στην περίοδο της εμμηνόπαυσης. Μελέτες δείχνουν ότι η ανταπόκριση στα κοινά

αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι μειωμένα στις γυναίκες στην εμμηνόπαυση, εντούτοις δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία για να διαπιστωθεί αν για το γεγονός αυτό ευθύνονται ορμονικοί παράγοντες^{15,26,37,54}.

5.3 Παρουσίαση κλινικών μελετών με τη χρήση κοινών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων-Ο ρόλος της οιστραδιόλης

Οι αρχικές κλινικές μελέτες για αντικαταθλιπτικά φάρμακα που διεξάγονταν, δεν λάμβαναν υπόψιν το φύλο ως βασικό παράγοντα διαφοροποίησης της απόκρισης και ως εκ τούτου οι γυναίκες αποκλείονταν από τη συμμετοχή σε αυτές. Επομένως, τα δεδομένα που έχουμε για την κλινική διαφοροποίηση ως προς την απόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία συγκριτικά στα δύο φύλα, είναι λίγα και επικεντρώνονται στη σύγκριση των πιο κοινά χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων⁶².

Στη μελέτη των Preskorn and Mac εξετάστηκε η επίδραση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε άντρες και σε γυναίκες. Τα ευρήματα τους έδειξαν ότι οι γυναίκες άνω των 50 ετών έχουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις αμιτριπτυλίνης στο πλάσμα τους συγκριτικά με τους άνδρες, γεγονός που συσχετίζεται με τη μειωμένη λειτουργία του ήπατος και επομένως μεταβολισμού των φαρμάκων. Ακόμη, οι Gex-Fabry και συνεργάτες, έδειξαν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά χαμηλά ποσοστά κάθαρσης της υδροξυλίωσης της κλομιπραμίνης, γεγονός που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση του μεταβολίτη και της συγκέντρωσης της κλομιπραμίνης στο πλάσμα²¹. Επιπλέον, οι Kornestein και συν. εξέτασαν τις διαφορές του φύλου στην ανταπόκριση στη θεραπεία στη σερτραλίνη (SSRI) έναντι της ιμιπραμίνης (TCA) σε άτομα με

χρόνια κατάθλιψη. Αποκαλύφθηκε ότι οι άντρες είχαν υψηλότερα ποσοστά θετικής ανταπόκρισης στην ιμιπραμίνη συγκριτικά με τις γυναίκες, ενώ οι γυναίκες εμφάνιζαν καλύτερα αποτελέσματα όταν λάμβαναν σερτραλίνη. Η εξήγηση αυτών για τη διαφορά στην απόκριση στις συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων, αφορούσε τους διάφορους υποτύπους της κατάθλιψης που ανταποκρίνονταν διαφορετικά στις διάφορες ομάδες φαρμάκων³³. Προκειμένου να διαπιστωθεί περαιτέρω αυτή η διαφορά στα δύο φύλα στην ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, οι Berlanga και Flores – Ramos, διεξήγαγαν μία κλινική μελέτη το 2006 κατά την οποία δόθηκαν αντικαταθλιπτικά φάρμακα διαφορετικών ομάδων σε γυναίκες και άντρες περιμένοντας να λάβουν διαφορετική απόκριση. Ειδικότερα, εξετάστηκε η χορήγηση ενός SNRI με αποδεδειγμένη δράση ως προς τα καταθλιπτικά συμπτώματα και ενός SSRI που αποτελεί τον πλέον αποτελεσματικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Τα ευρήματα τους επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν καλύτερη απόκριση στα SSRIs και οι επιδράσεις των οιστρογόνων με την αλληλεπίδρασή τους με τη σεροτονίνη φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και τη θεραπεία της⁷.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μείζονος καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Το γεγονός ότι δεν έχει γίνει πλήρης αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας της την καθιστά μία τεράστια πρόκληση για τους επιστήμονες. Ειδικότερα, οι φαρμακευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται, παρά το γεγονός ότι είναι πολλά υποσχόμενες και έχουν σημαντικά θετικά αποτελέσματα, αδυνατούν να καλύψουν ολόκληρο το φάσμα των ασθενών. Αυτό συμβαίνει λόγω του μεγάλου εύρους παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους οποίους ανήκουν τόσο μοριακοί, γενετικοί, βιοχημικοί όσο και περιβαλλοντικοί.

Η ένταξη του θηλυκού φύλου στην προκλινική έρευνα έχει συμβάλλει σημαντικά στην περαιτέρω κατανόηση και εξήγηση πολλών ερωτημάτων σχετικά με την ετερογένεια που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία έγινε ανασκόπηση των συμπεριφορικών μελετών που πραγματοποιούνται καθώς και ορισμένων κλινικών μελετών για αντικαταθλιπτικά φάρμακα και είχε ως στόχο να φέρει στην επιφάνεια το μείζον ζήτημα της διαφυλικής διαφοράς. Πράγματι, από τα στοιχεία που παρατέθηκαν, φαίνεται να υπάρχει ξεκάθαρη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς την συχνότητα εμφάνισης της νόσου – με τα θηλυκά άτομα να υπερτερούν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων – αλλά και να διαφέρουν ως προς την απόκριση στα κοινά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Γίνεται κατανοητό, ότι τα νευροοιστρογόνα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη συγκεκριμένη νόσο και την αντιμετώπισή της επιδρώντας στην φαρμακοκινητική των φαρμάκων και προκαλώντας μέσω του εμμηνορρυσιακού κύκλου κύριο παράγοντα εμφάνισης και άλλων φυλο-εξαρτώμενων διαταραχών.

Καθίσταται σαφές, ότι υπάρχουν πολλά σημεία που επιδέχονται βελτίωση στην αντιμετώπιση και διερεύνηση της εν λόγω νόσου. Προκειμένου να γίνει πλήρης αποσαφήνιση του τρόπου με τον οποίο το φύλο επηρεάζει την εμφάνιση, εκδήλωση και φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης, πρέπει να αναπτυχθούν νέα, καλύτερα και πιο αποτελεσματικά ζωικά μοντέλα που να μπορούν να προσομοιάσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα με ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια από τα υπάρχοντα και να μελετηθούν όλα τα στάδια του κύκλου των θηλυκών ατόμων.

ΣΥΝΟΨΗ

Οι στεροειδείς ορμόνες ανήκουν σε μία κατηγορία ορμονών με ποικίλες λειτουργίες όπως είναι η ρύθμιση των αναπαραγωγικών διαδικασιών στα δύο φύλα. Αυτές προέρχονται από το μόριο της χοληστερόλης, το κυριότερο δομικό συστατικό των μεμβρανών και εκκρίνονται από τον φλοιό των επινεφριδίων, τους όρχεις, τις ωοθήκες και από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχουν πέντε βασικές κατηγορίες στεροειδών ορμονών: τα προγεσταγόνα, τα γλυκοκορτικοειδή, τα αλατοκορτικοειδή, τα ανδρογόνα που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του αρσενικού φύλου με βασικότερο την τεστοστερόνη και τέλος τα οιστρογόνα που συντίθενται από τα ανδρογόνα. Στην τελευταία κατηγορία ανήκουν η οιστρόνη που σχηματίζεται από την ανδροστενεδιόνη, η οιστριόλη και η οιστραδιόλη που συντίθενται από την τεστοστερόνη.

Οι στεροειδείς ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε πληθώρα διεργασιών όπως είναι η νευρωνική ανάπτυξη και ο νευροεκφυλισμός.

Επιπλέον παίζουν ρόλο σε αρκετές νευροεκφυλιστικές ασθένειες και οι φυλετικές ορμόνες σχετίζονται με τη ρύθμιση της γνωστικής λειτουργίας και την καθημερινή ζωή των γυναικών στα διάφορα στάδια του εμμηνορρυσιακού κύκλου καθώς υφίστανται πολλές και σημαντικές διακυμάνσεις στα επίπεδά τους επηρεάζοντας το ΚΝΣ και συγκεκριμένα περιοχές που αφορούν τη διάθεση και τη συμπεριφορά. Αυτές οι στεροειδείς ορμόνες που συντίθενται στους νευρώνες και τα κύτταρα της γλοίας στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα από χοληστερόλη ή άλλες πρόδρομες στεροειδείς ουσίες, οι οποίες καλούνται και νευροοιστρογόνα.

Τα νευροοιστρογόνα έχουν ευρύ φάσμα λειτουργιών και εκδηλώνουν το ρόλο τους μέσα από ιοντικούς υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Συμμετέχουν στη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νευρικών κυττάρων. Εμπλέκονται επιπλέον, σε διαδικασίες ελέγχου της συμπεριφοράς, μεταβολικές διεργασίες, πρόσληψη τροφής, κινητικότητα, συνείδηση, εγρήγορση, άγχος, κατάθλιψη, ύπνο και πίεση του αίματος και έχουν ισχυρή δράση ως ενδογενείς ρυθμιστές των επιληπτικών κρίσεων, του άγχους και του στρες. Τέλος, τα νευροστεροειδή φαίνεται να παίζουν ρόλο στη διαφορετική ευαισθησία των δύο φύλων στις διαταραχές του ΚΝΣ.

Τα οιστρογόνα είναι οι κύριες γυναικείες ορμόνες και η σύνθεσή τους πραγματοποιείται σε όλη τη διάρκεια του κύκλου. Ο ρόλος τους ποικίλει και αφορά τόσο την εμφάνιση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου όσο και τη διαφοροποίηση εγκεφαλικών περιοχών επηρεάζοντας νευρωνικές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Κατά τη διάρκεια του κύκλου, υπάρχει έντονη διακύμανση της οιστραδιόλης και η δράση της έχει ευρύ φάσμα, ενώ φαίνεται να συνδέεται με την εμφάνιση ορμονοεξαρτώμενων παθολογικών

καταστάσεων όπως είναι ο καρκίνος του μαστού και η εμφάνιση κατάθλιψης. Η συμμετοχή των φυλετικών ορμονών στην κατάθλιψη έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια και φαίνεται πως επηρεάζει σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό τον γυναικείο πληθυσμό και ότι οι περίοδοι διακύμανσης των ορμονών στη διάρκεια του κύκλου παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται να συνδέεται με την κυκλική μεταβολή των ορμονών και ιδιαίτερα της οιστραδιόλης.

Η κατάθλιψη ανήκει στο φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών και ως εκ τούτου στις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Οι διάφορες μορφές καταθλιπτικών διαταραχών μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το σύστημα DSM – IV και του κωδικού συστήματος ICD – 10. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων καθώς και πολλά επίπεδα στη ζωή τους. Η κατάθλιψη αποτελεί μία από τις πιο συχνές διαταραχές διάθεσης και κατέχει πολύ υψηλή θέση στην παγκόσμια κατανομή με τα στοιχεία του WHO να υπολογίζουν περίπου 320 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως να νοσούν με τα περιστατικά να ποικίλλουν μεταξύ εφήβων και ηλικιωμένων. Η κατάθλιψη, είναι πιο κοινή στις δυτικές κοινωνίες και επηρεάζει περισσότερο το γυναικείο φύλο σε διπλή συχνότητα σε σχέση με το ανδρικό.

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη νόσο δεν είναι πλήρως κατανοητοί ακόμη και σήμερα. Τα ευρήματα μελετών δείχνουν ότι πρόκειται για μία πολυπαραγοντική νόσο. Στους παράγοντες ανήκουν τόσο περιβαλλοντικοί εξωγενείς παράγοντες όπως είναι οι στρεσογόνες καταστάσεις στις οποίες εκτίθενται τα άτομα καθημερινά, οι προσωπικές ευαισθησίες και οι εμπειρίες και τα τραυματικά επεισόδια που έχουν βιώσει, όσο και ενδογενείς που σχετίζονται με την κληρονομικότητα, γενετικούς και μοριακούς μηχανισμούς όπως είναι η

θεωρία των μονοαμινών, η θεωρία των υποδοχέων και η δυσλειτουργία του άξονα HPA.

Οι διαταραχές της διάθεσης στις οποίες ανήκει και η κατάθλιψη μοιράζονται ένα μεγάλο φάσμα κοινών συμπτωμάτων όπως είναι το αίσθημα της μελαγχολικής διάθεσης, την απώλεια όρεξης, το αίσθημα κενότητας, της έντονης κόπωσης που συνοδεύονται από νοητικές διαταραχές και απώλεια της λειτουργικότητας του ατόμου. Κύρια διαφορά μεταξύ των τύπων διαταραχών είναι η ένταση και διάρκεια των συμπτωμάτων καθώς και το αν αυτά προκλήθηκαν μετά από κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο/συμβάν.

Η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων είναι πιο έντονη και παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε αντίθεση με τους άνδρες. Οι διαφυλικές διαφορές εμφανίζονται στην ανταπόκριση στο στρες, στις γνωστικές λειτουργίες και σε όλες τις νευροψυχιατρικές διαταραχές και στη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τους. Εξαιτίας του μεγάλου επιπολασμού στο γυναικείο φύλο, οι έρευνες στρέφονται προς τη μελέτη των οιστρογόνων και τη δράση τους στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι περισσότερες περιπτώσεις κατάθλιψης των γυναικών εκδηλώνονται σε περιόδους όπου υπάρχει πολύ έντονη διακύμανση των ορμονών τους.

Οι βάσεις για την ανάπτυξη των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων η οποία στοχεύει στην αποκατάσταση της συγκέντρωσης των μονοαμινών τέθηκαν όταν διαπιστώθηκε ότι οι αντιφυματικές ουσίες είχαν θετική επίδραση στη διάθεση των ασθενών και συγκεκριμένα, εμφάνιζαν ανασταλτική δράση στο ένζυμο μονοαμινοξειδάση (MAO). Ένα ακόμη στοιχείο που οδήγησε στο

σχεδιασμό των πρώτων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ήταν ότι η ουσία ρεζερπίνη επηρέαζε ανασταλτικά τον μεταφορέα των μονοαμινών. Η αντικαταθλιπτική θεραπεία στοχεύει πρωταρχικά στους νευροδιαβιβαστές μονοαμίνης όπως είναι η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη και έχουν ως βασικό στόχο την αύξηση της συγκέντρωσής τους στη συναπτική σχισμή.

Τα πρώτα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που έγιναν γνωστά και χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι τα MAOI. Στη συνέχεια ακολούθησαν τα λεγόμενα TCA τα οποία είναι υπεύθυνα για το μπλοκάρισμα της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Έπειτα ακολούθησαν οι SSRIs και αργότερα οι SNRIs, οι NDRIs και οι SARIs. Τα κλασικά αυτά αντικαταθλιπτικά, έχουν ως κύριο στόχο την αναστολή της επαναπρόσληψης ή/και αποικοδόμησης των μονοαμινών προκειμένου αυτές να υπάρχουν σε ικανή ποσότητα στη συναπτική σχισμή. Η δράση τους επεκτείνεται περαιτέρω σε πληθώρα λειτουργιών και συμμετέχουν ακόμη και στη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων.

Αντίθετα, τα ταχείας δράσης αντικαταθλιπτικά φάρμακα, στα οποία ανήκει η κεταμίνη, ασκούν τη δράση τους με διαφορετικό τρόπο. Η χρήση της κεταμίνης έχει αποδειχθεί ότι έχει θετική επίδραση και ταχεία αντικαταθλιπτική δράση, και ως εκ τούτου η κλινική της χρήση έχει εγκριθεί για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη. Η κεταμίνη έχει την ικανότητα να δρα άμεσα στα καταθλιπτικά συμπτώματα καθώς έχει δείχθει ότι ακόμη και μία μόνο δόση έχει δράση, η οποία έχει διάρκεια έως και μία εβδομάδα. Η επίδραση της κεταμίνης είναι εξαιρετικής σημασίας στα καταθλιπτικά συμπτώματα καθώς βοηθά σε

μεγάλο βαθμό στη διαχείριση των αυτοκτονικών ιδεών και μειώνει σημαντικά τα ποσοστά αυτοτραυματισμού των ασθενών.

Προκειμένου να είναι δυνατή η πιο αποτελεσματική φαρμακευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ψυχιατρικής ασθένειας, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω κατανόηση της αιτιοπαθολογίας της. Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την επαγωγή του στρες και την εξέταση της αποτελεσματικότητας των ήδη υπάρχοντων θεραπειών πρέπει να επανεξεταστούν και να βελτιωθούν. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα τέτοιων μοντέλων είναι ιδιαίτερα δύσκολη δεδομένου ότι πρόκειται για μία ανθρώπινη νόσο και η αναπαραγωγή των συμπτωμάτων που αυτή προκαλεί είναι δύσκολο να αναπαραχθούν και να προσομοιωθούν σε ζωικά μοντέλα.

Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται βασίζονται κυρίως στην επαγωγή του στρες στους αρουραίους και στην απόκρισή τους στη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μέσα από συμπεριφορικά τεστ. Η εφαρμογή του χρόνιου ήπιου στρες προσομοιάζει τις καθημερινές στρεσογόνες καταστάσεις με τις οποίες έρχεται αντιμέτωπος ο άνθρωπος, μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων και οδηγούν το ζώο σε κατάσταση ανηδονίας και ανορεξίας. Το μοντέλο της μαθημένης ανυπαρξίας βοήθειας χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό και αφορά την έκθεση του ζώου σε μη ελεγχόμενες καταστάσεις έντονου στρες με αποτέλεσμα την ανορεξία, την μειωμένη κινητική δραστηριότητα καθώς και ελλείματα στην συμπεριφορά αντιμετώπισης. Το αίσθημα της κοινωνικής ήττας και απομόνωσης χρησιμοποιείται ευρέως και προσομοιάζει την έντονη κοινωνική πίεση που μπορεί να δεχτεί ο άνθρωπος και αποτελεί πηγή στρες και καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Ο σχεδιασμός αφορά την εισαγωγή αρσενικών ζώων σε χώρο

στον οποίο βρίσκονται ήδη άλλα πιο επιθετικά πειραματόζωα. Τα πειραματόζωα που δέχονται την επιθετική συμπεριφορά και απομόνωση εμφανίζουν συμπτώματα ανηδονίας.

Το μοντέλο της εξαναγκασμένης κολύμβησης βασίζεται στην προσπάθεια διαφυγής και αντιμετώπισης της πρόκλησης της κολύμβησης η οποία εναλλάσσεται στα καταθλιπτικά άτομα από την άμεση παραίτηση. Το μοντέλο αυτό προσφέρεται για τον έλεγχο της δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Το τεστ αιώρησης από την ουρά βασίζεται στην ίδια αρχή της αρχικής αντιμετώπισης και προσπάθειας και του αισθήματος της παραίτησης. Η δοκιμασία φωτεινού/σκοτεινού θαλάμου αναπτύχθηκε προκειμένου να εξεταστεί η εξερευνητικότητα, η κινητικότητα και η συμπεριφορά άγχους των ζώων. Το τεστ της κατεσταλμένης από το περιβάλλον σίτισης βασίζεται στην ανάγκη του ζώου να τραφεί και στο φόβο που αυτό νιώθει σε νέα περιβάλλοντα. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται μία εσωτερική πάλη και σύγκρουση στο ζώο με ανταγωνιστικά κίνητρα ανάμεσα στην ανάγκη και επιθυμία του για τροφή και στον έμφυτο φόβο που έχει για ξένα περιβάλλοντα. Ο χρόνος που καταναλώνει το ζώο μέχρι να φτάσει στην τροφή του είναι ενδεικτικός της καταθλιπτικής συμπεριφοράς του. Η δοκιμασία του ανοιχτού πεδίου χρησιμοποιείται για να εξεταστεί η ικανότητα εξερεύνησης του ατόμου, η κινητικότητά του στα πλαίσια στρεσογόνων καταστάσεων καθώς και στερεοτυπικών συμπεριφορών. Η αρχή πάνω στην οποία βασίζεται η συγκεκριμένη δοκιμασία είναι η επαγωγή του στρες σε ζώα λόγω του άγνωστου περιβάλλοντος στο οποίο εκτίθενται.

Τα κλινικά και πειραματικά στοιχεία οδηγούν στο συμπέρασμα πως υπάρχει διαφορά στο φύλο όσον αφορά στη χημεία, την ανατομία και τη λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και στις αντιδράσεις αυτού τόσο στο στρες όσο

και στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα των διάφορων τεστ δείχνουν διαφορά στην απόκριση των δύο φύλων με τα θηλυκά να εμφανίζουν πιο έντονα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα ευρήματα από άλλες πειραματικές διαδικασίες δείχνουν πως τα οιστρογόνα και ειδικότερα η οιστραδιόλη, παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου.

Οι διαφυλικές διαφορές είναι εμφανείς τόσο στην εμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και στην απόκριση στις φαρμακευτικές αγωγές. Επομένως, τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην εκπροσώπηση του γυναικείου φύλου τόσο στις προκλινικές όσο και στις κλινικές μελέτες. Τα ευρήματα των μελετών δείχνουν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στα δύο φύλα αλλά και διαφορετική απόκριση στις διάφορες ομάδες των αντικαταθλιπτικών.

Η φαρμακοκινητική αφορά την απορρόφηση, το μεταβολισμό, την κατανομή και την απέκκριση ενός φαρμάκου μετά τη χορήγησή του. Η απορρόφηση του εκάστοτε φαρμάκου, εξαρτάται τόσο από την οδό χορήγησής του όσο και από το όργανο στο οποίο θα απορροφηθεί. Η από του στόματος χορήγηση φαίνεται να διαφέρει στα δύο φύλα καθώς εξαρτάται από τη γαστρεντερική κινητικότητα η οποία επηρεάζεται από τις φυλετικές ορμόνες και τα γαστρεντερικά ένζυμα που σχετίζονται με το μεταβολισμό των φαρμάκων. Στις γυναίκες φαίνεται να υπάρχει μικρότερος ρυθμός παραγωγής γαστρικών ενζύμων και πιο αργός χρόνος διέλευσης του φαρμάκου από το στόμα προς το έντερο. Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει φυλετική διαφορά ως προς την έκφραση συγκεκριμένων ενζύμων με κάποια να έχουν υψηλότερο ρυθμό έκφρασης στα αρσενικά και κάποια στα θηλυκά άτομα.

Επιπλέον η διανομή του φαρμάκου εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος που διαφέρει σημαντικά στα δύο φύλα, τον όγκο του πλάσματος και την έκταση της δέσμευσης του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Γενικά, οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο σωματικό βάρος, μικρότερο ενδοαγγειακό όγκο, χαμηλότερη ροή αίματος στα όργανα και λιγότερους μυς συγκριτικά με τους άνδρες και υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους. Ο σχεδιασμός των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων βασίζεται στην δυνατότητά τους να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό επομένως είναι απαραίτητο να έχουν λιπόφιλο και υδρόφοβο χαρακτήρα. Επομένως, αυτή η διαφορά μπορεί να σημαίνει ότι τα λιπόφιλα αντικαταθλιπτικά στις γυναίκες μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής καθώς και χαμηλότερη κάθαρση.

Η φαρμακοδυναμική, ασχολείται με τις επιδράσεις του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα. Η βασική αρχή στην οποία βασίζεται η δράση και ο σχεδιασμός των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων βασίζεται στην αύξηση των ενδογενών μονοαμινών στον εγκέφαλο. Εντούτοις, οι διάφορες ομάδες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης στοχεύοντας διαφορετικά μόρια. Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τους νευροδιαβιβαστές που στοχεύει το εκάστοτε αντικαταθλιπτικό και με αυτό τον τρόπο ορισμένα αντικαταθλιπτικά θεωρούνται πιο αποτελεσματικά σε άντρες και άλλα περισσότερο δραστικά σε γυναίκες.

Η δράση των φυλετικών ορμονών επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Τα οιστρογόνα επιδρούν στην παραγωγή της σεροτονίνης αλλά και

στην έκφραση και πρόσδεση των υποδοχέων της γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία τους, καθώς η πλειοψηφία των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες μορίων. Σε αντίθεση με τους άνδρες, οι γυναίκες υφίστανται πολύ έντονες διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του κύκλου τους στα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Επομένως, οι γυναίκες είναι πιθανό να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων πριν την έναρξη της έμμηνου ρύσης λόγω μειωμένης απορρόφησης, κατανομής και μεταβολισμού των φαρμάκων που προκαλείται από αυτές τις διακυμάνσεις. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών για τα διάφορα αντικαταθλιπτικά φάρμακα επιβεβαιώνουν αυτές τις διαφυλικές διαφορές ως προς την αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Akbari, Hesam & Sadiq, Muhammad Tariq & Rehman, Ateeq. (2021). Classification of normal and depressed EEG signals based on centered correntropy of rhythms in empirical wavelet transform domain. Health Information Science and Systems. 9. 10.1007/s13755-021-00139-7.
- 2 Aleksandrova, Lily & Phillips, Anthony & Wang, Yu. (2017). Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 42. 160175. 10.1503/jpn.160175.

- 3 Arrant, A. E., Schramm-Sapyta, N. L., & Kuhn, C. M. (2013). Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. *Behavioural brain research*, 256, 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.035>
- 4 Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol.* 2001;46:1-32. doi: 10.1016/s0074-7742(01)46057-0. PMID: 11599297.
- 5 Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1998 Nov;23(8):963-87. doi: 10.1016/s0306-4530(98)00071-7. PMID: 9924747.
- 6 Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>
- 7 Berlanga, C., & Flores-Ramos, M. (2006). Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *Journal of affective disorders*, 95(1-3), 119-123.
- 8 Bernaras Elena, Jaureguizar Joana, Garaigordobil Maite, Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments, *Frontiers in Psychology* VOLUME=10, 2019
URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.00543>
DOI=10.3389/fpsyg.2019.00543 ISSN=1664-1078
- 9 Blanco, V.; Salmerón, M.; Otero, P.; Vázquez, F.L. Symptoms of Depression, Anxiety, and Stress and Prevalence of Major Depression and

- Its Predictors in Female University Students. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 5845. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115845>
- 10 Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., and Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*, 386–389.
 - 11 Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol.* 2000 Jan;*21*(1):1-56. doi: 10.1006/frne.1999.0188. PMID: 10662535.
 - 12 Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med.* 2013;*19*(3):197-209. doi:10.1016/j.molmed.2012.12.007
 - 13 Dalla, C., Antoniou, K., Papadopoulou-Daifoti, Z., Balthazart, J., & Bakker, J. (2004). Oestrogen-deficient female aromatase knockout (ArKO) mice exhibit 'depressive-like' symptomatology. *European Journal of Neuroscience*, *20*(1), 217-228.
 - 14 Dalla, C., Pitychoutis, P. M., Kokras, N., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2010). Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *106*(3), 226-233.
 - 15 Damoiseaux, V. A., Proost, J. H., Jiawan, V. C., & Melgert, B. N. (2014). Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. *Clinical pharmacokinetics*, *53*(6), 509-519.

- 16 de Menezes Galvão, Ana Cecília, et al. "Pathophysiology of major depression by clinical stages." *Frontiers in Psychology* 12 (2021).
- 17 Deussing, J. M. (2006). Animal models of depression. *Drug discovery today: disease models*, 3(4), 375-383.
- 18 Dieni CV, Contemori S, Biscarini A, Panichi R. De Novo Synthesized Estradiol: A Role in Modulating the Cerebellar Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(9):3316. <https://doi.org/10.3390/ijms21093316>
- 19 Drossopoulou, G., Antoniou, K., Kitraki, E., Papathanasiou, G., Papalexi, E., Dalla, C., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2004). Sex differences in behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects induced by the forced swim test in rats. *Neuroscience*, 126(4), 849-857.
- 20 Estrogen actions in the nervous system Complexity and clinical implications Maria G. Cersosimo, MD Eduardo E. Benarroch, MD CLINICAL IMPLICATIONS OF NEUROSCIENCE RESEARCH, Published Ahead of Print on June 24, 2015 as 10.1212/WNL.0000000000001776
- 21 Frackiewicz, E. J., Sramek, J. J., & Cutler, N. R. (2000). Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(1), 80-88.
- 22 Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L., & Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research*, 55(2), 81-95.
- 23 Gagne, Collin, Alexandre Piot, and Wayne G. Brake. "Depression, Estrogens, and Neuroinflammation: A Preclinical Review of Ketamine

- Treatment for Mood Disorders in Women." *Frontiers in Psychiatry* 12 (2021).
- 24 Geyer, Mark & Markou, Athina. (2000). Animal Models of Psychiatric Disorders.
- 25 Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007 Jul;151(6):737-48. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471183; PMCID: PMC2014120.
- 26 Graziottin, A., & Serafini, A. (2009). Depression and the menopause: why antidepressants are not enough?. *Menopause international*, 15(2), 76-81.
- 27 Hammen C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293–319.
- 28 Hariri L, Rehman A. Estradiol. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- 29 Hashimoto, K. Ketamine: anesthetic, psychotomimetic, antidepressant, or anthelmintic?. *Mol Psychiatry* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01587-7>
- 30 Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry.* 2010;9(3):155-161. doi:10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x
- 31 Heilemann, M.V., Coffey-Love, M., and Frutos, L. (2004). Perceived reasons for depression among low income women of Mexican descent. *Archives of Psychiatric Nursing*, 18, 185–192.
- 32 Hernández-Hernández OT, Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, Jiménez-Rubio G. Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in

- Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(5):459-471. doi: 10.2174/1570159X16666180628165107. PMID: 29956632; PMCID: PMC6520586.
- 33 Hildebrandt, M. G., Steyerberg, E. W., Stage, K. B., Passchier, J., Kragh-Soerensen, P., & Danish University Antidepressant Group. (2003). Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1643-1650.
- 34 Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015 Feb;23(1):1-21. doi: 10.1037/a0038550. PMID: 25643025; PMCID: PMC4428540.
- 35 Holst JP, Soldin OP, Guo T, Soldin SJ. Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clin Lab Med.* 2004;24(1):105-118. doi:10.1016/j.cll.2004.01.004
- 36 Introduction to Biological Membranes: Composition, Structure and Function, Second Edition, William Stillwell, 2016
- 37 Keers, R., & Aitchison, K. J. (2010). Gender differences in antidepressant drug response. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 485-500.
- 38 Kendler, K.S., Karkowski, L.M., and Prescott, C.A. (1998). Stressful life events and major depression: Risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 661–669.
- 39 Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):271-7. doi:

10.31887/DCNS.2008.10.3/shkennedy. PMID: 18979940; PMCID: PMC3181882.

- 40 Kokras N, Dalla C, Sideris AC, Dendi A, Mikail HG, Antoniou K, et al. (2012). Behavioral sexual dimorphism in models of anxiety and depression due to changes in HPA axis activity. *Neuropharmacology* 62: 436-445.
- 41 Kokras, N., & Dalla, C. (2014). Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *British journal of pharmacology*, 171(20), 4595-4619.
- 42 Kokras, N., Dalla, C., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2011). Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(2), 213-226.
- 43 Kokras, N., Pastromas, N., Papasava, D., de Bournonville, C., Cornil, C. A., & Dalla, C. (2018). Sex differences in behavioral and neurochemical effects of gonadectomy and aromatase inhibition in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 87, 93-107.
- 44 Kornstein, S. G. (2003). Gender, depression, and antidepressant treatment. *Primary Psychiatry*, 10(12), 58-61.
- 45 Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:99-103. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_9. PMID: 30535687.
- 46 Krystal, J. H., Abdallah, C. G., Sanacora, G., Charney, D. S., & Duman, R. S. (2019). Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron*, 101(5), 774-778.

- 47 Leonard, Brain & Wegener, Gregers. (2019). Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 32. 1-9. 10.1017/neu.2019.17.
- 48 Lim, G.Y., Tam, W.W., Lu, Y. *et al*. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 8, 2861 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
- 49 Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-144. doi: 10.1007/164_2018_172. PMID: 30838457.
- 50 Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav*. 2014 Sep;66(4):602-18. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.08.011. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25205317; PMCID: PMC4318702.
- 51 MacMillan, H.L., Fleming, J.E., Streiner, D.L., Lin, E., Boyle, M.H., Jamieson, E., Duku, E.K., Walsh, C.A., Wong, M.Y.-Y., Beardslee, W.R. (2001). Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1878–1883.
- 52 Mandal S, Sinha VK, Goyal N. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. *Indian J Psychiatry*. 2019 Sep-Oct;61(5):480-485. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_484_18. PMID: 31579184; PMCID: PMC6767816.
- 53 Marrocco J, McEwen BS. Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Dec;18(4):373-383. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/jmarrocco. PMID: 28179809; PMCID: PMC5286723.

- 54 Marsh, W. K., & Deligiannidis, K. M. (2010). Sex-related differences in antidepressant response: when to adjust treatment. *Current Psychiatry*, 9(5), 25-30.
- 55 Matthews, J., & Gustafsson, J. Å. (2003). Estrogen signaling: a subtle balance between ER α and ER β . *Molecular interventions*, 3(5), 281
- 56 McCarter T. Depression overview. *Am Health Drug Benefits*. 2008;1(3):44-51.
- 57 Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138-162.
- 58 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 91.) Appendix 11, Quality checklists for clinical studies and reviews.
- 59 National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Depression, Parenting Practices, and the Healthy Development of Children; England MJ, Sim LJ, editors. Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. 3, The Etiology of Depression.
- 60 Ortsäter, Henrik & Sjöholm, Ake & Rafacho, Alex. (2012). Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess. 10.5772/51759.

- 61 Pabich, Marzena & Materska, Malgorzata. (2019). Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*. 11. 1660. 10.3390/nu11071660.
- 62 Park, Seon-Cheol & Jang, Eun & Xiang, Yu-Tao & Kanba, Shigenobu & Kato, Takahiro & Chong, Mian-Yoon & Lin, Shih-Ku & Yang, Shu-Yu & Avasthi, Ajit & Grover, Sandeep & Kallivayalil, Roy & Udomratn, Pichet & Chee, Kok-Yoon & Tanra, Andi & Tan, Chay-Hoon & Sim, Kang & Sartorius, Norman & Park, Yong & Shinfuku, Naotaka. (2020). Network Analysis of the Depressive Symptom Profiles in Asian Patients with Depressive Disorders: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antidepressants (REAP-AD). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 74. 10.1111/pcn.12989.
- 63 Pavlidi, P., Kokras, N., & Dalla, C. (2021). Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know?. *European journal of pharmacology*, 899, 173998.
- 64 Pawluski, Jodi L., et al. "Sex matters in neuroscience and neuropsychopharmacology." *European Journal of Neuroscience* 52.1 (2020): 2423-2428.
- 65 Peeters, F., Nicholson, N. A., & Berkhof, J. (2003). Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosomatic medicine*, 65(5), 836-841.
- 66 Petit-Demouliere, B., Chenu, F., & Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177(3), 245-255.

- 67 PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 3821, Ketamine; [cited 2022 Sept. 11]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketamine>
- 68 Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Progress in Brain Research*. 2010 ;186:113-137. DOI: 10.1016/b978-0-444-53630-3.00008-7. PMID: 21094889; PMCID: PMC3139029.
- 69 Ritter, J. M., Rang, H. P., Flower, R. J., & Henderson, G. (2014). *Rang & Dale's Pharmacology E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences. (648-661)
- 70 Rosenbaum SB, Gupta V, Palacios JL. Ketamine. [Updated 2022 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- 71 Sabella, D. (2018). Antidepressant medications. *AJN The American Journal of Nursing*, 118(9), 52-59.
- 72 Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context*. 2015 Oct 8;4:212290. doi: 10.7573/dic.212290. PMID: 26576188; PMCID: PMC4630974.
- 73 Schwenk, Eric S.; Goldberg, Stephen F.; Patel, Ronak D.; Zhou, Jon; Adams, Douglas R.; Baratta, Jaime L.; Viscusi, Eugene R.; and Epstein, Richard H., "Adverse Drug Effects and Preoperative Medication Factors Related to Perioperative Low-Dose Ketamine Infusions." (2016). Department of Anesthesiology Faculty Papers. Paper 33. <https://jdc.jefferson.edu/anfp/33>

- 74 Sheffler ZM, Abdijadid S. Antidepressants. [Updated 2022 Jul 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- 75 Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145-180. doi: 10.1007/164_2018_164. PMID: 30838456.
- 76 Shors, Tracey J., and Benedetta Leuner. "Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females." *Journal of affective disorders* 74.1 (2003): 85-96.
- 77 Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159-166. doi: 10.4088/pcc.v06n0403. PMID: 15361919; PMCID: PMC514842.
- 78 Stedenfeld, K. A., Clinton, S. M., Kerman, I. A., Akil, H., Watson, S. J., & Sved, A. F. (2011). Novelty-seeking behavior predicts vulnerability in a rodent model of depression. *Physiology & behavior*, 103(2), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.001>
- 79 Sub Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- 80 Tafet GE, Nemeroff CB. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016 Spring;28(2):77-88. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15030053. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26548654.

- 81 Taxier LR, Gross KS, Frick KM. Oestradiol as a neuromodulator of learning and memory. *Nature reviews. Neuroscience*. 2020 Oct;21(10):535-550. DOI: 10.1038/s41583-020-0362-7. PMID: 32879508; PMCID: PMC8302223.
- 82 The Book of Threes, 2010
- 83 VANDER'S ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ Widmaier P. Eric, Raff Hershel, Strang T. Kevin, 2016, 13^η Αγγλική Έκδοση
- 84 Vasconcelos Andrea Rodrigues, Cabral-Costa João Victor, Mazucanti Caio Henrique, Scavone Cristoforo, Kawamoto Elisa Mitiko. The Role of Steroid Hormones in the Modulation of Neuroinflammation by Dietary Interventions *Frontiers in Endocrinology*. VOLUME=7, 2016. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2016.00009> DOI: 10.3389/fendo.2016.00009 ISSN 1664-2392
- 85 Verduijn, J., Milaneschi, Y., Schoevers, R. *et al.* Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Transl Psychiatry* **5**, e649 (2015). <https://doi.org/10.1038/tp.2015.137>
- 86 Wang J, Wu X, Lai W, *et al.* Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017173. doi:10.1136/bmjopen-2017-017173
- 87 Wang, W., Le, A. A., Hou, B., Lauterborn, J. C., Cox, C. D., Levin, E. R., ... & Gall, C. M. (2018). Memory-related synaptic plasticity is sexually dimorphic in rodent hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *38*(37), 7935-7951.

- 88 Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*, 6, 78-93.
- 89 Yan, H. C., Cao, X., Das, M., Zhu, X. H., & Gao, T. M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neuroscience bulletin*, 26(4), 327-337.
- 90 Yang Longfei, Zhao Yinghao, Wang Yicun, Liu Lei, Zhang Xingyi, Li Bingjin and Cui Ranji, The Effects of Psychological Stress on Depression, *Current Neuropharmacology* 2015; 13(4)
. <https://dx.doi.org/10.2174/1570159X1304150831150507>