



Modulasi Neurogenesis untuk Pengembangan Terapi Depresi

Muthmainah, Nanang Wiyono

Sub-Bagian Neurobiologi, Bagian Anatomi & Embriologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Depresi merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang paling sering, diperkirakan 10-15% penduduk dunia pernah mengalami episode depresi selama hidupnya. Patofisiologi depresi kompleks dan melibatkan tingkat molekuler, seluler, dan jaringan. Salah satu teori mekanisme depresi dan kerja antidepresan adalah proses neurogenesis. Neurogenesis pada masa dewasa di *gyrus dentatus hippocampus* dipengaruhi oleh stres yang berperan dalam patofisiologi depresi; proses neurogenesis ini dapat dimodulasi oleh antidepresan, sehingga dapat dimanfaatkan untuk penatalaksanaan depresi. Antidepresan tersebut adalah *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) dan *norepinephrine reuptake inhibitor* (NRI).

Kata kunci: Depresi, neurogenesis, SSRIs, NRIs

ABSTRACT

Depression is one of the most common causes of mortality and morbidity; it is estimated that 10-15% of world population ever experienced an episode of depression. The pathophysiology of depression is very complex involving mechanism in the molecular and cellular level. The neurogenesis hypothesis postulates that decreased neurogenesis results in depressive phenotype and that neurogenesis is crucial for the behavioural effect of antidepressant. Decreased adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus is induced by stress. Modulation of neurogenesis in this area through administration of antidepressant such as SSRI and NRI has been used for the treatment of depression.

Muthmainah, Nanang Wiyono. Neurogenesis Modulation for Therapy of Depression

Keywords: Depression, neurogenesis, SSRIs, NRIs

PENDAHULUAN

Depresi merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang paling sering, diperkirakan sekitar 10-15% penduduk dunia pernah mengalami episode depresi selama hidupnya.¹ WHO bahkan menempatkan depresi pada penyebab keempat terpenting disabilitas di dunia.² Depresi merupakan gangguan suasana perasaan (*mood*) yang mempunyai gejala utama berupa sindrom depresi meliputi perasaan sedih berkepanjangan, cemas, kehilangan minat dan kegembiraan, dan kekurangan energi, sehingga timbul keadaan mudah lelah dan menurunnya aktivitas. Gejala lain antara lain gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri, gangguan tidur dan nafsu makan.² Jika tidak ditangani dengan baik, depresi dapat meningkatkan beban ekonomi dan sosial masyarakat secara tidak langsung disebabkan berkurangnya jam kerja dan mortalitas akibat bunuh diri.³

Banyak teori patofisiologi depresi, di antaranya ketidakseimbangan neurokimia di bagian otak yang bertanggung jawab untuk mengatur *mood*, kecemasan, kognisi, dan rasa takut. Bagian tersebut adalah *hippocampus*, *prefrontal cortex*, *nucleus accumbens*, dan *amygdala*. Selain ketidakseimbangan neurokimia, mekanisme lain yang diyakini berperan dalam terjadinya depresi adalah perubahan seluler pada struktur otak yang berkaitan. Perubahan tersebut berupa penurunan arborisasi dan kompleksitas dendrit, penurunan jumlah dan ukuran neuron dan glia karena peningkatan apoptosis neuron dan/atau penurunan neurogenesis, dan pada akhirnya perubahan pikiran dan perilaku.⁴

Salah satu fokus penelitian depresi sekarang ini adalah kaitan neurogenesis dalam mekanisme depresi dan implikasi untuk penanganannya. *Adult neurogenesis* merupakan salah satu komponen penting untuk membentuk

plastisitas otak orang dewasa terutama berkaitan dengan proses belajar dan mengingat. Adanya perubahan atau gangguan *adult neurogenesis* berkaitan erat dengan berbagai gangguan neuropsikiatri seperti depresi, epilepsi, dan demensia senilis.⁵

Neurogenesis pada Masa Dewasa: Akhir sebuah Dogma

Pada awal abad 20, Raymond W. Cajal menyatakan bahwa pembentukan neuron baru di otak pada masa dewasa adalah sesuatu yang mustahil.⁶ Struktur otak dianggap bersifat konstan dan sel-sel saraf tidak dapat mengalami regenerasi. Banyak yang percaya bahwa neurogenesis, suatu proses pembentukan neuron baru hanya terjadi pada masa embrionik hingga tahun-tahun awal masa kehidupan. Pemikiran ini telah menjadi dogma selama puluhan tahun hingga akhirnya berbagai penelitian membuktikan bahwa pembentukan neuron-neuron baru di



otak tetap terjadi pada masa dewasa.⁷ Neuron-neuron baru ini terbentuk di *gyrus dentatus hippocampus*.⁸ Populasi sel-sel granuler di *gyrus dentatus* diproduksi dalam tiga fase, yaitu selama gestasi, masa postnatal awal, dan masa dewasa. Selama masa embrionik, neuron-neuron baru berasal dari zona ventrikuler dan bermigrasi ke *gyrus dentatus*. Sel-sel progenitor juga bermigrasi ke area ini dan melanjutkan produksi neuron selama periode postnatal. Pada masa dewasa muda, sel-sel progenitor terletak di tepi lapisan sel granuler dan hilus di zona subgranuler (SGZ). Sel-sel ini membelah dan memproduksi sel-sel granuler baru sepanjang masa dewasa.⁸ Banyak penelitian menunjukkan bahwa neuron-neuron baru yang terbentuk selama masa dewasa di *gyrus dentatus hippocampus* ini mampu menyatu dengan sirkuit *hippocampus* dan mendukung fungsi-fungsi *hippocampus* seperti dalam belajar dan regulasi *mood*.^{6,9}

Neurogenesis di Hippocampus Terlibat dalam Patogenesis Berbagai Kelainan Mood Termasuk Depresi

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *hippocampus* berperan penting dalam fungsi kognitif dan regulasi *mood*.⁸ Struktur ini diketahui sangat rentan terhadap stres kronis dan terlibat dalam berbagai kelainan mental.^{10,11} Sheline, *et al*, menunjukkan bahwa penurunan volume *hippocampus* ditemukan pada pasien-pasien depresi,¹² sedangkan Watanabe, *et al*,¹³ dan Woolley, *et al*,¹⁴ melaporkan bahwa atrofi neuron-neuron di *hippocampus* terjadi setelah pemaparan stres. Dengan analisis *neuroimaging*, fenomena yang sama juga ditemukan pada pasien-pasien skizofrenia.¹⁵ Pada orang dewasa, neurogenesis diketahui tetap berlangsung di *subgranular zone (SGZ) gyrus dentatus hippocampus*, satu di antara dua *niche* neurogenik spesifik pada mamalia.⁸ Penurunan neurogenesis di area ini telah terbukti berperan dalam patogenesis beberapa kelainan *mood* seperti kecemasan dan depresi.¹⁶ Studi pendahuluan jaringan *postmortem* juga mengkonfirmasi adanya penurunan jumlah sel progenitor neuron pada pasien-pasien skizofrenia.¹⁷

Hipotesis Neurogenesis pada Depresi

Hipotesis neurogenesis pada depresi menyatakan bahwa penurunan neurogenesis menyebabkan timbulnya fenotip depresi; dan neurogenesis diperlukan untuk memfasilitasi efek antidepresan untuk memperbaiki

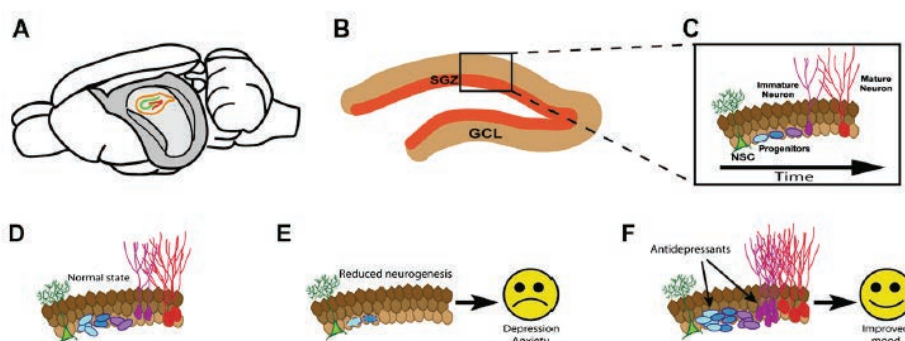
mood. Beberapa studi mengonfirmasi bahwa stres fisik dan psikososial baik akut maupun kronik menyebabkan penurunan neurogenesis disertai munculnya fenotip depresi dan kecemasan.¹⁹ Pada pasien-pasien berusia lebih dari 60 tahun, depresi juga dikaitkan dengan penurunan neurogenesis di *hippocampus*. Hasil ini juga menunjukkan bahwa neurogenesis pada masa dewasa mungkin berperan dalam perjalanan penyakit tersebut.¹⁸

Bukti yang mendukung pendapat bahwa neurogenesis di *hippocampus* berperan penting dalam memperantarai efek obat-obat antidepresan ditunjukkan oleh Santarelli, *et al*; antidepresan dapat menghilangkan gejala-gejala yang diinduksi stres pada tikus kontrol. Sebaliknya, tikus yang menjalani iradiasi sinar X fokal di *hippocampus* untuk menurunkan neurogenesis tidak berespons terhadap obat antidepresan baik imipramin maupun *fluoxetine*. Hasil ini menunjukkan bahwa neurogenesis *hippocampus* sangat penting dalam memfasilitasi respons perilaku dari antidepresan.¹⁹

Malberg, *et al*, juga menunjukkan bahwa pemberian antidepresan jangka panjang mampu meningkatkan jumlah sel terlabel BrdU di *gyrus dentatus hippocampus* yang menandai peningkatan neurogenesis di daerah tersebut. Respons ini terjadi setelah pemberian beberapa jenis antidepresan yang berbeda. Sebaliknya, pemberian obat-obat

psikotropika selain antidepresan, misalnya haloperidol, tidak menunjukkan respons serupa, sehingga obat-obat antidepresan ini mungkin bekerja dengan cara meningkatkan neurogenesis. Menariknya, peningkatan jumlah sel terlabel BrdU hanya terjadi setelah pemberian anti-depresan jangka panjang (14-28 hari); sedangkan pemberian jangka pendek (1-5 hari) tidak memberikan hasil serupa. Sel-sel ini juga terbukti berkembang menjadi neuron yang *mature* dan *viable*.²⁰ Peningkatan neurogenesis ini konsisten dengan data klinis bahwa efek terapi antidepresan baru terlihat setelah 2-3 minggu. Pada manusia, antidepresan mampu memacu proliferasi sel progenitor neural di *hippocampus* dan mengembalikan kehilangan *volume hippocampus* pada pasien-pasien depresi.²¹

Terlepas dari data pendukung di atas, beberapa penelitian mengungkapkan bukti-bukti bertentangan, yaitu bahwa efek antidepresan ada yang tidak tergantung neurogenesis (*neurogenesis-independent*). Menurut David, *et al*, tikus yang mengalami gangguan neurogenesis secara konsisten menunjukkan performa buruk dalam *novelty-suppressed feeding test* selama pemberian antidepresan (*fluoxetine*).²² Akan tetapi, pemberian *fluoxetine* pada tikus yang serupa mampu mengatasi gejala mirip depresi dilihat dari performanya dalam *forced swim test*. Dengan demikian, antidepresan, dalam hal ini *fluoxetine* yang merupakan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)*



Gambar 1. Neurogenesis pada orang dewasa dan hipotesis neurogenesis pada depresi.⁶

A) Gambaran *hippocampus* (garis berwarna) dengan *gyrus dentatus* (warna merah) sebagai tempat terjadinya neurogenesis. B) Perbesaran skematis *gyrus dentatus* menunjukkan lapisan sel granuler (GCL, warna coklat) dan zona subgranuler (SGZ, warna merah) tempat neurogenesis tetap berlangsung hingga dewasa. C) Fase neurogenesis: *neural stem cells (NSCs, hijau)* menghasilkan sel-sel progenitor (biru dan ungu) yang berdiferensiasi menjadi neuron *immature* (ungu tua) dan akhirnya menjadi neuron yang *mature* (merah). D) Pada kondisi normal, proses pembentukan neuron *mature* dari NSCs memerlukan waktu 4-6 minggu. E) Postulat pertama hipotesis neurogenesis pada depresi menyatakan bahwa penurunan neurogenesis menyebabkan timbulnya fenotip depresi. F) Postulat kedua adalah bahwa efek antidepresan untuk memperbaiki *mood* memerlukan neurogenesis.



mungkin memiliki efek berbeda terhadap mood dan perilaku berupa efek tergantung dan efek tidak tergantung neurogenesis di hippocampus (neurogenesis-dependent and -independent effect). Hal ini menunjukkan bahwa efek antidepresan fluoxetine mungkin juga diperantarai oleh mekanisme lain.²²

Gejala Depresi Muncul akibat Penurunan Neurogenesis yang Dipicu Stres: Mekanisme yang Mendasari Efek Stres terhadap Neurogenesis di Hippocampus

Stres akut dan kronis dalam bentuk kekalahan kedudukan sosial, keterbatasan aktivitas fisik, dan syok elektrik terbukti mampu menurunkan proliferasi sel di gyrus dentatus. Wilner menunjukkan bahwa unpredictable chronic mild stress (UCMS) menyebabkan penurunan jumlah neuron-neuron baru di hippocampus tikus, sehingga timbul anhedonia dan gejala-gejala kecemasan. Yang menarik, penurunan neurogenesis diinduksi stres paling banyak di bagian ventral hippocampus yang memiliki koneksi dengan hipotalamus dan amigdala, dua struktur yang bertanggung jawab terhadap fungsi neuroendokrin dan regulasi mood.²³ Selain itu, lesi di hippocampus bagian ventral dapat mengubah perilaku emosional dan respons terhadap stres. Hal ini mendukung hipotesis bahwa neurogenesis hippocampus memainkan peranan penting dalam mengontrol sirkuit pengatur mood.¹⁸

Stres menyebabkan pelepasan hormon glukokortikoid yang berikatan dengan semua jenis sel utama di hippocampus. Sel-sel granuler di gyrus dentatus menghubungkan sel-sel piramidal secara tak langsung ke subiculum yang merupakan tempat output utama dari hippocampus. Sel-sel di subiculum ini mampu memberikan kontrol inhibisi terhadap aksis HPA untuk mengembalikan sistem tersebut akibat stres. Pengalaman menakutkan menghambat neurogenesis akibat peningkatan kadar glukokortikoid dan sitokin, sedangkan pengalaman menyenangkan memacu neurogenesis.⁹

Beberapa penemuan terkini menunjukkan bahwa hiperaktivitas aksis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) akibat paparan stres menyebabkan penurunan neurogenesis di hippocampus melalui pelepasan hormon glukokortikoid. Injeksi glukokortikoid dilaporkan dapat menimbulkan efek yang sama terhadap neurogenesis seperti halnya stres, sehingga besar kemungkinan peningkatan glukokortikoid yang diinduksi stres bertanggung jawab atas penurunan neurogenesis yang diinduksi stres. Walaupun demikian, masih perlu kajian lebih lanjut untuk mengetahui apakah efek ini melalui efek langsung glukokortikoid terhadap sel-sel progenitor atau secara tidak langsung.⁹

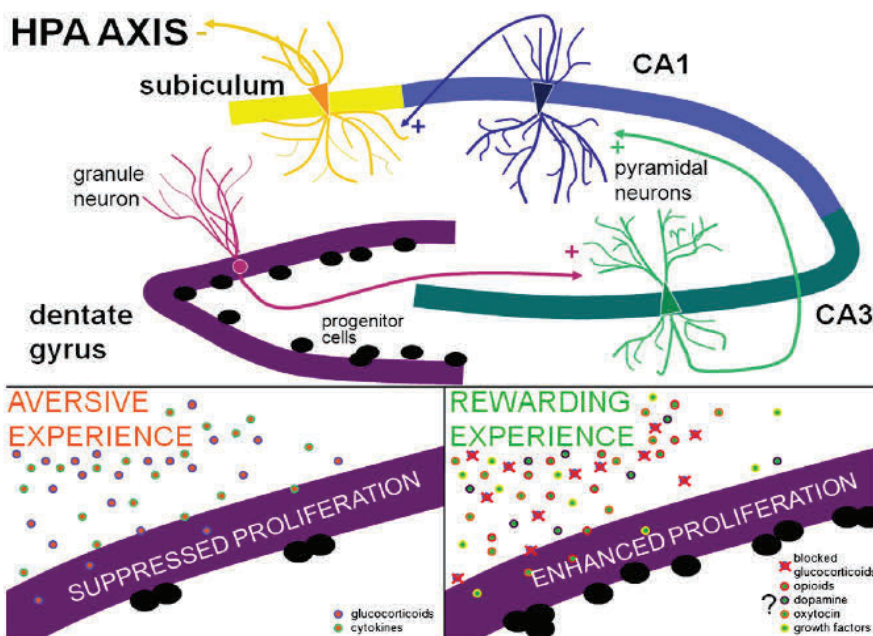
Glukokortikoid berikatan dengan dua jenis

reseptor di otak, yaitu reseptor glukokortikoid (RG) dan reseptor mineralokortikoid (RM). Kedua reseptor ini diekspresikan di sel-sel granuler di gyrus dentatus. RG lebih berespons terhadap peningkatan hormon glukokortikoid yang diinduksi stres, sedangkan RM lebih sensitif terhadap perubahan sirkadian hormon glukokortikoid. Hampir semua binding site MR terpakai pada kondisi basal tanpa stres, menunjukkan bahwa MR bukan reseptor utama yang bertanggung jawab atas respons terhadap peningkatan glukokortikoid. Sebaliknya, RG hanya sedikit teraktivasi pada kondisi basal, sehingga perubahan signifikan reseptor ini dapat dilihat pada kondisi stres. Oleh karena itu, RG lebih mungkin terlibat dalam respons terhadap stres.⁹

Efek stres terhadap penurunan neurogenesis mungkin disebabkan oleh perlambatan atau penghentian siklus sel. Stres memicu aktivasi RG yang meningkatkan kadar p27Kip1 yang merupakan inhibitor siklus sel endogen. Akibatnya, sel-sel progenitor tidak mampu kembali memasuki siklus sel. Selain melalui efek langsung melalui aktivasi GR, efek stres terhadap penurunan neurogenesis mungkin juga bisa terjadi melalui mekanisme tidak langsung yang mempengaruhi seluruh sel progenitor di gyrus dentatus secara umum. Stres diketahui dapat memicu pelepasan glutamat di hippocampus, sementara bukti-bukti lain menunjukkan bahwa peningkatan neurotransmitter eksitatorik dapat menurunkan proliferasi sel. Aktivasi reseptor NMDA dilaporkan dapat menurunkan jumlah neuron-neuron baru di gyrus dentatus. Sebaliknya, blokade reseptor NMDA atau lesi di korteks entorhinal yang memberikan input rangsang eksitatorik utama pada gyrus dentatus mampu meningkatkan proliferasi sel di gyrus dentatus. Dengan demikian, penurunan neurogenesis akibat stres masih mungkin diperantarai oleh efek langsung ataupun tidak langsung tersebut.⁹

Antidepresan Golongan Norepinephrine Reuptake Inhibitor (NRI) Mengatur Aktivitas Sel Prekursor di Hippocampus

Kelainan neurogenesis telah terbukti berperan dalam munculnya gejala-gejala depresi dan kecemasan,^{24,25} penurunan kadar serotonin dan norepinefrin seringkali menyertai kondisi tersebut.²⁶ Sejalan dengan hasil penelitian ini, obat-obat antidepresan yang mampu meningkatkan



Gambar 2. Efek stres dan glukokortikoid pada neurogenesis di hippocampus.



kadar serotonin dan norepinefrin terbukti juga mampu meningkatkan neurogenesis di *hippocampus*.²⁰ Efek proliferasi norepinefrin terlihat dari hasil penelitian Kulkarni, *et al*, namun masih terdapat kontroversi mengenai peranan serotonin dalam mengatur proliferasi sel prekursor di *hippocampus*.²⁷ Oleh karena itu, melalui penelitian *in vitro* menggunakan *neurosphere assay*, Jhaveri, *et al*, meneliti apakah norepinefrin dan serotonin memiliki efek langsung terhadap populasi sel-sel prekursor di *hippocampus*. Hasilnya, norepinefrin, tetapi bukan serotonin, mampu menstimulasi proliferasi sel punca dan sel prekursor neural multipoten di zona subgranular (SGZ) *hippocampus*. Efek ini terjadi akibat aktivasi langsung reseptor $\beta 3$ adrenergik.²⁸ Potensi neurogenik norepinefrin inilah yang barangkali mendasari peningkatan neurogenesis setelah pemberian obat *norepinephrine reuptake inhibitor* (NRI) dalam penelitian *in vivo* oleh Malberg, *et al*.¹⁸ Sebaliknya, aktivasi reseptor $\beta 1$ dan $\beta 2$ adrenergik justru menghambat proliferasi sel prekursor di *hippocampus*. Efek inhibisi serupa juga ditunjukkan oleh anggota reseptor adrenergik lain, yaitu reseptor $\alpha 2$ adrenergik. Yanpallewar, *et al*, melaporkan peningkatan neurogenesis setelah aktivasi reseptor $\alpha 2$ adrenergik diblokade.²⁹

Sementara itu, mekanisme yang mendasari efek antidepresan golongan SSRI, seperti

fluoxetine, masih perlu dikaji lebih jauh. Data-data yang mendukung ekspresi reseptor serotonin pada sel-sel prekursor *hippocampus* masih kurang dan efek *fluoxetine* dalam mengatur neurogenesis di *hippocampus* masih kontroversial.^{30,31} Serotonin dan obat antidepresan yang memodulasi kadar serotonin mengatur aktivitas sel-sel prekursor mungkin melalui mekanisme lain di luar mekanisme aktivasi langsung dan pelepasan faktor-faktor parakrin dari *niche* neurogenik. Mengingat hasil penelitian menunjukkan bahwa efek antidepresan golongan SSRI, termasuk *fluoxetine*, hilang pada tikus yang mengalami defisiensi norepinefrin,³² besar kemungkinan norepinefrin juga berperan dalam memperantarai efek SSRI. Selain itu, efek neurogenik *fluoxetine* juga dipengaruhi oleh perubahan kadar kortikosteron yang berkaitan dengan ritme sirkadian.³³

Neurogenesis di *Hippocampus* Mengatur Efek Terapeutik Antidepresan melalui Kontrol Inhibisi terhadap Aksis HPA

Peningkatan neurogenesis yang diinduksi antidepresan sangat penting untuk mengembalikan kontrol inhibisi aksis HPA, sistem neuroendokrin utama yang mengatur respons tubuh terhadap stres, sehingga terjadi normalisasi kadar glukokortikoid.³⁴ Fakta menarik lainnya adalah meskipun antidepresan mampu mengatasi penurunan neurogenesis akibat stres, efek proneurogenik

tersebut hanya timbul apabila terdapat peningkatan kadar glukokortikoid pada saat bersamaan.³⁴ Artinya, efek antidepresan dalam meningkatkan neurogenesis hanya timbul pada kondisi stres dan tidak pada kondisi normal. Hal ini diperkuat oleh hasil penelitian Sahay, *et al*, yang menggunakan strategi *genetic gain of function* untuk meningkatkan *survival* neuron-neuron baru; peningkatan neurogenesis akibat *knock-out* gen yang memacu apoptosis neuron tidak memberikan efek antidepresan yang bermakna dalam beberapa *behavioural test*.³⁵ Perlu digarisbawahi bahwa penelitian tersebut dilakukan dalam kondisi normal (basal) tanpa paparan stres. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa neurogenesis di *hippocampus* mungkin hanya memberikan efek khusus pada kondisi stres.

SIMPULAN

Patofisiologi depresi adalah proses kompleks dan melibatkan tingkat molekuler, seluler, dan jaringan yang masih belum terungkap semuanya. Proses neurogenesis yang dulu dianggap hanya terjadi pada masa pertumbuhan ternyata juga terjadi pada masa dewasa, salah satunya di daerah *gyrus dentatus hippocampus*. Neurogenesis ini dipengaruhi oleh stres yang berperan dalam patofisiologi depresi melalui modulasi aksis HPA. Proses neurogenesis ini merupakan salah satu target kerja antidepresan kelompok SSRI dan NRI.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang H, Qi H, Wang BS, Cui YY, Zhu L, Rong ZX, et al. Is acupuncture beneficial in depression: A meta-analysis of 8 randomized controlled trials? *J Affective Disord.* 2008;111(2):125-34
2. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: Perspectives on new treatment strategies. *Cellular Physiol Biochem.* 2013;31(6):761-77
3. Schroer S, Adamson J. Acupuncture for depression: A critique of the evidence base. *CNS Neurosci Therapeut.* 2011;17(5):398-410.
4. Duman SD. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: Stress and depression. *Dialogues in Clin Neurosci.* 2009;11(3):239-55
5. Braun SM, Jessberger S. Adult neurogenesis and its role in neuropsychiatric disease, brain repair and normal brain function. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(1):3-12. doi: 10.1111/nan.12107
6. Petrik D, Lagace DC, Eisch AJ. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: Are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacol.* 2012;62(1):21-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.09.003
7. Leuner B, Kozorovitskiy Y, Gross CG, Gould E. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(43):17169-73
8. Schlessinger AR, Cowan WM, Gottlieb DI. An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. *J Comp Neurol.* 1975;159(2):149-75.
9. Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Experiment Neurol.* 2012;233(1):12-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.01.008
10. Li Y, Mu Y, Gage FH. Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Curr Top Dev Biol.* 2009;87:149-74. doi: 10.1016/s0070-2153(09)01205-8
11. Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatr.* 1999;45(4):395-402
12. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(9):3908-13.
13. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 1992;222(1):157-62.
14. Woolley C, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1990; 531(1-2):225-31.



15. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: A meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatr.* 1998;55(5):433-40
16. Jun H, Hussaini MQS, Rigby MJ, Jang MH. Functional role of adult hippocampal neurogenesis as a therapeutic strategy for mental disorders. *Neural Plast.* 2012; 854285. doi: 10.1155/2012/854285
17. Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain: New strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:399-421. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121631
18. Anacker C. Adult hippocampal neurogenesis in depression: Behavioral implications and regulation by the stress system. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014. doi: 10.1007/7854_2014_275
19. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301(5634):805-9. doi: 10.1126/science.1083328
20. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci.* 2000;20(24):9104-10.
21. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dworkin J, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacol.* 2009;34(11):2376-89. doi: 10.1038/npp.2009.75
22. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, et al. Neurogenesis-dependent and-independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62(4):479-93. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.017.
23. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiol* 2005;52(2): 90-110. doi: 10.1159/000087097
24. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacol.* 2003;28(9):1562-71. doi: 10.1038/sj.npp.1300234
25. Vollmayr B, Mahlstedt MM, Henn FA. Neurogenesis and depression: What animal models tell us about the link. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 2007;257(5):300-3. doi: 10.1007/s00406-007-0734-2
26. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatr.* 1998;59(Suppl 14):11-4.
27. Kulkarni VA, Jha S, Vaidya VA. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2002;16(10):2008-12.
28. Jhaveri DJ, Mackay EW, Hamlin AS, Marathe SV, Nandam LS, Vaidya VA, et al. Norepinephrine directly activates adult hippocampal precursors via beta3-adrenergic receptors. *J Neurosci* 2010;30(7):2795-806. doi: 10.1523/jneurosci.3780-09.2010
29. Yanpallewar SU, Fernandes K, Marathe SV, Vadodaria KC, Jhaveri D, Rommelfanger K, et al. Alpha2-adrenoceptor blockade accelerates the neurogenic, neurotrophic, and behavioral effects of chronic antidepressant treatment. *J Neurosci.* 2010;30(3):1096-109. doi: 10.1523/jneurosci.2309-09.2010
30. Holick KA, Lee DC, Hen R, Dulawa SC. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33(2):406-17. doi: 10.1038/sj.npp.1301399
31. Huang GJ, Bannerman D, Flint J. Chronic fluoxetine treatment alters behavior, but not adult hippocampal neurogenesis, in BALB/cJ mice. *Mol Psychiatr.* 2008;13(2):119-21. doi: 10.1038/sj.mp.4002104
32. Cryan JF, O'Leary OF, Jin SH, Friedland JC, Ouyang M, Hirsch BR, et al. Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(21):8186-8191. doi: 10.1073/pnas.0401080101
33. Huang GJ, Herbert J. Stimulation of neurogenesis in the hippocampus of the adult rat by fluoxetine requires rhythmic change in corticosterone. *Biol Psychiatr.* 2006;59(7): 619-24. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.016
34. Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatr.* 2011;16(12):1177-88. doi: 10.1038/mp.2011.48
35. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011;472(7344):466-70. doi: 10.1038/nature09817