

# Učinak terapije svjetlom na koncentracije moždanoga neurotrofnoga čimbenika u plazmi i interleukina-6 u serumu bolesnika s terapijski rezistentnim depresivnim poremećajem

---

**Kosanović Rajačić, Biljana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:484531>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Biljana Kosanović Rajačić**

**Učinak terapije svjetlom na  
koncentracije moždanoga  
neurotrofnoga čimbenika u plazmi i  
interleukina-6 u serumu bolesnika s  
terapijski rezistentnim depresivnim  
poremećajem**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Biljana Kosanović Rajačić**

**Učinak terapije svjetlom na  
koncentracije moždanoga  
neurotrofnoga čimbenika u plazmi i  
interleukina-6 u serumu bolesnika s  
terapijski rezistentnim depresivnim  
poremećajem**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Dražen Begić, redoviti profesor u trajnom zvanju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i pročelnik Katedre za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem mentoru na stručnoj pomoći, uputama i strpljenju od početka istraživanja do konačne izrade disertacije.

Zahvaljujem voditeljici projekta na potpori, glavnoj odjelnoj medicinskoj sestri te ostalim medicinskim djelatnicima Klinike za psihijatriju i Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji su pripomogli u provođenju ovog istraživanja.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na nesebičnoj podršci.

Disertaciju posvećujem Ivanu, Aleksandru i Rikardu.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Depresivni poremećaj.....	1
1.2. Epidemiologija depresivnog poremećaja .....	2
1.3. Koncept terapijski rezistentnog depresivnog poremećaja .....	4
1.4. Dijagnoza depresivnog poremećaja.....	5
1.5. Etiopatogeneza depresivnog poremećaja .....	8
1.6. Biološke teorije nastanka depresivnog poremećaja.....	9
1.7. Psihosocijalne teorije nastanka depresivnog poremećaja.....	27
1.8. Terapija svjetlom (fototerapija).....	27
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	33
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	34
<b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....	35
4.1. Sudionici .....	35
4.2. Klinički i eksperimentalni dio istraživanja.....	36
4.3. Statistička obrada podataka .....	44
<b>5. REZULTATI</b> .....	46
5.1. Demografski i klinički podatci.....	46
5.2. Učinak fototerapije na depresivne simptome.....	49
5.3. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om.....	59
5.4. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om.....	73
<b>6. RASPRAVA</b> .....	88
6.1. Demografski i klinički podatci.....	88
6.2. Učinak fototerapije na depresivne simptome.....	91
6.3. Povezanost sociodemografskih obilježja i kliničkih podataka s promjenom kliničke slike nakon fototerapije.....	94
6.4. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om prije fototerapije .....	95
6.5. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om nakon fototerapije.....	96
6.6. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om prije fototerapije.....	101
6.7. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om nakon fototerapije .....	104

6.8. Snaga studije .....	109
6.9. Ograničenja istraživanja.....	109
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>111</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ .....</b>	<b>114</b>
<b>9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU - SUMMARY .....</b>	<b>115</b>
<b>10. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>116</b>
<b>11. KRATKA BIOGRAFIJA .....</b>	<b>140</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

5-HT	5-hidroksitriptamin, serotonin
5-HIAA	5-hidroksi-indol-octena kiselina
ACTH	adrenokortikotropni hormon
ARAS	ascendentni retikularni aktivacijski sustav
aMT6s	6-sulfatoksimeletonin
BDNF	moždani neurotrofni čimbenik
COMT	katehol-O-metiltransferaza
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje
EKT	elektrokonvulzivna terapija
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
HAMD-17	Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju – 17 pitanja
HPA os	hipotalamo-hipofizno-adrenalna os
IL-6	interleukin-6
IL-6R	interleukin-6 receptor
ipRGCs	intrinzične fotosenzitivne ganglijske stanice retine
$\lambda$	grčki <i>lambda</i> , znak za valnu duljinu
lx	lat. <i>lux</i> , mjerna jedinica osvjetljenja u Međunarodnom sustavu jedinica
MAO	monoaminooksidaza
MADRS	Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
NMDA	N-metil-D-aspartat
RHT	retinohipotalamički trakt
SAP	sezonski afektivni poremećaj
SERT	serotoninski transporter
SCN	suprahijazmatska jezgra
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
TCA	triciklički antidepressivi
TRDP	terapijski rezistentni depresivni poremećaj

## 1. UVOD

### 1.1. Depresivni poremećaj

Depresivni poremećaj predstavlja veliki zdravstveni problem. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), procjenjuje se da je od depresivnog poremećaja 2021. godine bolovalo oko 280 milijuna ljudi (1). Među vodećim je poremećajima koji uzrokuju pad kvalitete života, radne i socijalne funkcionalnost, ali i povećanje stope mortaliteta u odnosu na opću populaciju. Depresivni poremećaj je odavno prepoznat. Starogrčki naziv za sniženo raspoloženje je melankolija (2), od grčkih riječi *melanos* – crn i *chole* – žuč, sukladno tadašnjem učenju Hipokrata o četiri temperamenta prema tjelesnim tekućinama (3). Sam naziv depresija dolazi od latinskog glagola *deprimere*, što znači pritisnuti, utisnuti, tištati (4). Procjenjuje se da tijekom života od depresivnog poremećaja oboli oko 19 % žena i 11 % muškaraca.

Da bismo dijagnosticirali depresivnu epizodu, simptomi trebaju trajati barem dva tjedna. Osim sniženog raspoloženja javlja se poremećaj spavanja u vidu inicijalne, središnje ili terminalne insomnije, zatim opadanje apetita i tjelesne težine; moguće su brojne somatizacije, čest je gubitak energije i sposobnosti uživanja u uobičajenim aktivnostima (anhedonija).

Preko 50 % bolesnika doživi više od jedne depresivne epizode i tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju. Danas se depresivni poremećaj uspješno liječi u otprilike 2/3 slučajeva. Na žalost, kod 1/3 bolesnika liječenjem će doći samo do djelomičnog poboljšanja, kada zaostaju rezidualni simptomi, ili do poboljšanja neće ni



doći. Može se reći da 30 do 60 % pacijenata ne postiže očekivani odgovor na uobičajenu terapiju - antidepresivima (5).

## 1.2. Epidemiologija depresivnog poremećaja

Epidemiološke studije pokazuju da je depresivni poremećaj najčešća psihička bolest kod čovjeka. Do 4 % muškaraca i 8 % žena pati od klinički značajnog depresivnog poremećaja (6). Prema SZO-u, od depresivnog poremećaja boluje 5 % odraslih osoba, odnosno 5,7 % odraslih osoba starijih od 60 godina (1). Depresivni poremećaj je trenutno treći javnozdravstveni problem u svijetu, a procjenjuje se da će do 2030. predstavljati najveći teret za cjelokupni zdravstveni sustav (7). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2021. godini vodeći uzrok bolničkog pobola u radno aktivnoj dobi su psihički poremećaji s 15,7 % svih hospitalizacija, a među svim psihičkim bolestima na depresivni poremećaj otpada 10,3 % hospitalizacija (8).

Ljudsko zdravlje općenito je povezano sa socioekonomskim statusom i određenim karakteristikama ponašanja pojedinca (npr. pušenje, navike spavanja, rizično ponašanje, reproduktivno ponašanje) (9). Brojne studije prikazuju nekonzistentne dokaze povezanosti sociodemografskih obilježja s pojavnošću depresivnog poremećaja (10,11). Ipak, primijećeno je da se češće pojavljuje u osoba s manje bliskih socijalnih interakcija, koje su sklone osamljivanju i imaju slabije razvijene socijalne vještine. Prema novijim istraživanjima, viša obrazovna postignuća su uzročno povezana s nižim rizikom od depresivnog poremećaja (12). Studije povezanosti depresivnog poremećaja s pušenjem također daju nekonzistentne rezultate. Dokazana je povezanost s dobi

roditeljstva, u smislu emocionalne dobrobiti primjerenim odgađanjem prvog poroda (13).

Depresivni poremećaj se najčešće javlja od dvadesete do četrdesete godine, iako se može pojaviti tijekom cijeloga života. Sve češće se javlja u adolescenciji i u starijoj životnoj dobi. Prevalencija depresivnog poremećaja u općoj populaciji bila je do 7 puta veća tijekom izbijanje COVID-19 pandemije (14). U krvnih srodnika oboljelih od depresije rizik obolijevanja je 2 – 3 puta veći nego u općoj populaciji. Depresivni bolesnici iskazuju oko dva puta veći mortalitet u odnosu na opću populaciju. Oko 31 % ih pokuša suicid tijekom života (15), a oko 15 % ga počini (16). Od komorbiditeta česte se krvožilne bolesti poput srčanog udara, zatim stanja kronične boli, kronične autoimune bolesti, dijabetes, astma i neurološke bolesti (17). Žene obolijevaju od depresivnog poremećaja češće od muškaraca u omjeru oko 2:1. Tijekom životnoga vijeka ta nejednaka zastupljenost po spolu je najveća u adolescenciji i iznosi 2,37:1 (18). Veća zastupljenost kod žena je prema dosadašnjim saznanjima uvjetovana međudjelovanjem specifičnih hormonalnih promjena, psiholoških i socijalnih stresora te obrazaca ponašanja po modelu naučene bespomoćnosti (19). Osim kroz menstrualni ciklus, hormonalne promjene naročito su izražene u peripartalnom periodu te tijekom perimenopauze. Peripartalna depresija se javlja tijekom trudnoće ili unutar 12 mjeseci od porođaja (20), a pojavljuje se u jedne od sedam žena (21). Od posebnog značaja su anergija, oslabljena koncentracija i poremećaj spavanja, uz posljedično otežano formiranje povezanosti majke i djeteta, kao i zdrave obiteljske dinamike (22). Suicid je češći uzrok peripartalne smrtnosti nego postporođajno krvarenje ili komplikacije arterijske hipertenzije (23). Perimenopauza, ili prijelaz u menopauzu, predstavlja period tijekom kojega novonastali simptomi hormonalnih promjena mogu uzrokovati složenije

teškoće. Mnoge se žene obraćaju liječniku s pritužbama na valove vrućine, poteškoće u seksualnom životu, promijenjeno raspoloženje, smetnje koncentracije, manjak životne energije i poremećaje spavanja. Učinak ovih simptoma na kvalitetu života, čak i prije nego žena uđe u menopauzu, može biti značajan te predstavlja vulnerabilno razdoblje za razvoj depresivnog poremećaja, čiji simptomi imaju veću težinu u usporedbi s premenopauzom (24). Dodatni rizik u tome periodu predstavljaju i promjene u obiteljskim odnosima, poput osamostaljivanja djece i odlaska od kuće.

### 1.3. Koncept terapijski rezistentnog depresivnog poremećaja

Kada na primjenu dva ili više antidepresiva iz različitih kemijskih skupina u terapijskoj dozi i kroz dovoljno dug vremenski period (3 do 6 tjedana) ne dođe do zadovoljavajućeg poboljšanja, govorimo o terapijski rezistentnom depresivnom poremećaju (TRDP) (25). Unatoč dostupnoj metodi liječenja psihofarmacima, TRDP je i dalje vrlo raširen s više od 30 % bolesnika koji ne uspijevaju postići zadovoljavajući odgovor na liječenje antidepresivima (26). Prema nekim istraživanjima, samo 30 – 40 % pacijenata koji prvi puta uzimaju antidepresiv postignu potpunu remisiju (27), što potvrđuju i rezultati od 36,8 % u studiji STAR\*D (28). Remisija podrazumijeva najmanje 70 %-tno smanjenje težine simptoma, odnosno rezultate na ocjenskim ljestvicama HAM-D  $\leq 7$  / MADRS  $\leq 10$  (29). Oko polovica pacijenata s djelomičnim poboljšanjem ima rezidualne simptome, koji i dalje značajno narušavaju funkcioniranje i povećavaju mogućnost relapsa. Kod TRDP-a veća je učestalost somatskog komorbiditeta, udvostručen je broj psihijatrijskih hospitalizacija te je sedam puta viši suicidalni rizik u odnosu na depresivne bolesnike koji postignu zadovoljavajući odgovor

u liječenju depresivne epizode (30). Liječenje depresivnog poremećaja uvelike je otežano činjenicom da 30 do 60 % pacijenata nema dobar odgovor na terapiju antidepresivima (5) te da oko 67 % pacijenata s prvom depresivnom epizodom ne postigne remisiju nakon prve linije antidepresivne terapije (31,32). U kliničkoj praksi se kod TRDP-a primjenjuje neka od sljedećih terapijskih metoda: kombinacija antidepresiva, dodatna terapija antipsihoticima, stabilizatori raspoloženja, hormoni štitnjače, transkranijalna magnetna stimulacija (TMS), terapija svjetlom, elektrokonvulzivna terapija (EKT), stimulaciju vagusnog živca i esketamin.

#### 1.4. Dijagnoza depresivnog poremećaja

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te dobivenih auto- i heteroanamnestičkih podataka. Ne postoje laboratorijske niti druge pretrage specifične za depresivni poremećaj, ali nam one mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnostici kod određenih somatskih i neuroloških bolesti kod kojih postoji preklapanje s depresivnim simptomima. Dijagnozu depresivnog poremećaja postavljamo pomoću kriterija dvije službene klasifikacije: 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije iz 1992. i 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5*) iz 2013. U Hrvatskoj se još uvijek primjenjuje MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti, koja je deskriptivna. Nova MKB-11 Međunarodna klasifikacija bolesti je predstavljena 2019. i trebala se početi primjenjivati 2022., ali zbog pandemijskih razloga nije.

U Tablici 1 prikazani su kriteriji bolesti za postavljanje dijagnoze depresivne epizode prema MKB-10 klasifikaciji. U užem smislu se pod depresivnim poremećajem podrazumijevaju dijagnostičke kategorije pod F 32 (Depresivna epizoda) i F 33 (Ponavljajući depresivni poremećaj). Da bi se postavila dijagnoza, simptomi trebaju trajati dva tjedna.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za depresivnu epizodu prema MKB-10.

<b>Kriteriji za depresiju prema MKB-10 (dijagnostičke kategorije pod F 32 i F 33)</b>
<p><b>Tipični simptomi (A-simptomi):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. depresivno raspoloženje</li> <li>2. gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima</li> <li>3. smanjena životna energija.</li> </ol>
<p><b>Drugi česti simptomi (B-simptomi):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. poremećaj spavanja</li> <li>2. poremećaj apetita</li> <li>3. poremećaj koncentracije i pažnje</li> <li>4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje</li> <li>5. ideje krivnje i bezvrijednosti</li> <li>6. pesimističan pogled na budućnost</li> <li>7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.</li> </ol>
<p><b>Tjelesni simptomi u depresiji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. anhedonija – gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima</li> <li>2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje</li> <li>3. rano buđenje – dva ili više sata ranije nego uobičajeno</li> <li>4. jutarnje pogoršanje depresije</li> <li>5. psihomotorna usporenost ili nemir</li> <li>6. gubitak apetita – u značajnoj mjeri</li> <li>7. gubitak na težini – min. 5 % u zadnjih mjesec dana</li> <li>8. smanjeni libido.</li> </ol>

### Depresivne epizode

- **Blaga depresivna epizoda:** barem 4 simptoma: 2 tipična + 2 druga simptoma + blaži poremećaj funkcioniranja.
- **Umjerena depresivna epizoda:** barem 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjeren poremećaj funkcioniranja.
- **Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma:** barem 7 simptoma: 3 tipična + najmanje 4 druga + znatno narušeno funkcioniranje + često prisutni tjelesni simptomi.
- **Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima:** uz sumanutosti, halucinacije ili depresivni stupor.

Ako se depresivna epizoda ponovi, postavlja se dijagnoza **povratnoga depresivnog poremećaja**.

Prema DSM-5, depresivni poremećaj karakteriziran je značajnim promjenama u afektu, kogniciji i neurovegetativnom funkcioniranju, s epizodama koje traju najmanje 2 tjedna (33). Ostali simptomi uključuju značajnu promjenu tjelesne težine, umor, osjećaj bezvrijednosti ili krivnje, nemogućnost koncentracije i suicidalne misli.

Potencijalno ograničavajuće korištenje klasifikacijskih sustava leži u činjenici da depresivni poremećaj spada u skupinu heterogenih poremećaja. Također se depresivni simptomi javljaju i kod neurodegenerativnih i tjelesnih bolesti, poput Parkinsonove bolesti (PB), Alzheimerove bolesti (AB), šećerne bolesti, autoimunih i malignih bolesti (34). Općenito, kod svake teže akutne ili kronične bolesti s oštećenim funkcioniranjem i bolnim sindromima može se pojaviti depresivni poremećaj. On je zadnjih 30 godina jedan od vodećih uzroka invaliditeta (35). Iznimno je važno rasvijetliti etiopatogenezu i mogućnosti efikasnog liječenja depresivnog poremećaja, s obzirom da je 30 % depresivnih bolesnika rezistentno na terapiju antidepresivima.

### 1.5. Etiopatogeneza depresivnog poremećaja

Etiologija depresivnog poremećaja je složena. Patofiziologija depresije još uvijek nije jasno definirana. Iako točan mehanizam nastanka nije razjašnjen, nastoji se objasniti biološkim i psihosocijalnim teorijama prema kojima bi depresivni poremećaj nastao kombinacijom i međusobnim učinkom bioloških, socijalnih i psiholoških faktora. Fokus je na povezanosti između nepovoljnih životnih događaja, bioloških varijacija i rizika za razvoj depresije, što se može promatrati i kroz biopsihosocijalni model bolesti. Naime, do početka 80-ih godina prošloga stoljeća u medicini je prevladavao koncept kako su sve bolesti u osnovi uzrokovane fizikalnim mehanizmima, s molekularnom biologijom kao temeljnom znanstvenom disciplinom. Tadašnji biomedicinski model obuhvaćao je dva filozofska stajališta: redukcionizam, koji je bolest u konačnici vidio kao rezultat jednog primarnog uzroka te dualizam, koji je jasno razdvojio mentalno od somatskog. U takvom okruženju nije bilo mjesta za socijalnu, psihološku ili bihevioralnu dimenziju bolesti. Tadašnja kriza u psihijatriji, iz sadašnje perspektive, bila je tek upečatljivi dio sveobuhvatne krize u medicini, koja je proistekla upravo iz postojećeg redukcionističkog biomedicinskog modela (36). Logički slijed događaja bio je uvesti integraciju biomedicinskih i psihosocijalnih karakteristika bolesti. Uvođenjem holističkog pristupa, uspješno liječenje bolesnika postalo je izglednije i potpunije. Tako je ograničeni biomedicinski model evoluirao u biopsihosocijalni model bolesti prema Engelu 1977. godine (37). Danas depresivni poremećaj možemo promatrati kao višedimenzionalnu bolest, koja proizlazi iz složene interakcije između bioloških, bihevioralnih, psihosocijalnih i kulturnih čimbenika tijekom života pojedinca (38).

## 1.6. Biološke teorije nastanka depresivnog poremećaja

### 1.6.1. Neurotransmitska teorija

Neuroprijenosnici noradrenalin, dopamin i serotonin već se dugo smatraju ključnima u patofiziologiji i liječenju depresivnog poremećaja, iako mogu biti uključeni i drugi neurotransmitori (39). Kemijska ravnoteža u mozgu je od kritične važnosti za normalno funkcioniranje. Iako depresivni poremećaj nije uzrokovan samo 'kemijskom neravnotežom', monoaminska hipoteza stvorila je osnovu za razvoj antidepresiva. U monoaminskoj hipotezi radi se o deficitu monoamina serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT), noradrenalina i/ili dopamina, što prikazuje Slika 1.



Slika 1. Monoamini u patofiziologiji depresivnih simptoma. Prema Stahlu SM, 2000. (40)



Monoaminska hipoteza proizlazi iz opažanja da određeni agensi, djelujući na koncentracije monoamina u sinapsama, mogu poboljšati odnosno pogoršati simptome depresije. Tako je prije šezdesetak godina otkriveno da antituberkulotik iproniazid ima antidepresivno djelovanje (41), nakon čega je otkriveno da djeluje putem snažne inhibicije enzima monoaminooksidaze (MAO), čime se povećava dostupnost monoamina u sinapsi. Kliničke opservacije su tada također dovele do zaključka da antihipertenziv rezerpin uzrokuje pojavu depresivnih simptoma, a kasnije je ustanovljeno da smanjuje dostupnost monoamina. Ta dva klinička zapažanja dovela su do početka razvoja neurokemijske (neurotransmitske) teorije depresije. Općenito, prema monoaminskoj teoriji depresija će nastati ako: a) postoji otežana sinteza monoamina iz aminokiselina (katekolamini noradrenalin i dopamin iz tirozina, a indolamin serotonin iz triptofana), b) postoji otežana transmisija monoamina putem postsinaptičkih receptora ili c) postoji povećana razgradnja monoamina enzimima MAO ili katehol-O-metiltransferazom (COMT). Biokemijski gledano, dva oblika MAO mogu se razlikovati prema specifičnostima supstrata i inhibitora. Noradrenalin i serotonin pokazuju veći afinitet za MAO-A, dok dopamin ima sličan afinitet za oba oblika enzima, MAO-A i MAO-B. Enzim COMT razgrađuje katekolamine (dopamin i noradrenalin), a najzastupljeniji je u mozgu i u jetri. Etiologija depresije uključuje monoaminergičke receptore i posljedična molekularna zbivanja koje ovi receptori pokreću, uključujući ekspresiju gena. Smanjenje razine neuroprijenosnika uzrokuje kompenzatornu „up-regulaciju“ postsinaptičkih receptora, disfunkciju u prijenosu signala između neurotransmitora i receptora, a na molekularnoj razini abnormalnost u prijenosu signala dalje u neuron i neodgovarajuću ekspresiju gena. Također, učinkovitost i djelovanje antidepresiva prve generacije (inhibitori monoaminooksidaze

(IMAO), triciklički antidepresivi (TCA) i tetraciklički antidepresiv maprotilin) te druge generacije (noviji antidepresivi s manje nuspojava počevši sa fluoksetinom krajem 80-ih 20. stoljeća) glavna su osnova monoaminske hipoteze, koja sugerira da disbalans u serotoninergičkoj, noradrenergičkoj i dopaminergičkoj neurotransmisiji leži u osnovi patofiziologije depresije (42).

#### 1.6.1.1. Serotonin

Serotoninergički sustav istražen putem trombocitnog serotonina upućuje na niske koncentracije serotonina u depresivnom poremećaju, napose u suicidalnih bolesnika (43). Sukladno tome, nalazi snižene koncentracije u cerebrospinalnom likvoru i 24-satnom urinu pronađeni su za glavni metabolit serotonina 5-hidroksi-indol-octenu kiselinu (5-HIAA) u depresivnom poremećaju te agresivnom, suicidalnom i impulzivnom ponašanju (44). Istraživanja serotoninorskog transportera (SERT ili 5-HTT), koji je membranski protein za prijenos serotonina, ukazuju na smanjenu gustoću SERT-a kod depresivnih bolesnika, uključujući i *drug naive* pacijente (45). SERT vraća serotonin iz sinaptičke pukotine nazad u završetak presinaptičkog neurona („reciklira“ ga kako bi bio ponovno iskorišten u neurotransmisiji). Serotonin se tek manjim dijelom nalazi u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Serotoninska jezgra *nuclei raphe* je u moždanom deblu, odakle polaze neuronske veze prema svim dijelovima mozga i distalno prema leđnoj moždini (46). Uloge serotonina su brojne: u regulaciji raspoloženja, spavanja, apetita, u termoregulaciji i procesu učenja. Upravo su promjene u funkcioniranju i metabolizmu SERT-a povezane s brojnim psihijatrijskim poremećajima, a prvenstveno u patofiziologiji poremećaja raspoloženja, anksioznih

poremećaja uključujući socijalnu fobiju, opsesivno-kompulzivni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), zatim nesanice, alkoholizma i agresivnih stanja. Stoga ne čudi da su u prvoj liniji antidepresiva najzastupljeniji oni koji imaju djelovanje na SERT. Lijekovi koji ga blokiraju su iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) u što spadaju fluoksetin, escitalopram, sertralin, paroksetin i fluvoksamin. Lijekovi koji pojačavaju djelovanje SERT-a su također učinkoviti u određenim oblicima depresivnog poremećaja, kao tianeptin. Dugotrajno uzimanje antidepresiva rezultira i povećanjem neurogeneze u hipokampusu (47). Na periferiji se serotonin nalazi u trombocitima gdje igra važnu ulogu u agregaciji trombocita i vazokonstrikciji prilikom hemostaze. Serotonin se u najvećem postotku nalazi u gastrointestinalnom sustavu u enterokromafinim stanicama, koje ga oslobađaju i potiču motilitet crijeva. U poremećajima regulacije serotoninuskog sustava mogu se javiti razne probavne smetnje, od konstipacije do dijareje i povraćanja, što se najbolje vidi u sindromu iritabilnog kolona (*Irritable bowel syndrome, IBS*). Određivanje polimorfizma gena za SERT može pomoći u dijagnostici depresivnog poremećaja (48). Osobe koje su homozigoti za kratki SERT alel imaju smanjenu zastupljenost SERT proteina, pojačanu osjetljivost na stresne događaje i češće razviju depresivne simptome u odnosu na individue s dugim SERT alelom (49,50). Serotoninerški neuroni igraju glavnu ulogu u integraciji ponašanja, projiciraju se na sve dijelove SŽS-a (mozga i leđne moždine) i imaju učinak na funkciju svih ostalih neuroprijenosnika. Postmortalne studije, kao i neuroslikovne studije metodom pozitronske kompjuterizirane tomografije (PET) u *drug naive* depresivnih bolesnika, pokazuju redukciju broja veznih mjesta na SERT-u u području mezencefalona i u amigdalama (51). Također su pokazale redukciju broja presinaptičkih i postsinaptičkih serotoninuskih receptora kod depresivnih bolesnika.

Poznato je 14 pojedinačnih podtipova iz postojećih 7 skupina serotoninskih receptora (Tablica 2).

Tablica 2. Podtipovi serotoninskih 5-HT receptora. Prema Pytliak M. i sur., 2011. (52)

5-HT receptor	Funkcije u SŽS-u i učinci na:
5-HT1A	Agresivnost, anksioznost, ovisnost, apetit, povraćanje, impulzivnost, pamćenje, raspoloženje, mučnina, nocicepcija, disanje, spavanje, društvenost, termoregulacija, seksualno ponašanje
5-HT1B	Agresivnost, anksioznost, učenje, ovisnost, kretanje, pamćenje, raspoloženje, seksualno ponašanje
5-HT1D	Kretanje, anksioznost
5-HT1E	Pamćenje
5-HT1F	? upitno djelovanje na kretanje, anksioznost
5-HT2A	Anksioznost, apetit, ovisnost, kognicija, mašta, učenje, pamćenje, raspoloženje, percepcija, seksualno ponašanje, spavanje, termoregulacija
5-HT2B	Anksioznost, apetit, spavanje
5-HT2C	Anksioznost, apetit, ovisnost, kretanje, raspoloženje, seksualno ponašanje, spavanje, termoregulacija
5-HT3A i 5-HT3B	Anksioznost, ovisnost, mučnina, povraćanje, učenje, pamćenje
5-HT4	Anksioznost, apetit, učenje, pamćenje, raspoloženje, disanje
5-HT5A	Kretanje, spavanje
5-HT6	Anksioznost, kognicija, učenje, pamćenje, raspoloženje
5-HT7	Anksioznost, pamćenje, raspoloženje, disanje, spavanje, termoregulacija

### 1.6.1.2. Noradrenalin

Katekolaminski monoamin noradrenalin nalazi se u širokom opsegu u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Putem noradrenergičkih  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta$  receptora, od kojih svaki ima još tri podtipa ( $\alpha_1A$ ,  $\alpha_1B$ ,  $\alpha_1D$ ;  $\alpha_2A/D$ ,  $\alpha_2B$ ,  $\alpha_2C$ ;  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) (53), noradrenalin regulira rad kardiovaskularnog sustava, gastrointestinalnog sustava, metabolizam glukoze i prohodnost bronha. Također ima učinak na brojne funkcije u mozgu poput učenja, pamćenja, spavanja, energije, motivacije i emocija. U simpatičkom živčanom sustavu je glavni neuroprijenosnik u reakciji „borbe ili bijega“ (engl. *fight or flight*). Noradrenergički neuroni iz *locus coeruleus* inerviraju ostale dijelove mozga i šalju projekcije distalno prema leđnoj moždini. Poznato je da kronični stres uzrokuje bihevioralne, endokrine, imunološke i neurotransmitske promjene slične onima uočenim u depresivnih pacijenata, a uključuje disbalans simpatičkog živčanog sustava i hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi. Neurokemijske i neuroendokrine studije kod pacijenata i postmortalni nalazi podupiru ulogu disfunkcije noradrenergičkog sustava u etiopatogenezi depresivnog poremećaja, kao i istaknutu ulogu u TRDP-u (54). Niske razine metabolita noradrenalina 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola (MHPG) nalaze se u urinu i cerebrospinalnom likvoru pacijenata s depresijom; povećana gustoća  $\beta$ -adrenergičkih receptora nalazi se u postmortalnom korteksu depresivnih bolesnika koji su počinili samoubojstvo; stres koji je rizični faktor za depresivni poremećaj kod predisponiranih osoba povećava aktivnost noradrenalina u mozgu, a inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI) poput reboksetina učinkoviti su antidepresivi (54), osobito kod „kočenih“ depresivnih epizoda.

### 1.6.1.3. Dopamin

Iako se u psihijatriji neuronski dopaminergički sustav najviše istražuje i povezuje s nastankom shizofrenije, postoje dokazi koji ukazuju na važnu ulogu disfunkcije dopaminergičke neurotransmije u etiopatofiziologiji depresivnog poremećaja (55) te je predloženo objašnjenje kako je TRDP dijelom posljedica neučinkovitosti antidepresiva iz skupina SIPPS, NRI i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) na dopaminergički sustav. Dopamin u znatnoj mjeri regulira osjećaj zadovoljstva povezan s nagradom, putem hrane, društvenih aktivnosti ili seksualnog ponašanja te ima važnu ulogu u procesu učenja i memorije, a disfunkcija dopamina pridonosi razvoju anhedonije i smanjenju motivacije (56,57). Dopaminergički neuroni su koncentrirani u mezencefalonu, diencefalonu, moždanoj kori, olfaktornom bulbusu i leđnoj moždini. Mezolimbčki i mezokortikalni putevi koji proizlaze iz ventralnog tegmentuma (VTA) sudjeluju u modulaciji ponašanja i emocija. Dopaminski G-proteinski receptori klasificirani su u dvije skupine. Skupina 1 obuhvaća D1 i D5 receptore, koji povećavaju razinu cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP), dok skupina 2 obuhvaća D2, D3 i D4 receptore, koji smanjuju razinu cAMP-a. Dokazi o promijenjenoj funkciji dopamina u depresivnom poremećaju uključuju smanjenje koncentracije metabolita dopamina homovanilična kiseline (HVA) u likvoru i veliku učestalost depresivnog poremećaja u bolesnika s PB-om, kod kojih postoji smanjena dopaminergička transmisija u nigrostrijatalnom putu. Postmortalne studije i PET slikovne studije u depresivnih pacijenata pokazale su smanjenu aktivnost dopaminskog transportera, a povećanu postsinaptičku aktivnost na D2/D3 receptorima, što govori u prilog smanjene dopaminergičke moždane aktivnosti (58).

#### 1.6.1.4. Ostali neurotransmitorski sustavi

U patofiziologiji depresivnog poremećaja sve je veći interes u istraživanju glutamatergičkog sustava (59). Glutamat je glavni ekscitatorni neuroprijenosnik u SŽS-u. U depresivnih bolesnika zamijećena je disfunkcija, odnosno smanjen broj glija stanica koje su važne u regulacija metabolizma glutamata, što je potencijalni uzrok pojačane aktivnosti glutamatergičkog sustava i toksičnog učinka glutamata na mozak. Također, u stanju stresa glutamatergička aktivnost je pojačana. Povišena koncentracija glutamata i kortizola oštećuju stanice i posljedično smanjuju volumen hipokampusa. Kliničke studije pokazale su antidepresivno djelovanje antiglutamatergičke supstance riluzola i antagonista glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora ketamina (60). Esketamin je novi antidepresivni lijek brzog djelovanja, također antagonist NMDA receptora, a prema kemijskoj strukturi riječ je o S-enantiomeru racemičnog ketamina (61).

Prema istraživanjima, GABA-ergička aktivnost u mozgu također može imati ulogu u neurobiologiji depresivnog poremećaja (62). Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) glavni je inhibitorni neuroprijenosnik u mozgu. Studije pokazuju da depresivni bolesnici imaju niže koncentracije GABA-e nego zdravi ispitanici. Funkcionalne slikovne metode tako pokazuju sniženu GABA-ergičku aktivnost u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, cingularnom korteksu, amigdalama i hipokampusu (63). U oboljelih od depresivnog poremećaja postoji disbalans između GABA-ergičke i glutamatergičke transmisije, što potvrđuju brojne studije (64,65).

U kolinergičkom sustavu acetilkolin se veže na dva tipa receptora u mozgu, nikotinske i muskarinske. Podaci dobiveni u studijama ukazuju na dvojnost: nikotin, snažan agonist

nikotinskih acetilkolinskih receptora (nAChR) pokazuje antidepresivne učinke, dok antagonisti nAChR-a poput mekamilamina također pokazuju antidepresivne učinke (66). Bupropion, inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI) ima svojstvo antagonista nAChR, kao i TCA nortriptilin, što objašnjava učinkovitost ovih lijekova u prestanku pušenja i pridonosi ostalim antidepresivnim učincima (67).

### 1.6.2. Neurotrofna teorija

Daljnje etiološke hipoteze o nastanku depresije obuhvaćaju teoriju o neurotoksičnim učincima stresa i upalnim učincima citokina što oštećuju neurone, osobito u hipokampusu. Odgovor na stres može biti moduliran genetskim faktorima koji mijenjaju ravnotežu između neurotoksičnih i neuroprotektivnih učinaka u mozgu. Moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) je neuroprotektivni protein, čimbenik iz obitelji neurotrofina te se smatra da ima važnu patofiziološku ulogu u nastanku depresivnog poremećaja (68). Prema neurotrofnoj teoriji depresije, za razvoj depresivnog poremećaja odgovorne su snižene koncentracije neurotrofnih čimbenika (69).

#### 1.6.2.1. BDNF

BDNF se sintetizira većinom u hipokampusu i ima neuroprotektivnu funkciju, odnosno važnu ulogu u proliferaciji, diferencijaciji, plastičnosti i preživljavanju neurona SŽS-a (70). Kliničke studije pokazuju da su koncentracije BDNF-a u plazmi snižene kod bolesnika s neliječenom depresivnom epizodom, dok učinkovito liječenje antidepresivima može vratiti koncentracije u normalne vrijednosti (71). Koncentracije



BDNF-a su značajno niže kod pacijenata s ponavljajućim depresivnim poremećajem nego u onih s prvom depresivnom epizodom (72,73). Također su koncentracije niže u suicidalnih bolesnika nego u onih bez autodestruktivnih ideja (72). BDNF brzo prolazi krvno-moždanu barijeru (74) te su periferni BDNF i onaj u likvoru u značajnoj korelaciji (75). Periferni BDNF i težina simptoma su povezani (76). Većina studija potvrdila je porast BDNF-a u plazmi i u serumu nakon učinkovitog liječenja antidepresivima (77–79). Kliničke studije pokazuju također snižene koncentracije serumskog BDNF-a kod depresivnih bolesnika, što govori u prilog neurotrofne hipoteze nastanka depresivnog poremećaja (80). Nakon 4 tjedna primjene antidepresiva došlo je do znatnog povećanja serumskog BDNF-a u depresivnih bolesnika, ali ne i u depresivnih bolesnika (81).

BDNF pripada obitelji faktora rasta neurotrofina, koja također uključuje neuronski faktor rasta (NGF), neurotrofin-3 i neurotrofin-4/5 (82). Neurotrofini su prvi put identificirani kao ključni regulatori stanične proliferacije, migracije, sazrijevanja i preživljavanja tijekom razvoja, ali su također aktivni i u mozgu odrasle osobe gdje su uključeni u regulaciju sinaptičke plastičnosti, funkcioniranja i preživljavanja neurona (83). BDNF je glavni medijator neuronske plastičnosti te brojne studije istražuju ulogu BDNF-a u formiranju i održavanju sinapsi, regeneraciji i prilagodbi SŽS-a na toksične učinke stresa, nastanku neuropsihijatrijskih bolesti i ozljedama SŽS-a (84). BDNF se u SŽS-u najviše sintetizira u hipokampusu, zatim u cerebralnom korteksu, mezencefalonu, amigdalama, hipotalamusu, ponsu i meduli oblongati (85). BDNF se u stanici sintetizira prvo u pre-pro-BDNF koji se daljnjim cijepanjem pretvara u pro-BDNF i zatim u zreli formu proteina BDNF (86). Obje molekularne forme, pro-BDNF i zreli BDNF su biološki aktivne te se nakon otpuštanja u ekstracelularni prostor iz

aksonskih završetaka i dendrita vežu na specifične receptore (87). BDNF ima veći afinitet za receptore tirozin kinaze B (TrkB) a pro-BDNF za p75 neurotrofinske (p75NT) receptore (88). Aktivacija TrkB receptora, koji su najzastupljeniji u neuronima hipokampusa, ima neuroprotektivni učinak putem poticanja rasta, diferencijacije i preživljavanja neurona, kao i sinaptičke plastičnosti (89). BDNF također ima važnu ulogu u formiranju memorije i u procesu učenja (90). Aktivacija p75NT receptora uzrokuje apoptozu i neurodegenerativne procese (86,87). BDNF prolazi krvno-moždanu barijeru u oba smjera i cirkulirajuće koncentracije proteina BDNF su u korelaciji sa sintezom u stanicama neurona i glije SŽS-a (91). Oko 99 % perifernog proteina BDNF se pohranjuje u trombocitima, a samo je mali dio slobodnog BDNF-a prisutan u plazmi (92). Kako trombociti ne mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru, koncentracija BDNF-a u mozgu ne može se reflektirati u količini BDNF-a u trombocitima, nego je vjerojatnije u korelaciji sa slobodnim BDNF-om koji se nalazi u plazmi (93). Uzorci krvi moraju koagulirati prije centrifugiranja kako bi se dobio serum. Tijekom procesa koagulacije, aktivacija trombocita uzrokuje oslobađanje BDNF-a iz trombocita u serum (94). Plazma se dobiva iz uzoraka krvi izvučenih u epruvete koje sadrže antikoagulanse, što sprječava aktivaciju trombocita i dodatno otpuštanje BDNF-a iz njih (95). U fokusu istraživanja našao se i gen koji kodira sintezu proteina BDNF, gdje polimorfizam Val66Met predstavlja supstituciju valina metioninom na 66. kodonu DNA molekule. Valin je predominantna aminokiselina, međutim 25 do 50 % osoba (oko 30 % u europskoj populaciji) ima na toj poziciji aminokiselinu metionin (96). Iako su dokazi o utjecaju polimorfizma Val66Met na funkciju mozga proturječni, većina studija ukazuje na snižene razine proteina BDNF u nositelja metionina, povećanu osjetljivosti na traumu u dječjoj dobi te na razvoj depresivnog poremećaja u odrasloj dobi (97,98).

Zanimljiv podatak je da u zdravih pojedinaca nakon 55. godine života započinje atrofija hipokampusa, prefrontalnog korteksa, *nucleus caudatus* i cerebeluma za 0,5 do 2 % godišnje, što ima za posljedicu slabljenje pamćenja i povećan rizik od razvoja depresivnih simptoma (99). Prema Rasmussenu, BDNF se otpušta uvelike tijekom tjelesnog vježbanja iz mozga te iz skeletnih mišića kao odgovor na mišićnu kontrakciju (100,101). Istraživanja potvrđuju kako tjelesna aktivnost može povisiti koncentracije BDNF-a u zdravih i u depresivnih osoba (102,103). Istraživanje o povezanosti cirkadijanog ritma i sekrecije BDNF-a prikazali su Begliuomini i suradnici: studija je pokazala kako je koncentracija plazmatskog BDNF-a najviša ujutro, zatim opada u podne i najniža je u ponoć (104). Nadalje, Molendijk i suradnici objavili su sezonske varijacije sekrecije BDNF-a, povezujući je s količinom svjetla: najniže koncentracije izmjerene su na sjevernoj polutki od siječnja do ožujka, zatim koncentracija raste do kolovoza te je nakon toga perioda opet u opadanju. Zamijećeno je također da su koncentracije u jesenskim mjesecima nešto više nego u proljetnima (105).

### 1.6.3. Neuroimunološka teorija

Unatoč zamjetnom broju studija koje dokazuju involviranost upalnih parametara u nastanku depresivnog poremećaja, još uvijek se ne zna dovoljno o mehanizmu putem kojega bi upalni proces mogao pridonijeti razvoju tog poremećaja, odnosno je li upala tek posljedica depresivnog stanja. Prema psihoneuroimunološkoj teoriji, mnogi bolesnici s depresivnim poremećajem imaju povišene koncentracije upalnih biomarkera, uključujući interleukin-6 (IL-6) (106). Postoji povezanost funkcioniranja SŽS-a s endokrinim i imunološkim sustavom. U hipokampusu i hipotalamusu postoji ekspresija

receptora za proinflamatorne citokine IL-1, IL-2, IL-6 i za faktor nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (107). Smatra se da citokini moduliraju neuroplastičnost i mijenjaju sintezu, ponovnu pohranu i metabolizam neurotransmitora važnih u regulaciji raspoloženja. Tako upalni proces može djelovati pomoću citokina i modulirati sinaptičku plastičnost, dovesti do promjene u sintezi, ponovnom unosu i metabolizmu serotonina, noradrenalina i dopamina, što sve pridonosi razvoju depresivnih simptoma (108). Prema istraživanjima, povišene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i IL-6 u depresivnih bolesnika povezane su sa smanjenim apetitom, poremećajima spavanja, gubitkom energije, anhedonijom, suicidalnošću i teškoćama koncentracije (109). Nadalje, IL-1 i IL-6 aktiviraju HPA os (110). Stres također aktivira HPA os, kao i sustavnu imunološku reakciju. Dugotrajna izloženost stresu uzrokuje smetnje u radu HPA osi povećanjem koncentracije glukokortikoida u krvi, što u konačnici ima destruktivno djelovanje na stanice SŽS-a i dovodi do pojave depresivnih simptoma i smanjenja volumena hipokampusa (111). Pojačana aktivnost HPA osi i upalnih procesa posredovana citokinima ometa metabolizam triptofana aktivacijom enzima indolamin 2,3-dioksigenaze uz nastajanje kinurenina iz triptofana (107). Triptofan je esencijalna aminokiselina iz koje hidrosilacijom i dekarboksilacijom u normalnim uvjetima nastaje serotonin i daljnjom pretvorbom melatonin (112). Citokini reduciraju razinu raspoloživog serotonina i melatonina, i tim mehanizmom također sudjeluju u etiopatogenezi depresivnog poremećaja. Kinurenin dodatno uzrokuje anksioznost i depresivne simptome jer ima neurotoskična i neurodegenerativna svojstva (113).

### 1.6.3.1. IL-6

IL-6 je primarno kategoriziran kao proinflamatorni citokin (114), od postojeće 4 kategorije citokina. Te 4 kategorije nisu oštro ograničene pa neki citokini mogu imati više svojstava u upalnome procesu. Citokini su proteini u svojstvu signalnih molekula koje reguliraju upalu i stanične aktivnosti (115). Sintetiziraju se u perifernim stanicama imunološkog sustava (makrofagima, limfocitima, mastocitima), u stanicama parenhima, endotelnim i epitelnim stanicama, fibroblastima, adipocitima i stanicama strome (115,116). U mozgu se sintetiziraju u mikrogliji, astrocitima i neuronima (117). Proinflamatorni citokini na periferiji mogu utjecati na upalne procese u mozgu jer prolaze krvno-moždanu barijeru te svoje učinke ostvaruju humoralnim, neuronskim ili staničnim putem (118,119). Osim što usklađuju imunski odgovor na infekciju i oštećenje tkiva, citokini imaju i modulatorni učinak na neurotransmisiju (120). Pojavu da pojedini citokin djeluje na nekoliko različitih tipova stanica nazivamo plejotropija (121). IL-6 je prvo identificiran u B stanicama koje stimulira na proizvodnju antitijela. Interesantno je da IL-6 može imati i proinflamatorna i antiupalna svojstva, ovisno koji se signalni put aktivira nakon vezanja na receptor IL-6R ciljne stanice (122,123). Unatoč tome, IL-6 se smatra više proinflamatornim citokinom, a antiupalna funkcija je u svojstvu završetka upalne reakcije (124). Od svih proinflamatornih citokina, IL-6 je najviše zastupljen u istraživanjima depresivnog poremećaja. IL-6 regulira sintezu proteina akutne faze upale, potiče proliferaciju i diferencijaciju B limfocita i sekreciju prostaglandina (125). Brojne studije pokazuju da je IL-6 konzistentno povišen u krvi bolesnika s depresivnim poremećajem (126). Periferne vrijednosti IL-6 koreliraju sa simptomima depresivnog poremećaja (127), a smanjenje perifernog IL-6 korelira s povoljnim učinkom antidepresiva (128). Međutim, postoje i proturječne teorije, koje

sugeriraju da periferne koncentracije IL-6 nisu u direktnoj korelaciji s koncentracijom IL-6 u SŽS-u (129,130). Također, određeni okolišni, biološki, psihosocijalni i medicinski faktori mogu utjecati na koncentraciju perifernog IL-6. Tako je kod adipoznih ljudi prisutna kronična upala s povećanim koncentracijama citokina (131). Adipozno tkivo potiče limfocite i makrofage na sekreciju upalnih faktora (132). Povećane vrijednosti proinflammatoryh citokina prisutne su i kod ostalih psihijatrijskih poremećaja, uključujući generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, PTSP i poremećaje spavanja (133–135). U većini studija antidepresivi dovode do sniženja perifernih koncentracija IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$ , dok atipični antipsihotici i stabilizatori raspoloženja kod depresivnih bolesnika dovode do značajnog povećanja koncentracije proinflammatoryh citokina (136–138).

#### 1.6.4. Neuroendokrinološka teorija

Stresogeni faktori općenito, a naročito u ranoj životnoj dobi, znatno povećavaju rizik od nastanka depresivnog poremećaja putem hormonskih, biokemijskih i imunoloških mehanizama (139). U normalnim uvjetima stres potiče lučenje kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF) iz hipotalamusa, koji dovodi do lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize te se iz kore nadbubrežne žlijezde luči kortizol, koji negativnom povratnom spregom suprimira daljnju aktivaciju HPA osi. Prolongirana izloženost stresu uzrokuje smetnje u funkcioniranju HPA osi, što rezultira hiperkortizolemijom koja se viđa u određenom postotku depresivnih bolesnika, zatim toksičnim djelovanjem na neurone SŽS-a te može izazvati nastanak ili pogoršati simptome već postojećeg depresivnog poremećaja. U deksametazonskom testu loš

odgovor na smanjenje koncentracije kortizola u plazmi nakon primjene deksametazona dokazuje hiperaktivnost HPA osi. Rezultat tih zbivanja je smanjen volumen hipokampusa, što dodatno pogoršava neučinkovitost negativne povratne sprege na HPA os (139,140). Studije govore u prilog protektivnom učinku estrogena i testosterona na SŽS i poboljšanje depresivnih simptoma (141).

#### 1.6.5. Genetska teorija

Poznata je veća učestalost depresivnog poremećaja među članovima obitelji te postoji povećan rizik za razvoj depresije kod bliskih srodnika koji dijele zajedničke gene, a i obiteljsko okruženje. Studije na identičnim blizancima pokazuju da nasljeđe zauzima samo 37 % udjela u etiopatogenezi depresivnog poremećaja (142). Najprihvatljivija hipoteza je da nekoliko različitih gena međudjelovanjem povećavaju predispoziciju za obolijevanje, s naglaskom da je za razvoj depresije odgovorna interakcija specifičnih gena i okolišnih čimbenika (143). U tome smislu nekoliko je gena u fokusu istraživanja: a) već spomenuti 5-HTTLPR polimorfizam na promotorskoj regiji gena SLC6A4 za SERT i uključuje kratki S i dugi L alel te b) Val66Met polimorfizam na 66. kodonu DNA molekule gena za BDNF. Nadalje, epigenetička istraživanja pokazala su da okolišni faktori mogu promijeniti ekspresiju gena i gensku transkripciju bez promjene u sekvenci nukleotida mehanizmima DNA metilacije i hidroksimetilacije (144,145).

#### 1.6.6. Neuroanatomska teorija

Slikovni prikazi mozga pomoću magnetske rezonancije (MR) kod depresivnih bolesnika potvrdili su strukturne promjene mozga poput smanjenja volumena hipokampusa i

*nucleus caudatus* te povećanja volumena hipofize. Slični su nalazi uzrokovani i ranim životnim stresom tijekom kritičnog razdoblja u razvoju mozga (146). PET studije podržavaju hipotezu da postoji abnormalnost u neuronskim krugovima u depresivnih bolesnika, točnije smanjena aktivnost u kortikalnim frontalnim regijama i hiperaktivnost u amigdalama i ostalim limbičkim strukturama, pri čemu je naglasak na disfunkciji cingularnog korteksa kod TRDP-a (147,148).

#### 1.6.7. Teorija poremećenog cirkadijanog ritma

Tijekom evolucije sva su se živa bića morala prilagoditi okolišnim uvjetima života na Zemlji. Tako su, prema periodičnim izmjenama fizičkih i kemijskih okolišnih čimbenika, sukladno rotaciji i revoluciji Zemlje, izmjeni godišnjih doba, dana i noći te promjeni u temperaturi, i fiziološki procesi postali periodički. Biologijski ritam koji je sinkroniziran s 24-satnim dnevnim ritmom naziva se cirkadijani ritam. U hipotalamusu se iznad optičke hijazme nalazi suprahijazmatska jezgra (engl. *suprachiasmatic nuclei*, SCN) i funkcionira kao glavni biologijski sat koji određuje vremenski slijed endogenih procesa u organizmu (149). SCN upravlja ritmom budnosti i spavanja, otpuštanja hormona, metaboličkih procesa, rada organa i stanica, omogućujući svim organskim sustavima da funkcioniraju u skladu (150). Dugoročne promjene vremenskog rasporeda uzrokuju poremećaje spavanja, iritabilnost, slabljenje pažnje i koncentracije, promjenu tjelesne temperature, smetnje u gastrointestinalnom traktu, nepravilan rad kardiovaskularnog i endokrinog sustava te povećan rizik za razvoj brojnih bolesnih stanja (151–153). Kronobiološke studije potvrđuju da remećenje cirkadijanog ritma može pridonijeti razvoju depresije (154). Istraživanja su još 60-ih godina prošloga



stoljeća pokazala da endogeni sat ima svoju autonomiju, a period aktivnosti i odmora nešto mu je dulji (otprilike 25 sati), što potvrđuje da postoje čimbenici iz okoline koji ga korigiraju u 24-satni cirkadijani ritam. Te okolišne čimbenike Aschoff je nazvao sinkronizatorima (njem. *Zeitgeber*) (155), a najvažniji sinkronizator je izmjena dana i noći. Ostali sinkronizatori su socijalni čimbenici, promjena temperature, poslovne obaveze itd. Studije su potvrdile da u općoj populaciji pozitivni afekt prevladava ujutro, a negativan poput ljutnje i tuge navečer (156,157). Kod depresivnih bolesnika postoji diurnalna varijacija raspoloženja i negativni afekt se češće javlja ujutro (158), uz abnormalnost u sekreciji monoamina i melatonina. Do 90 % depresivnih bolesnika ima poremećen cirkadijani ritam u vidu insomnije ili hipersomnije, slabije kvalitete sna, poremećene arhitekture spavanja (smanjenje sporovalnog spavanja, skraćena latencija REM faze i produljenje REM faze spavanja) ili ranog jutarnjeg buđenja (159,160). Poremećaji spavanja su povezani s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja (161). Dokazane su razne abnormalnosti u električnoj aktivnosti mozga u do 80 % psihijatrijskih bolesnika u odnosu na 10 % u psihički zdravih osoba (162). Matematičkom metodom Fourierove transformacije može se kvantificirati moždana aktivnost i pouzdano odvojiti mjerljiva snaga glavnih frekvencijskih područja moždanih valova: delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz) i beta (14 – 30 Hz). U depresiji je konzistentan nalaz povećane alfa aktivnosti (163). Također je uočena cirkadijana abnormalnost HPA osi. Kod depresivnih bolesnika je maksimalna sekrecija kortizola pomaknuta 2 do 3 sata unaprijed, a koncentracija kortizola ostaje povišena tijekom cijelog dana (164). Kod određenog broja depresivnih bolesnika izmijenjeni ritam u lučenju kortizola ostaje i u kliničkoj remisiji, što može biti povećani rizik za relaps i razvoj TRDP-a (165). Disregulacija melatonina, serotonina i kortizola može biti

uključena u sezonske varijacije suicidalnog ponašanja, a nedostatak kvalitetnog sna povećava suicidalni rizik (166).

### 1.7. Psihosocijalne teorije nastanka depresivnog poremećaja

U psihosocijalne teorije spadaju:

- psihodinamska teorija (depresija je prema Freudu žalovanje zbog imaginarnog ili stvarnog gubitka voljenog objekta),
- bihevioralna teorija (bolesnici nemaju razvijene socijalne vještine zbog čega se sve više osamljuju i postaju depresivni),
- kognitivna teorija (kognitivna trijada negativnog razmišljanja o sebi, budućnosti i svijetu u kojemu bolesnik živi dovode do depresivnog poremećaja) i
- teorija stresnih događaja (neprilagodba na stresne životne događaje *kindling* mehanizmom dovodi do fiziološke preosjetljivosti mozga i razvoja depresije) (167).

### 1.8. Terapija svjetlom (fototerapija)

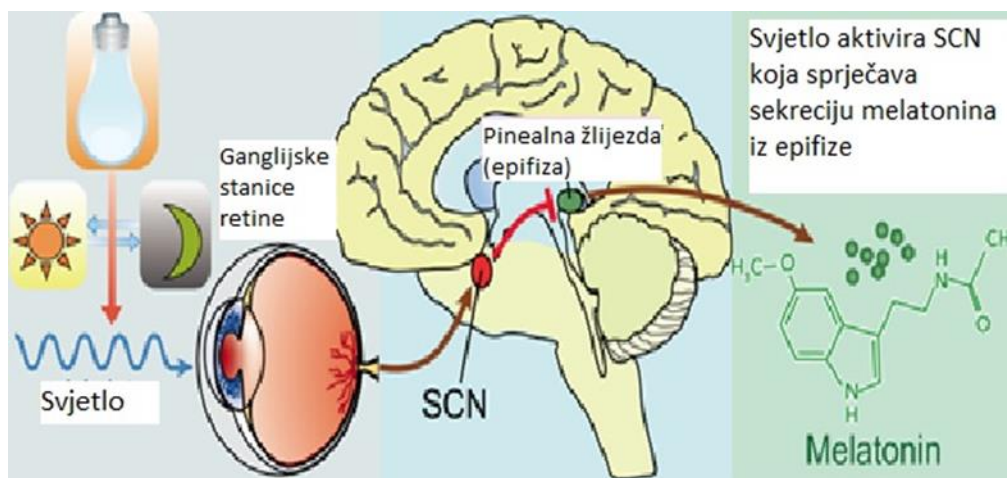
Svjetlosna terapija je oblik liječenja u kojemu je bolesnik izložen umjetnom izvoru jakog svjetla vidljivog dijela spektra, niske energetske gustoće i bez ultraljubičastog (UV) zračenja. Uvedena je 80-ih godina prošloga stoljeća u liječenju depresivnih simptoma sezonskog afektivnog poremećaja (SAP), koji je karakteriziran pojavnošću depresivnih epizoda barem zadnje dvije jeseni i zime, a bez pojavljivanja nesezonskog obrasca (168). Značajno poboljšanje na fototerapiju nastupa nakon 2 do 3 tjedna. U

SAP-u su prisutni simptomi atipične depresije: 80 % bolesnika je hipersomnično, 85 % ih ima pojačan apetit, pogotovo žudnju za slatkim, te 80 % dobije porast tjelesne mase (169,170). Omjer zahvaćenih žena prema muškarcima je dvostruko veći i kod SAP-a iznosi oko 4:1. Oko 75 % oboljelih iskazuje pojačanu iritabilnost i ispade bijesa (171), a 50 % žena sa SAP-om ima i premenstrualni disforični poremećaj (PMDP) (172).

Brojne studije potvrđuju dobar učinak fototerapije i kod nesezonskog depresivnog poremećaja (173). Kombinacijom fototerapije s antidepresivom postiže se brži učinak, već u prvom tjednu primjene, dok je za učinak antidepresiva bez fototerapije potrebno i nekoliko tjedana. Također se s navedenom kombinacijom postiže bolja i dulja remisija (173,174). Najbolji učinak postiže se primjenom fototerapije u jutarnjim satima u trajanju od 2 do 5 tjedana (175,176).

Svjetlo putuje zrakom kao val. Udaljenost između dva susjedna vrha vala je valna duljina ( $\lambda$  - grčki *lambda*). Prema elektromagnetskoj teoriji svjetlosti Jamesa Clarka Maxwella iz 1873., svjetlost je elektromagnetski val visoke frekvencije koji titra okomito na smjer vlastitoga širenja (177). Vidljivo svjetlo je dio elektromagnetskog spektra valne duljine od 380 nm (ljubičasto svjetlo) do 780 nm (crveno svjetlo). Pojednostavljeno, valna duljina određuje boju svjetlosne zrake. U primjeni je većinom sjajno bijelo svjetlo (mješavina spektra valnih duljina najbližija dnevnom svjetlu). Mjerna jedinica za osvjetljenje, odnosno za intenzitet svjetlosti koju percipira ljudsko oko, u Međunarodnom sustavu jedinica (SI) je lux (lx). Lux označava osvjetljenje plohe kojoj je na kvadratni metar jednoliko raspoređen svjetlosni tok od jednoga lumena, dakle  $lx = lm/m^2$ . Biološki učinak svjetla ovisi o spektru svjetla (valnoj duljini), jakosti svjetla, trajanju i vremenu (rasporedu) primjene (178). Svjetlo aktivira intrinzične fotosenzitivne ganglijske stanice retine (*intrinsically photosensitive retinal*

*ganglion cells*, ipRGCs) koje sadrže foto-pigment melanopsin, koji je najosjetljiviji na svjetlo valne duljine oko 480 nm, što odgovara plavom svjetlu (179,180). Živčani impuls putuje retinohipotalamičkim traktom (RHT) koji nije dio vidnog sustava i koji svojim glutamatergičkim završecima aktivira SCN. Iz SCN-a signal se dalje prenosi do paraventricularne jezgre hipotalamusa (*paraventricular nucleus*, PVN) preko intermediolateralne jezgre leđne moždine (*intermediolateral nucleus of the spinal cord*, IML) do gornjeg cervikalnog ganglija (*superior cervical ganglion*, SCG) i na kraju do pinealne žlijezde (epifize) gdje svjetlosni signal inhibira sintezu melatonina (179), što je prikazano na Slici 2. Na taj način SCN generira ritam lučenja melatonina, dok melatonin vrši povratnu spregu na SCN preko M1 i M2 melatoninskih receptora (181).



Slika 2. Pojednostavljeni prikaz učinka svjetla na sekreciju melatonina. Prema Ma i sur., 2016. (182)

Aktivnost SCN-a je također regulirana serotoninergičkim neuronima iz *nuclei raphe* (183). Melatonin (N-acetil-5-metoksitriptamin) je hormon koji se sintetizira iz serotonina i luči iz epifize u određenom cirkadijanom i sezonskom ritmu, tako da su

koncentracije visoke noću a niske danju; također visoke koncentracije noću su dulje u zimskim a kraće u ljetnim mjesecima (184). Primarne fiziološke funkcije melatonina, čije se lučenje prilagođava duljini noći, su prenošenje informacija o dnevnom ciklusu svjetla i tame tjelesnim strukturama, regulacija ciklusa budnosti i spavanja te prilagodba na sezonske promjene. Što je dulja noć, izlučit će se više melatonina. Melatoninski receptori M1 i M2 su G-proteinski receptori i široko su rasprostranjeni u ciljnim regijama mozga i u perifernim tkivima (184). Melatonin je glavni hormon koji regulira ciklus spavanja te ima i citoprotektivno, imunomodulatorno i antiapoptotsko djelovanje. Melatonin je također jedan od najsnažnijih prirodnih antioksidansa, koji izravno djeluje na slobodne radikale i unutarstanični antioksidativni enzimski sustav (185). Antidepresivni učinak svjetlosne terapije pokušava se objasniti direktnim učinkom na biološki sat i sinkronizaciju cirkadijanog ritma te učinkom na mehanizme koji nisu u vezi sa cirkadijanim ritmom (186). Ti mehanizmi obuhvaćaju modulaciju aktivacije serotoninergičkih neurona, smanjenje aktivnosti SERT-a i povećanje koncentracije serotonina u regijama mozga važnima za regulaciju raspoloženja poput prednjeg cingularnog i prefrontalnog korteksa (187,188). Novija istraživanja kao mehanizam antidepresivnog učinka ističu pojačavanje budnosti danju i homeostaze spavanja (189) putem učinka na ascendentni retikularni aktivacijski sustav (ARAS) retikularne formacije i ventrolateralnu preoptičku jezgru (VLPO). Homeostaza spavanja se vidi u elektroencefalogramu (EEG) kao porast faze spirovalnog spavanja (190). Nadalje, smatra se da terapija svjetlom modulira raspoloženje putem oreksinergičkih, serotoninergičkih i dopaminergičkih neuronskih putova (191). Oreksin je neuropeptid, a oreksinergički sustav je važan u regulaciji apetita, sustava nagrade, afekta i cirkadijanog

ritma (192). Abnormalnost u oreksinergičkim putovima može uzrokovati depresivne simptome (193).

Svjetlosna terapija se kod nesezonskog depresivnog poremećaja aplicira u jutarnjim satima. Jakost svjetla je 10000 lx. Doza (trajanje ekspozicije x jakost svjetla) se može postupno povećavati, primjenom od početnih 15 do 30 minuta pa i dulje. Učinak je veći što je izvor svjetla bliže, međutim standardni odmak od izvora svjetla je od 30 do 70 cm. U primjeni su sofisticirane fluorescentne lampe koje emitiraju dnevno svjetlo jakosti 10000 luxa bez UV zraka. Toplinsko zagrijavanje je minimalno. Fototerapija je učinkovita metoda s malo nuspojava koje su većinom prolazne i blage (194) te uključuju glavobolju, osjećaj pijeska u očima i mučninu, a jedina potencijalno rizična nuspojava je agitacija koja može voditi u maničnu epizodu pa i suicidalno ponašanje.

Kontraindikacije za primjenu su teže bolesti oka (katarakta, makularna degeneracija, glaukom, pigmentozni retinitis) i somatska stanja koja oštećuju retinu (npr. dijabetička retinopatija, herpetična upala oka), a pacijenti pod rizikom svakako trebaju prvo obaviti oftalmološki pregled i dobiti placet od okuliste (195). Zbog minimalnog rizika od diseminacije bolesti uslijed minimalnog zagrijavanja, fototerapija se ne bi trebala davati oboljelima od malignih bolesti. Također nema podataka o učincima na cerebralne aneurizme ili strana tijela u SŽS-u. Kod bolesnika s bipolarnom depresijom fototerapija se primjenjuje uz stabilizator raspoloženja i preferira se aplikacija u podnevnim satima i u nižoj dozi.

Svjetlosna terapija se pokazala učinkovitom u liječenju kroničnih depresivnih stanja (196). Fototerapija je jedna od metoda u liječenju TRDP-a (197). U dosadašnjoj literaturi nema podataka o učinku fototerapije na BDNF, osim pretkliničkih studija o

porastu BDNF-a u hipokampusu (198). Studije na animalnim modelima pokazuju da svjetlo ima neuroprotektivni učinak, podiže koncentraciju BDNF-a u hipokampusu i regulira serotoninergičku transmisiju (199,200). Fototerapija snizuje IL-6 u oboljelih od autoimunih poremećaja, no nema podataka za terapijski rezistentne (TR) depresivne bolesnike.

## **2. HIPOTEZA**

Svjetlosna terapija kod terapijski rezistentnog depresivnog poremećaja dovodi do porasta koncentracije BDNF-a u plazmi i sniženja koncentracije IL-6 u serumu, a poboljšanje simptoma depresivnog poremećaja je u korelaciji s povišenjem koncentracije BDNF-a i sniženjem koncentracije IL-6.



### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1. Opći cilj:**

Utvrđiti učinak svjetlosne terapije kod terapijski rezistentnih depresivnih bolesnika na koncentracije BDNF-a u plazmi i IL-6 u serumu.

#### **3.2. Specifični ciljevi:**

1. Ispitati postoji li korelacija u promjeni koncentracija BDNF-a i IL-6 s poboljšanjem depresivnih simptoma.
2. Istražiti povezanost sociodemografskih obilježja i kliničkih podataka s biološkim i kliničkim pokazateljima u terapijski rezistentnom depresivnom poremećaju, odnosno s ishodom liječenja.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Sudionici

U ovo prospektivno terapijsko eksperimentalno istraživanje uključeno je 60 ispitanika ženskog spola prema uključnim i isključnim kriterijima. Istraživanje je trajalo od 2017. do 2019. godine. Ispitivač psihijatar je obavio psihijatrijski intervju te potvrdio dijagnozu prema dijagnostičkim kriterijima u skladu s klasifikacijskim sustavima MKB-10 i DSM-5. Sudionice su dolazile kao izvanbolnički pacijenti u Ambulantu za fototerapiju ili su bile hospitalizirane na otvorenom odjelu Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Uključni kriteriji bili su: ispitanice oboljele od depresivnog poremećaja koje su u dosadašnjem liječenju pokazale rezistenciju na antidepresive, dobi od 20 do 70 godina, koje su nastavile uzimati istu antidepresivnu terapiju ordiniranu od svog psihijatra najmanje 4 tjedna prije početka istraživanja.

Isključni kriteriji bili su: ranija kraniocerebralna ozljeda ili operacija, alkoholna i druga ovisnost, psihijatrijski komorbiditeti uključujući psihozu, SAP i bipolarni afektivni poremećaj (BAP), teži i nestabilni somatski i neurološki komorbiditeti uključujući malignu bolest, epilepsiju, demenciju i cerebralnu aneurizmu, teže bolesti oka kao glaukom, retinopatije i infekcija, zatim imunološka bolest, alergijska reakcija, akutna infektivna bolest, primjena elektrokonvulzivne terapije (EKT) unatrag 3 mjeseca prije početka istraživanja, individualna psihoterapija, ranija primjena fototerapije, trudnoća i dojenje, primjena antipsihotične terapije i stabilizatora raspoloženja, dok su anksiolitici

i kratki uobičajeni psihoterapijski suport kao sastavni dio psihijatrijskog pregleda bili dozvoljeni.

Sve ispitanice su potpisale informirani pristanak, a ispitivanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom. Istraživanje je odobreno od Etičkih povjerenstava Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### 4.2. Klinički i eksperimentalni dio istraživanja

Ispitivač je putem upitnika prikupio sociodemografske i kliničke podatke. Neposredno prije početka i nakon 4 tjedna terapije svjetlom primijenjene su dvije ocjenske ljestvice: Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju, HAMD-17 i Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju, MADRS. Po istom rasporedu, prije i nakon završene fototerapije, ispitanicama je u jutarnjim satima izvađena krv natašte u dvije zasebne epruvete od strane odjelne sestre ili tehničara, a za potrebe mjerenja koncentracija BDNF-a i IL-6. Krv u epruvetama je odnesena prema laboratorijskim pravilima i predana u roku do 10 minuta na daljnje postupanje. Pohranjivanje krvi i određivanje koncentracija BDNF-a i IL-6 provedeno je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb od strane kvalificiranog osoblja. Do samog završetka istraživanja ispitivaču nisu bili poznati laboratorijski rezultati, kao što ni suradnicima iz laboratorija nisu bili poznati klinički podaci i rezultati.

#### 4.2.1. Sociodemografski i klinički podatci

U prikupljene podatke uvrštena je dob, stručna sprema, radni i socioekonomski status (SES), navike pušenja cigareta i konzumacije alkohola, maritalni status, roditeljstvo, trajanje aktualne epizode u tjednima, trajanje liječenja od depresije u godinama, broj prijašnjih depresivnih epizoda, broj psihijatrijskih hospitalizacija, podatci o ranijem pokušaju suicida, primjeni EKT-a, psihijatrijska anamneza u obitelji te aktualna i prijašnja farmakoterapija.

#### 4.2.2. Procjena težine depresivnih simptoma

Nakon što je postavljena dijagnoza TRDP-a, bilo je potrebno procijeniti ozbiljnost kliničke slike, odnosno težinu depresivnih simptoma.

U svakoj znanstvenoj disciplini pa tako i u medicini teži se egzaktnosti, odnosno mogućnosti mjerenja težine bolesti. U tome smislu u psihijatriji postoje ocjenske ljestvice s pomoću kojih se klinički simptomi mogu prevesti u brojčane podatke koji nam kazuju o težini psihijatrijskog poremećaja.

Prema načinu provođenja, ljestvice mogu biti samoocjenske skale, koje su pogodnije za subjektivne ocjene i probir u populaciji (engl. *screening*), i ocjenske ljestvice koje provodi psihijatar te su objektivnije i danas nisu u upotrebi samo kod znanstvenih istraživanja, već se mogu primijeniti također u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovom istraživanju ispitivač je primijenio dvije ocjenske ljestvice.

Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. *Hamilton rating scale for depression*, HAM-D) (201) je najupotrebljavanija ocjenska ljestvica za depresiju i

predstavlja mjerni instrument koji sumira težinu depresivnih simptoma. Postoje dvije verzije, HAMD-21 s 21 pitanjem i HAMD-17 sa 17 pitanja, a HAMD-17 je češće u upotrebi. Prema dobivenom rezultatu ukupnog zbroja bodova na HAMD-17, depresivna epizoda može biti blaga (od 8 do 17 bodova), umjereno teška (od 18 do 25 bodova) i teška (više od 25 bodova) (202).

Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. *Montgomery-Åsberg depression rating scale*, MADRS) (203) je ocjenska ljestvica sastavljena od 10 čestica (204), osjetljivija je na promjene depresivnih simptoma te se češće koristi u studijama u svrhu mjerenja učinkovitosti liječenja usporedbom rezultata prije i nakon terapije (205). Svaka čestica donosi od 0 do 6 bodova, a prema ukupnom zbroju bodova depresivna epizoda se klasificira kao blaga (od 7 do 19 bodova), umjereno teška (od 20 do 34 boda) i teška (više od 34 boda) (206).

#### 4.2.3. Terapija svjetlom

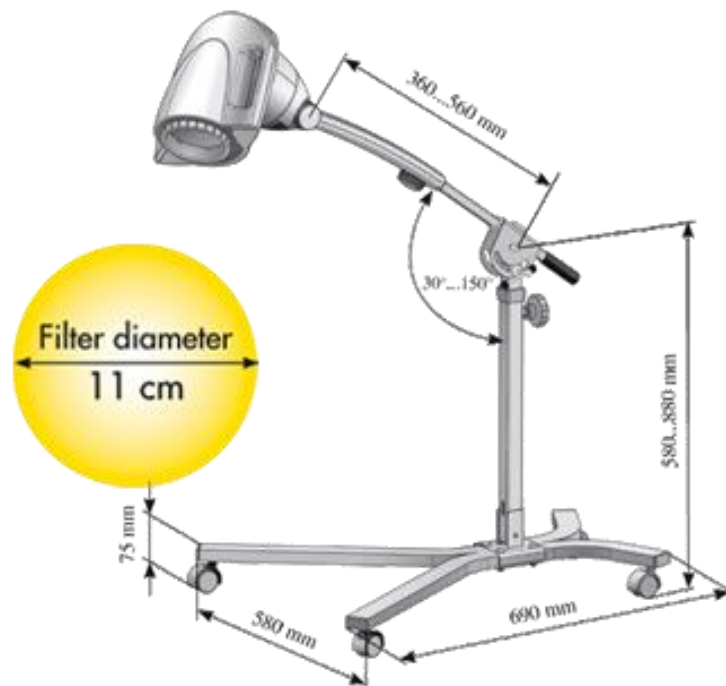
Fototerapija se počela primjenjivati 2011. godine u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb u liječenju SAP-a, nesezonske depresije u okviru ponavljajućeg depresivnog poremećaja ili prve depresivne epizode te u liječenju depresivnih simptoma u sklopu PTSP-a.

U istraživanju je ispitivač koristio lampu Bioptron Pro 1 proizvođača Zepter, Švicarska, intenziteta svjetlosti 10000 lx i promjera filtra 11 cm (Slika 3). Bioptron lampa je sofisticiran uređaj za profesionalnu medicinsku upotrebu, koji emitira svjetlo slično dijelu elektromagnetskog spektra koji prirodno proizvodi Sunce, ali bez UV zračenja (207,208). Radi se o polariziranom svjetlu čiji valovi osciliraju u paralelnim ravninama, o polikromatskom svjetlu (valne duljine od 480 do 3400 nm, što znači da sadrži ne

samo jednu valnu duljinu kao lasersko svjetlo, nego široki raspon uključujući vidljivo svjetlo i dio infracrvenog spektra), za razliku od lasera o nekoherentnom svjetlu ili svjetlu izvan faze (što znači da svjetlosni valovi nisu sinkronizirani) te o svjetlu niske energetske gustoće (208). Takva energetska gustoća ima biostimulativne učinke (207–210).

Dioptrijske leće se prije fototerapije trebaju izvaditi iz očiju. Lampa je udaljena 30 do 40 cm od lica, a svjetlo se usmjerava u područje korijena nosa pri spuštenim kapcima. Svjetlo može proći i ostvariti učinke kroz tanku kožu vjeđa (211,212). Na taj način se pri svakoj aplikaciji osigurava približno ista doza i smanjuje se opseg nuspojave peckanja u očima na najmanju moguću mjeru. U slučaju metode otvorenih očiju, koju je unatoč prilagođenoj primjeni prema pravilima većina prijašnjih pacijenata u ambulanti ocijenila neugodnom, lampa bi se trebala još udaljiti i svjetlo aplicirati pod određenim kutom. Takva primjena bi, zbog različite individualne tolerancije jake svjetlosti te time nejednakog kuta i odmaka od izvora svjetlosti, kod svake ispitanice bila drugačija, a dobivene doze neujednačene.

Ispitanice s TRDP-om su dobivale fototerapiju u jutarnjim satima po rasporedu 4 dana u tjednu kroz 4 tjedna, u trajanju 20 minuta dnevno. Pri tome su nastavile uzimati svoju antidepresivnu terapiju na koju nisu dobro odgovorile barem 4 tjedna prije uključivanja u istraživanje.



Slika 3. Biopton Pro 1, Zepter, Švicarska. (213)

#### 4.2.4. Uzimanje krvi i određivanje koncentracije BDNF-a u plazmi

Za određivanje koncentracije proteina BDNF svim se ispitanicama natašte uzorkovalo po 3-4 ml krvi. Za uzorkovanje plazme korištene su epruvete s citratnim antikoagulansom – spremnik s plavim čepom (Becton, Dickinson and Company, SAD). Epruvete su odmah po uzorkovanju stavljene na led te su centrifugirane u roku 15 minuta na temperaturi od 4°C u centrifugi Heraeus Megafuge 1.0 R (Thermo Fisher Scientific, SAD). Za dobivanje uzoraka plazme siromašne trombocitima uzorci krvi su centrifugirani u dva navrata. Prvo centrifugiranje je trajalo 15 minuta pri 1000 x g, a drugo centrifugiranje 10 minuta pri 10000 x g za odvajanje trombocita iz plazme.

Uzorci plazme su odvojeni automatskom pipetom u polipropilenske spremnike (Eppendorf, Njemačka) te su pohranjeni u ledenicu na -20°C do određivanja koncentracije BDNF-a.

Koncentracije ukupnog BDNF-a u plazmi siromašnoj trombocitima određivane su enzimskom imunokemijskom metodom ELISA (eng. *enzyme-linked immunosorbant assay*) pomoću komercijalnog kompleta reagenasa Quantikine® ELISA Human BDNF (R&D Systems Europe Ltd, Ujedinjeno Kraljevstvo) prema uputama proizvođača.

Izvođenje ELISA testa prema redoslijedu:

Prije mjerenja uzorci plazme su otopljeni na sobnoj temperaturi. Svi reagensi su pripremljeni na sobnoj temperaturi. Pufer za ispiranje: pomoću menzure odmjereno je 20 ml Wash Buffer Concentrate i 480 ml destilirane vode te pomiješano u staklenoj čaši. Otopina supstrata: 15 minuta prije uporabe pomiješani su u jednakom omjeru Color Reagents A i Color Reagents B te su zaštićeni od svjetlosti. Otopine BDNF standarda: u bočicu Human Free BDNF Standard dodan je Calibrator Diluent RD6P do oznake te je otopljen laganim miješanjem 15 minuta. Dobivena je matična otopina standarda BDNF u koncentraciji od 4000 pg/ml. Pripremljena su daljna razrjeđenja u polipropilenskim spremnicima dodavanjem 300 µl matičnog standarda i 300 µl Calibrator Diluent RD6P te je dobiveno 6 standarda konc. od 62.5 pg/ml do 2000 pg/ml prema shemi. Otvoreno je pakiranje mikrotitarske pločice i pripremljeni su ljepljivi pokrovi. Pipetirano je 100 µl otopine Assay Diluent RD1S u svaku jažicu. Pipetirano je 50 µl standarda, kontrole ili uzorka po jažici. Mikrotitarska pločica je pokrivena ljepljivim pokrovom te je inkubirana 2 sata na sobnoj temperaturi. Prije sljedećeg



koraka nije bilo ispiranja pločice. Dodano je 100 µl otopine Human Free BDNF Conjugate u svaku jažicu. Mikrotitarska pločica je pokrivena novim ljepljivim pokrovom te je inkubirana 1 sat na sobnoj temperaturi. Pomoću multikanalne pipete aspiriran je sadržaj svake jažice te su one isprane dodavanjem 400 µl pufera za ispiranje u svaku pojedinu jažicu. Postupak je ponovljen 3 puta, a nakon posljednjeg ispiranja mikrotitarska pločica je dobro posušena prevrtanjem i tapkanjem po čistoj staničevini. Mjerenja su izvedena za sve uzorke u triplicatu. Pipetirano je 200 µl otopine Substrate Solution u svaku jažicu. Zaštićena od svjetla mikrotitarska pločica je inkubirana 30 minuta na sobnoj temperaturi. Pipetirano je 50 µl otopine Stop Solution u svaku jažicu. Uz lagano lupkanje osigurano je temeljito miješanje do promjene boje jažica iz plave u žutu. Kroz 30 minuta očitana je optička gustoća na čitaču Dynex MRX (Dynex Technologies Inc., SAD) pri 450 nm uz korekciju valnih duljina pri 540 nm. Čitač zatim automatski generira kalibracijsku krivulju i očitava koncentracije proteina BDNF.

#### 4.2.5. Uzimanje krvi i određivanje koncentracije IL-6 u serumu

Za određivanje koncentracije citokina IL-6 prikupljeni su uzorci krvi u standardiziranim epruvetama s podtlakom od 4,5 ml s aktivatorom zgrušavanja (Greiner Bio-One International AG, Kremsmünster, Austrija). Uzorci su centrifugirani 10 minuta na 3000 okretaja/min (centrifuga: Hettich Rotofix 32 A; Andreas Hetich GmbH&Co. KG, Tuttlingen, Njemačka). Dobiveni serum odijeljen je u plastične epruvete (1,5ml, Kartell, Noviglio, Italija), koje su zatim pohranjene na -80°C do trenutka izvođenja testa.

Koncentracija citokina IL-6 u uzorcima seruma određena je pomoću komercijalnog enzimoimunotesta (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Testovi su

rađeni prema uputama proizvođača (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., Beč, Austrija).

Izvođenje ELISA testa:

U bunariće mikrotitarske ELISA pločice obložene specifičnim monoklonskim antitijelom na ljudski IL-6 se doda po 50  $\mu$ l razrjeđivača i potom 50  $\mu$ l kontrola ili nerazrijeđenih uzoraka seruma. U zasebne bunariće dodaje se po 100  $\mu$ l prethodno razrijeđenih uzoraka standarda. Potom se u sve bunariće doda po 50  $\mu$ l monoklonskog anti-humanog IL-6 antitijela konjugiranog s biotinom. Nakon inkubacije na treskalici tijekom dva sata na sobnoj temperaturi pločica se ispiri šest puta s otopinom za ispiranje. Potom se u svaki bunarić doda po 100  $\mu$ l konjugata Streptavidin-HRP i inkubira tijekom jednog sata na treskalici na sobnoj temperaturi. Nakon ponovnog ispiranja dodaje se po 100  $\mu$ l pripremljenog amplifikacijskog reagensa I (Biotinil-Tiramid) u sve bunariće i inkubira tijekom 15 minuta na treskalici. Pločica se ponovno ispiri šest puta i doda se po 100  $\mu$ l amplifikacijskoga reagensa II (Streptavidin-HRP) u sve bunariće i inkubira na treskalici tijekom 30 minuta. Nakon posljednjeg ispiranja dodaje se po 100  $\mu$ l otopine supstrata tetrametil benzidina i inkubira tijekom 20 minuta zaštićeno od svjetla. Reakcija se zaustavlja dodatkom 100  $\mu$ l 1M fosforne kiseline. Apsorbancija dobivene razvijene boje se očitava na 450 nm s referentnom valnom duljinom od 620 nm na čitaču mikrotitarskih pločica Sunrise (Tecan Trading AG, Männedorf, Švicarska). Rezultati mjerenja su izračunati prema standardnoj krivulji (programska podrška Magellan, Tecan Trading AG, Männedorf, Švicarska) i izraženi u pg/ml. Standardna krivulja je dobivena iz standarda poznatih koncentracija.

### 4.3. Statistička obrada podataka

Prema analizi snage statističkog testa ( $\alpha = 0.05$ ; snaga testa  $(1 - \beta) = 0.800$ ) i veličine učinka ( $\omega = 0.16$ ), određeno je prije istraživanja da ukupni broj uzorka treba biti 50, uz predviđeno osipanje od 20 %.

Za statističku obradu podataka korišten je statistički program SAS (Statistical Analysis Software, SAS Institute, SAD). U svim statističkim analizama razina značajnosti  $\alpha$  postavljena je na 0,05, a svi korišteni testovi bili su dvosmjerni. Za određivanje normalnosti razdiobe pojedinih parametara (kliničkih, sociodemografskih i laboratorijskih) korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Kako je većina ispitivanih parametara odstupala od normalne razdiobe, svi klinički i sociodemografski parametri te koncentracije proteina BDNF u plazmi i IL-6 u serumu prikazani su kao medijan i raspon između najmanje (minimalne) i najveće (maksimalne) vrijednosti. S obzirom na odstupanje od normalne razdiobe, za usporedbu različitih istraživanih parametara korišteni su odgovarajući neparametrijski statistički testovi. Kada su uspoređivane dvije nezavisne grupe podataka korišten je Mann-Whitney U test, a u slučaju usporedbe više nezavisnih grupa Kruskal-Wallis H test. U slučaju usporedbe zavisnih grupa korišten je Wilcoxon test rangova zavisnih uzoraka (Wilcoxonov test). Distribucija kategoričkih podataka uspoređena je između pojedinih skupina Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testom.

Za analizu potencijalne povezanosti kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja te broja bodova na pojedinim psihometrijskim skalama (HAMD-17 i MADRS) s koncentracijama proteina BDNF i IL-6 korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) zbog odstupanja analiziranih varijabli od normalne razdiobe podataka.

Za usporedbe laboratorijskih pokazatelja (koncentracija proteina BDNF i IL-6) nakon 4 tjedna fototerapije, između skupine ispitanica koje su podijeljene prema načinu primjene fototerapije, odnosno s obzirom na odgovor na terapiju i postignutu remisiju, korištena je analiza kovarijance (ANCOVA) u kojoj je kao kovarijabla za korekciju korištena bazalna vrijednost određenih laboratorijskih pokazatelja. Prije ANCOVA-e, napravljena je log<sub>10</sub> transformacija podataka koji nisu imali normalnu distribuciju.

Faktor promjene (engl. *fold change*) koncentracije proteina BDNF i IL-6 te faktor promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS nakon četiri tjedna fototerapije izračunat je kao omjer (B/A) vrijednosti ovih parametara nakon terapije (B) i vrijednosti tih istih parametara prije terapije (A).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski i klinički podatci

U istraživanje je početno uključeno ukupno 60 ispitanica s TRDP-om, međutim 6 ispitanica nije završilo drugo uzorkovanje nakon 4 tjedna fototerapije te su isključene iz daljnjeg istraživanja. Kod određivanja veličine uzorka koji je potreban za postizanje željene snage testa ( $\alpha = 0.05$ ; snaga testa  $(1 - \beta) = 0.800$ ) i učinak ( $\omega = 0.16$ ), određeno je da ukupni broj uzorka treba biti 50, tako da je uzorak od 54 ispitanice dovoljan kako bi se dokazala ili opovrgla postavljena hipoteza.

Demografski i klinički podatci ispitanica prikazani su u Tablici 5.1 i Tablici 5.2. Normalna distribucija svih kvantitativnih demografskih i kliničkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovim testom. S obzirom na odstupanja od normalne distribucije, vrijednosti svih demografskih i kliničkih varijabli prikazane su kao medijan (minimum-maksimum).

**Tablica 5.1.** Kvantitativni demografski i klinički podatci ispitanica s TRDP-om.

Klinička i sociodemografska obilježja	TRDP N=54		
	Medijan	Min	Max
Dob (godine)	53	21	69
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	7	1	26
Broj depresivnih epizoda	4	1	15
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	9	5	28
Broj hospitalizacija	1	0	15
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	4	2	8

Max, maksimum; Min, minimum; N, broj ispitanica

Iz Tablice 5.1 vidljivo je da se dob ispitanica uključenih u istraživanje kreće između 21 i 69 godina, a središnja vrijednost duljine trajanja depresivnog poremećaja iznosi 7 godina, s rasponom od 1 do 26 godina. Ispitanice uključene u istraživanje su do sada imale od 1 do 15 depresivnih epizoda, a zadnja (trenutačna) epizoda je u prosjeku trajala

9 tjedana (Tablica 5.1). Ispitanice su hospitalizirane maksimalno 15 puta, a do sada su liječene s 2 do 8 različitih antidepresiva (Tablica 5.1).

**Tablica 5.2.** Kvalitativni demografski i klinički podatci ispitanica s TRDP-om.

Klinička i sociodemografska obilježja		TRDP N=54	
		N	%
<b>Bračni status</b>	U vezi	2	3,7
	U braku	34	63,0
	Razvedene	6	11,1
	Izvanbračna zajednica	1	1,9
	Udovice	4	7,4
	Samci	7	13,0
<b>Roditeljstvo</b>	Da	45	83,3
	Ne	9	16,7
<b>Radni status</b>	Zaposlena	31	57,4
	Umirovljena	12	22,2
	Studentica	3	5,6
	Nezaposlena	8	14,8
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	8	14,8
	SSS	32	59,3
	VŠS	1	1,9
	VSS	12	22,2
	Magisterij	1	1,9
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	33	61,1
	5.000 – 10.000 HRK	15	27,8
	10.000 – 15.000 HRK	2	3,7
	Udržavani član	4	7,4
<b>Pokušaj samoubojstva</b>	Da	5	9,3
	Ne	49	90,7
<b>Obiteljska anamneza</b>	Pozitivna (bliža obitelj)	19	35,2
	Pozitivna (šira obitelj)	2	3,7
	Negativna	33	61,1

Klinička i sociodemografska obilježja		TRDP N=54	
		N	%
<b>Fototerapija</b>	Ambulantno	33	61,1
	Stacionarno	21	38,9
<b>Konsumacija alkohola</b>	Prigodno	11	20,4
	Par puta mjesečno	2	3,7
	Češće od jednom tjedno	4	7,4
	Nikako	37	68,5
<b>Pušenje</b>	Pušači	21	38,9
	Nepušači	33	61,1

N, broj ispitanica; OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

U Tablici 5.2 prikazani su kvalitativni demografski i klinički podatci ispitanica uključenih u istraživanje. Iz tablice je vidljivo da je većina ispitanica u braku (63,0 %), a najmanje je onih koje su u izvanbračnoj zajednici (1,9 %). Ukupno 83,3 % ispitanica ima djecu, a više od pola (57,4 %) ih je i u radnom odnosu. Najveći udio sudionica studije (59,3 %) ima završenu maksimalno srednju školu, dok njih 1,9 % ima magisterij (mr. sc.). S obzirom na ekonomski status, većina sudionica (61,1 %) ima mjesečna primanja manja od 5.000 kuna, a maksimalna primanja bolesnica ne prelaze 15.000 kuna mjesečno. Među ispitanicama njih 9,3 % pokušalo je samoubojstvo, a 38,9 % ih ima psihijatrijski poremećaj prisutan u bližoj ili široj obitelji (pozitivna obiteljska anamneza). Za vrijeme istraživanja 61,1 % sudionica bilo je ambulantno na fototerapiji, a njih 38,9 % stacionarno. U slučaju konzumacije alkohola, 7,4 % ispitanica konzumira alkohol više puta tjedno, a čak 68,5 % njih je izjavilo da uopće ne konzumira alkohol. Među ispitanicama zabilježeno je 38,9 % pušača (10-30 cigareta dnevno).

## 5.2. Učinak fototerapije na depresivne simptome

Kako bi se utvrdilo djelovanje fototerapije na izraženost depresivnih simptoma kod bolesnica s dijagnozom TRDP-a, uspoređen je broj bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS prije početka i nakon 4 tjedna fototerapije. Rezultati su prikazani u Tablici 5.3. U slučaju usporedbe broja bodova na ljestvici HAMD-17 i MADRS korišten je Wilcoxonov test (Wilcoxon test rangova zavisnih uzoraka) zbog odstupanja varijabli od normalne distribucije.

Iz rezultata prikazanih u Tablici 5.3 vidljivo je da je fototerapija uspješna u reduciranju depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice HAMD-17 i MADRS nakon četiri tjedna terapije ( $p < 0.001$ ).

**Tablica 5.3.** Učinak fototerapije na depresivne simptome kod bolesnica s TRDP-om. Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Broj bodova na ljestvicama	Fototerapija		Wilcoxonov test	
	Prije terapije	Nakon 4 tjedna	Z	p
<b>HAMD-17</b>	21 (16-27)	10 (3-17)	6,41	<0.001
<b>MADRS</b>	27 (19-36)	13 (4-21)	6,40	<0.001

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije



Kako bi se utvrdilo postoji li razlika u izraženosti depresivnih simptoma kod bolesnica s dijagnozom TRDP-a koje su na fototerapiji bile ambulantno ili stacionarno, uspoređen je broj bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS prije početka i nakon 4 tjedna fototerapije. Rezultati su prikazani u Tablici 5.4. Očekivano, bolesnice koje su na terapiji bile ambulantno imale su manje izražene depresivne simptome na ljestvicama HAMD-17 ( $p=0,002$ ) i MADRS ( $p=0,005$ ) od ispitanica koje su stacionarno liječene. Također, očekivano, te bolesnice su imale i značajno slabije izražene simptome depresije nakon 4 tjedna fototerapije kada se u obzir uzima broj bodova na ljestvici HAMD-17 ( $p=0,026$ ), a sličan trend je uočen i u slučaju procjene ozbiljnosti simptoma nakon 4 tjedna fototerapije ljestvicom MADRS ( $p=0,053$ ). Međutim, usporedba faktora promjene broja bodova na navedenim ljestvicama pokazala je da nema statistički značajne razlike u promjeni broja bodova na ljestvici HAMD-17 ( $U=417,0$ ;  $p=0,211$ ) i MADRS ( $U=391,0$ ;  $p=0,429$ ) nakon 4 tjedna fototerapije između ispitanica koje su na fototerapiji bile ambulantno i onih koje su stacionarno liječene. Rezultati upućuju na to da su obje skupine ispitanica jednako odgovorile na fototerapiju, a razlika u broju bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS nakon 4 tjedna fototerapije posljedica je slabije izraženih simptoma depresije prije terapije kod grupe ispitanica koje su bile na ambulantnom liječenju (Tablica 5.4).

**Tablica 5.4.** Učinak ambulantnog i stacionarnog liječenja na depresivne simptome kod bolesnica s TRDP-om. Podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Broj bodova na ljestvicama		Fototerapija		Mann-Whitney U test	
		Ambulantno	Stacionarno	U	p
<b>HAMD-17</b>	Prije terapije	20 (16-25)	22 (19-27)	518,5	0,002
	Nakon 4 tjedna terapije	10 (5-14)	13 (3-17)	471,0	0,026
<b>MADRS</b>	Prije terapije	26 (19-33)	29 (24-36)	504,5	0,005
	Nakon 4 tjedna terapije	13 (6-19)	17 (4-21)	455,0	0,053

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije

Kako bi se dodatno ispitala potencijalna razlika u odgovoru na terapiju, ispitanice su podijeljene u dvije skupine, na one koje su imale dobar odgovor na fototerapiju (pad broja bodova  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i ispitanice koje nisu imale dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova  $< 50$  % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Također, uspoređen je i udio bolesnica koje su ušle u remisiju (broj bodova nakon terapije  $\leq 7$  na ljestvici HAMD-17 ili  $\leq 10$  na ljestvici MADRS) između dvije skupine. Za usporedbu korišten je Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Usporedba (Tablica 5.5) je pokazala da nema značajne razlike u odgovoru na terapiju s obzirom na način liječenja (HAMD-17,  $p=0,202$ ; MADRS,  $p=0,548$ ) te da način primjene fototerapije nema utjecaja ni na stopu remisije (HAMD-17,  $p=0,291$ ; MADRS,  $p=0,119$ ) kod bolesnica s TRDP-om. Navedeni rezultati upućuju na to da i ambulantno i stacionarno liječenje fototerapijom imaju sličan učinak na simptome depresije, unatoč tome što su ti simptomi slabije izraženi kod bolesnica na ambulantnom u odnosu na one na stacionarnom liječenju.

**Tablica 5.5.** Učinak ambulantnog ili stacionarnog liječenja na poboljšanje depresivnih simptoma (odgovor na terapiju) i remisiju kod bolesnica s TRDP-om.

Broj bodova na ljestvicama			Fototerapija		Hi-kvadrat test	
			Ambulantno N (%)	Stacionarno N (%)	$\chi^2$	p
<b>HAMD-17</b>	Odgovor na terapiju	Da	20 (60,6)	9 (42,9)	1,63	0,202
		Ne	13 (39,4)	12 (57,1)		
	Remisija	Da	5 (15,2)	2 (9,5)	0,36	0,548
		Ne	28 (84,8)	19 (90,5)		
<b>MADRS</b>	Odgovor na terapiju	Da	19 (57,6)	9 (42,9)	1,11	0,291
		Ne	14 (42,4)	12 (57,1)		
	Remisija	Da	11 (33,3)	3 (14,3)	2,42	0,119
		Ne	22 (66,7)	18 (85,7)		

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj ispitanica

### 5.2.1 Povezanost sociodemografskih obilježja i kliničkih podataka s promjenom broja bodova na ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS nakon fototerapije

Kako bi se istražila potencijalna povezanost promjene broja bodova (faktor promjene) na ljestvici HAMD-17 s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.6) te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.7).

**Tablica 5.6.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom broja bodova na ljestvici HAMD-17 kod ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	0,062	0,658
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	0,045	0,746
Broj depresivnih epizoda	0,018	0,897
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	0,047	0,734
Broj hospitalizacija	0,179	0,195
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	0,083	0,553

**Tablica 5.7.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom broja bodova na ljestvici HAMD-17 kod ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna terapije (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	0,43 (0,39-0,48)	H=3,20; p=0,670
	U braku	0,53 (0,15-0,74)	
	Razvedene	0,46 (0,37-0,77)	
	Izvanbračna zajednica	0,60 (0,60-0,60)	
	Udovice	0,53 (0,39-0,67)	
	Samci	0,45 (0,25-0,58)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	0,50 (0,15-0,77)	U=184,00; p=0,667
	Ne	0,48 (0,31-0,60)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	0,45 (0,24-0,77)	H=2,04; p=0,564
	Umirovljena	0,54 (0,36-0,70)	
	Studentica	0,55 (0,42-0,58)	
	Nezaposlena	0,56 (0,15-0,74)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	0,50 (0,15-0,58)	H=2,42; p=0,660
	SSS	0,53 (0,25-0,77)	
	VŠS	0,48 (0,48-0,48)	
	VSS	0,47 (0,24-0,62)	
	Magisterij	0,42 (0,42-0,42)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	0,52 (0,25-0,77)	H=4,06; p=0,255
	5.000 – 10.000 HRK	0,42 (0,24-0,64)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17	Statistički test
	10.000 – 15.000 HRK	0,63 (0,58-0,67)	
	Uzdržavani član	0,51 (0,15-0,59)	
Pokušaj samoubojstva	Da	0,58 (0,57-0,65)	U=52,50; p=0,034
	Ne	0,48 (0,15-0,77)	
Obiteljska anamneza	Pozitivna (bliža obitelj)	0,45 (0,25-0,64)	H=3,48; p=0,175
	Pozitivna (šira obitelj)	0,57 (0,55-0,58)	
	Negativna	0,52 (0,15-0,77)	
Konzumacija alkohola	Prigodno	0,53 (0,25-0,67)	H=0,93; p=0,818
	Par puta mjesečno	0,51 (0,42-0,60)	
	Češće od jednom tjedno	0,45 (0,24-0,58)	
	Nikako	0,48 (0,15-0,77)	
Pušenje	Pušači	0,56 (0,38-0,77)	U=227,00; p=0,034
	Nepušači	0,45 (0,15-0,74)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Dobiveni rezultati upućuju na to da većina analiziranih kliničkih i sociodemografskih podataka nije povezana s promjenom broja bodova na ljestvici HAMD-17 kod ispitanica nakon 4 tjedna fototerapije (Tablica 5.6 i Tablica 5.7). Međutim, u slučaju pokušaja samoubojstva u anamnezi vidljiv je značajniji pad broja bodova na ljestvici HAMD-17 nakon 4 tjedna fototerapije kod bolesnica koje nisu pokušale samoubojstvo u odnosu na one koje jesu (Tablica 5.7). Također, ispitanice koje su se izjasnile kao nepušači imale su značajnije poboljšanje simptoma depresije, evaluiranih pomoću ljestvice HAMD-17, u odnosu na ispitanice koje su pušači (Tablica 5.7).

Kako bi se istražila potencijalna povezanost promjene broja bodova (faktor promjene) na ljestvici MADRS s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.8) te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.9).

**Tablica 5.8.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom broja bodova na ljestvici MADRS kod ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	0,113	0,416
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	0,174	0,208
Broj depresivnih epizoda	0,109	0,434
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	-0,022	0,877
Broj hospitalizacija	0,143	0,304
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	0,149	0,281

**Tablica 5.9.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom broja bodova na ljestvici MADRS kod ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna terapije (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene broja bodova na ljestvici MADRS	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	0,39 (0,26-0,52)	H=4,60; p=0,466
	U braku	0,51 (0,17-0,69)	
	Razvedene	0,50 (0,33-0,77)	
	Izvanbračna zajednica	0,65 (0,65-0,65)	
	Udovice	0,55 (0,42-0,59)	
	Samci	0,40 (0,29-0,69)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	0,52 (0,17-0,77)	U=168,00; p=0,423
	Ne	0,50 (0,26-0,69)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	0,48 (0,23-0,77)	H=2,78; p=0,427
	Umirovljena	0,56 (0,35-0,69)	
	Studentica	0,50 (0,40-0,57)	
	Nezaposlena	0,58 (0,17-0,67)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	0,53 (0,17-0,68)	H=1,24; p=0,872
	SSS	0,52 (0,26-0,77)	
	VŠS	0,52 (0,52-0,52)	
	VSS	0,49 (0,23-0,69)	
	Magisterij	0,42 (0,42-0,42)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	0,52 (0,26-0,77)	H=5,42; p=0,143
	5.000 – 10.000 HRK	0,42 (0,23-0,68)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene broja bodova na ljestvici MADRS	Statistički test
	10.000 – 15.000 HRK	0,64 (0,59-0,69)	
	Udržavani član	0,39 (0,17-0,63)	
Pokušaj samoubojstva	Da	0,59 (0,55-0,69)	U=51,00; p=0,031
	Ne	0,50 (0,17-0,77)	
Obiteljska anamneza	Pozitivna (bliža obitelj)	0,43 (0,26-0,68)	H=4,22; p=0,121
	Pozitivna (šira obitelj)	0,60 (0,50-0,69)	
	Negativna	0,52 (0,17-0,77)	
Konzumacija alkohola	Prigodno	0,50 (0,26-0,68)	H=0,92; p=0,822
	Par puta mjesečno	0,53 (0,40-0,65)	
	Češće od jednom tjedno	0,40 (0,23-0,69)	
	Nikako	0,52 (0,17-0,77)	
Pušenje	Pušači	0,55 (0,26-0,77)	U=249,50; p=0,085
	Nepušači	0,48 (0,17-0,69)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema



Dobiveni rezultati upućuju na to da većina analiziranih kliničkih i sociodemografskih podataka nije povezana s promjenom broja bodova na ljestvici MADRS kod ispitanica nakon 4 tjedna fototerapije (Tablica 5.8 i Tablica 5.9). Međutim, u slučaju pokušaja samoubojstva vidljiv je značajniji pad broja bodova na ljestvici MADRS nakon 4 tjedna fototerapije kod bolesnica koje nisu pokušale samoubojstvo u odnosu na one koje jesu (Tablica 5.9). Također, ispitanice koje su se izjasnile kao nepušači imale su poboljšanje simptoma depresije, evaluiranih pomoću ljestvice MADRS, u odnosu na ispitanice koje su pušači. Rezultat nije statistički značajan ( $p=0,085$ ), ali prisutan je trend (Tablica 5.9).

### 5.3. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om

Koncentracija proteina BDNF u plazmi određena je komercijalno dostupnim ELISA kompletom. Konačna koncentracija proteina BDNF izražena je u pg/ml. Kolmogorov-Smirnov test korišten je za određivanje normalnosti distribucije vrijednosti koncentracije proteina BDNF u plazmi, a s obzirom na odstupanje od normalne razdiobe, u svim daljnjim analizama korišteni su neparametrijski testovi za statističku obradu podataka.

#### 5.3.1. Koncentracija BDNF-a prije fototerapije

##### 5.3.1.1. Povezanost početne koncentracije BDNF-a sa sociodemografskim obilježjima i kliničkim podacima

Kako bi se istražila potencijalna povezanost koncentracije proteina BDNF s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.10), te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.11).

**Tablica 5.10.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s početnom koncentracijom BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	0,069	0,619
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	-0,062	0,656
Broj depresivnih epizoda	0,059	0,673
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	-0,132	0,342
Broj hospitalizacija	-0,115	0,407
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	0,039	0,781

**Tablica 5.11.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s početnom koncentracijom BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Koncentracija BDNF (pg/ml)	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	105,2 (79,1-131,2)	H=7,30; p=0,200
	U braku	332,9 (60,4-1967,6)	
	Razvedene	287,3 (154,8-1165,3)	
	Izvanbračna zajednica	1509,4 (1509,4-1509,4)	
	Udovice	557,5 (184,1-948,1)	
	Samci	244,1 (146,1-1084,8)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	334,3 (60,4-1967,6)	U=153,50; p=0,255
	Ne	198,0 (79,1-1509,4)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	331,5 (79,1-1967,6)	H=0,49; p=0,920
	Umirovljena	221,6 (124,7-528,4)	
	Studentica	302,3 (198,0-913,4)	
	Nezaposlena	415,9 (60,4-948,1)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	340,3 (60,4-1967,6)	H=3,22; p=0,522
	SSS	336,5 (71,8-1377,1)	
	VŠS	79,1 (79,1-79,1)	
	VSS	235,4 (102,7-1509,4)	
	Magisterij	348,0 (348,0-348,0)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	371,5 (79,1-1967,6)	H=3,45; p=0,328
	5.000 – 10.000 HRK	313,2 (80,4-1509,4)	
	10.000 – 15.000 HRK	596,1 (244,1-948,1)	
	Udržavani član	187,1 (60,4-407,8)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Koncentracija BDNF (pg/ml)	Statistički test
<b>Pokušaj samoubojstva</b>	Da	528,4 (175,0-1967,6)	U=77,00; p=0,185
	Ne	302,3 (60,4-1509,4)	
<b>Obiteljska anamneza</b>	Pozitivna (bliža obitelj)	226,6 (79,1-1084,8)	H=0,76; p=0,683
	Pozitivna (šira obitelj)	273,2 (244,1-302,3)	
	Negativna	348,0 (60,4-1967,6)	
<b>Fototerapija</b>	Ambulantno	331,5 (79,1-1967,6)	U=283,00; p=0,260
	Stacionarno	184,0 (60,4-1165,3)	
<b>Konsumacija alkohola</b>	Prigodno	222,2 (124,1-1084,8)	H=1,39; p=0,707
	Par puta mjesečno	853,7 (198,0-1509,4)	
	Češće od jednom tjedno	278,7 (102,7-406,8)	
	Nikako	334,3 (60,4-1967,6)	
<b>Pušenje</b>	Pušači	244,1 (71,8-1967,6)	U=0,392; p=0,149
	Nepušači	313,2 (60,4-1509,4)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Dobiveni rezultati upućuju na to da svi analizirani klinički i sociodemografski podatci nisu povezani s koncentracijom proteina BDNF u plazmi ispitanica prije početka fototerapije.

### 5.3.1.2. Povezanost početne koncentracije proteina BDNF s težinom simptoma depresije

Kako bi utvrdili može li se početna koncentracija proteina BDNF koristiti kao marker ozbiljnosti simptoma depresije, ispitana je povezanost broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi. Analiza je napravljena koristeći Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka (Tablica 5.12). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije početne koncentracije proteina BDNF u plazmi s brojem bodova na ljestvicama HAMD-17 ( $p=0,746$ ) i MADRS ( $p=0,822$ ) (Tablica 5.12).

**Tablica 5.12.** Povezanost težine simptoma depresije s početnom koncentracijom BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om (N=54).

Broj bodova na ljestvicama	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	$p$
<b>HAMD-17</b>	0,045	0,746
<b>MADRS</b>	-0,031	0,822

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije

### 5.3.2. Koncentracija BDNF-a nakon fototerapije

#### 5.3.2.1. Povezanost promjene u koncentraciji BDNF-a nakon fototerapije sa sociodemografskim obilježjima i kliničkim podacima

Kako bi se istražila potencijalna povezanost promjene (faktora promjene) koncentracije proteina BDNF s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.13), te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.14).

**Tablica 5.13.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom koncentracije BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanovog koeficijenta korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	-0,031	0,823
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	0,055	0,695
Broj depresivnih epizoda	-0,070	0,616
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	0,226	0,101
Broj hospitalizacija	0,107	0,441
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	-0,115	0,408

**Tablica 5.14.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom koncentracije BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene koncentracije proteina BDNF	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	1,05 (0,31-1,78)	H=4,71; p=0,453
	U braku	0,88 (0,15-23,42)	
	Razvedene	0,53 (0,28-4,53)	
	Izvanbračna zajednica	0,10 (0,10-0,10)	
	Udovice	2,00 (0,12-3,06)	
	Samci	1,07 (0,21-3,31)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	0,91 (0,12-23,42)	U=182,50; p=0,642
	Ne	1,00 (0,10-3,31)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	1,01 (0,10-4,53)	H=5,86; p=0,118
	Umirovljena	0,85 (0,15-7,63)	
	Studentica	0,21 (0,12-0,60)	
	Nezaposlena	2,09 (0,31-23,42)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	1,01 (0,12-23,42)	H=3,29; p=0,511
	SSS	0,85 (0,19-7,63)	
	VŠS	0,31 (0,31-0,31)	
	VSS	1,04 (0,10-3,80)	
	Magisterij	0,28 (0,28-0,28)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	0,84 (0,12-7,63)	H=1,76; p=0,624
	5.000 – 10.000 HRK	1,00 (0,10-4,53)	
	10.000 – 15.000 HRK	1,77 (1,07-2,47)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene koncentracije proteina BDNF	Statistički test
Pokušaj samoubojstva	Uzdržavani član	2,04 (0,21-23,42)	
	Da	0,85 (0,12-1,37)	U=155,00; p=0,350
	Ne	0,97 (0,10-23,42)	
Obiteljska anamneza	Pozitivna (bliža obitelj)	0,71 (0,15-3,06)	H=1,41; p=0,495
	Pozitivna (šira obitelj)	0,64 (0,21-1,07)	
	Negativna	0,84 (0,10-23,42)	
Fototerapija	Ambulantno	0,84 (0,10-4,53)	U=444,50; p=0,082
	Stacionarno	1,10 (0,12-23,42)	
Konzumacija alkohola	Prigodno	1,70 (0,19-7,63)	H=4,00; p=0,262
	Par puta mjesečno	0,35 (0,10-0,60)	
	Češće od jednom tjedno	1,04 (0,84-1,37)	
	Nikako	0,85 (0,12-23,42)	
Pušenje	Pušači	0,85 (0,19-7,63)	U=361,50; p=0,790
	Nepušači	1,01 (0,10-23,42)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Dobiveni rezultati upućuju na to da svi analizirani klinički i sociodemografski podatci nisu povezani s promjenom koncentracije proteina BDNF u plazmi ispitanica nakon 4 tjedna fototerapije (Tablica 5.13 i Tablica 5.14). Jedino je u slučaju usporedbe ambulantno i stacionarno liječenih bolesnika zabilježen trend ( $p=0,082$ ) većeg porasta koncentracije proteina BDNF nakon fototerapije u odnosu na početne vrijednosti, kod ispitanica koje su bile liječene stacionarno u usporedbi s ambulantno liječenim bolesnicama s dijagnozom TRDP-a (Tablica 5.14).



### 5.3.2.2. Povezanost promjene u koncentraciji proteina BDNF nakon fototerapije s težinom simptoma depresije

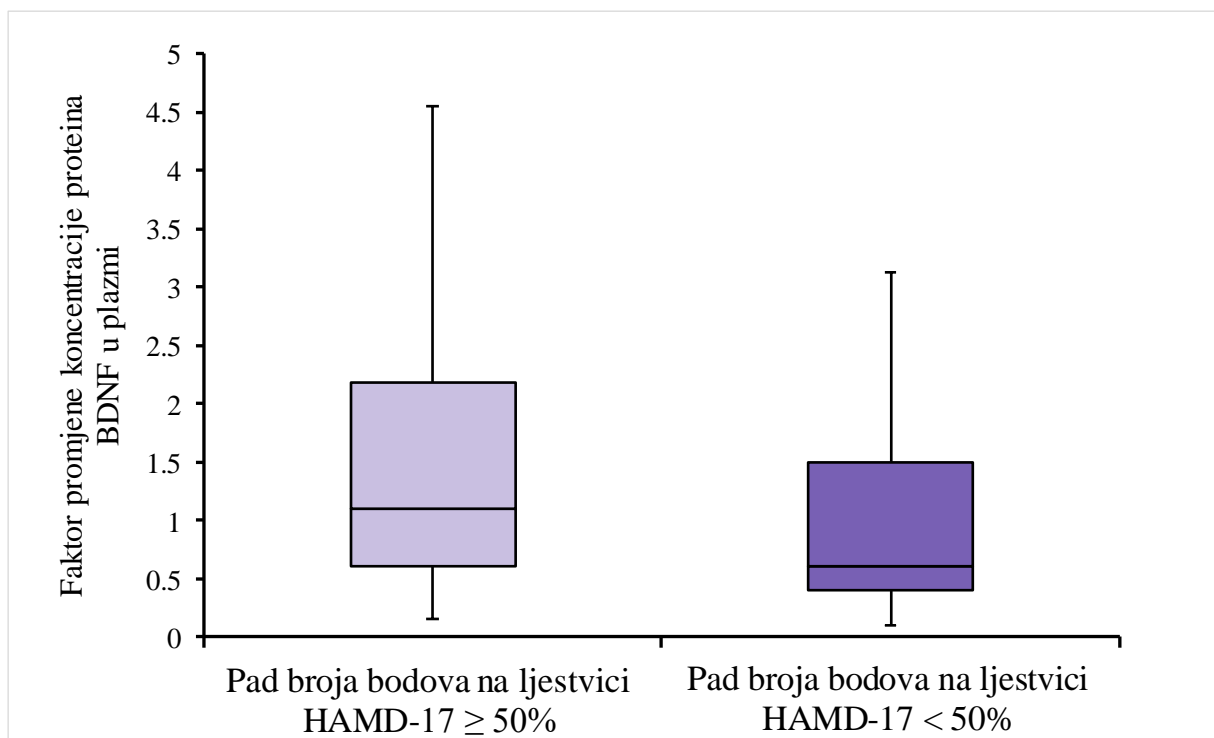
Kako bi utvrdili postoji li potencijalna povezanost promjene u razini proteina BDNF nakon fototerapije s poboljšanjem simptoma depresije, ispitana je povezanost promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS s promjenom koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije. Analiza je napravljena koristeći Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka (Tablica 5.15). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije proteina BDNF i faktora promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 ( $p=0,164$ ) i MADRS ( $p=0,200$ ) (Tablica 5.15).

**Tablica 5.15.** Povezanost promjene težine simptoma depresije s promjenom u koncentraciji BDNF-a u plazmi ispitanica s TRDP-om nakon četiri tjedna fototerapije (N=54).

Faktor promjene broja bodova na ljestvicama	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
HAMD-17	-0,192	0,164
MADRS	-0,177	0,200

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije

Kako bi se ispitala potencijalna povezanost promjene u koncentraciji proteina BDNF s odgovorom na fototerapiju, ispitanice s dijagnozom TRDP-a podijeljene su u dvije skupine, na one koje su imale dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i one koje nisu imale dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova  $< 50$  % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Usporedba je napravljena koristeći ANCOVA-u i početnu koncentraciju proteina BDNF kao kovarijablu za korekciju rezultata. Dodatno, napravljena je i usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF nakon četiri tjedna fototerapije između dvije skupine ispitanica pomoću Mann-Whitney U testa (Slika 5.1 i Slika 5.2).

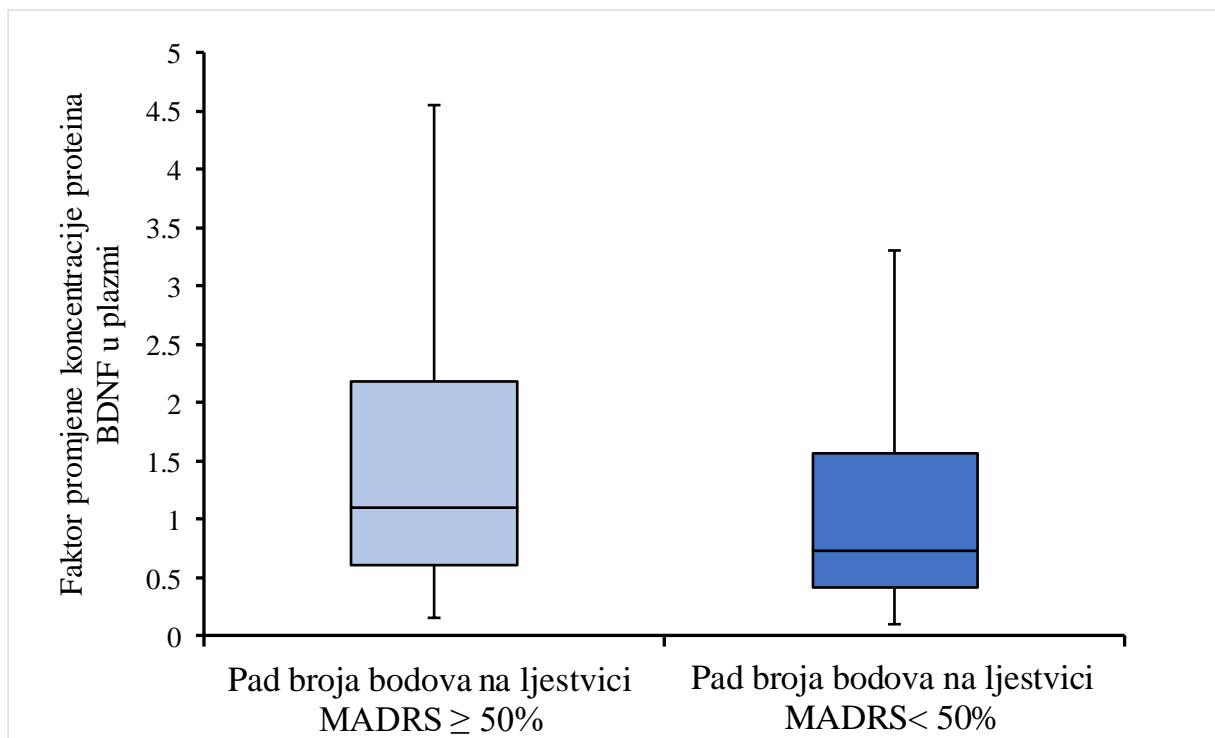


**Slika 5.1.** Usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu imali dobar odgovor na fototerapiju (pad <50 % na ljestvici HAMD-17).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Rezultati ANCOVA-e su pokazali da postoji statistički značajna razlika u promjeni koncentracije proteina BDNF kod ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu imale dobar odgovor na fototerapiju (pad <50 % na ljestvici HAMD-17) ( $F= 4,05$ ;  $df=2,51$ ;  $p=0,023$ ). Sličan trend je vidljiv i kada su ispitanice na isti način podijeljene s obzirom na promjenu broja bodova na ljestvici MADRS ( $F=3,45$ ;  $df=2,51$ ;  $p=0,039$ ). Kako bi dodatno istražili razliku u promjeni koncentracije proteina BDNF između ispitanica koje su imale dobar odgovor na terapiju i skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju, napravljena je usporedba faktora promjene koncentracija proteina BDNF između ove dvije skupine ispitanica i rezultati su pokazali da je, unatoč tome što razlika nije statistički značajna,

kod ispitanica koje su imale dobar odgovor na fototerapiju, procijenjen pomoću ljestvice HAMD-17 ( $U=272,50$ ;  $p=0,118$ ; Slika 5.1) i MADRS ( $U=300,50$ ;  $p=0,272$ ; Slika 5.2), došlo do većeg povećanja u koncentraciji proteina BDNF u plazmi, u odnosu na ispitanice kod kojih je odgovor na fototerapiju bio lošiji.

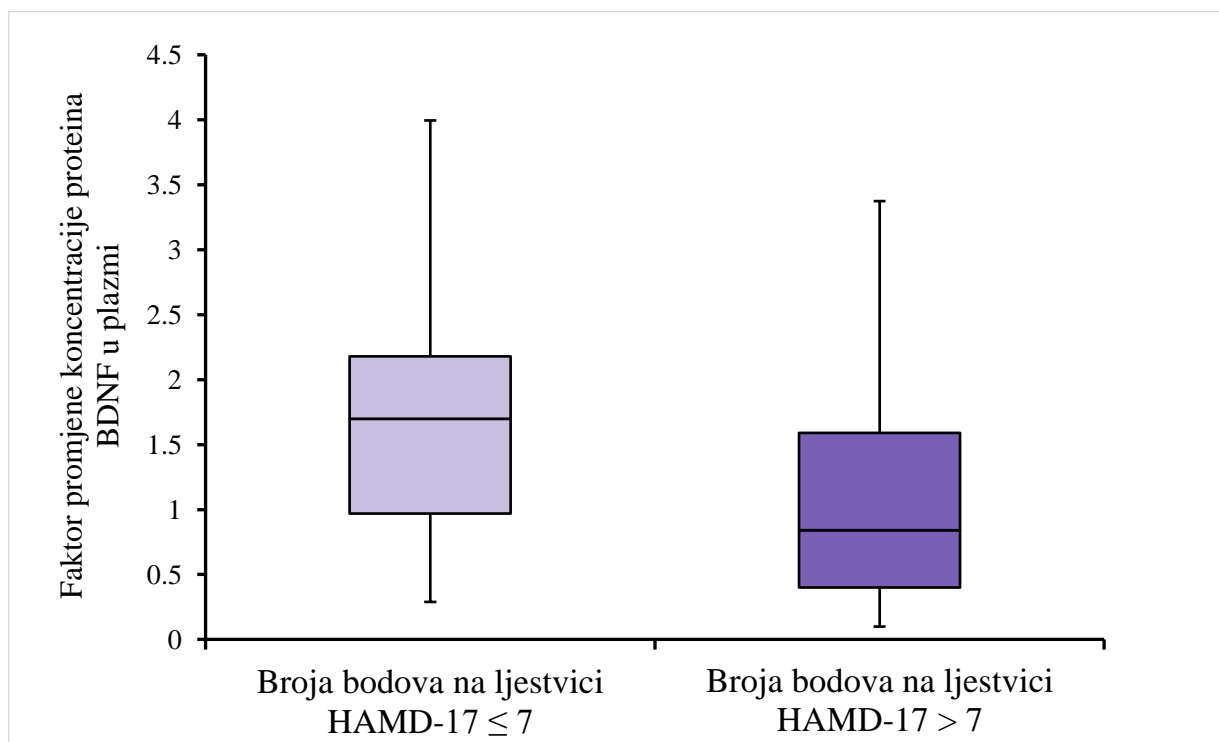


**Slika 5.2.** Usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq 50\%$  na ljestvici MADRS) u odnosu na one koje nisu imale dobar odgovor na fototerapiju (pad  $< 50\%$  na ljestvici MADRS).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Za procjenu postignute remisije korištene su ljestvice HAMD-17 i MADRS. Remisija je definirana kao ukupan broj bodova nakon četiri tjedna terapije  $\leq 7$  u slučaju ljestvice HAMD-17 ili broj bodova  $\leq 10$  u slučaju ljestvice MADRS. Kako bi se ispitala potencijalna povezanost promjene u koncentraciji proteina BDNF s postignutom remisijom, ispitanice s dijagnozom depresivnog poremećaja su podijeljene u dvije

skupine, na one kod kojih je postignuta remisija i na one koje nisu ušle u remisiju. Usporedba je napravljena koristeći ANCOVA-u i početnu koncentraciju proteina BDNF kao kovarijablu za korekciju rezultata. Dodatno je napravljena i usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF nakon četiri tjedna fototerapije između dvije skupine ispitanica pomoću Mann-Whitney U testa (Slika 5.3 i Slika 5.4).



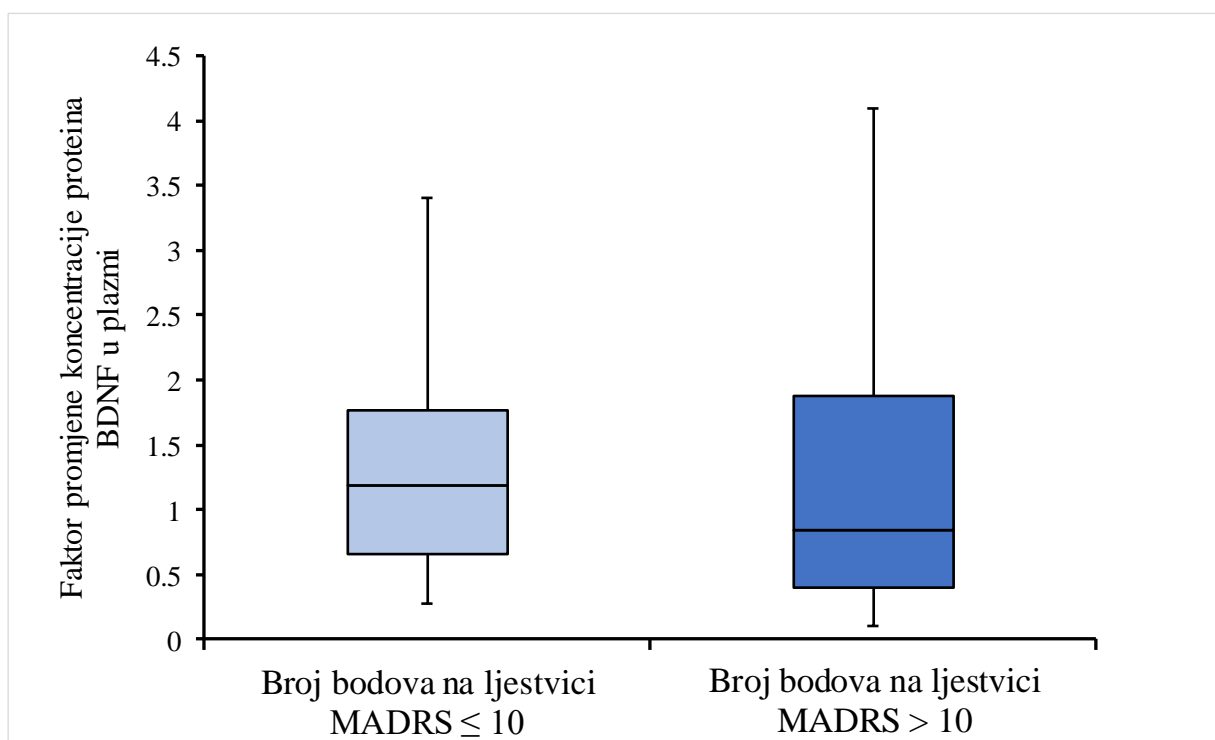
**Slika 5.3.** Usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su postigle remisiju (broj bodova  $\leq 7$  na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu ušle u remisiju (broj bodova  $> 7$  na ljestvici HAMD-17).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Rezultati ANCOVA-e su pokazali da postoji statistički značajna razlika u promjeni koncentracije proteina BDNF kod ispitanica kod kojih je postignuta remisija (broj bodova nakon terapije  $\leq 7$  na ljestvici HAMD) u odnosu na one koji nisu postigle remisiju ( $F= 5,71$ ;  $df=2,51$ ;  $p=0.006$ ). Sličan trend je vidljiv i kada su ispitanice na isti

način podijeljene s obzirom na promjenu broja bodova na ljestvici MADRS ( $F=3,59$ ;  $df=2,51$ ;  $p=0,035$ ).

Kako bi dodatno istražili razliku u promjeni koncentracije proteina BDNF između ispitanica koje su ušle u remisiju i onih koje nisu, napravljena je usporedba faktora promjene koncentracija proteina BDNF između ove dvije skupine ispitanica i rezultati su pokazali da je, unatoč tome što razlika nije statistički značajna, kod ispitanica koje su postigle remisiju, procijenjenu pomoću ljestvice HAMD-17 ( $U=136,50$ ;  $p=0,125$ ; Slika 5.3) i MADRS ( $U=240,00$ ;  $p=0,430$ ; Slika 5.4), došlo do većeg povećanja u koncentraciji proteina BDNF u plazmi u odnosu na ispitanice kod kojih nije zabilježena remisija.

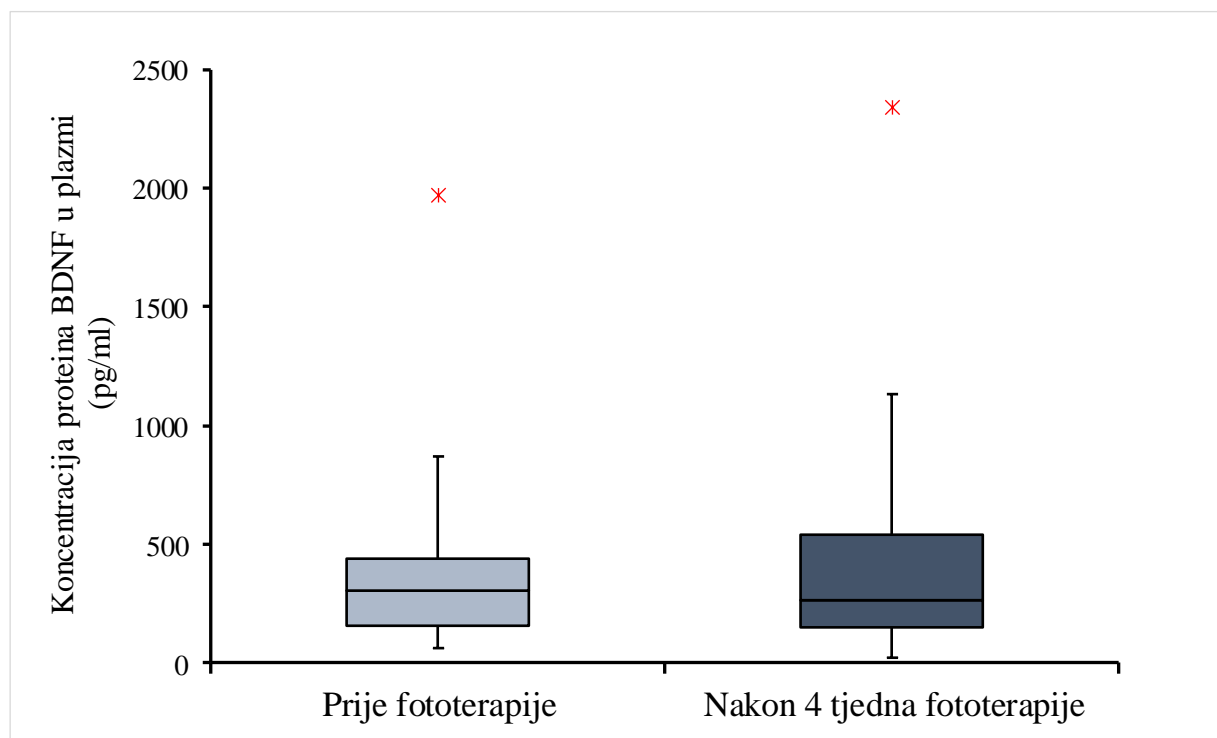


**Slika 5.4.** Usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su postigle remisiju (broj bodova  $\leq 10$  na ljestvici MADRS) u odnosu na one koje nisu ušle u remisiju (broj bodova  $> 10$  na ljestvici MADRS).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

### 5.3.2.3. Povezanost početne koncentracije proteina BDNF s odgovorom na fototerapiju

Koncentracija proteina BDNF u plazmi određena je kod svih ispitanica uključenih u istraživanje prije početka fototerapije te nakon četiri tjedna terapije (Slika 5.5).



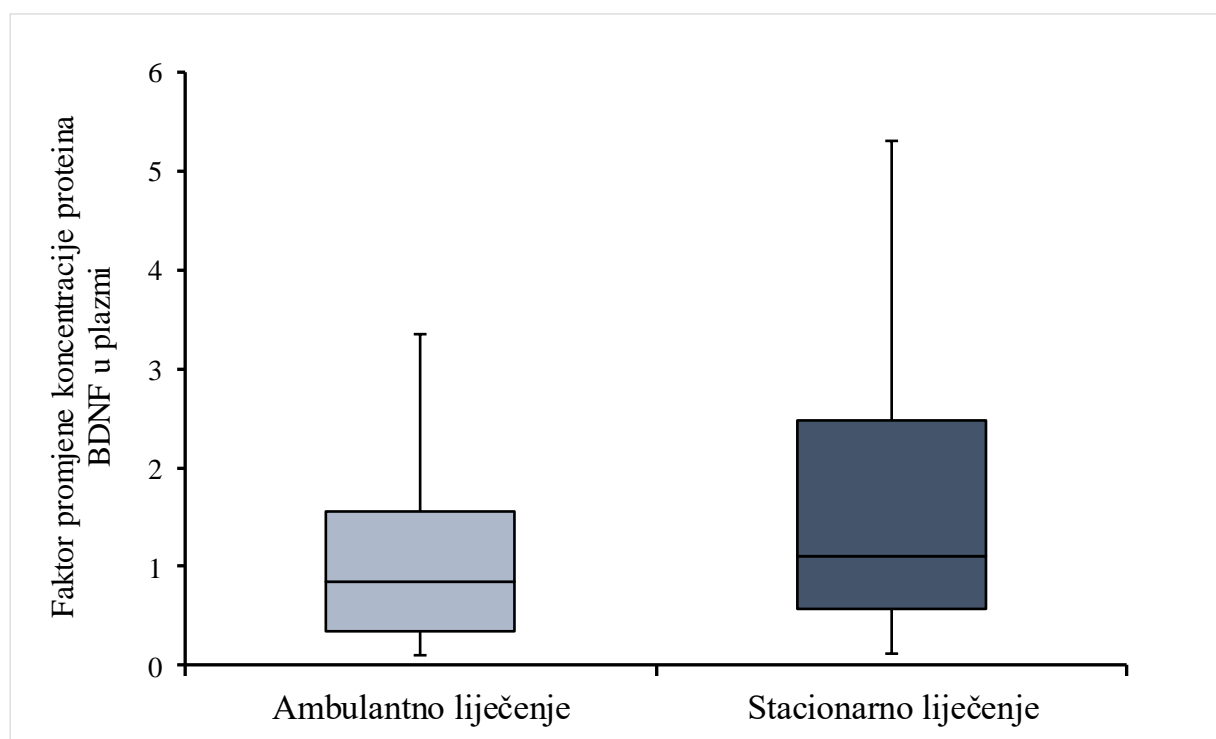
**Slika 5.5.** Usporedba koncentracije proteina BDNF u plazmi prije početka fototerapije te nakon četiri tjedna fototerapije.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti. Crvene oznake predstavljaju stršeće vrijednosti (engl. outlier).

Usporedba koncentracije proteina BDNF u plazmi prije početka fototerapije (307,8 pg/ml; 60,4-1967,6 pg/ml) i nakon četiri tjedna terapije (266,8 pg/ml; 24,8-2340,3 pg/ml) napravljena je pomoću Wilcoxonovog testa. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u koncentraciji proteina BDNF u plazmi ( $W=759,00$ ;  $p=0,887$ ) prije početka fototerapije i nakon četiri tjedna terapije (Slika 5.5).

Kako bi se ispitaio potencijalni utjecaj načina primjene fototerapije (ambulantno vs. stacionarno) na promjenu razine proteina BDNF u plazmi korištena je ANCOVA s

početnom razinom koncentracije proteina BDNF kao kovarijablom za korekciju rezultata. Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji proteina BDNF između ispitanica koje su ambulantno liječene i onih koje su stacionarno liječene, kada je model korigiran za iznos početne koncentracije proteina BDNF ( $F=4,53$ ;  $df=2$ ;  $p=0,016$ ). Dobiveni rezultati su u skladu s rezultatima prikazanim u Tablici 5.14 koji upućuju na to da je kod ispitanica na stacionarnom liječenju došlo do značajnijeg povećanja koncentracije proteina BDNF nego kod ispitanica koje su ambulantno liječene. Rezultat nije statistički značajan ( $p=0,082$ ), ali prisutan je trend (Slika 5.6) koji ide u prilog rezultatima ANCOVA-e.



**Slika 5.6.** Usporedba faktora promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su ambulantno liječene i onih koje su liječene stacionarno.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

#### 5.4. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om

Koncentracija IL-6 u serumu određena je komercijalno dostupnim ELISA kompletom. Konačna koncentracija IL-6 izražena je u pg/ml. Kolmogorov-Smirnov test korišten je za određivanje normalnosti distribucije vrijednosti koncentracije IL-6 u serumu, a s obzirom na odstupanje od normalne razdiobe, u svim daljnjim analizama korišteni su neparametrijski testovi za statističku obradu podataka.

##### 5.4.1. Koncentracija IL-6 prije fototerapije

##### 5.4.1.1. Povezanost početne koncentracije IL-6 sa sociodemografskim obilježjima i kliničkim podacima

Kako bi se istražila potencijalna povezanost koncentracije IL-6 s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.16) te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.17).

**Tablica 5.16.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s početnom koncentracijom IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	0,078	0,573
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	-0,040	0,774
Broj depresivnih epizoda	-0,073	0,600
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	0,194	0,159
Broj hospitalizacija	-0,053	0,701
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	-0,031	0,825



**Tablica 5.17.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s početnom koncentracijom IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Koncentracija IL-6 (pg/ml)	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	0,71 (0,65-0,77)	H=7,00; p=0,220
	U braku	0,78 (0,13-6,51)	
	Razvedene	1,38 (0,49-9,66)	
	Izvanbračna zajednica	1,55 (1,55-1,55)	
	Udovice	1,23 (0,86-2,54)	
	Samci	1,40 (0,43-4,12)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	0,86 (0,13-9,66)	U=249,00; p=0,280
	Ne	1,40 (0,43-4,12)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	0,76 (0,34-2,63)	H=6,68; p=0,083
	Umirovljena	0,92 (0,13-9,66)	
	Studentica	1,48 (0,71-1,53)	
	Nezaposlena	1,59 (0,42-6,51)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	0,94 (0,33-2,12)	H=2,41; p=0,660
	SSS	0,81 (0,41-6,51)	
	VŠS	0,77 (0,77-0,77)	
	VSS	1,14 (0,13-9,66)	
	Magisterij	1,62 (1,62-1,62)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	0,82 (0,33-4,12)	H=1,39; p=0,707
	5.000 – 10.000 HRK	0,86 (0,13-9,66)	
	10.000 – 15.000 HRK	1,49 (0,43-2,54)	
	Udržavani član	1,19 (0,71-6,51)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Koncentracija IL-6 (pg/ml)	Statistički test
Pokušaj samoubojstva	Da	0,80 (0,43-1,53)	U=135,00; p=0,728
	Ne	0,90 (0,13-9,66)	
Obiteljska anamneza	Pozitivna (bliža obitelj)	0,64 (0,33-9,66)	H=9,08; p=0,011
	Pozitivna (šira obitelj)	0,57 (0,43-0,71)	
	Negativna	1,32 (0,13-6,51)	
Fototerapija	Ambulantno	0,86 (0,13-9,66)	U=330,00; p=0,770
	Stacionarno	0,90 (0,34-6,51)	
Konzumacija alkohola	Prigodno	0,71 (0,42-2,53)	H=3,29; p=0,349
	Par puta mjesečno	1,51 (1,48-1,55)	
	Češće od jednom tjedno	0,78 (0,13-1,40)	
	Nikako	0,90 (0,33-9,66)	
Pušenje	Pušači	0,82 (0,43-2,53)	U=0,331; p=0,783
	Nepušači	0,90 (0,13-9,66)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Dobiveni rezultati upućuju na to da svi analizirani klinički i sociodemografski podatci nisu povezani s koncentracijom IL-6 u serumu ispitanica prije početka fototerapije, osim obiteljske anamneze, odnosno prisustva poremećaja raspoloženja u bližoj i široj obitelji (p=0,011). Navedena razlika proizlazi iz značajno više koncentracije IL-6 prije početka fototerapije kod ispitanica kod kojih je obiteljska anamneza za psihijatrijske poremećaje bila negativna (Tablica 5.17).

#### 5.4.1.2. Povezanost početne koncentracije IL-6 s težinom simptoma depresije

Kako bi utvrdili može li se početna koncentracija IL-6 koristiti kao marker ozbiljnosti simptoma depresije ispitana je povezanost broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS s početnom koncentracijom IL-6 u serumu. Analiza je napravljena koristeći koeficijent parcijalne korelacije ( $r_p$ ), uzimajući u obzir pozitivnu obiteljsku anamnezu (Tablica 5.18). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije početne koncentracije IL-6 u serumu s brojem bodova na ljestvicama HAMD-17 ( $p=0,953$ ) i MADRS ( $p=0,808$ ) (Tablica 5.18).

**Tablica 5.18.** Povezanost težine simptoma depresije s početnom koncentracijom IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om (N=54).

Broj bodova na ljestvicama	Koeficijent parcijalne korelacije	
	$r_p$	$p$
HAMD-17	0,008	0,953
MADRS	0,034	0,808

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije

## 5.4.2. Koncentracija IL-6 nakon fototerapije

### 5.4.2.1. Povezanost promjene u koncentraciji IL-6 nakon fototerapije sa sociodemografskim obilježjima i kliničkim podacima

Kako bi se istražila potencijalna povezanost promjene (faktora promjene) koncentracije IL-6 s pojedinim kliničkim (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskim (dob, spol, pušenje) parametrima, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ) u slučaju kvantitativnih varijabli (Tablica 5.19) te Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test u slučaju kvalitativnih varijabli (Tablica 5.20).

**Tablica 5.19.** Povezanost kvantitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom koncentracije IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54).

Klinička i sociodemografska obilježja	Spearmanov koeficijent korelacije	
	$\rho$	p
Dob (godine)	-0,016	0,908
Duljina liječenja od depresivnog poremećaja (godine)	-0,028	0,839
Broj depresivnih epizoda	-0,161	0,245
Trajanje zadnje depresivne epizode (tjedni)	-0,235	0,087
Broj hospitalizacija	-0,054	0,700
Broj korištenih antidepresiva u terapiji	-0,160	0,247

**Tablica 5.20.** Povezanost kvalitativnih kliničkih i sociodemografskih obilježja s promjenom koncentracije IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om nakon 4 tjedna fototerapije (N=54). Svi podatci su prikazani kao medijan (minimum-maksimum).

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene koncentracije IL-6	Statistički test
<b>Bračni status</b>	U vezi	0,98 (0,86-1,09)	H=2,25; p=0,814
	U braku	0,95 (0,30-4,71)	
	Razvedene	1,34 (0,10-1,72)	
	Izvanbračna zajednica	0,47 (0,47-0,47)	
	Udovice	1,04 (0,80-1,40)	
	Samci	1,62 (0,38-2,21)	
<b>Roditeljstvo</b>	Da	1,03 (0,10-4,71)	U=189,00; p=0,754
	Ne	0,86 (0,38-2,21)	
<b>Radni status</b>	Zaposlena	1,22 (0,39-4,71)	H=1,81; p=0,614
	Umirovljena	1,03 (0,10-3,77)	
	Studentica	0,80 (0,38-2,21)	
	Nezaposlena	0,77 (0,56-1,96)	
<b>Obrazovanje</b>	OŠ	1,04 (0,39-4,71)	H=0,75; p=0,945
	SSS	0,88 (0,30-2,50)	
	VŠS	1,09 (1,09-1,09)	
	VSS	1,36 (0,10-3,77)	
	Magisterij	1,33 (1,33-1,33)	
<b>Ekonomski status (mjesečna primanja)</b>	< 5.000 HRK	0,84 (0,30-4,71)	H=2,72; p=0,437
	5.000 – 10.000 HRK	1,33 (0,10-3,77)	

Klinička i sociodemografska obilježja		Faktor promjene koncentracije IL-6	Statistički test
	10.000 – 15.000 HRK	1,40 (0,84-1,95)	
	Udržavani član	1,33 (0,57-2,21)	
Pokušaj samoubojstva	Da	0,80 (0,39-1,98)	U=127,00; p=0,908
	Ne	1,03 (0,10-4,71)	
Obiteljska anamneza	Pozitivna (bliža obitelj)	1,22 (0,10-4,71)	H=4,54; p=0,103
	Pozitivna (šira obitelj)	1,08 (1,95-2,21)	
	Negativna	0,81 (0,30-3,77)	
Fototerapija	Ambulantno	1,00 (0,10-3,77)	U=360,50; p=0,804
	Stacionarno	1,15 (0,30-4,71)	
Konzumacija alkohola	Prigodno	0,81 (0,30-2,21)	H=11,77; p=0,008
	Par puta mjesečno	0,43 (0,38-0,47)	
	Češće od jednom tjedno	2,09 (1,70-3,77)	
	Nikako	1,03 (0,10-4,71)	
Pušenje	Pušači	0,89 (0,30-2,50)	U=388,50; p=0,456
	Nepušači	1,03 (0,10-4,71)	

OŠ, osnovna škola; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Dobiveni rezultati upućuju na to da svi analizirani klinički i sociodemografski podatci nisu povezani s promjenom koncentracije IL-6 u serumu ispitanica nakon 4 tjedna fototerapije (Tablica 5.19 i Tablica 5.20), osim konzumacije alkohola (p=0,008). Rezultati upućuju na to da osobe koje piju prigodno ili par puta mjesečno imaju značajno smanjenje koncentracije IL-6 u odnosu na ispitanice koje alkohol konzumiraju češće od jednom tjedno (p≤0,050; Dunn-Bonferroni post-hoc test).

#### 5.4.2.2. Povezanost promjene u koncentraciji IL-6 nakon fototerapije s težinom simptoma depresije

Kako bi utvrdili postoji li potencijalna povezanost promjene u razini IL-6 nakon fototerapije s poboljšanjem simptoma depresije, ispitana je povezanost promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS s promjenom koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije. Analiza je napravljena koristeći koeficijent parcijalne korelacije ( $r_p$ ), uzimajući u obzir konzumaciju alkohola (Tablica 5.21). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije IL-6 i faktora promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 ( $p=0,102$ ) i MADRS ( $p=0,245$ ) (Tablica 5.21).

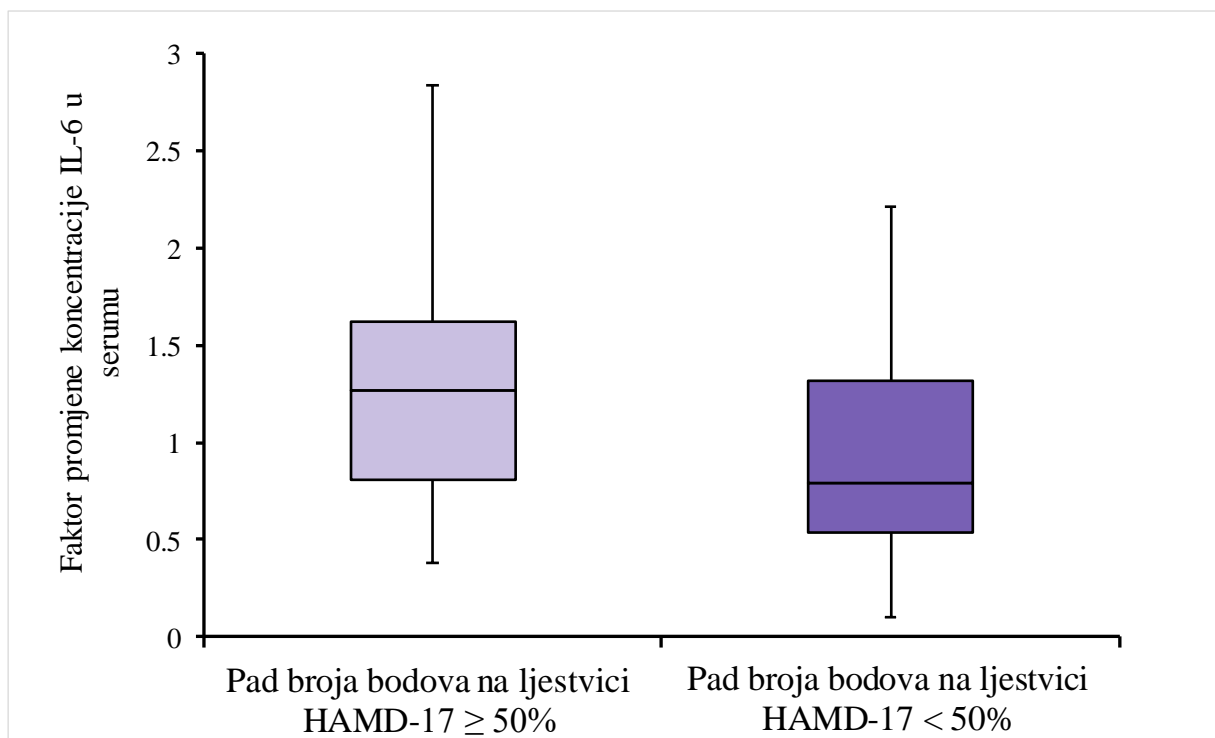
**Tablica 5.21.** Povezanost promjene težine simptoma depresije s promjenom u koncentraciji IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om nakon četiri tjedna fototerapije (N=54).

Faktor promjene broja bodova na ljestvicama	Spearmanovog koeficijenta korelacije	
	$r_s$	p
HAMD-17	-0,227	0,102
MADRS	-0,163	0,245

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsberg ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije

Kako bi se ispitala potencijalna povezanost promjene u koncentraciji IL-6 s odgovorom na fototerapiju, ispitanice s TRDP-om podijeljene su u dvije skupine, one koje su imale dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i

one koje nisu imale dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova <50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Usporedba je napravljena koristeći ANCOVA-u i početnu koncentraciju IL-6 kao kovarijablu za korekciju rezultata. Dodatno, napravljena je i usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 nakon četiri tjedna fototerapije između dviju skupine ispitanica pomoću Mann-Whitney U testa (Slika 5.7 i Slika 5.8).



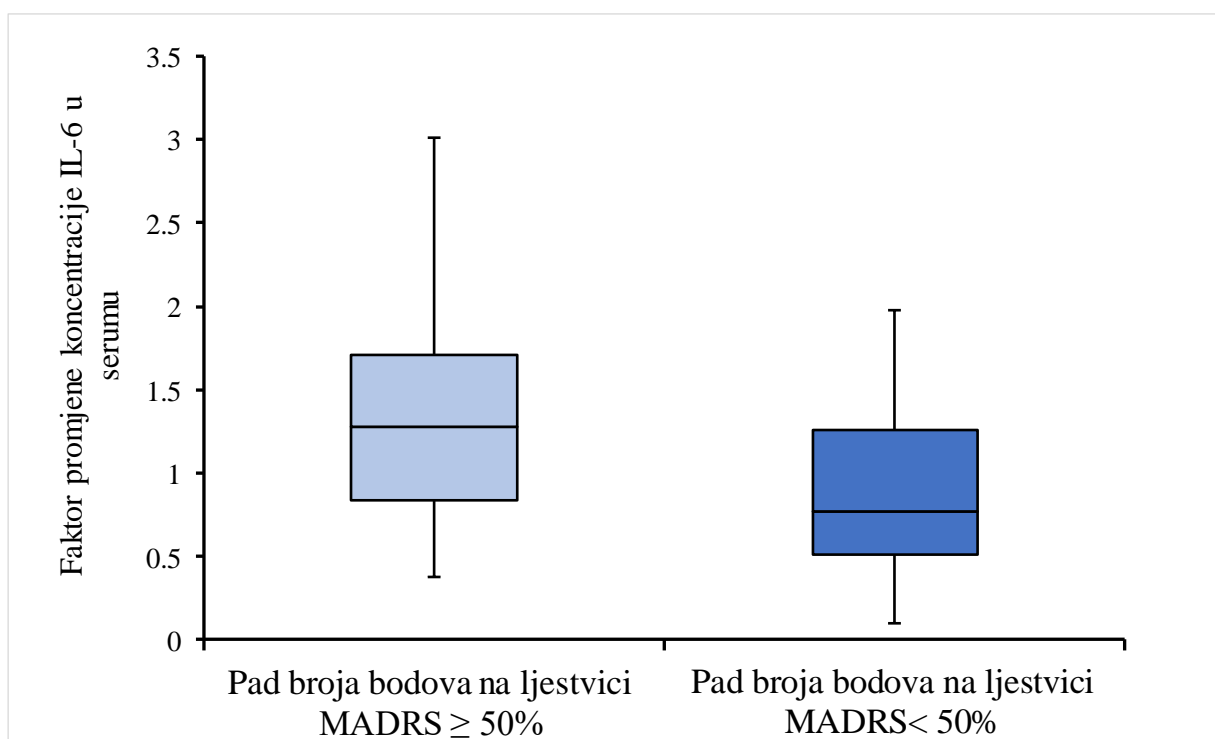
**Slika 5.7.** Usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq$ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu imale dobar odgovor na fototerapiju (pad <50 % na ljestvici HAMD-17).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Rezultati ANCOVA-e pokazali su da postoji statistički značajna razlika u promjeni koncentracije IL-6 kod ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq$ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu imale dobar odgovor na fototerapiju (pad <50 % na ljestvici HAMD-17) ( $F= 15,14$ ;  $df=2,51$ ;  $p<0,001$ ). Sličan trend je



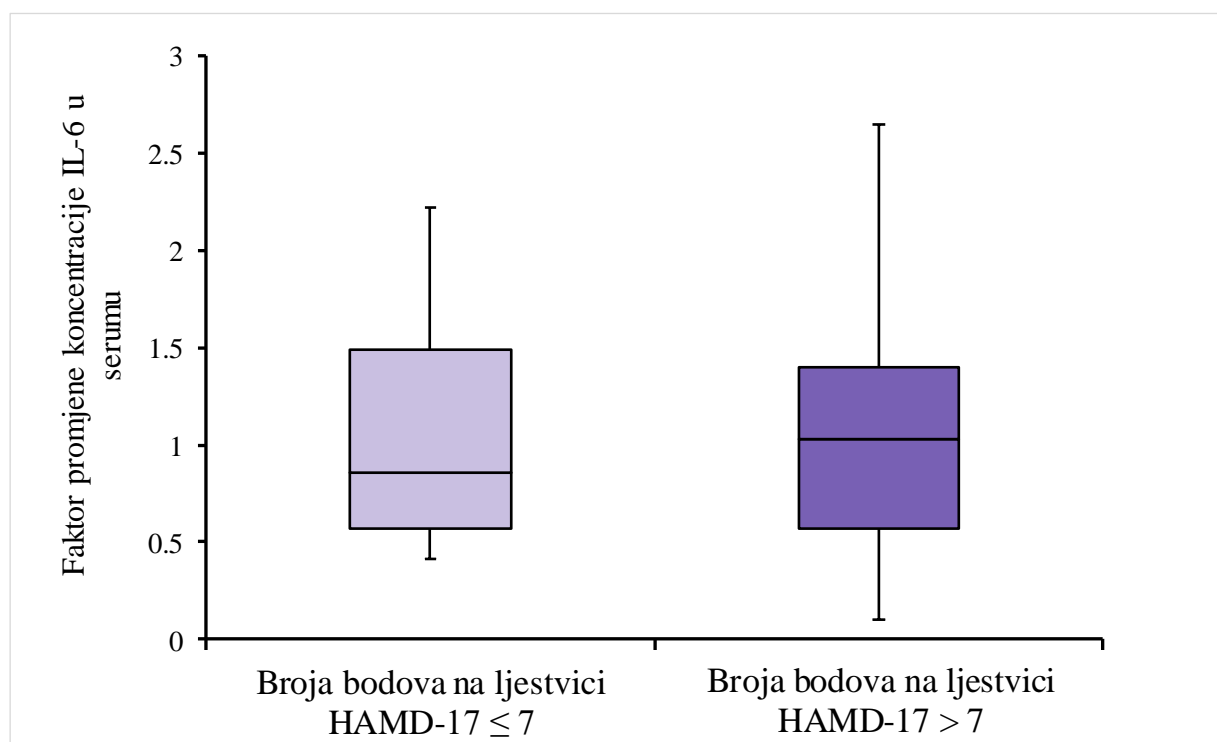
vidljiv i kada su ispitanice na isti način podijeljene s obzirom na promjenu broja bodova na ljestvici MADRS ( $F=18,35$ ;  $df=2,51$ ;  $p<0,001$ ). Kako bi dodatno istražili razliku u promjeni koncentracije IL-6 između ispitanica koje su imale dobar odgovor na terapiju i skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju, napravljena je usporedba faktora promjene koncentracija IL-6 između ove dvije skupine ispitanica i rezultati su pokazali da je kod ispitanica koje su imale dobar odgovor na fototerapiju, procijenjen pomoću ljestvice HAMD-17 ( $U=245,00$ ;  $p=0,041$ ; Slika 5.7) i MADRS ( $U=206,50$ ;  $p=0,006$ ; Slika 5.8), došlo do većeg povećanja u koncentraciji IL-6 u serumu, u odnosu na ispitanice kod kojih je odgovor na fototerapiju bio slabiji.



**Slika 5.8.** Usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju (pad  $\geq 50$  % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koje nisu imale dobar odgovor na fototerapiju (pad  $< 50$  % na ljestvici MADRS).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Za procjenu postignute remisije korištene su ljestvice HAMD-17 i MADRS. Remisija je definirana kao ukupan broj bodova nakon četiri tjedna terapije  $\leq 7$  u slučaju ljestvice HAMD-17 ili broj bodova  $\leq 10$  u slučaju ljestvice MADRS. Kako bi se ispitala potencijalna povezanost promjene u koncentraciji IL-6 s postignutom remisijom, ispitanice s TRDP-om podijeljene su u dvije skupine, na ispitanice kod kojih je postignuta remisija i na one koje nisu ušle u remisiju. Usporedba je napravljena koristeći ANCOVA-u i početnu koncentraciju IL-6 kao kovarijablu za korekciju rezultata. Dodatno je napravljena i usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 nakon četiri tjedna fototerapije između dvije skupine ispitanica pomoću Mann-Whitney U testa (Slika 5.9 i Slika 5.10).

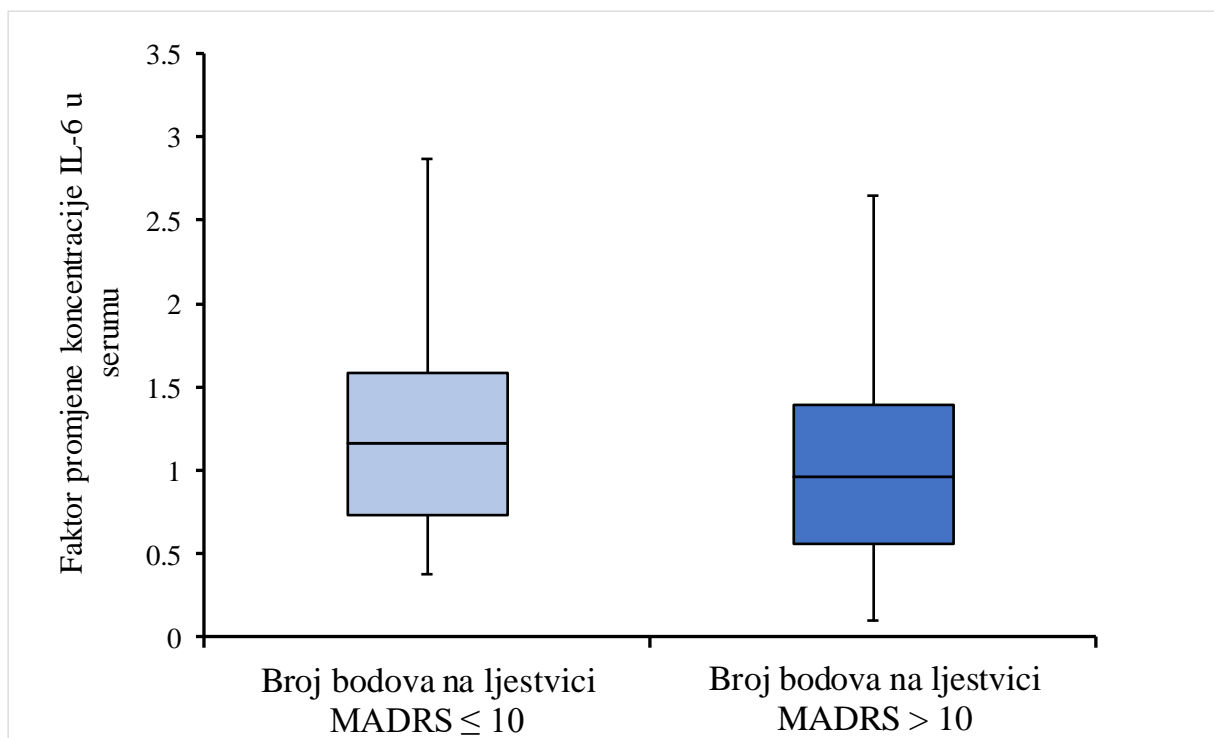


**Slika 5.9.** Usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su postigle remisiju (broj bodova  $\leq 7$  na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koje nisu ušle u remisiju (broj bodova  $> 7$  na ljestvici HAMD-17).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Rezultati ANCOVA-e pokazali su da postoji statistički značajna razlika u promjeni koncentracije IL-6 kod ispitanica kod kojih je postignuta remisija (broj bodova nakon terapije  $\leq 7$  na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koji nisu postigle remisiju ( $F=12,41$ ;  $df=2,51$ ;  $p=0.001$ ). Sličan trend je vidljiv i kada su ispitanice na isti način podijeljene s obzirom na promjenu broja bodova na ljestvici MADRS ( $F=13,38$ ;  $df=2,51$ ;  $p<0,001$ ).

Kako bi dodatno istražili razliku u promjeni koncentracije IL-6 između ispitanica koje su ušle u remisiju i onih koje nisu, napravljena je usporedba faktora promjene koncentracija IL-6 između ove dvije skupine ispitanica i rezultati nisu potvrdili rezultate ANCOVA-e, odnosno, nije bilo statistički značajne razlike u faktoru promjene koncentracije IL-6 između ispitanica koje su postigle remisiju, procijenjenu pomoću ljestvice HAMD-17 ( $U=197,5$ ;  $p=0,908$ ; Slika 5.9) i MADRS ( $U=232,50$ ;  $p=0,348$ ; Slika 5.10), u odnosu na ispitanice kod kojih nije zabilježena remisija.

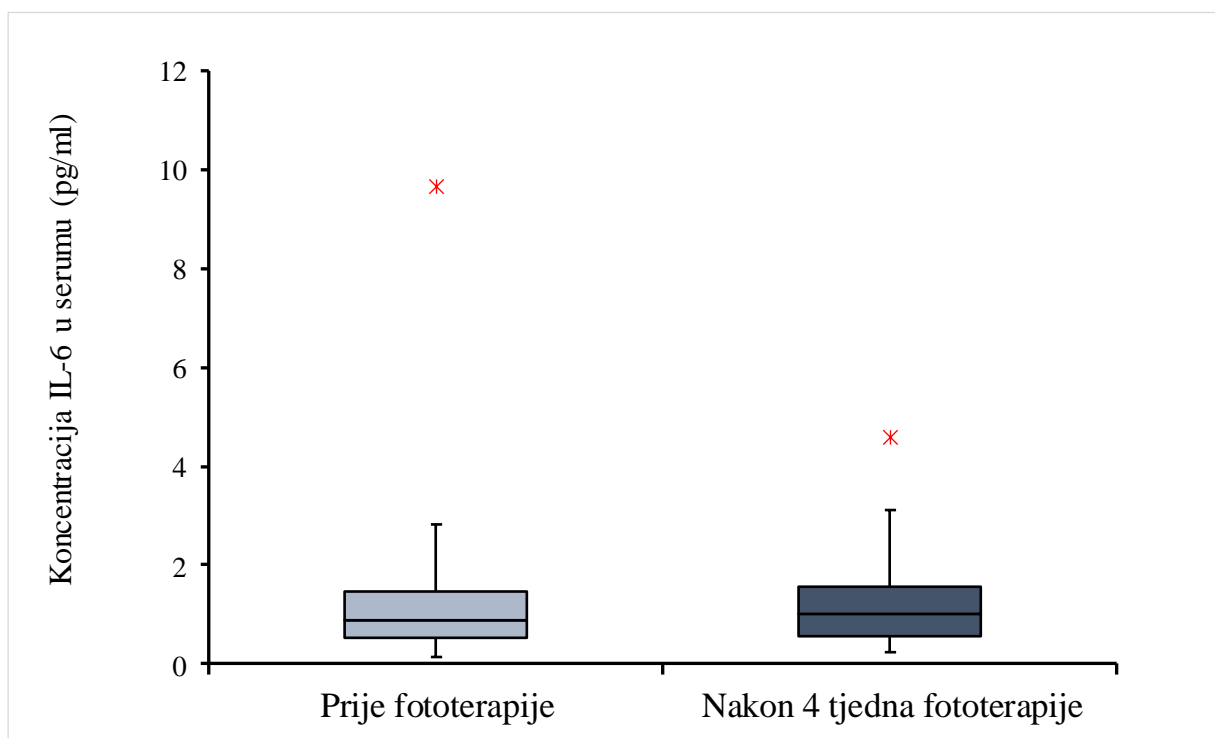


**Slika 5.10.** Usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su postigle remisiju (broj bodova  $\leq 10$  na ljestvici MADRS) u odnosu na one koje nisu ušle u remisiju (broj bodova  $> 10$  na ljestvici MADRS).

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

#### 5.4.2.3. Povezanost početne koncentracije IL-6 s odgovorom na fototerapiju

Koncentracija IL-6 u serumu određena je kod svih ispitanica uključenih u istraživanje prije početka fototerapije te nakon četiri tjedna terapije (Slika 5.11). Usporedba koncentracije IL-6 u serumu prije početka fototerapije (0,88 pg/ml; 0,13-9,66 pg/ml) i nakon četiri tjedna terapije (1,02 pg/ml; 0,24-4,57 pg/ml) napravljena je pomoću Wilcoxonovog testa. Rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u koncentraciji IL-6 u serumu ( $W=679,00$ ;  $p=0,747$ ) prije i nakon četiri tjedna fototerapije (Slika 5.11).

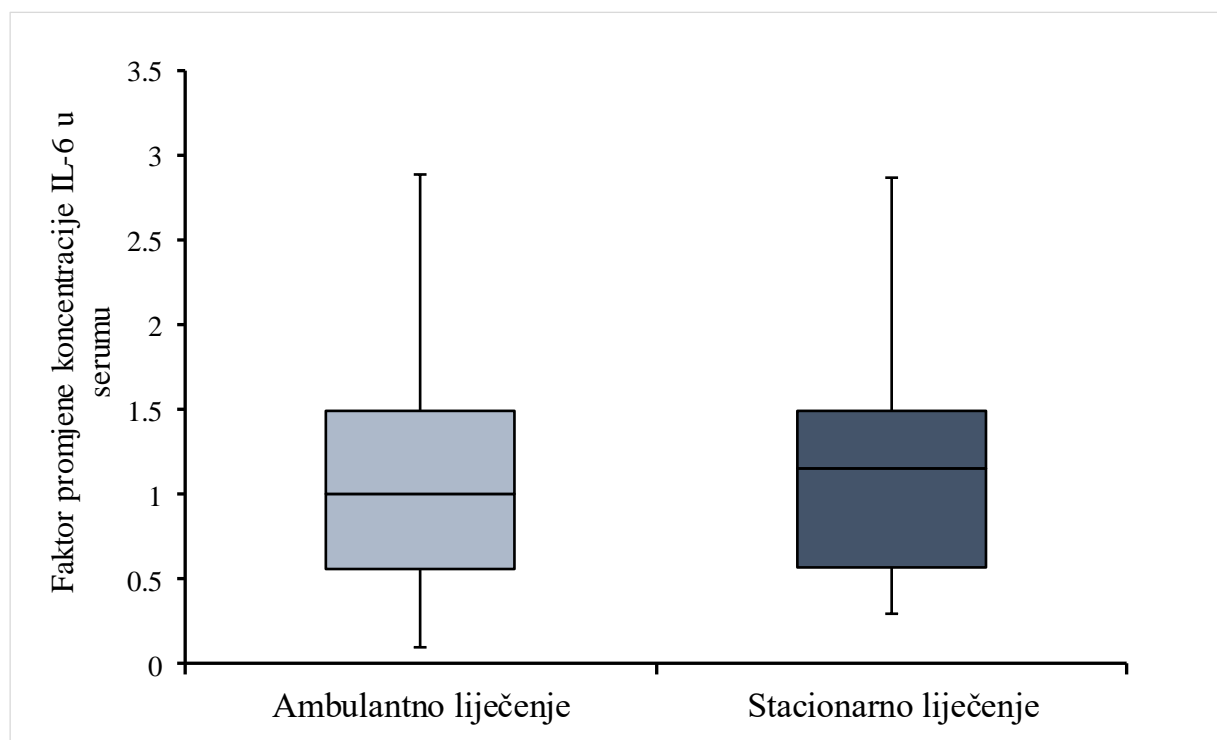


**Slika 5.11.** Usporedba koncentracije IL-6 u serumu prije početka fototerapije te nakon četiri tjedna fototerapije.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Crvene oznake predstavljaju stršće vrijednosti (engl. outlier).

Kako bi se ispitao potencijalni utjecaj načina primjene fototerapije (ambulantno vs. stacionarno) na promjenu razine IL-6 u serumu korištena je ANCOVA s početnom razinom koncentracije IL-6 kao kovarijablom za korekciju rezultata. Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji IL-6 između ispitanica koje su ambulantno liječene i onih koje su stacionarno liječene kada je model korigiran za iznos početne koncentracije IL-6 ( $F=4,603$ ;  $df=2$ ;  $p=0,015$ ). Dobiveni rezultati proizlaze iz činjenice da je kod ispitanica na stacionarnom liječenju došlo do većeg povećanja koncentracije IL-6 nego kod ispitanica koje su ambulantno liječene. Rezultat usporedbe faktora promjene koncentracije IL-6 kod ispitanica na ambulantnom liječenju i ispitanica koje su stacionarno liječene nije statistički značajan (Tablica 20;  $p=0,804$ ), ali prisutan je trend (Slika 5.12) koji ide u prilog rezultatima ANCOVA-e.



**Slika 5.12.** Usporedba faktora promjene koncentracije IL-6 u serumu nakon četiri tjedna fototerapije između ispitanica koje su ambulantno liječene i onih koje su liječene stacionarno.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Demografski i klinički podatci

U istraživanje je, na temelju uključnih i isključnih kriterija, i nakon potpisivanja informiranog pristanka odobrenog od Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb, početno uključeno 60 ispitanica s TRDP-om, od čega ih je 54 završilo istraživanje. Iz podataka u Tablici 5.1 vidljivo je da se dob ispitanica kreće od 21 do 69 godina, sa srednjom vrijednosti 53 godine. Dob ispitanica okvirno odgovara podacima iz popisa stanovništva 2021. godine Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske, prema kojemu prosječna starost za žene u općoj populaciji iznosi 45,9 godina (214). Od svih psihičkih poremećaja, depresivni poremećaj je u zemljama Europske unije najrašireniji (215). Depresija se javlja oko 2 puta češće u žena nego u muškaraca (216). Prosječna dob pojavljivanja prve depresivne epizode je u ranim do srednjim dvadesetim godinama života, s medijanom od 25,7 godina u visoko razvijenim, odnosno 24 godine u slabije razvijenim zemljama svijeta (217). U ovo istraživanje bile su uključene ispitanice od 21. godine života, što odgovara navedenim epidemiološkim podacima o pojavnosti depresije u svijetu. Longitudinalne studije otkrile su da, u usporedbi sa zdravim kontrolama, pacijenti s depresijom imaju veći rizik za razvoj blagog kognitivnog oštećenja (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) (218). MCI se definira kao prijelazno stanje između normalnog kognitivnog starenja i demencije, a karakterizirano je blagim oštećenjem kognicije s očuvanom mogućnošću funkcioniranja u svakodnevnom životu (219).

Normalno kognitivno starenje započinje u podmakloj životnoj dobi, za što podatci nisu konzistentni. Jedna od složenijih kognitivnih funkcija je govor. Vokabular dugo ostaje nepromijenjen, a u poznijoj dobi je i bogatiji nego u mlađoj (220). Sposobnost prepoznavanja i imenovanja predmeta ostaje stabilna do 70. godine života, a nakon toga lagano opada (221). U skladu s time, a zbog rizika od dobivanja rezultata koji nisu relevantni uslijed potencijalnih blagih kognitivnih oštećenja, najstarija ispitanica u ovom istraživanju ima 69 godina. Prosječna duljina liječenja od depresije kod ispitanica iznosi 7 godina, a aktualna TR depresivna epizoda trajala je u prosjeku 9 tjedana. Podaci su u skladu s definicijom TRDP-a (25), prema kojoj na primjenu dva ili više antidepresiva različitih skupina u terapijskoj dozi i kroz dovoljno dug vremenski period (3 do 6 tjedana) ne dolazi do zadovoljavajućeg poboljšanja. Broj dosadašnjih psihijatrijskih hospitalizacija kod ispitanica je dosta neujednačen, od 0 do 15 puta. Ispitanice su u dosadašnjoj terapiji uzimale prosječno 4 različita antidepresiva. Prema Tablici 5.2 većina ispitanica je u braku (63 %) te je većina ostvarila roditeljstvo. Bračni status ispitanica nije u skladu s dosadašnjim spoznajama da samci i rastavljeni imaju povećani rizik od razvoja depresije (222), kao i da psihički poremećaj prije braka češće dovodi do razvoda (223). Dobiveni podatci se eventualno mogu objasniti patrijarhalnim stavovima i/ili ekonomskim razlozima, gdje je brak bez obzira na okolnosti češći izbor od ostalih opcija bračnog statusa. Većina ispitanica je zaposlena (57,4 %), a slijede ih umirovljenice (22,2 %). Prema podacima Eurostata, u Republici Hrvatskoj je zaposlenost žena u radno aktivnoj dobi od 20 do 64 godine iznosila 60,1 % u 2018. godini (224) te je uzorak ispitanica u okvirima navedenih podataka. Nešto niži stupanj zaposlenosti ispitanica može se objasniti time što je dio ispitanica u dobi višoj od 64 godine, a u malom udjelu su i studentice. Također, studije predviđaju kako će depresija



biti vodeći uzrok invalidnosti radnog stanovništva do 2030. (225). Prema stupnju edukacije 59,3 % ispitanica ima srednjoškolsko obrazovanje, njih 22,2 % ima visoku stručnu spremu, dok je vrlo malo ispitanica nekvalificirano, a samo jedna (1,9 %) je magistar znanosti, što je u skladu s prethodnim istraživanjima sociodemografskih obilježja u depresivnih bolesnika u Hrvatskoj (226). Prema procjeni SES-a, oko dvije trećine ispitanica (68,5 %) je nižeg SES-a. Brojne studije potvrđuju kako su osobna primanja i prihodi cijeloga kućanstva niži u oboljelih od depresije nego u općoj populaciji, međutim nije jasno je li depresija uzrok, posljedica ili oboje (227,228). Od svih ispitanica njih 9,3 % je izjavilo kako je tijekom života pokušalo suicid. Prema Reutforsu i suradnicima, 11 % pacijentica s TRDP-om u dobi od 50 do 59 godina je pokušalo suicid (229). U navedenoj studiji, pokušaj suicida je najčešći u mlađih pacijentica od 18 do 29 godina (48 %), a učestalost opada s dobi (229). U obiteljskoj anamnezi, nešto više od pola bolesnica je bez poznatih psihijatrijskih bolesti kod članova uže i šire obitelji, dok je pozitivnu psihijatrijsku anamnezu navelo njih 38,9 %. Navedeni podatci su u skladu s ranijim istraživanjima, koja ukazuju da nasljeđe zauzima oko 37 % udjela u etiologiji depresije (142). Prema literaturi, veća učestalost BAP-a u obitelji može povećati rizik za razvoj TRDP-a (230).

Svjetlosnu terapiju su ispitanice dobivale 4 dana u tjednu kroz 4 tjedna u jutarnjim satima po 20 minuta, njih 38,9 % u stacionarnim uvjetima, a ostale su dolazile od kuće u Ambulantu za fototerapiju. Najviše bolesnica se izjasnilo da ne uzima alkohol, dok ih samo 7,4 % konzumira alkohol češće od jednom tjedno. Alkoholizam i zlouporaba alkohola bili su isključni kriterij u ovom istraživanju, a studije ukazuju na ozbiljne zdravstvene i socijalne posljedice ovisnosti o alkoholu u oko 5 % odraslih žena u SAD-u (231). Među ispitanicama je 38,9 % pušača (više od 10 cigareta dnevno).

Epidemiološke studije ukazuju da je pušenje do dva puta učestalije kod depresivnih bolesnika nego u općoj populaciji (232) te su smetnje uslijed odvikavanja od ovisnosti o nikotinu također izraženije kod depresivnih bolesnika (233) nego u općoj populaciji.

## 6.2. Učinak fototerapije na depresivne simptome

Kod uključenih ispitanica s TRDP-om težina kliničke slike prije i nakon završene fototerapije mjerena je ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS (234,235). Pacijentice su tijekom ispitivanja nastavile uzimati istu antidepresivnu terapiju na koju nisu terapijski dobro odgovorile najmanje 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje, u skladu s definicijom TRDP-a. Zadnja TR depresivna epizoda trajala je u ispitanica minimalno 5 tjedana, a prosječno 9 tjedana. Prema rezultatima prikazanim u Tablici 5.3 zaključuje se kako je fototerapija značajno uspješna u reduciranju depresivnih simptoma kod bolesnica s TRDP-om nakon 4 tjedna primjene. Dobar odgovor na terapiju označava pad broja bodova  $\geq 50$  % na ljestvici HAMD-17 / MADRS (234,235). Pri tome je utvrđeno da je na fototerapiju dobro odgovorilo 53,7 % (prema HAMD-17), odnosno 51,85 % (prema ljestvici MADRS) ispitanica. Bolesnice koje su ambulantno liječene imale su prije fototerapije slabije izražene depresivne simptome na ocjenskim ljestvicama od ispitanica koje su stacionarno liječene te su očekivano isto tako imale manji broj bodova nakon fototerapije na ljestvici HAMD-17, a sličan trend je uočen i na ljestvici MADRS. Međutim, rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u promjeni broja bodova na ocjenskim ljestvicama između te dvije skupine ispitanica. Ambulantni ili stacionarni način primjene fototerapije nema utjecaja ni na stopu

remisije (Tablica 5.5). Pri tome remisija označava broj bodova nakon terapije  $\leq 7$  na ljestvici HAMD-17 /  $\leq 10$  na ljestvici MADRS (234,235). Zaključno, navedeni rezultati upućuju na to da i ambulantno i stacionarno liječenje fototerapijom imaju sličan i pozitivan učinak na simptome TRDP-a, unatoč tome što su depresivni simptomi slabije izraženi kod bolesnica na ambulantnom u odnosu na one na stacionarnom liječenju. Brojne su studije potvrdile fototerapiju kao prvi i najučinkovitiji izbor u liječenju SAP-a (195). Međutim Lam i suradnici su pokazali da terapija svjetlom kod SAP-a rezultira ranijim početkom antidepresivnog djelovanja i manjim brojem nuspojava u odnosu na fluoksetin, a bez drugih značajnijih razlika u ishodu te podupiru učinkovitost i dobru podnošljivost oba tretmana kao odabir prve linije liječenja SAP-a (236). Chen i suradnici su 2019. i 2020. godine proveli dvostruko slijepu, randomiziranu studiju djelovanja fototerapije kod nesezonskog depresivnog poremećaja (237). Slično ispitanicama, i njihovi ispitanici su nastavili uzimati iste antidepresive nakon 4 tjedna nepostizanja adekvatnog antidepresivnog učinka. Sudjelovala su 43 ispitanika srednje dobi 45 godina podijeljeni u dvije grupe, od kojih je jedna dobivala placebo, a druga fototerapiju u jutarnjim satima. 81,4 % su bile žene. Taj podatak se okvirno poklapa s podacima u kliničkom radu Ambulante za fototerapiju KBC-a Zagreb, gdje je oko 85 do 90 % pacijenata ženskoga spola te su u ovo istraživanje uključene samo ispitanice. Nadalje, za procjenu težine simptoma u studiji Chena i suradnika korištene su skale HAMD-17, MADRS i PHQ-9 (*Patient health questionnaire-9*). Nakon 4 tjedna fototerapije nije postignuto značajno poboljšanje depresivnih simptoma, međutim radi se o malom broju ispitanika, a autori naglašavaju da se ispitivanje provodilo u suptropskoj klimi s duljim periodom danjeg svjetla, što je moglo utjecati na ispitanike koji su primali placebo (237). Meta analiza iz 2020. godine koja je uključila 23

randomizirane kontrolirane studije (engl. *randomized controlled trials*, RCTs) potvrdila je značajan umjereni terapijski učinak fototerapije na smanjenje simptoma nesezonskog depresivnog poremećaja, u najvećem broju ako se aplicira kod izvanbolničkih pacijenata u jutarnjim satima do 60 minuta dnevno (238). Iako su ispitanice u ovom istraživanju također bile većinom ambulantno liječene (61,1 %), statistička analiza je pokazala da je fototerapija bila podjednako učinkovita u ambulantno i stacionarno liječenih ispitanica. Od 2009. do 2014. provedena je RCT s ambulantno liječenim ispitanicima koji imaju depresiju, ali ne i TRDP (239). Uključeno je 122 ispitanika koji su podijeljeni u 4 skupine, a studija je trajala 8 tjedana. Rezultati procijenjeni poboljšanjem na ljestvici MADRS su pokazali da je monoterapija svjetlom i kombinirana terapija svjetlom i fluoksetinom značajno učinkovitija u odnosu na placebo i dobro podnošljiva, a najbolji ishod postignut je kombinacijom fototerapije i fluoksetina (239). Prema sustavnom pregledu i meta analizi Donga i suradnika iz 2022. godine, fototerapija je učinkovita metoda u liječenju depresije, dok specifični biološki mehanizam djelovanja još nije rasvijetljen (240). Pilot studija koja je uključila 41-og ispitanika muškog i ženskog spola s bipolarnom depresijom pokazala je kako je fototerapija (8 tjedana u jutarnjim satima, 4 dana u tjednu) u kombinaciji s antidepresivom značajno učinkovitija prema ljestvicama HAMD-17 i MADRS u odnosu na kontrolnu skupinu koja je uzimala antidepresiv i dobivala „placebo svjetlo“ crvenoga spektra (241). U literaturi nema podataka o provedenim studijama koje bi ispitivale učinkovitost fototerapije samo na TRDP. Barbini i suradnici proveli su studiju koja je utvrdila da je kod TRDP-a svjetlosna terapija u kombinaciji s repetitivnom transkranijalnom magnetskom stimulacijom (rTMS) značajno učinkovitija u odnosu na samu rTMS (242).

### 6.3. Povezanost sociodemografskih obilježja i kliničkih podataka s promjenom kliničke slike nakon fototerapije

Ispitana je povezanost sociodemografskih obilježja i kliničkih podataka s ishodom fototerapije u TR depresivnih ispitanica. Za duljinu liječenja, broj depresivnih epizoda, SES, stupanj edukacije, bračni status, kao ni za trajanje sadašnje TR depresivne epizode nema povezanosti s ishodom liječenja. Međutim, kod ispitanica bez pokušaja suicida u anamnezi vidljivo je iz Tablice 5.7 i Tablice 5.9 značajnije kliničko poboljšanje nakon 4 tjedna fototerapije na ljestvicama HAMD-17 i MADRS u odnosu na ispitanice koje su pokušale suicid. U literaturi nema podataka o razlici u odgovoru na fototerapiju u ove dvije skupine ispitanica, međutim rezultat je u skladu s prethodnim istraživanjima koja upućuju da su depresivni pacijenti sa suicidalnim ponašanjem slabije odgovorili na antidepresive (243), da pacijenti s TRDP-om imaju veći rizik od suicida (244) te da slabiji odgovor na antidepresive može predstavljati suicidalni rizik (245).

Također, ispitanice koje nisu pušači imaju značajnije poboljšanje depresivnih simptoma nakon 4 tjedna fototerapije u odnosu na ispitanice koju su pušači na ljestvici HAMD-17, dok je na ljestvici MADRS prisutan takav trend (blizu je statističke značajnosti). Pokazalo se da su policiklički aromatski ugljikovodici cigaretnog dima odgovorni za indukciju jetrenih izoenzima citokroma P450 (enzimi CYP) te tako reduciraju serumske koncentracije mnogih antidepresiva poput fluvoksamina, duloksetina, trazodona, sertralina i mirtazapina u depresivnih pušača u usporedbi s depresivnim nepušačima (246,247). S obzirom da fototerapija ima direktno djelovanje na SŽS, moguće objašnjenje je da nikotin kao snažan agonist nAChR-a (66) interferira s djelovanjem

fototerapije na depresivne simptome mimo sinkronizacije cirkadijanog ritma i sekrecije melatonina, što bi bilo potrebno dodatno istražiti.

#### 6.4. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om prije fototerapije

Svi sociodemografski parametri i klinički podaci kod ispitanica s TRDP-om nisu povezani s koncentracijom proteina BDNF u plazmi prije svjetlosne terapije. Također nije nađena korelacija početne koncentracije proteina BDNF u plazmi s težinom kliničke slike kod ispitanica s TRDP-om te se koncentracija BDNF-a u plazmi ne može koristiti kao biološki marker težine depresivnog poremećaja. Do sada su rezultati o perifernom BDNF-u kao markeru težine depresije nekonzistentni. Neke studije pokazuju da su razine BDNF-a u krvi neliječenih depresivnih pacijenata povezane s težinom poremećaja (248,249), dok većina ne podupire ovu tvrdnju te periferni BDNF nije u korelaciji s težinom depresije (250–252). Prema Kreinin i suradnicima, nema značajne korelacije između razine BDNF-a u serumu i težine bolesti prema HAMD-17 u umjerenj depresiji, dok u teškoj postoji trend prema pozitivnoj korelaciji između početnih razina BDNF-a i težine depresije u odnosu na kontrolnu skupinu, i to samo kod ženskih ispitanika (253). Hong i suradnici su ustanovili značajno manju razinu BDNF mRNA kod pacijenata s depresijom u odnosu na zdrave kontrole, kao i značajno manju razinu BDNF mRNA kod pacijenata s TRDP-om u odnosu na depresivne pacijente s dobrim terapijskim odgovorom (254), što može ukazivati na važnu ulogu neurogeneze i neuroplastičnosti u terapijskom odgovoru kod depresivnog poremećaja .

Kim i suradnici ustanovili su niže koncentracije BDNF-a u plazmi kod depresivnih bolesnika koji su pokušali suicid u odnosu na depresivne bolesnike bez pokušaja suicida i u odnosu na kontrolu skupinu (255). U ovom istraživanju nije bilo kontrolne skupine ispitanica, no više meta analiza potvrdilo je snižene vrijednosti serumskog i plazmatskog BDNF-a u depresivnih bolesnika u odnosu na zdravu kontrolu (256,257).

#### 6.5. Koncentracija BDNF-a kod ispitanica s TRDP-om nakon fototerapije

Početne koncentracije proteina BDNF u plazmi kod ispitanica s TRDP-om kretale su se u rasponu od 60,4 do 1967,6 pg/ml, a nakon 4 tjedna fototerapije koncentracije su bile u rasponu od 24,8 do 2340,3 pg/ml. Statističkom analizom utvrđeno je kako nema značajne razlike u koncentraciji proteina BDNF u plazmi prije početka fototerapije i nakon četiri tjedna terapije (Slika 5.5). Time nije potvrđena hipoteza da svjetlosna terapija kod TRDP-a dovodi do porasta koncentracije BDNF-a u plazmi.

U literaturi nije bilo podataka o učinku fototerapije na koncentracije perifernog BDNF-a kod depresije, kao niti kod TRDP-a. Molendijk i suradnici objavili su podatke o sezonskoj varijaciji sekrecije BDNF-a (105), povezujući je s količinom prirodnog sunčevog svjetla na sjevernoj hemisferi, gdje je najniža serumska koncentracija izmjerena od siječnja do ožujka, nakon toga koncentracija raste do kolovoza te je nakon tog perioda opet u opadanju, a koncentracije u jesenskim mjesecima nešto su više nego u proljetnima. Tirassa i suradnici ispitali su dnevne fluktuacije BDNF-a u serumu i slini, kao i reakciju na fototerapiju u jutarnjim satima u 16 zdravih žena te potvrdili da su koncentracije bile najveće ujutro i opadale tijekom dana (258). Učinak svjetla na BDNF

proučavan je na animalnim modelima. Kwon i suradnici su istraživali učinak „vježbanja“ niskog intenziteta i fototerapije 10000 luxa na neurogenezu i ekspresiju BDNF-a u hipokampusu odraslih štakora, za što su podijelili štakore u 4 skupine (198). Nakon 4 tjedna značajno je porasla neurogeneza u hipokampusu u skupinama štakora koja je „vježbala“, koja je dobivala fototerapiju te koja je u kombinaciji „vježbala“ i dobivala fototerapiju u odnosu na kontrolnu skupinu, a također je nađena veća ekspresija BDNF-a u skupini koja je „vježbala“ ili primala fototerapiju u odnosu na kontrolnu skupinu (198). Meng i suradnici su ispitivali učinak plavog svjetla na štakorima koji su prethodno boravili u mraku (depresivni animalni model) (200). Nakon izlaganja plavom svjetlu nađena je pojačana serotoninergička aktivnost i ekspresija BDNF-a u odnosu na kontrolnu skupinu koja je ostala u mraku, što autori objašnjavaju mogućom aktivacijom neuronskih puteva od retine prema *nuclei raphe* i amigdalama te zaključuju kako je fototerapija učinkovita u liječenju izazvanog depresivnog ponašanja na animalnim modelima (200). Međutim, dobro je ispitan učinak antidepresiva na BDNF te brojne studije i meta analize potvrđuju povećanje serumskih i plazmatskih koncentracija BDNF-a u depresiji kao odgovor na terapiju (257,259–261). Za efekt povećanja BDNF-a potrebno je određeno vrijeme, što je u skladu s početkom djelovanja tipičnih antidepresiva (262,263). Lee i Kim utvrdili su da je za normalizaciju perifernog BDNF-a potrebno barem 4 tjedna djelovanja antidepresiva (264). Međutim, postoji razlika između antidepresiva po učinku na BDNF, što pokazuju istraživanja. Prema Matrisciano i suradnicima, sertralin je povećao razinu serumskog BDNF-a nakon 5 tjedana kao i 6 mjeseci liječenja, venlafaksin tek nakon 6 mjeseci, a escitalopram nije niti u jednoj točki mjerenja (265). Stoga istraživači zaključuju da, iako su tri različita antidepresiva bila podjednako učinkovita u ublažavanju simptoma depresije prema



HAMDS, različiti antidepresivi imaju različite učinke na razine BDNF-a u serumu (265). Dvojković i suradnici utvrdili su povećanje plazmatskog BDNF-a u depresivnih pacijenata nakon 4 tjedna liječenja vortiooksetinom, ali ne i escitalopramom (261). Nema podataka u literaturi o učinku fototerapije na koncentracije BDNF-a kod TRDP-a. Istraživanje Haile i suradnika je pokazalo da je na brzodjelujući ketamin klinički dobro odgovorilo 46 % TR depresivnih bolesnika i da su, za razliku od onih koji nisu dobro odgovorili, imali povećane periferne razine BDNF-a otprilike 240 minuta nakon aplikacije u odnosu na početne vrijednosti, što je bilo u korelaciji sa smanjenjem rezultata na ljestvici MADRS 72 sata nakon aplikacije (266). Studija koja je ispitivala učinak nekonvulzivne elektroterapije (267) na TRDP, pokazala je kako je na terapiju dobro odreagiralo 60 % ispitanika prema HAMD-17. Nije pronađena promjena u koncentraciji serumskog BDNF-a prije i nakon 6 aplikacija u cjelokupnom uzorku, kod onih koji su dobro reagirali na terapiju niti kod onih koji nisu. Također nema korelacije rezultata na HAMD-17 s promjenom koncentracije BDNF-a (267). Rezultati o učinku EKT-a na koncentracije BDNF-a kod depresivnog poremećaja nisu konzistentni (268,269).

Prema Paccinni i suradnicima, TR depresivni bolesnici koji su odgovorili na EKT kliničkim poboljšanjem imali su porast koncentracije plazmatskog BDNF-a nakon liječenja u odnosu na TR depresivne bolesnike koji nisu dobro odgovorili na EKT, a dokazano je i kako je prva skupina imala više početne vrijednosti BDNF-a u plazmi u odnosu na drugu (270). Fernandes i suradnici su pokazali kako EKT nema učinak na serumске koncentracije BDNF-a bez obzira jesu li TR depresivni ispitanici dobro odgovorili na terapiju ili ne (271).

Ispitivanjem povezanosti promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS s promjenom koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna fototerapije utvrđeno je da nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije proteina BDNF i faktora promjene broja bodova na ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS (Tablica 5.15). Iako se fototerapija prema ocjenskim ljestvicama pokazala učinkovitom metodom liječenja TRDP-a, nije potvrđena hipoteza da je poboljšanje simptoma depresije u korelaciji s povišenjem koncentracije BDNF-a u plazmi. Ovi rezultati su u skladu s nekim već navedenim rezultatima istraživanja koja ne nalaze korelaciju između perifernih koncentracija BDNF-a i kliničkog ishoda u liječenju TRDP-a EKT-om, kao ni depresivnog poremećaja escitalopramom.

Moguće predloženo objašnjenje je da kod TRDP-a postoji teže oštećenje funkcije BDNF-a i ostalih neuroprotektivnih faktora, odnosno da je zbog toga za detektibilne promjene bioloških parametara poput BDNF-a potrebno liječenje TRDP-a fototerapijom dulje od 4 tjedna.

Ispitujući razliku u promjeni koncentracije proteina BDNF između skupine ispitanica s dobrim terapijskim odgovorom na fototerapiju i skupine ispitanica koje nisu postigle dobar terapijski odgovor, rezultat pokazuje da je kod ispitanica koje su imale dobar odgovor na fototerapiju procijenjen pomoću ljestvica HAMD-17 (Slika 5.1) i MADRS (Slika 5.2) (234,235) došlo do većeg porasta koncentracije proteina BDNF u plazmi u odnosu na ispitanice kod kojih je odgovor na fototerapiju bio lošiji.

Slično, rezultati pokazuju da je kod ispitanica koje su postigle remisiju procijenjenu pomoću ljestvica HAMD-17 (Slika 5.3) i MADRS (Slika 5.4) (234,235), došlo do većeg

povećanja koncentracije proteina BDNF u plazmi u odnosu na ispitanice kod kojih nije zabilježena remisija.

Vidljivo je da, iako nema povezanosti kliničkog poboljšanja s promjenom koncentracije BDNF-a u plazmi u ukupnom uzorku, ovaj rezultat upućuje da postoji razlika u porastu koncentracije BDNF-a kod navedene dvije skupine bolesnica, odnosno različit biološki odgovor. Moguće je da bi se povećanjem uzorka te duljim izlaganjem ispitanica fototerapiji dobili relevantniji rezultati u ukupnom uzorku.

Kod ispitanica za većinu analiziranih sociodemografskih parametara i kliničkih podataka ne postoji korelacija s koncentracijom proteina BDNF u plazmi nakon 4 tjedna fototerapije. Jedino je zabilježen trend većeg porasta koncentracije proteina BDNF u plazmi nakon fototerapije u odnosu na početne vrijednosti kod ispitanica koje su bile liječene stacionarno, u usporedbi s ambulantno liječenim bolesnicama s dijagnozom TRDP-a (Tablica 5.14). Drugim riječima, kod ispitanica na stacionarnom liječenju došlo je do značajnijeg povećanja koncentracije proteina BDNF nego kod ispitanica koje su ambulantno liječene (Slika 5.6). Iako nema pouzdanih parametara s kojima bismo mogli povezati ovakve rezultate, moguće je predložiti objašnjenje za razliku u povećanju koncentracija kod ove dvije skupine ispitanica. TR depresivne ispitanice na stacionarnom liječenju pridržavale su se rasporeda bolničkih aktivnosti, što znači da su poticane održavati normalan cirkadijani ritam, imale su brigu medicinskog osoblja, manje stresa u zaštićujućoj bolničkoj sredini i redovno su uzimale antidepresivnu terapiju. Općenito je poznato da strukturirani dan i poštada od stresa pridonose smanjenju depresivnih i anksioznih smetnji. Bolesnice koje su na fototerapiju dolazile ambulantno, iako su početno i na kraju fototerapije imale blažu kliničku sliku u odnosu na bolnički liječene ispitanice, izvan bolnice su i dalje nastavile izvršavati svakodnevne

obaveze, nisu bile zaštićene izlaganju potencijalno stresnim situacijama i ne možemo sa sigurnošću tvrditi da nisu koji puta nehotice preskočile uzeti antidepresivnu terapiju ili išle na spavanje kasnije nego što bi to zahtijevalo pridržavanje normalnog cirkadijanog ritma.

#### 6.6. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om prije fototerapije

Većina analiziranih sociodemografskih parametara i kliničkih obilježja ispitanica s TRDP-om poput duljine psihijatrijskog liječenja, SES-a i trajanja zadnje TR depresivne epizode nisu u korelaciji s početnim koncentracijama IL-6 u serumu. Jedino je kod ispitanica s negativnom psihijatrijskom obiteljskom anamnezom početna koncentracija IL-6 značajno viša u odnosu na početnu koncentraciju serumskog IL-6 ispitanica s pozitivnom obiteljskom psihijatrijskom anamnezom (Tablica 5.17). Prema Tablici 5.2, od ukupno 54 ispitanice s TRDP-om, 33 ih se izjasnilo da nema pozitivnu psihijatrijsku anamnezu u obitelji, dakle njih 61,1 %. Iako u ovo istraživanje nije uključena kontrolna skupina, dosadašnja istraživanja upućuju da su periferne razine IL-6 više u depresivnih bolesnika u odnosu na zdravu kontrolu (272,273). Upala, stres i depresija su međusobno povezani. IL-6 djeluje putem IL-6R-a. Nakon vezivanja na ciljnu stanicu, postoje dva signalna puta: antiupalni i proinflamatorni (123). IL-6 je plejotropni citokin koji ima mnogo uloga: u akutnoj upali, u jetri, u koštanoj srži, u aktivaciji osteoklasta, proliferaciji i diferencijaciji B limfocita te indukciji povišene temperature u SZS-u (125). IL-6 ima također ulogu u nastanku autoimunih bolesti, a dobro je poznata involviranost IL-6 u šećernoj bolesti, aterosklerozi, kancerogenim bolestima,

reumatoidnom artritisu i aterosklerozi, gdje djeluje kao proinflamatorni citokin koji pojačava i održava upalno stanje (274). U brojnim studijama na animalnim modelima dokazane su povećane razine cirkulirajućeg IL-6 kao odgovor na izazvano depresivno stanje i na prolongirani stres (275,276). Monje i suradnici su pokazali da miševi lišeni gena za IL-6 ne pokazuju smetnje slične depresivnom stanju nakon što su bili izloženi dugotrajnom mraku u odnosu na kontrolnu skupinu, što sugerira da IL-6 ima ulogu u etiopatogenezi depresivnog poremećaja (277). Prolongirani psihološki stres kod ljudi ima značajne efekte na pojavu kronične upale niskog stupnja te su koncentracije perifernog IL-6 dokazano do 4 puta više kod ljudi izloženih dugotrajnom stresu u odnosu na kontrolnu skupinu, kao u studiji sa ispitanicima koji su njegovatelji člana obitelji oboljelog od AB-a (278,279). U ispitivanju nije istraživana pozitivna psihijatrijska hereditet, što bi u ponovljenom trebalo uključiti. Ali, rezultat povećanog IL-6 u bolesnika bez hereditarne opterećenosti stoga ukazuje na postojanje drugih čimbenika. Odnosno jedno od objašnjenja je da su psihički zdravi članovi obitelji znatno funkcionalniji u odnosu na ispitanice s TRDP-om. Moguće je da ionako vulnerabilne ispitanice s TRDP-om uobičajene zahtjeve psihički zdravih članova obitelji doživljavaju kao dodatni stres, a to rezultira povećanim koncentracijama serumskog IL-6. Taj stres vjerojatno imaju i ispitanice s pozitivnim hereditetom, ali moguće je i da kod psihički oboljelih članova obitelji nailaze na određeno razumijevanje i podršku pa bi te čimbenike trebalo dodatno istražiti. Dokazano je i opće poznato kako su socijalna podrška i psihološka pomoć vrlo važne komponente u ublažavanju anksioznosti i depresivnih simptoma. Tome u prilog, iako se unutar obitelji ne provode stručni psihoterapijski tretmani, mogu pridonijeti istraživanja koja pokazuju da razne tehnike psihoterapijskog suporta dovode do smanjenja perifernog IL-6 (280,281).

U ispitanica nema značajne korelacije početne koncentracije IL-6 u serumu s brojem bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS (Tablica 5.18), što znači da se prema navedenim rezultatima početna koncentracija IL-6 u serumu ne može koristiti kao biološki pokazatelj težine depresivne kliničke slike. Dijelom je taj rezultat u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Zalli i suradnici (282) su pokazali u presječnoj studiji da koncentracije perifernog IL-6 nemaju povezanost s težinom aktualnih depresivnih simptoma, međutim nakon petogodišnje longitudinalne studije pokazalo se kako su ispitanici s početno višim vrijednostima IL-6 imali težu kliničku sliku u odnosu na depresivne ispitanike s početno nižim vrijednostima IL-6 (282). Fan i suradnici su u studiji, u koju su bili uključeni 64 depresivna pacijenta i 80 zdravih kontrola, utvrdili kako je serumski IL-6 viši kod depresivnih ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike, ali i kako težina depresije prema HAMD-17 pozitivno korelira s koncentracijom serumskog IL-6 (283). Dokazana je prediktivna vrijednost povišenog IL-6 za kasniji razvoj kognitivnih simptoma u depresivnom poremećaju (284). Yang i suradnici pokazali su kako je koncentracija IL-6 u serumu viših vrijednosti kod melankoličnog oblika depresivnog poremećaja u odnosu na ostale oblike, kao i u odnosu na kontrolnu skupinu (285), a koncept melankoličnog oblika depresivnog poremećaja uključuje predominantno psihomotornu retardaciju ili agitaciju, gubitak apetita, izraženu anhedoniju, diurnalne varijacije raspoloženja, osjećaj krivnje i smetnje spavanja s ranim jutarnjem buđenjem. Predložena je biologijska teorija disfunkcije noradrenregičkog sustava, HPA osi i arhitekture spavanja sa specifičnim zapisom u EEG-u (286). Rush i suradnici su pokazali kako su pacijenti s melankoličnom depresijom u 75 % slučajeva klinički dobro odgovorili na EKT, ali im se koncentracija IL-6 u plazmi nije promijenila nakon završenog EKT-a (287). Koncentracije plazmatskog IL-6 značajno su više u TR

depresivnih bolesnika u odnosu na depresivne bolesnike koji dobro reagiraju na antidepresive iz skupine SIPPS i SNRI (288).

#### 6.7. Koncentracija IL-6 kod ispitanica s TRDP-om nakon fototerapije

Početne vrijednosti IL-6 u serumu ispitanica s TRDP-om kretale su se u rasponu od 0,13 do 9,66 pg/ml, a nakon 4 tjedna fototerapije u rasponu od 0,24 do 4,57 pg/ml. Statističkom analizom utvrđeno je da nema značajne razlike u koncentraciji IL-6 u serumu nakon 4 tjedna fototerapije u ispitanica s TRDP-om (Slika 5.11). Time nije potvrđena hipoteza da svjetlosna terapija kod TRDP-a dovodi do smanjenja koncentracije IL-6 u serumu.

Prema Hodes i suradnicima, TRDP može biti posljedica heterogenosti u biološkim mehanizmima nastanka depresivnog poremećaja, kao što je pojačana upala, koju standardni antidepresivi ne poboljšavaju (123). Većina studija pokazuje da antidepresivi snizuju koncentraciju perifernog IL-6 kod depresivnog poremećaja (273,289). Međutim neke studije pokazuju da se kod depresivnog poremećaja periferna koncentracija IL-6 ne mijenja nakon terapije antidepresivom (290) ili se povisuje (291). Takva nekonzistencija bi mogla pokazivati da određeni antidepresivi imaju različite mehanizme djelovanja na upalne parametre u depresiji. Također, IL-6 je prejetropni citokin s učinkom u više organskih sustava i ima dva signalna puta djelovanja u ciljnim stanicama: proinflamatorni i antiupalni. Sve navedeno govori u prilog složenom mehanizmu djelovanja citokina i kompleksnoj ulozi IL-6 u neuroimunološkoj teoriji nastanka depresivnog poremećaja. Do sada je ispitivana promjena koncentracije

perifernog IL-6 u liječenju TRDP-a EKT-om i ketaminom, ali ne i fototerapijom. Jedna studija pokazala je da se serumske vrijednosti IL-6 počinju smanjivati nakon 4 sata od infuzije ketamina (292) te je druga potvrdila kako početne povišene vrijednosti serumskog IL-6 mogu biti biološki pokazatelj boljeg terapijskog odgovora kod TRDP-a (293). Järventausta i suradnici su u studiju uključili 33 pacijenta koje su liječili EKT-om i određivali koncentraciju IL-6 prije EKT-a i još u 6 točaka mjerenja (294). Ustanovljeno je da se koncentracija IL-6 povećavala 4 sata nakon aplikacije EKT-a, no u konačnici se sa svojih bazičnih povišenih vrijednosti vratila u normalu samo kod bolesnika koji su prema ljestvici MADRS postigli remisiju (294). Kruse i suradnici su u studiju uključili 29 bolesnika s TRDP-om te su mjerili plazmatski IL-6 prije EKT-a i u još 3 točke mjerenja (295). Zbog diurnalnih varijacija razine IL-6, krv se vadila samo prije podne. Procjena težine depresivnih simptoma mjerena je ljestvicom MADRS. Koncentracije IL-6 su se dodatno povećale od početnog do drugog mjerenja (prije 3. EKT-a), ali snizile su se unutar tjedan dana od provedenog EKT-a (nakon 5 do 6 tjedana). Faktor promjene koncentracije plazmatskog IL-6 nije bio povezan s poboljšanjem kliničke slike na MADRS ljestvici. Međutim, ustanovljena je prediktivna vrijednost početne koncentracije plazmatskog IL-6 kod poboljšanja simptoma na MADRS ljestvici i samo u žena, tako da su ispitanice s većom početnom koncentracijom IL-6 imale manji MADRS rezultat odnosno bolji klinički ishod (295). Učinak EKT-a da u početku povisuje periferne koncentracije IL-6 ukazuje da su određene antidepressivne metode dijelom povezane s prolaznom upalnom reakcijom da bi u konačnici dovele do terapijskog efekta (294). Ovu hipotezu potvrđuje studija na 8 TR depresivnih pacijenta liječenih invazivnom metodom duboke stimulacije mozga (engl. *deep brain stimulation*, DBS), kod kojih je ubrzo nakon implantacije došlo do



lokalne upalne reakcije i brzog antidepresivnog odgovora, dok su antiupalni lijekovi doveli do ponovnog javljanja depresivnih simptoma (296). Prethodno su istovjetni rezultatu dobiveni na animalnim modelima (296).

Leu i suradnici su prije više od 20 godina ustanovili povišen periferni IL-6 u zimskom periodu kod SAP-a u odnosu na kontrolnu skupinu i zatim su ispitali djelovanje fototerapije na kliničku sliku i koncentraciju plazmatskog IL-6. Nakon 2 tjedna došlo je do poboljšanja kliničke slike u 64 % od 15 ispitanika, ali bez učinka na plazmatski IL-6 (297).

Levandovski i suradnici su ispitali učinak različite duljine izlaganje sunčevom svjetlu na koncentracije IL-6 u plazmi u depresivnih ispitanika i u zdravih kontrola u ruralnom području Brazila (298). Kod zdravih ispitanika duljina izlaganja dnevnoj svjetlosti nije pokazala razliku u koncentraciji IL-6. Međutim, kod depresivnog poremećaja je kraće izlaganje dnevnom svjetlu snizilo periferni IL-6, dok ga je dulje izlaganje povisilo (298). Melatonin je endogeni sinkronizator koji usklađuje cirkadijani ritam spavanja i budnosti, temperature tijela, lučenja hormona pa i citokina koji također pokazuju diurnalne varijacije (299–301). Najviša sekrecija melatonina je između 1 i 4 sata nakon ponoći (302). Levandovski i suradnici predlažu model disfunkcionalnosti SCN-a i melatonina u nastanku depresivnog poremećaja (298). Hodalgo i suradnici ustanovili su da je urinarna ekskrecija metabolita melatonina 6-sulfatoksimelatonina (aMT6s) u depresivnih pacijenata povećana nakon uzimanja antidepresiva iz skupine NRI (303).

Većina sociodemografskih podataka i kliničkih obilježja kod ispitanica nije u korelaciji s koncentracijom IL-6 u serumu nakon 4 tjedna fototerapije, osim što ispitanice s TRDP-om koje piju alkohol prigodno ili par puta mjesečno imaju značajno smanjenje

koncentracije IL-6 u serumu nakon 4 tjedna fototerapije u odnosu na ispitanice koje alkohol konzumiraju češće od jednom tjedno (Tablica 5.20). Drugim riječima, ispitanice koje piju alkohol češće od jednom tjedno imaju povećanje koncentracije serumskog IL-6 nakon fototerapije u odnosu na ispitanice koje piju manje.

Do sada nema dovoljno istraživanja o učinku pijenja alkohola na perifernu koncentraciju IL-6. Iako je zlouporaba alkohola i alkoholna ovisnost kod ispitanica bila isključni kriterij, naši rezultati su u skladu s podatkom iz literature da alkohol inducira povećanje serumskog IL-6 (304). Prema Ramsey i suradnicima, i među pacijentima koji ne ispunjavaju kriterije za postavljanje dijagnoze psihičkog poremećaja uzrokovanog alkoholom, konzumacija alkoholnih pića može oslabiti učinak antidepresivnog liječenja (305).

Ispitujući povezanost promjene u razini IL-6 u serumu nakon 4 tjedna fototerapije s poboljšanjem simptoma depresije, rezultati pokazuju da nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije IL-6 i faktora promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS kod TRDP-a. Iako se terapija svjetlom prema ocjenskim ljestvicama pokazala učinkovitom metodom liječenja, nije potvrđena hipoteza da je poboljšanje simptoma depresivnog poremećaja u korelaciji sa sniženjem koncentracije IL-6 u serumu.

Rezultat je dijelom u skladu s već navedenim istraživanjima, s obzirom da u literaturi nema konzistentnih pokazatelja o korelaciji promjene koncentracije perifernog IL-6 s poboljšanjem kliničke slike depresivnog poremećaja, odnosno TRDP-a.

Nadalje, rezultati istraživanja pokazuju da je kod ispitanica s TRDP-om koje su imale dobar odgovor na fototerapiju procijenjen s pomoću ljestvica HAMD-17 (Slika 5.7) i

MADRS (Slika 5.8) (234,235) došlo do većeg porasta koncentracije IL-6 u serumu, u odnosu na ispitanice kod kojih je odgovor na fototerapiju bio slabiji. Ispitujući povezanost IL-6 s postizanjem remisije, rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u faktoru promjene koncentracije IL-6 u serumu između ispitanica s TRDP-om koje su postigle remisiju procijenjenu pomoću ljestvica HAMD-17 (Slika 5.9) i MADRS (Slika 5.10) (234,235), u odnosu na ispitanice kod kojih nije zabilježena remisija. Vidljivo je da, iako nema povezanosti kliničkog poboljšanja s promjenom serumske koncentracije IL-6 u ukupnom uzorku, rezultat upućuje da postoji određena razlika u povećanju koncentracije IL-6 kod dvije skupine TR depresivnih bolesnika s obzirom na klinički odgovor na fototerapiju. Sukladno tome, kao i navedenim podacima iz literature, bilo bi potrebno istražiti ima li povezanosti između fototerapije i povećanja upalne reakcije u sklopu mehanizma djelovanja svjetlosne terapije. Za provjeru ove hipoteze bilo bi potrebno izlaganje svjetlu jakosti 10000 lx barem 6 do 8 tjedana uz sudjelovanje većeg broja ispitanika te mjerenje perifernog IL-6 u više vremenskih točaka. Neuroinflamatorni mehanizam mogao bi biti od velike važnosti u etiopatogenezi TRDP-a, što bi mogla bolje razjasniti buduća pretklinička i klinička istraživanja. Zaključno, povećanjem broja sudionika te duljom primjenom fototerapije dobili bi se relevantniji rezultati u ukupnom uzorku.

Postoji statistički značajna razlika u koncentraciji IL-6 između ispitanica koje su ambulantno liječene i onih koje su stacionarno liječene. Kod ispitanica na stacionarnom liječenju došlo je do većeg porasta koncentracije IL-6 nego kod ispitanica koje su ambulantno liječene (Slika 5.12).

Prema pretpostavci o djelovanju svjetlosne terapije putem upalnih procesa da bi se postigao antidepresivni učinak, veći porast serumskog IL-6 kod stacionarno liječenih

ispitanica s TRDP-om u odnosu na ambulantno liječene ispitanice moguće je objasniti zaštićujućim uvjetima u bolničkoj sredini i poticanjem održavanja normalnog cirkadijanog ritma, što je istovjetno predloženom objašnjenju kod dobivenih rezultata razlike u povećanju koncentracije proteina BDNF između ove dvije skupine ispitanica u ovom istraživanju.

#### 6.8. Snaga studije

U studiju je prema power analizi uključen optimalan broj ispitanica te je osipanje bilo i manje od predviđenoga. Ispitanice su dobivale svjetlosnu terapiju po određenom rasporedu te se pri svakoj aplikaciji osiguravala približno ista doza. Ispitanice su uključene s antidepressivnom farmakoterapijom koju su uzimale barem 4 tjedna prije početka istraživanja, tako da se u studiji pratio učinak fototerapije kao dodatne metode liječenja kod terapijski rezistentnog depresivnog poremećaja. Periferni biološki pokazatelji određivani su neposredno prije i nakon 4 tjedna fototerapije.

#### 6.9. Ograničenja istraživanja

Za ispitanice koje su dolazile na fototerapiju ambulantnim putem nije bilo moguće pratiti redovno uzimanje farmakoterapije niti su ambulantne ispitanice boravile u kontroliranim uvjetima u zaštićujućoj bolničkoj sredini. Također, ispitivanje nije bilo ograničeno samo na jesenske i zimske mjesece, nego se provodilo tijekom sva 4

godišnja doba. Nisu mjerene koncentracije melatonina u slini kao biološkog korelata cirkadijanog ritma (306). Iako je SAP bio isključni kriterij, ne možemo zanemariti učinak dnevnog svjetla na ispitanice i na periferne biološke pokazatelje. U ispitivanje nije uključeno praćenje fizičke aktivnosti, BMI-a (engl. *body mass index*) te hormonalne promjene tijekom menstruacijskog ciklusa i menopauze, iako adipozitet, hormonalni status u žena i tjelovježba mogu utjecati na periferne koncentracije BDNF-a i IL-6 (104,307). Istraživanje bi imalo veću snagu i pouzdanije rezultate da je provedena studija s većim brojem ispitanika oba spola i s kontrolnom skupinom koja bi umjesto fototerapije dobivala „placebo svjetlo“, što nije primijenjeno iz etičkih razloga zbog ozbiljnosti kliničke slike. Prema Kosanović Rajačić i suradnicima, 4 tjedna svjetlosne terapije je kod TRDP-a rezultiralo različitim koncentracijama BDNF-a u plazmi kod ispitanica koje su dobro odgovorile na fototerapiju ili postigle remisiju, u odnosu na one koje nisu, što ukazuje na povezanost fototerapije i BDNF-a (308). Buduća ispitivanja djelovanja fototerapije bi trebala trajati dulje, što se u nekim studijama pokazalo učinkovito (309), uz određivanje perifernih bioloških pokazatelja u više vremenskih točaka, kako bi se dobio što bolji uvid u biološke učinke svjetlosne terapije kod TRDP-a.

## 7. ZAKLJUČCI:

1. Terapija svjetlom je učinkovita kao dodatna metoda u liječenju TRDP-a. U ovom istraživanju fototerapija je uspješna u reduciranju depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ocjenskih ljestvica HAMD-17 i MADRS nakon četiri tjedna primjene kod ispitanica s TRDP-om, koje su nastavile uzimati svoju antidepresivnu terapiju ordiniranu barem 4 tjedna prije uključivanja u istraživanje.

Svjetlosna terapija je podjednako uspješna kod ambulantno i kod stacionarno liječenih ispitanica s TRDP-om.

2. Nije potvrđena hipoteza da će svjetlosna terapija nakon 4 tjedna dovesti do porasta koncentracije BDNF-a u plazmi kod ispitanica s TRDP-om.

Međutim, ispitanice koje su prema ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS dobro odgovorile na fototerapiju i/ili postigle remisiju, imale su veći porast koncentracije BDNF-a u plazmi, u odnosu na ispitanice koje nisu dobro odgovorile na fototerapiju nakon 4 tjedna primjene, što ukazuje na povezanost fototerapije i BDNF-a.

3. Nije potvrđena hipoteza da će poboljšanje simptoma depresivnog poremećaja biti u korelaciji s povišenjem koncentracije BDNF-a u plazmi nakon 4 tjedna fototerapije. Nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije proteina BDNF i faktora promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS.

Dodatnom analizom, ispitanice koje su bile na stacionarnom liječenju imale su veće povećanje koncentracije BDNF-a u plazmi, u odnosu na ambulantno liječene.

4. Ispitanice s TRDP-om koje nisu pušači značajno su bolje odgovorile na svjetlosnu terapiju prema ocjenskim ljestvicama, u odnosu na ispitanice koje su pušači. Također su ispitanice bez pokušaja suicida u anamnezi značajno bolje odgovorile na svjetlosnu terapiju u odnosu na ispitanice koje u anamnezi imaju pokušaj suicida.

5. Nije potvrđena hipoteza da će svjetlosna terapija nakon 4 tjedna dovesti do sniženja koncentracije IL-6 u serumu kod ispitanica s TRDP-om.

Štoviše, ispitanice koje su prema ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS dobro odgovorile na fototerapiju imale su veći porast koncentracije serumskog IL-6, u odnosu na ispitanice koje nisu dobro odgovorile na fototerapiju nakon 4 tjedna primjene, što ukazuje na povezanost fototerapije i IL-6.

6. Nije potvrđena hipoteza da će poboljšanje simptoma depresivnog poremećaja biti u korelaciji sa sniženjem koncentracije serumskog IL-6 nakon 4 tjedna fototerapije. Nema značajne korelacije između faktora promjene koncentracije IL-6 i faktora promjene broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS.

Dodatnom analizom, ispitanice koje su bile na stacionarnom liječenju imale su veće povećanje koncentracije IL-6 u serumu, u odnosu na ambulatno liječene.

7. Iz rezultata je vidljivo da ispitanice koje piju alkohol prigodno ili par puta mjesečno imaju značajno smanjenje koncentracije IL-6 nakon 4 tjedna fototerapije, u odnosu na ispitanice koje alkohol konzumiraju češće od jednom tjedno. Pri tome je alkoholna i druga ovisnost bila isključni kriterij.

8. Prema dobivenim rezultatima može se pretpostaviti djelovanje svjetlosne terapije putem upalnih procesa da bi se postigao antidepresivni učinak, u okviru čega bi se mogle ispitati sličnosti i razlike s djelovanjem EKT-a, budući je u dosadašnjim

ispitivanjima liječenja depresije EKT-om nađeno prolazno povećanje koncentracije IL-6 i drugih parametara upale, koji su se nakon završetka liječenja značajno snizili u ispitanika koji su dobro odgovorili na EKT.

Za daljnje ispitivanje učinaka svjetlosne terapije na periferne biološke pokazatelje BDNF i IL-6 buduća istraživanja bi trebala trajati dulje i uključivati veći broj sudionika te određivanje perifernih koncentracija BDNF-a, IL-6 i drugih parametara upale u više vremenskih točaka mjerenja.

9. Ovo istraživanje je pridonijelo boljem razumijevanju mehanizma djelovanja terapije svjetlom i njene primjene kod TRDP-a, što otvara dodatne mogućnosti za buduće studije.



## 8. KRATKI SADRŽAJ

Depresivni poremećaj je među vodećim poremećajima koji uzrokuju pad kvalitete života, radne i socijalne funkcionalnosti, a oko 30 % oboljelih ima terapijski rezistentni depresivni poremećaj (TRDP). Terapija svjetlom se kao dodatna metoda primjenjuje u liječenju TRDP-a. Do sada nisu ispitivani moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) i interleukin-6 (IL-6) kao periferni pokazatelji djelovanja fototerapije. Rezultati istraživanja u koje je bilo uključeno 60 ženskih ispitanika ukazuju da nakon 4 tjedna fototerapije nema značajne promjene u koncentracijama BDNF-a u plazmi i IL-6 u serumu, kao i da poboljšanje depresivnih simptoma nije u korelaciji s promjenama koncentracija BDNF-a i IL-6. Ispitanice koje su prema ocjenskim ljestvicama HAMD-17 i MADRS dobro odgovorile na fototerapiju ili su postigle remisiju, imale su veći porast perifernih koncentracija BDNF-a i IL-6, u odnosu na one koje nisu dobro odgovorile. Istraživanje je pridonijelo boljem razumijevanju djelovanja fototerapije i njene primjene kod TRDP-a, što otvara dodatne mogućnosti za buduće studije.

Ključne riječi: terapija svjetlom, terapijski rezistentni depresivni poremećaj, BDNF,

IL-6

## 9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU – SUMMARY

Title: The effect of light therapy on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and serum levels of interleukin-6 in patients with treatment-resistant depression

Author: Biljana Kosanović Rajačić, 2024.

Depressive disorder is among the leading disorders that cause a decline in quality of life, work and social functionality, and about 30 % of patients have treatment-resistant depression (TRD). Light therapy is used as an additional method in the treatment of TRD. So far, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and interleukin-6 (IL-6) have not been investigated as peripheral indicators of the effect of phototherapy. The results of the research involving 60 female subjects indicate that there is no significant change in plasma levels of BDNF and serum levels of IL-6 after 4 weeks of phototherapy, as well as that the improvement of depressive symptoms is not correlated with the changes in levels of BDNF and IL-6. Subjects who, according to the HAMD-17 and MADRS rating scales, responded well to phototherapy or achieved remission, had a greater increase in peripheral levels of BDNF and IL-6 compared to those who did not respond well. The research contributed to a better understanding of the effect of phototherapy and its application in TRD, which opens additional opportunities for future studies.

Key words: light therapy, treatment-resistant depression, BDNF, IL-6

## 10. POPIS LITERATURE

### Reference:

1. World Health Organization. Depression. Key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [pristupljeno 16.10.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. melankolija. U: Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje [Internet]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2021 [pristupljeno 16.10.2022.]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=39979>
3. Telles-Correia D, Marques JG. Melancholia before the twentieth century: fear and sorrow or partial insanity? *Front Psychol.* 2015;6:81.
4. depresija. U: Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje [Internet]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2021 [pristupljeno 16.10.2022.]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=14632>
5. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):894–902.
6. Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(Suppl 377):S7–10.
7. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [pristupljeno 16.10.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563710>
8. Mentalni poremećaji u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti, Odjel za mentalne poremećaje [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 16.01.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-mentalne-poremecaje/>
9. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med.* 2015;128:316–26.
10. Murcia M, Chastang JF, Niedhammer I. Educational inequalities in major depressive and generalized anxiety disorders: results from the French national SIP study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(6):919–28.
11. Gan Z, Li Y, Xie D, Shao C, Yang F, Shen Y, i sur. The impact of educational status on the clinical features of major depressive disorder among Chinese women. *J Affect Disord.* 2012;136(3):988–92.

12. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, i sur. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet.* 2018;50(5):668–81.
13. Mirowsky J, Ross CE. Depression, parenthood, and age at first birth. *Soc Sci Med.* 2002;54(8):1281–98.
14. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol.* 2021;21(1):100196.
15. Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, i sur. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med.* 2019;49(10):1691–704.
16. Simon GE, VonKorff M. Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. *Am J Epidemiol.* 1998;147(2):155–60.
17. Filipčić I, Popović-Grle S, Marcinko D, Basić S, Hotujac L, Pavčić F, i sur. Screening for depression disorders in patients with chronic somatic illness. *Coll Antropol.* 2007;31(1):139–43.
18. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017;143(8):783–822.
19. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):429–36.
20. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, i sur. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2005;(119):1–8.
21. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1071-83.
22. Swain AM, O'Hara MW, Starr KR, Gorman LL. A prospective study of sleep, mood, and cognitive function in postpartum and nonpostpartum women. *Obstet Gynecol.* 1997;90(3):381-6.
23. Palladino CL, Singh V, Campbell J, Flynn H, Gold KJ. Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National violent death reporting system. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1056-63.
24. de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:174–80.

25. Möller HJ, Seemüller F, Schennach R, Gupta RK. Treatment-resistant depression: a separate disorder – a new approach. U: Kasper S, Montgomery SA, ur. Treatment-resistant depression. Hoboken, NJ, SAD: John Wiley & Sons, Inc; 2013. Str. 21–41.
26. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(11):696–707.
27. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, i sur. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med.* 2016;14(1):9.
28. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, i sur. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):28-40.
29. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 (Suppl 16):S5–9.
30. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, i sur. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(2):24–32.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, i sur. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905–17.
32. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(6):449–59.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. izd. Arlington, VA, SAD: American Psychiatric Association; 2013.
34. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, i sur. Depression in neurodegenerative diseases: common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:56–84.
35. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1789–858.
36. Torrey EF, ur. The death of psychiatry. Radnor, PA, SAD: Chilton Book Co; 1974.
37. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry.* 1980;137(5):535–44.

38. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National institute of mental health's Research domain criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(2):72-145.
39. Arnsten AFT, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(4):356–67.
40. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 2. izd. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
41. Pare CMB, Sandler M. A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1959;22(3):247–51.
42. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(1):1–21.
43. Obermanns J, Flasbeck V, Steinmann S, Juckel G, Emons B. Investigation of the serotonergic activity and the serotonin content in serum and platelet, and the possible role of the serotonin transporter in patients with depression. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(6):178.
44. Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):S31–41.
45. Grunst AS, Grunst ML, Staes N, Thys B, Pinxten R, Eens M. Serotonin transporter (SERT) polymorphisms, personality and problem-solving in urban great tits. *Sci Rep*. 2021;11(1):24270.
46. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 14):S11–4.
47. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, i sur. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301(5634):805–9.
48. Karlović D, Karlović D. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors--do we have sufficient evidence for clinical practice. *Acta Clin Croat*. 2013;52(3):353–62.
49. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, i sur. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386–9.
50. Bozina N, Mihaljević-Peles A, Sagud M, Jakovljević M, Sertić J. Serotonin transporter polymorphism in Croatian patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2006;18(1–2):83–9.

51. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. Pet imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry*. 1999;46(10):1375–87.
52. Pytliak M, Vargova V, Mechirova V, Felsoci M. Serotonin receptors – from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res*. 2011;60(1):15–25.
53. Nicholas AP, Hökfely T, Pieribone VA. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17(7):245–55.
54. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1219–33.
55. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327–37.
56. Eshel N, Tian J, Bukwich M, Uchida N. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. *Nat Neurosci*. 2016;19(3):479–86.
57. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res*. 2008;14(2–3):169–83.
58. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12(18):4121–5.
59. Vasiliu O. Investigational drugs for the treatment of depression (part 2): glutamatergic, cholinergic, sestrin modulators, and other agents. *Front Pharmacol*. 2022;13:884155.
60. Li X, Frye MA, Shelton RC. Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):77–101.
61. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;278:542–55.
62. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 2007;24(7):495–517.
63. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):327–33.
64. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90.

65. Xu S, Liu Y, Pu J, Gui S, Zhong X, Tian L, i sur. Chronic stress in a rat model of depression disturbs the glutamine–glutamate–GABA cycle in the striatum, hippocampus, and cerebellum. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:557–70.
66. Mineur YS, Picciotto MR. Biological basis for the co-morbidity between smoking and mood disorders. *J Dual Diagn*. 2009;5(2):122–30.
67. Arias HR. Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(11):2098–108.
68. Tuszynski MH, Gage FH. Neurotrophic factors and diseases of the nervous system. *Ann Neurol*. 1994;35(Suppl):S9-12.
69. Buttenschøn HN, Foldager L, Elfving B, Poulsen PHP, Uher R, Mors O. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J Affect Disord*. 2015;183:287–94.
70. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22(1):295–318.
71. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231–5.
72. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007;101(1–3):239–44.
73. Salehi I, Hosseini SM, Haghghi M, Jahangard L, Bajoghli H, Gerber M, i sur. Electroconvulsive therapy and aerobic exercise training increased BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from treatment-resistant major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;57:117–24.
74. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553–61.
75. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MSVK, Nasrallah H, i sur. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(4):535–9.
76. Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med*. 2010;4(6):871–87.
77. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, Mihaljevic Peles A, i sur. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(17):3259–67.
78. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, i sur. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1623–30.



79. Deuschle M, Gilles M, Scharnholz B, Lederbogen F, Lang UE, Hellweg R. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(2):54–8.
80. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143–8.
81. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008;42(7):521–5.
82. de Assis GG, de Almondes KM. Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline. A Systematic Review. *Front Psychol*. 2017;8:584.
83. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089–93.
84. Song M, Martinowich K, Lee FS. BDNF at the synapse: why location matters. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1370–5.
85. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:223-50.
86. Gibon J, Barker PA, Séguéla P. Opposing presynaptic roles of BDNF and proBDNF in the regulation of persistent activity in the entorhinal cortex. *Mol Brain*. 2016;9(1):23.
87. Je HS, Yang F, Ji Y, Nagappan G, Hempstead BL, Lu B. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(39):15924-9.
88. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579–93.
89. Gómez-Palacio-Schjetnan A, Escobar ML. Neurotrophins and Synaptic Plasticity. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;15:117-36.
90. Hennigan A, Callaghan CK, Kealy J, Rouine J, Kelly ÁM. Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurotrophic factors and their receptors in the dentate gyrus. *Behav Brain Res*. 2009;197(2):371–7.
91. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, i sur. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;94(10):1062–9.

92. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, i sur. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002;87(04):728–34.
93. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996;709(1):122–30.
94. Amadio P, Sandrini L, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri S. Effect of clotting duration and temperature on BDNF measurement in human serum. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1987.
95. Tsuchimine S, Sugawara N, Ishioka M, Yasui-Furukori N. Preanalysis storage conditions influence the measurement of brain-derived neurotrophic factor levels in peripheral blood. *Neuropsychobiology.* 2014;69(2):83–8.
96. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):122–3.
97. Carballedo A, Morris D, Zill P, Fahey C, Reinhold E, Meisenzahl E, i sur. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and early life adversity affect hippocampal volume. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(2):183-90.
98. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. Interaction between stress and the BDNFVal66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12(1):7.
99. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist.* 2012;18(1):82-97.
100. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, i sur. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol.* 2009;94(10):1062–9.
101. Matthews VB, Åström MB, Chan MHS, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, i sur. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2009;52(7):1409–18.
102. García-Suárez PC, Rentería I, Plaisance EP, Moncada-Jiménez J, Jiménez-Maldonado A. The effects of interval training on peripheral brain derived neurotrophic factor (BDNF) in young adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):8937.
103. Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, i sur. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(6):844–51.

104. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, i sur. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod.* 2007;22(4):995–1002.
105. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):791–800.
106. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, i sur. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–57.
107. Gałecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol.* 2018;52(3):437–47.
108. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(04):561-78.
109. Kappelmann N, Arloth J, Georgakis MK, Czamara D, Rost N, Ligthart S, i sur. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms: a genetic correlation and 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(2):161-70.
110. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732–41.
111. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3–23.
112. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56.
113. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: tryptophan’s metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science.* 2017;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794
114. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11–20.
115. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry.* 2019;10:30.
116. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014;5:491.
117. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):116–25.

118. Hopkins SJ. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomed.* 2007;78(Suppl 1):S231–47.
119. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):226–38.
120. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):297–306.
121. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27–37.
122. Fuster JJ, Walsh K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. *EMBO J.* 2014;33(13):1425–7.
123. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress.* 2016;4:15–22.
124. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448–57.
125. Kushner I. The acute phase response: from Hippocrates to cytokine biology. *Eur Cytokine Netw.* 1991;2(2):75–80.
126. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;49:206–15.
127. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22(4):370–9.
128. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, i sur. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline ‘predictors’ and longitudinal ‘targets’. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(3):377–85.
129. Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, i sur. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2013;47(3):401–6.
130. Boufidou F, Lambrinouadaki I, Argeitis J, Zervas IM, Pliatsika P, Leonardou AA, i sur. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord.* 2009;115(1–2):287–92.
131. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, i sur. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121971. doi: 10.1371/journal.pone.0121971

132. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-8.
133. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*. 2019;9(7):e027925. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027925
134. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(11):1081–94.
135. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66(1):143–72.
136. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, i sur. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4195-206.
137. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):252-60.
138. Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmacher T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(2):447–51.
139. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):3–23.
140. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, i sur. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):1387–92.
141. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen–BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol*. 2006;27(4):404–14.
142. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552–62.
143. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):124–37.
144. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*. 2008;9(6):465–76.
145. Kriaucionis S, Heintz N. The Nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*. 2009;324(5929):929–30.

146. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2072–80.
147. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):675–82.
148. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdala metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:614–37.
149. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(7):521–6.
150. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol*. 2003;177(1):17–26.
151. Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(5):191–8.
152. Sahar S, Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(12):886–96.
153. Bedrosian TA, Fonken LK, Nelson RJ. Endocrine effects of circadian disruption. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:109–31.
154. Scott MR, McClung CA. Circadian rhythms in mood disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1344:153–68.
155. Aschoff J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1960;25:11–28.
156. Golder SA, Macy MW. Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science*. 2011;333(6051):1878–81.
157. Dzogang F, Lightman S, Cristianini N. Circadian mood variations in Twitter content. *Brain Neurosci Adv*. 2017;1:2398212817744501. doi: 10.1177/2398212817744501
158. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. Diurnal mood variation in major depressive disorder. *Emotion*. 2006;6(3):383–91.
159. Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*. 2015;10(1):17–23.
160. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(7):571–85.

161. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(3):554.
162. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the committee on research of the American neuropsychiatric association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(4):460–500.
163. Begić D, Popović-Knapić V, Grubišin J, Kosanović-Rajačić B, Filipčić I, Telarović I, i sur. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr Danub.* 2011;23(4):355–62.
164. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, i sur. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res.* 2004;38(5):503–11.
165. Doane LD, Mineka S, Zinbarg RE, Craske M, Griffith JW, Adam EK. Are flatter diurnal cortisol rhythms associated with major depression and anxiety disorders in late adolescence? The role of life stress and daily negative emotion. *Dev Psychopathol.* 2013;25(3):629–42.
166. Makris GD, Reutfors J, Larsson R, Isacsson G, Ösby U, Ekblom A, i sur. Serotonergic medication enhances the association between suicide and sunshine. *J Affect Disord.* 2016;189:276–81.
167. Begić D, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada;2022.
168. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, i sur. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41(1):72-80.
169. Praschak-Rieder N, Willeit M. Treatment of seasonal affective disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(4):389–98.
170. Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, Lucht MJ, Hilger E, Konstantinidis A, i sur. Changes of clinical pattern in seasonal affective disorder (SAD) over time in a German-speaking sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(2):54–62.
171. Winkler D, Pjrek E, Konstantinidis A, Praschak-Rieder N, Willeit M, Stastny J, i sur. Anger attacks in seasonal affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;9(2):215-9.
172. Praschak-Rieder N, Willeit M, Neumeister A, Hilger E, Stastny J, Thierry N, i sur. Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 2001;63(1–3):239–42.
173. Al-Karawi D, Jubair L. Bright light therapy for nonseasonal depression: meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* 2016;198:64–71.

174. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, i sur. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am Journal Psychiatry*. 2005;162(4):656–62.
175. Perera S, Eisen R, Bhatt M, Bhatnagar N, de Souza R, Thabane L, i sur. Light therapy for non-seasonal depression: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2016;2(2):116–26.
176. Chojnacka M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M, Bzinkowska D, Borzym A, Sokół-Szawłowska M, i sur. A sham-controlled randomized trial of adjunctive light therapy for non-seasonal depression. *J Affect Disord*. 2016;203:1–8.
177. Hunt BJ. Maxwell, measurement, and the modes of electromagnetic theory. *Hist Stud Nat Sci*. 2015;45(2):303–39.
178. Skene DJ, Lockley SW, Thapan K, Arendt J. Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev*. 1999;39(3):295–304.
179. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070–3.
180. Bailes HJ, Lucas RJ. Human melanopsin forms a pigment maximally sensitive to blue light ( $\lambda_{\max} \approx 479$  nm) supporting activation of G(q/11) and G(i/o) signalling cascades. *Proc Biol Sci*. 2013;280(1759):20122987.
181. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):13-9.
182. Ma Z, Yang Y, Fan C, Han J, Wang D, Di S, i sur. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(29):46768–84.
183. Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*. 2004;1010(1–2):169–73.
184. Pandiperumal S, Trakht I, Srinivasan V, Spence D, Maestroni G, Zisapel N, i sur. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):335–53.
185. Bešlić I, Lugović-Mihić L, Vrtarić A, Bešlić A, Škrinjar I, Hanžek M, i sur. Melatonin in dermatologic allergic diseases and other skin conditions: current trends and reports. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4039.
186. Maruani J, Anderson G, Etain B, Lejoyeux M, Bellivier F, Geoffroy PA. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders. *Chronobiol Int*. 2018;35(10):1335–53.
187. Geoffroy PA, Schroder CM, Bourgin P. Light treatment in depression: an antique treatment with new insights. *Sleep Med Rev*. 2018;40:218–9.



188. Tyrer AE, Levitan RD, Houle S, Wilson AA, Nobrega JN, Meyer JH. Increased seasonal variation in serotonin transporter binding in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(10):2447–54.
189. Stephenson KM, Schroder CM, Bertschy G, Bourgin P. Complex interaction of circadian and non-circadian effects of light on mood: shedding new light on an old story. *Sleep Med Rev*. 2012;16(5):445–54.
190. Tsai JW, Hannibal J, Hagiwara G, Colas D, Ruppert E, Ruby NF, i sur. Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in *Opn4(-/-)* mice. *PLoS Biol*. 2009;7(6):e1000125. doi: 10.1371/journal.pbio.1000125
191. Maruani J, Geoffroy PA. Multi-level processes and retina–brain pathways of photic regulation of mood. *J Clin Med*. 2022;11(2):448.
192. Shariq AS, Rosenblat JD, Alageel A, Mansur RB, Rong C, Ho RC, i sur. Evaluating the role of orexins in the pathophysiology and treatment of depression: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:1–7.
193. Arendt DH, Ronan PJ, Oliver KD, Callahan LB, Summers TR, Summers CH. Depressive behavior and activation of the orexin/hypocretin system. *Behav Neurosci*. 2013;127(1):86–94.
194. Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(11):798–808.
195. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr*. 2005;10(8):647–63.
196. Goel N, Terman M, Terman JS, Macchi MM, Stewart JW. Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med*. 2005;35(7):945–55.
197. Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273–84.
198. Kwon SJ, Park J, Park SY, Song KS, Jung ST, Jung SB, i sur. Low-intensity treadmill exercise and/or bright light promote neurogenesis in adult rat brain. *Neural Regen Res*. 2013;8(10):922–9.
199. Heo JC, Park JA, Kim DK, Lee JH. Photobiomodulation (660 nm) therapy reduces oxidative stress and induces BDNF expression in the hippocampus. *Sci Rep*. 2019;9(1):10114.
200. Meng Q, Jiang J, Hou X, Jia L, Duan X, Zhou W, i sur. Antidepressant effect of blue light on depressive phenotype in light-deprived male rats. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020;79(12):1344–53.

201. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62.
202. Jakovljević M, ur. *Depresivni poremećaji - od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja*. Zagreb: Pro Mente; 2003.
203. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382–9.
204. Williams JB, Kobak KA. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Åsberg Depression rating scale (SIGMA). *Br J Psychiatry*. 2008;192(1):52–8.
205. Müller M. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*. 2003;77(3):255–60.
206. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. The Sunnybrook stroke study. *Stroke*. 1998;29(3):618–24.
207. Nobuta S, Sato K, Nakagawa T, Hatori M, Itoi E. Effects of wrist splinting for Carpal tunnel syndrome and motor nerve conduction measurements. *Ups J Med Sci*. 2008;113(2):181–92.
208. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers. *JAMA*. 2008;300(22):2647.
209. Kubasova T, Horvath M, Kocsis K, Fenyo M. Effect of visible light on some cellular and immune parameters. *Immunol Cell Biol*. 1995;73(3):239–44.
210. Zhevago NA, Samoilova KA. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in human peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):129–39.
211. Hättönen T, Alila-Johansson A, Mustanoja S, Laakso ML. Suppression of melatonin by 2000-lux light in humans with closed eyelids. *Biol Psychiatry*. 1999;46(6):827–31.
212. Figueiro M, Bierman A, Rea M. A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:133–41.
213. Bioptron AG. Bioptron Pro 1 [slika s interneta]. Wollerau, Switzerland: Bioptron AG. [pristupljeno 20.01.2023.]. Dostupno na: <http://www.bioptron.hr/Products/Bioptron-Pro-1.aspx>
214. Državni zavod za statistiku. Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2021. [Internet]. Zagreb: Republika Hrvatska - Državni zavod za statistiku; 2023 [pristupljeno 04.02.2023.]. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/2022/hr/29032>

215. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, i sur. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79.
216. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017;4(2):146–58.
217. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustün TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):359–64.
218. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):232-41.
219. Jacob L, Bohlken J, Kostev K. Risk Factors for mild cognitive impairment in German primary care practices. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):379-84.
220. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, i sur. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622
221. Zec RF, Markwell SJ, Burkett NR, Larsen DL. A longitudinal study of confrontation naming in the “normal” elderly. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(6):716-26.
222. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, i sur. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International consortium of psychiatric epidemiology (ICPE) surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3–21.
223. Butterworth P, Rodgers B. Mental health problems and marital disruption: is it the combination of husbands and wives' mental health problems that predicts later divorce? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008;43(9):758–63.
224. Eurostat Statistics Explained. Employment - annual statistics [Internet]. © European Union; 1995-2023 [pristupljeno 22.02.2023.]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment\\_-\\_annual\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment_-_annual_statistics)
225. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800.
226. Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, Vrabec B, Brečić P. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. *Psychiatr Danub*. 2015 Mar;27(1):31–7.
227. McMillan KA, Enns MW, Asmundson GJ, Sareen J. The association between income and distress, mental disorders, and suicidal ideation and attempts: findings from the collaborative psychiatric epidemiology surveys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):1168-75.

228. Muntaner C. Socioeconomic Position and Major Mental Disorders. *Epidemiol Rev.* 2004;26(1):53–62.
229. Reutfors J, Andersson TM, Tanskanen A, DiBernardo A, Li G, Brandt L, i sur. Risk factors for suicide and suicide attempts among patients with treatment-resistant depression: nested case-control study. *Arch Suicide Res.* 2021;25(3):424–38.
230. Conway CR, Gebara MA, Walker MC, Lessov-Schlaggar CN, Janski AM, Chibnall JT, i sur. Clinical characteristics and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(11):1569–70.
231. Ceylan-Isik AF, McBride SM, Ren J. Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sci.* 2010;87(5–6):133–8.
232. Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA.* 2014;311(2):172.
233. Weinberger AH, Desai RA, McKee SA. Nicotine withdrawal in U.S. smokers with current mood, anxiety, alcohol use, and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1–2):7–12.
234. Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers–Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? *J Affect Disord.* 2013;148(2–3):243–8.
235. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(3):133–8.
236. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, i sur. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163(5):805–12.
237. Chen IP, Huang CC, Huang HC, Yang FP, Ko KT, Lee YT, i sur. Adjunctive bright light therapy for non-seasonal major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12430.
238. Tao L, Jiang R, Zhang K, Qian Z, Chen P, Lv Y, i sur. Light therapy in non-seasonal depression: an update meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;291:113247.
239. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Michalak EE, Cheung AH, Morehouse R, i sur. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(1):56–63.
240. Dong C, Shi H, Liu P, Si G, Yan Z. A critical overview of systematic reviews and meta-analyses of light therapy for non-seasonal depression. *Psychiatry Res.* 2022;314:114686.

241. Cuomo A, Carmellini P, Garo ML, Barillà G, Libri C, Spiti A, i sur. Effectiveness of light therapy as adjunctive treatment in bipolar depression: a pilot study. *J Affect Disord.* 2023;321:102–7.
242. Barbini B, Attanasio F, Manfredi E, Cavallini MC, Zanardi R, Colombo C. Bright light therapy accelerates the antidepressant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a pilot study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2021;25(4):375–7.
243. Lopez-Castroman J, Jaussent I, Gorwood P, Courtet P. Suicidal depressed patients respond less well to antidepressants in the short term. *Depress Anxiety.* 2016;33(6):483–94.
244. Corral R, Alessandria H, Agudelo Baena LM, Ferro E, Duque X, Quarantini L, i sur. Suicidality and quality of life in treatment-resistant depression patients in Latin America: secondary interim analysis of the TRAL Study. *Front Psychiatry.* 2022;13:812938.
245. Courtet P, Jaussent I, Lopez-Castroman J, Gorwood P. Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(10):1650–8.
246. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2017;16(1):17.
247. Mohan P, Chatterjee K, Sinha S, Saini RK, Sharma AK, Waikole S. Smoking blunts sertraline response in depression: a prospective observational cohort study. *Med J Armed Forces India [Internet].* Jan 10, 2022 [pristupljeno 14.02.2023.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.10.015>
248. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(6):381–6.
249. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry.* 2005;57(9):1068–72.
250. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, i sur. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* 2011;16(11):1088–95.
251. Jevtović S, Karlović D, Mihaljević-Peješ A, Šerić V, Vrkić N, Jakšić N. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. *Psychiatr Danub.* 2011;23(4):363–9.
252. Pisoni A, Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Breen G, Hatch S, i sur. Growth factor proteins and treatment-resistant depression: a place on the path to precision. *Front Psychiatry.* 2018;9:386.

253. Kreinin A, Lisson S, Neshet E, Schneider J, Bergman J, Farhat K, i sur. Blood BDNF level is gender specific in severe depression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127643. doi: 10.1371/journal.pone.0127643
254. Hong W, Fan J, Yuan C, Zhang C, Hu Y, Peng D, i sur. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. *Neuroreport*. 2014;25(10):753–5.
255. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, i sur. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):78–85.
256. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses. *Front Psychiatry*. 2018; 8:308.
257. Shi Y, Luan D, Song R, Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;41:40-51.
258. Tirassa P, Iannitelli A, Sornelli F, Cirulli F, Mazza M, Calza A, i sur. Daily serum and salivary BDNF levels correlate with morning-evening personality type in women and are affected by light therapy. *Riv Psichiatr*. 2012;47(6):527–34.
259. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, i sur. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. doi: 10.1371/journal.pone.0172270
260. Yoshimura R, Okamoto N, Chibaatar E, Natsuyama T, Ikenouchi A. The serum brain-derived neurotrophic factor increases in serotonin reuptake inhibitor responders patients with first-episode, drug-naïve major depression. *Biomedicines*. 2023;11(2):584.
261. Dvojkovic A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Svob Strac D, i sur. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110016.
262. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*. 2017;97:119–26.
263. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72–9.
264. Lee BH, Kim YK. The Roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231-5.
265. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, i sur. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):247–54.

266. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A, i sur. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(2):331–6.
267. Zheng W, Jiang ML, He HB, Li RP, Li QL, Zhang CP, i sur. Serum BDNF levels are not associated with the antidepressant effects of nonconvulsive electrotherapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1555–60.
268. Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Fugger G, Komorowski A, Höflich A, i sur. Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. *Brain Stimul*. 2019;12(4):1041–50.
269. Huang XB, Huang X, He HB, Mei F, Sun B, Zhou SM, i sur. BDNF and the antidepressant effects of ketamine and propofol in electroconvulsive therapy: a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:901–8.
270. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, i sur. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(5):349–55.
271. Fernandes B, Gama CS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Kunz M, i sur. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci Lett*. 2009;453(3):195–8.
272. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012;139(3):230–9.
273. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, i sur. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):373–87.
274. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, i sur. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):125–39.
275. Hayley S, Mangano E, Strickland M, Anisman H. Lipopolysaccharide and a social stressor influence behaviour, corticosterone and cytokine levels: divergent actions in cyclooxygenase-2 deficient mice and wild type controls. *J Neuroimmunol*. 2008;197(1):29–36.
276. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, i sur. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. 2012;2(12):e199. doi: 10.1038/tp.2012.120
277. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, i sur. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Neurosci*. 2011;31(25):9075–83.

278. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med.* 2014;76(3):181–9.
279. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(15):9090–5.
280. Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Baer R. Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- $\alpha$  in young women with depressive symptomatology. *J Consult Clin Psychol.* 2016;84(10):887–97.
281. Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, Gonçalves Araujo JM, Molina ML, San Martin P, i sur. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: results from a randomized clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2016;75:57–64.
282. Zalli A, Jovanova O, Hoogendijk WJ, Tiemeier H, Carvalho LA. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(9):1669–78.
283. Fan N, Luo Y, Ou Y, He H. Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(4):10.1002/hup.2588. doi:10.1002/hup.2588
284. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, i sur. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009;39(3):413–23.
285. Yang C, Tiemessen KM, Bosker FJ, Wardenaar KJ, Lie J, Schoevers RA. Interleukin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2018;111:58–68.
286. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;(433):104-15.
287. Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan A, O'Farrelly C, i sur. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2016;205:60–8.
288. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(4):722–6.
289. Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, i sur. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;45:77–86.
290. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, i sur. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995;34(4):301–9.



291. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, i sur. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(2):185–92.
292. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, Costi S, Schwartz J, Kim-Schulze S, i sur. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1065. doi: 10.1038/tp.2017.31
293. Yang JJ, Wang N, Yang C, Shi JY, Yu HY, Hashimoto K. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 2015;77(3):e19-e20. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.021
294. Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, i sur. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):87–92.
295. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL, i sur. Inflammation and improvement of depression following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11597.
296. Perez-Caballero L, Pérez-Egea R, Romero-Grimaldi C, Puigdemont D, Molet J, Caso JR, i sur. Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry*. 2014;19(5):607–14.
297. Leu SJ, Shiah IS, Yatham LN, Cheu YM, Lam RW. Immune–inflammatory markers in patients with seasonal affective disorder: effects of light therapy. *J Affect Disord*. 2001;63(1–3):27–34.
298. Levandovski R, Pfaffenseller B, Carissimi A, Gama CS, Hidalgo MP. The effect of sunlight exposure on interleukin-6 levels in depressive and non-depressive subjects. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):75.
299. Haack M, Kraus T, Schuld A, Dalal M, Koethe D, Pollmächer T. Diurnal variations of interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(8):921–31.
300. Garcia-Mauriño S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, i sur. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol*. 1997;159(2):574–81.
301. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):11–24.
302. Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2016;86:20–7.

303. Hidalgo MP, Caumo W, Dantas G, Franco DG, Silva Torres IL, Pezzi J, i sur. 6-Sulfatoxymelatonin as a predictor of clinical outcome in depressive patients. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(3):252-7.
304. Keller ET, Zhang J, Ershler WB. Ethanol activates the interleukin-6 promoter in a human bone marrow stromal cell line. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(6):B311-7.
305. Ramsey SE, Engler PA, Stein MD. Alcohol use among depressed patients: the need for assessment and intervention. *Prof Psychol Res Pr*. 2005;36(2):203-7.
306. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LM. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):333-9.
307. Duivis HE, de Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):913-20.
308. Kosanovic Rajacic B, Sagud M, Begic D, Nikolac Perkovic M, Dvojkovic A, Ganoci L, i sur. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels in first-episode and recurrent major depression and before and after bright light therapy in treatment-resistant depression. *Biomolecules*. 2023;13(9):1425. doi: 10.3390/biom13091425
309. Martiny K, Refsgaard E, Lund V, Lunde M, Thougard B, Lindberg L, i sur. Maintained superiority of chronotherapeutics vs. exercise in a 20-week randomized follow-up trial in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(6):446-57.

## 11. KRATKA BIOGRAFIJA

Biljana Kosanović rođena je u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu, osnovnu glazbenu školu i Obrazovni centar za jezike (XVI. gimnaziju). Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1998. godine s prosječnom ocjenom 4,24. Tijekom studija bila je demonstrator na Katedri za anatomiju i Katedri za bakteriologiju, virologiju i parazitologiju. Jednogodišnji pripravnički staž započinje u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu te 2000. polaže Državni stručni ispit. Nakon rada u ambulanta opće medicine, započinje specijalizaciju iz psihijatrije u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb 2002. godine. Specijalistički ispit polaže 2006. te nastavlja raditi na Zavodu za kliničku psihijatriju s intenzivnom skrbi Klinike za psihijatriju KBC-a Zagreb. Završava edukaciju iz područja elektroencefalografije i epileptologije u Neurofiziološkom laboratoriju Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb i Referentnom centru za epilepsiju Ministarstva zdravstva RH 2010. godine. Od 2011. bavi se primjenom terapije svjetlom u psihijatriji. Subspecijalistički ispit iz biologijske psihijatrije polaže 2014. godine. Završnu godinu poslijediplomskog doktorskog studija *Biomedicina i zdravstvo* upisuje 2016. godine. Autorica je i koautorica više postera i stručnih publikacija. Bila je sudionica na inozemnim seminarima *Salzburg Weill Cornell Seminar in Psychiatry* i *Berlin Summer School „Psychiatry as a Science“*. Oformila je i dizajnirala web stranice Hrvatskog psihijatrijskog društva 2003. i časopisa *Psychiatria Danubina* 2010. godine.