

# Neuroradiološki prikaz funkcijskih i strukturnih promjena mozga izazvanih stresom

---

Jakovčić, Anton

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:738312>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Anton Jakovčić**

**Neuroradiološki prikaz funkcijskih i strukturnih promjena mozga izazvanih  
stresom**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za neuroznanost na Medicinskom fakultetu u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Milana Radoša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Sadržaj

1. POPIS KRATICA .....	ii
2. Sažetak.....	iv
3. Summary .....	v
4. Uvod .....	1
5. Neuroradiološke metode u istraživanju stresa .....	2
6. Stres .....	4
7. Eksperimentalni protokoli izazvanja stresa .....	5
7.1. Stres izazvan personaliziranom pričom .....	6
7.2. Stres izazvan Stroopovim testom .....	7
7.3. Stres izazvan javnim govorom.....	8
7.4. Stres izazvan serijskim oduzimanjem.....	9
7.5. Montreal stres test.....	10
8. Strukturalne promijene.....	12
8.1. Amigdala .....	13
8.2. Hipokampus .....	13
8.3. Prefrontalna moždana kora i <i>gyrus cinguli</i> .....	14
8.4. Inzula.....	15
8.5. Ostale regije velikog mozga .....	15
9. Funkcionalne promijene.....	17
9.1. Amigdala .....	17
9.2. Prefrontalni korteks i <i>gyrus cinguli</i> .....	18
9.3. Hipokampus .....	19
9.4. Inzula.....	20
10. Otpornost na stres .....	21
10.1. Otpornost na stres prije traume .....	21
10.2. Otpornost na stres za vrijeme traume .....	23
10.3. Otpornost na stres poslije traume.....	24
11. Diskusija .....	27
12. Zahvale.....	30
13. Popis literature.....	31
14. Životopis .....	40

## 1. POPIS KRATICA

PET - pozitronska emisijska tomografija (prema eng. positron emission tomography)

SPECT - jedno-fotonska emisijska računalna tomografija (prema eng. single-photon emission computed tomography)

MR - magnetska rezonancija (prema eng. magnetic resonance)

fMRI - funkcionalna magnetska rezonancija (prema eng. functional magnetic resonance imaging)

PTSP - posttraumatski stresni poremećaj

ATP - adenzin trifosfat

CBF - protok krvi kroz moždane krvne žile (prema eng. cerebral blood flow)

BOLD kontrast - kontrast na temelju razine oksigeniranosti krvi (prema eng. blood oxygen level dependent contrast)

HPA osovina - osovina hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežne žlijezde (prema eng. hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis)

mPFC - medijalni prefrontalni korteks

dIPFC - dorzolateralni prefrontalni korteks

vmPFC - ventro-medijalni prefrontalni korteks

ACC - prednji dio *gyrusa cinguli*

rACC - rostralni prednji dio *gyrusa cinguli*

dACC - dorzalni prednji dio *gyrusa cinguli*

sgACC - subgenualni prednji dio *gyrusa cinguli*

PCC - posteriorni dio *gyrusa cinguli*

fNIRS - funkcionalna infracrvena spektroskopija (prema eng. functional near-infrared spectroscopy)

TSST - Trier socijalni stres test (prema eng. Tier social stress test, TSST)

MIST - prema eng. Montreal Imaging Stress Task

DMN - osnovna mreža (prema eng. default mode network, DMN)

NAC - *nucleus accumbens*

LC - *locus coeruleus*

PAG - periavkveduktalna siva tvar

## 2. Sažetak

### **Neuroradiološki prikaz funkcijskih i strukturnih promjena mozga izazvanih stresom**

Neuroradiološke metode sastavni su dio istraživanja utjecaja stresa na mozak jer omogućavaju neinvazivno ispitivanje njegove strukture i funkcije. Pri istraživanju stresa neuroradiološkim metodama koriste se različiti eksperimentalni protokoli koji daju heterogene rezultate. Najčešće korišteni su vizualni i aritmetički zadaci poput stresa izazvanog personaliziranom pričom, stresa izazvan Stroop-ovim testom, stresa izazvanog javnim govorom, stresa izazvanog serijskim oduzimanjem te Montreal stres test. Usprkos vrlo raznolikom pristupu u navedenim studijama određene regije mozga pokazale su konzistentnost strukturalnih i funkcionalnih promjena što upućuje na njihovu važnu ulogu u patofiziologiji stresa. Rezultati brojnih studija pokazuju kako su strukturalni volumeni frontalnog režnja, hipokampusa, inzule smanjeni usred dugotrajne izloženosti stresu, dok su rezultati istraživanja strukturalnih promjena kod amigdale oprečna. Funkcionalne promijene u ispitanika s posttraumatski stresnim poremećajem govore u prilog povećanja aktivnosti amigdale i inzule i smanjenja aktivnosti struktura frontalnog režnja i hipokampusa. Aktivnost inzule se s vremenom smanjuje vjerojatno kao dio habituacije. Čini se da regije frontalnog režnja i hipokampusa imaju negativnu povratnu kontrolu na amigdalu kao dio neuronskog kruga regulacije odgovora na stres. Odgovor na stres je dinamički proces te je stoga sve više longitudinalnih studija koje bolje prate promijene prilikom utjecaja stresa na mozak. Nadalje, ispitivanje strukturalnih i funkcionalnih promjena na mozgu usred izloženosti stresu treba razlikovati na tri kategorije. Prva kategorija spada u kongenitalne predispozicije mozga usred koji on može biti otporan ili

podložan stresu. Druga kategorija se odnosi na stečene promijene koje su se dogodile usred samog utjecaja stresa, a koji nisu doveli do patofizioloških promjena koje mogu uzrokovati bolest. I treća kategorija se odnosi na patofiziološke promijene uzrokovane stresom usred patoloških procesa tokom razvijene bolesti kao što je naprimjer posttraumatski stresni poremećaj. Važnost neuroradioloških metoda mogla bi biti sve veća u budućnosti za probir pojedinaca koji se prijavljuju za visokorizična zanimanja kao što su vojnici, policajci, kontrolori leta i vatrogasci. Isto tako ove metode potencijalno su korisne za praćenje terapije i kao dio treninga za povećanje otpornosti na stres.

Ključne riječi: Neuroradiološki prikaz, eksperimentalni protokol, strukturalne promijene, funkcionalne promijene, stres

### **3. Summary**

#### **Neuroradiological presentation of stress-induced functional and structural changes in the brain**

Neuroradiological methods are an integral part in the field of stress research because they enable a noninvasive examination of the structure and function of the brain.

Different approaches to experimental designs have so far yielded heterogenous results. Visual and arithmetic tasks such as script-driven stress stimuli, Stroop colour-word interference task, public speech-induced stress, serial subtraction design, and Montreal imaging stress task are the most commonly used approaches. In spite of varied approaches in studies, certain regions of the brain showed consistency in structural and functional changes across different studies which points to their



importance in pathophysiology of stress. Based on many research studies structural volumes of frontal lobe, hippocampus, insula are smaller under the prolonged influence of stress, while research regarding structural changes in amygdala provides conflicting results. Functional changes in examinees with posttraumatic stress disorder point in the direction of increased activity of amygdala and insula, and a decreased activity of frontal lobe and hippocampus. Activity of insula decreases with time, likely due to habituation. It seems like regions of frontal lobe and hippocampus have negative feedback control on amygdala as part of a neural circuit of response regulation to stress. Furthermore, response to stress is a dynamic process and there is a growing body of longitudinal studies that are more apt in deciphering the influence of stress on the brain. Also, structural and functional studies of the brain under the influence of stress can be divided into three categories. In the first category are the congenital predispositions that can lead to stress resilience or stress susceptibility. Second category encompasses acquired changes under the influence of stress but they do not include pathophysiological changes and disease development. And third category describes pathophysiological changes after the full development of stress related diseases such as post-traumatic stress disease. The importance of neuroradiological methods may become even greater in the future, especially in screening of candidates applying for high-risk professions such as army, police, flight control, and firefighters, as well as for therapy surveillance and as part of a stress resilience training.

Key words: Neuroimaging, experimental design, structural changes, functional changes, stress



## 4. Uvod

U ovom preglednom radu sažeti su neuroslikovni prikazi funkcionalnih i strukturalnih promjena mozga izazvanih stresom. Neuroradiološke tehnike koje se koriste u istraživanju stresa su pozitronska emisijska tomografija (PET), jedno-fotonska emisijska računalna tomografija (SPECT) i magnetska rezonancija (MR) sa sve većim brojem studija pomoću funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI). Kao ispitanici u ovim studijama najčešće sudjeluju pacijenti s razvijenom kliničkom slikom posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP-a) koji su proživjeli traumu, a uz njih su u studije uključeni i ispitanici s poremećajima anksioznosti i depresije. Zadane karakteristike odnosno promijene na mozgu uslijed traumatskog događaja mogu biti strukturalne i funkcionalne prirode, a ako otpornost na stres promatramo kao dinamički proces najčešće ih se promatra kao otpornost na stres ili podložnost na stres. Otpornost na stres može se definirati kao „dinamički proces koji obuhvaća pozitivne adaptacije u kontekstu značajne opasnosti“ (1). Istraživanje stresa u ispitanika u kontekstu neuroradioloških metoda nije posve standardizirano i postoje brojne studije s ispitivanjem različitih aspekata stresnih situacija. Različiti pristupi u eksperimentalnim protokolima doveli su i do različitih rezultata u ovim studijama koji su ponekad i suprotstavljeni. Važna komponenta ovih radova je i vremenski slijed između stresa i promjena na mozgu koje se događaju. Većina radova je u početku bila sa skupinama ispitanika koji su u neuroslikovnim studijama podvrgnuti nakon traume no danas imamo sve veći broj longitudinalnih radova uzimajući u obzir strukturalne i funkcionalne karakteristike mozga prije traume, za vrijeme traume i poslije traume.

## 5. Neuroradiološke metode u istraživanju stresa

Neuroradiološke metode su slikovne računalne tehnike pomoću kojih istražujemo strukturu i funkciju živčanog sustava na neinvazivan način. Neuroradioloških metoda ima mnogo i tu između ostalih spadaju: magnetska rezonancija, funkcionalna magnetska rezonancija, kompjuterizirana tomografija, jedno-fotonska emisijska računalna tomografija, pozitronska emisijska tomografija, magnetoencefalografija, kranijalni ultrazvuk i još mnoge druge. U kontekstu ovog preglednog rada o neuroradiološkim metodama i prikazu stresa prije svega su nam bitne tehnike poput magnetske rezonancije, funkcionalne magnetske rezonancije, pozitronske emisijske tomografije, jedno-fotonske emisijske računalne tomografije s naglaskom na MR i fMRI koje imaju sve veću ulogu u istraživanju stresa u vidu strukturalnih promjena i funkcionalnih karakteristika moždanih struktura.

Magnetska se rezonancija temelji na interakciji magnetskog polja MR uređaja i jezgra atoma koje posjeduju spin. Spin je intrinzično svojstvo svakog atoma i na temelju kompozicije atoma moguće je razlučiti sastav tkiva. Atomi su građevne jedinice molekula, a molekule građevne jedinice stanice i stanice grade tkiva te je na temelju spinova atoma moguće odrediti arhitekturu tkiva mozga (2).

Funkcionalna magnetska rezonancija je slikovna metoda koja bilježi regionalnu (spacijalna komponenta) i vremensku (temporalna komponenta) aktivnost mozga što se odnosi na povećan metabolizam živčani stanica. Dakle, zahtjevi za povećani metabolizam rezultat su određenih zadataka koje mozak treba procesirati ili prirodnih procesa u fazi mirovanja mozga kada nije stimuliran izvana. Na razini stanica prilikom stvaranja i prijenosa signala, zatim vezanja presinaptičkih vezikula i oslobađanje

neurotransmitera u sinaptičku pukotinu kao i vezanje te razgradnja neurotransmitera, sve su to procesi koji zahtijevaju energiju u obliku ATP-a. ATP se u mozgu najvećim dijelom proizvodi glikolizom u mitohondrijima što zahtjeva kisik, a dovodi do stvaranja ugljičnog dioksida. Tako naprimjer tokom motorne radnje kao što je tapkanje prstima dolazi do aktivacije motorne kore i povećane metaboličke potrošnje kisika i stvaranja ugljičnog dioksida. Nakupljanjem metaboličkih produkata kao što su ugljični dioksid, dušični oksid i vodikovi ioni dolazi do vazomotorne dilatacije što dovodi do nadoknade koncentracije kisika kojeg prenosi hemoglobin do aktivne regije. Ovaj se proces naziva hemodinamskim odgovorom na neuralni događaj. Prema tome možemo mjeriti promjenu u protoku krvi kroz moždane žile (prema eng. cerebral blood flow, CBF) ili mjeriti kontrast na temelju razine oksigeniranosti krvi (prema eng. blood oxygen level dependent, BOLD contrast) da bismo dobili korelate moždane aktivnosti. Prva metoda se koristi kontrastnim agensom ili neinvazivno pomoću arterijskog označavanja spina. Druga metoda koja mjeri promijene u razini oksigenacije hemoglobina bilježi promijene u magnetskom polju koje se događaju zbog paramagnetičnih svojstava deoksihemoglobina kao rezultat 4 neuparena elektrona nasuprot oksihemoglobina koji je dijamagnetičan i ne može se razaznati od ostalog tkiva mozga. Ova druga metoda je puno šire korištena u eksperimentalnim studijama jer prva u usporedbi s njom ima manju osjetljivost, dulje vrijeme snimanja, i veću osjetljivost na pokrete. Tipični fMRI eksperiment sadržava vizualni, auditorni ili nekakav drugi stimulus koji izaziva dva ili više različitih kognitivnih stanja (3). U dizajnu s dva kognitivna stanja mjeri se eksperimentalno stanje i kontrolno stanje između koji se prati razlika signala. U blok dizajnu ova dva kognitivna stanja se mijenjaju jedno za drugim, a u dizajnu vezanom za stimulaciju (prema eng. event-related fMRI) raspored između kontrolnog i eksperimentalnog stanja nije zadan. U

blok dizajnu možemo bolje pratiti aktivnost, a u dizajnu vezanom za stimulaciju događaj možemo bolje mjeriti amplitudu i vrijeme hemodinamskog odgovora na navedenu stimulaciju. Općenito, učestalost uporabe fMRI porasla je zbog njegove sve veće dostupnosti, neinvazivnosti, relativno niske cijene, dobre prostorne rezolucije i sve se više koristi u svrhu praćenja terapije, praćenje farmakološke učinkovitosti i detekcije biomarkera određenih bolesti (3,4).

## **6. Stres**

Stres ima svoje fiziološke i metaboličke učinke na tijelo te konačno utječe i na ponašanje pojedinca. On nastaje kada pojedinac percipira ili su njegovi resursi stvarno manji nego što to od njega situacija zahtjeva. Time se narušava ravnoteža u pojedinca pri čemu stres može biti akutan ili kroničan i uzrokuje trošenje dodatnih resursa (5). Faktori koji doprinose stresu su okruženje visokih očekivanja, socijalno prosuđivanje i nemogućnost kontrole vanjskih faktora što je pokazala velika metaanaliza 208 studija na ljudima Dickersona i suradnika (6). Uz to velike razine stresa koje uzrokuju PTSP nastaju kada pojedincu ili nekome u njegovoj neposrednoj blizini prijeti opasnost i ugrožen mu je fizički integritet, nalazi su u stanju intenzivnog straha, nemoći i užasa (7). Fiziologija stresa odvija se kroz aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežne žlijezde (prema eng. hypothalamus-putuitary-adrenal axis, HPA axis) koja počinje od hipotalamusa koji otpušta kortikotropni stimulirajući faktor. Ovaj faktor potiče sekreciju adenokotrikotropnog hormona koji utjecajem na koru nadbubrežne žlijezde potiče sintezu glukokortikoida čija je krajnja zadaća povećanje dostupne energije tijelu koje je u tom trenutku

povećanih zahtjeva. U situaciji povećanih zahtjeva glukokortikoidi djeluju na živčani, imunološki, kardiovaskularni i druge sustave kako bi ovi organski sustavi što primjerenije odgovorili na trenutni stresor. Osim stimulativnog učinka glukokortikoidi imaju i povratni negativni mehanizam na razini živčanog sustava za regulaciju otpuštanja stres hormona. Tako glukokortikoidi povratno koče otpuštanje ekscesivnih količina stres hormona na razini hipotalamusa i epifize, ali i na razini neuralnih mreža koje čine hipokampus, prefrontalni korteks i amigdala koje onda izravno koče HPA osovinu (8–10).

Ekscesivne razine stresa mogu dovesti do traume koja zaostaje i razvija kliničku sliku poznatu pod nazivom posttraumatski stresni poremećaj. PTSP može biti rezultat različitih oblika trauma kao što su zlostavljanje, silovanje, zlostavljanje u djetinjstvu, trauma u vojnim borbama ili terorističkim napadima. Pojedinci s PTSP-om pate od uznemirujućih simptoma kao što su uznemirujuća prisjećanja, prisilne misli, noćne more i patofiziološka reaktivnost autonomnog živčanog sustava tokom prisjećanja traumatskog iskustva, problemi s pažnjom, spavanjem i suženim afektom (11).

## **7. Eksperimentalni protokoli izazivanja stresa**

Neuroradiološke metode prikaza u istraživanju funkcionalnih promjena prilikom izloženosti stresu koriste se različitim pristupima u eksperimentalnom protokolu. Rezultati dobiveni u ovim studijama vrlo su heterogeni zbog različitih pristupa pri mjerenju ovih promjena. Zbog toga je važno na jednom mjestu sažeti različite pristupe u eksperimentalnim protokolima koji dovode do stimulacije stresnih odgovora u pojedinaca kako bi se procijenila mogućnost usporedbe rezultata ovih

studija. Za neke od eksperimentalnih protokola postoje direktni dokazi da pobuđuju stresni odgovor koji se može mjeriti kroz razinu stres hormona, a za neke ne postoje direktni dokazi i moguće je da njihovi protokoli imaju druge faktore kao što su kognitivno opterećenje te nisu direktan prikaz stresa već pridruženi faktor koji se bilježi u ovim studijama.

### **7.1. Stres izazvan personaliziranom pričom**

Jedan od najčešćih korištenih eksperimentalnih protokola je stres izazvan personaliziranom pričom. Sinha i suradnici razvili su 3 personalizirana stresna i 3 personalizirana neutralna scenarija koji su primjenjivani u proizvoljnom redoslijedu u ukupno 6 pokušaja. U stresnim scenarijima ispitanici su navođeni pričama koje su bile povezane s vrlo stresnim životnim situacijama, a koje nisu uzrokovale traumu. Kao kontrola služili su neutralni opuštajući scenariji. Razine stresa kod primjene stresnih scenarija mjerene su na Likert-ovom skali do 10 i samo scenariji koji su prouzročili stres 8/10 ili više su uključeni u protokol. U ovoj studiji na uzorku od 8 ispitanika uočili su aktivaciju medijalnog prefrontalnog korteksa (mPFC) i prednji dio *gyrusa cingulia* (ACC), ali i mnogih drugih struktura: lijevi *striatum*, *talamus*, *nucleus caudatus*, *putamen*, lijeva parahipokampalna regija, lijevi hipokampus, i stražnji dio *gyrusa cingulia* (12).

Druga studija Yang-a i suradnika koristila je slike iz međunarodnog sustava za afektivne slike kako bi istražila razlike među spolovima u hemodinamskom odgovoru na stresni stimulus. Ukupno 30 ispitanika (11 muškaraca i 19 žena) izloženo je 2 seta slika. Jedan je set bio emocionalno neutralan, a drugi je sadržavao slike s negativnim



stimulusima kao što su osakaćeni dijelovi tijela ili prikazi mjesta nesreća. Svaka od 20 slika po ispitaniku je prikazana u trajanju od 5 sekundi. U njihovoj studiji korišten je fNIRS (prema eng. functional near-infrared spectroscopy) kao metoda snimanja i isto je tako zabilježena povećana aktivnost u PFC kada se usporedila izloženost neutralnim s negativnim slikama (13). U ova dva primjera rada koji su koristili scenarijem potaknute stimuluse mentalnog stresa nije mjerena razina kortizola te ne možemo povući direktne zaključke o funkcionalnoj aktivnosti i stresnom odgovoru u ovih ispitanika. Nadalje ovakav dizajn prije dovodi do općenite aktivacije regija uključenih u procesiranje emocionalnih sjećanja i procesiranja negativnih afekata (14).

## **7.2. Stres izazvan Stroopovim testom**

U Stroop-ovom interferencijskom zadatku ispitanici moraju točno naznačiti boju riječi. Riječi su obojene u spektru boja vidljive svijetlosti. Riječ u isto vrijeme može biti kompatibilna s tom bojom i ne mora, tako naprimjer riječ „crvena“ može biti i u crvenoj boji pa su obje karakteristike kompatibilne ili ta riječ može biti u žutoj boji pa nisu kompatibilne u oba slučaja (15). Gianaros i suradnici koristili su ovaj test kako bi ispitali BOLD signal u 20 ispitanika. Kao kontrola su korišteni kompatibilni parovi riječi i boje, a kao stres stimulus su koristili nekompatibilne parove riječi i boje. Zadaci su bili vremenski ograničeni. U tim uvjetima ispitanici su pokazali veću funkcionalnu aktivnost kod imenovanja nekompatibilnih parova u regijama mozga: dorzolateralni prefrontalni korteks (dlPFC), medijalni prefrontalni korteks (mPFC), pregenualni i srednji dio *gyrusa cingulii*, *talamus*, *inzula* i bazalni gangliji (16). U studijama koje

koriste Stoop-ov interferencijski zadatak stavlja se značajni stres na kognitivni kapacitet i on ne mora biti uključen u odgovor na stres (14).

### **7.3. Stres izazvan javnim govorom**

Trier socijalni stres test (prema eng. Tier social stress test, TSST) je već ustanovljeni test koji redovito dovodi do otpuštanja značajnih razina kortizola u eksperimentalnim uvjetima. TSST se sastoji od javnog govora najčešće u obliku simuliranih razgovora za posao te od mentalne aritmetike u nazočnosti publike. U studiji Tillforasa i suradnika ovaj je zadatak prilagođen za snimanje u PET uređaju. Ispitanici su zamoljeni da govore na temu putovanja i godišnjeg odmora u prisutnosti publike do 8 ljudi. Grupa od 18 ispitanika imala je socijalnu fobiju, a kontrolna grupa od 6 ljudi je bila zdrava. U grupi ljudi koji imaju socijalnu fobiju uočeno je povećanje protoka krvi u moždanim krvnim žilama desne amigdale i hipokampusu. Ovi su rezultati također dobro korelirali sa subjektivnim poimanjem stresa u upitnicima koje su ispunjavali ispitanici. S druge je strane uočeno smanjenje protoka krvi u krvnim žilama inzule, desnog temporalnog režnja, a povišen je u kontrolnoj skupini u regijama peririnalnog i retrosplenalnog korteksa (17). Ista je grupa pomoću PET snimanja istraživala protok krvi u moždanim žilama u situaciji i stanju iščekivanja javnog govora u skupini ljudi sa socijalnom fobijom. U njih je s obzirom na kontrolnu grupu zdravih ljudi uočen povećani protok krvi u dlPFC, lijevom infratemporalnom korteksu te u lijevoj amigdali i hipokampusu. Protok je bio smanjen u lijevom temporalnom polu i bilateralno u cerebelumu (18). Širi zaključci na temelju ovih istraživanja nisu mogući pošto su studije istraživale isključivo skupine sa socijalnom fobijom, međutim svakako doprinose širenju lepeze eksperimentalnih protokola za istraživanje stresa.

#### 7.4. Stres izazvan serijskim oduzimanjem

Prva studija koja je koristila ovakav eksperimentalni protokol bila je studija Soufer i suradnika koja je istraživala mentalni stres u pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću. Zadatak koji su ispitanici dobili bio je brojenje u suprotnom smjeru od 500 do 1 te je on služio kao kontrolni zadatak. U drugom su slučaju stresnog zadatka ispitanici brojali unazad, ali je jedinica oduzimanja bila između 4 i 7, i ispitanici su poticali na brže oduzimanje dok im se baza broja od koje su oduzimali mijenjala što je faktor koji nisu mogli kontrolirati što predstavlja izraziti stresor kako je pokazala meta-analiza Dickersona i suradnika (6). PET snimanjem napravili su 2 standardna snimanja, dva snimanja s kontrolnim zadatkom i 2 snimanja sa stresnim zadatkom te su dobili povećanu protok krvi u lijevom parijetalom režnju, lijevom ACC, lijevom fuziformnom korteksu, cerebelumu te desnom vizualnom korteksu. Kao kontrola su služili zdravi pojedinci bez koronarne arterijske bolesti i u njih nije uočena statistički značajna razlika osim u inferiornom frontalnom *gyrusu*. Također sniženje protoka je u pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću u usporedbi sa zdravim pojedincima pronađena u talamusu, desnom gornjem frontalnom *gyrusu* i desnom srednjem temporalnom *gyrusu*. Ove su regije uključene u procesiranje emocija te u aritmetičkim zadacima (19). U sljedećoj studiji Ito i suradnika koji se isto koristio PET snimanjem tokom obavljanja zadatka serijskog oduzimanja uočena je hiperperfuzija u cerebelumu, *talamusu*, desnom inzularnom korteksu, inferiornom frontalnom *gyrusu*, precentralnom *gyrusu*, prednjem djelu *gyrusa cinguli* i lijevom *angularnom gyrusu*. U ovoj studiji praćen je i porast adrenalina i noradrenalina tokom stresnog zadatka serijskog oduzimanja (20). Wang i suradnici koristili su fMRI snimanje i pritom mjerili

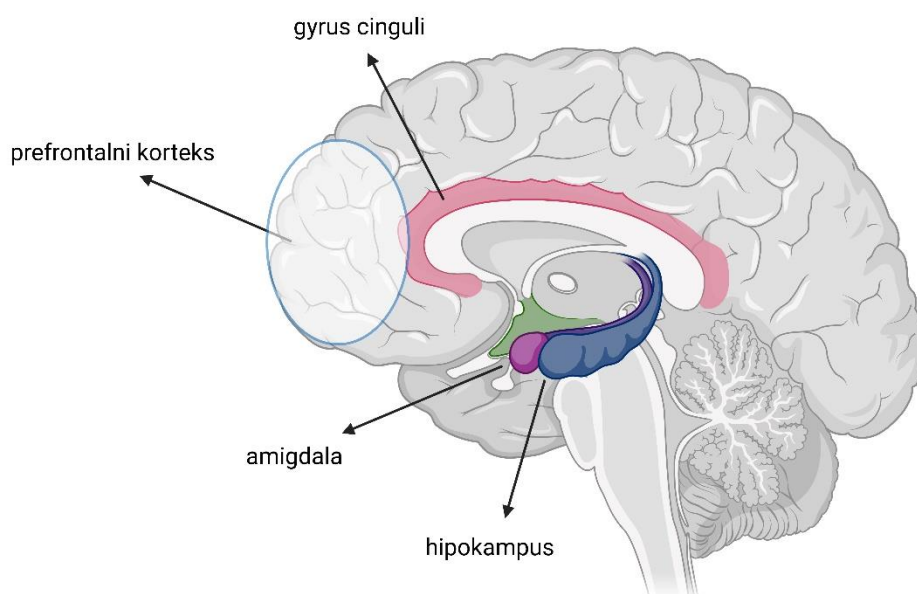
razinu kortizola u slini. Njihovi rezultati u ovakvom eksperimentalnom zadatku bili su pozitivne korelacije između subjektivnog poimanja stresa i desnog prefrontalnog korteksa, lijevog *putamena* i inzule. Ove rezultate pratio je i porast razine kortizola u slini (21). S druge strane Montgomery i suradnici nisu pronašli statistički značajne razlike s ovakvom vrstom dizajna zadatka u ispitanika s depresijom i shizofrenijom (22). U ovim studijama su praćeni biološki markeri izloženosti stresu kao što su adrenalin, noradrenalin i kortizol te ovi zadaci spadaju u validne stimulanse stresa. Neki od nedostataka kod ovog dizajna jesu pokreti glavom kod pojedinaca prilikom snimanja radi vokalizacije odgovora.

### **7.5. Montreal stres test**

Prema „Montreal Imaging Stress Task“ – MIST, je računalni aritmetički program s uključenim algoritmom za pogrešku. Socijalna evaluacija je uključena u program, a također je uključena kroz negativnu povratnu informaciju koju daje ispitivač između blokova snimanja (23). U studiji iz 2004., Prussner i suradnici istraživali su otpuštanje dopamina u stanju stresa. Ispitanicima je na računalnom ekranu prikazan aritmetički zadatak koji su trebali riješiti unutar određenog vremena. Istovremeno su na ekranu bile prikazane informacije s brojem pogrešaka, očekivanim prosjekom pogrešaka, vremenom potrošenim na trenutni zadatak i povratna informacija o učinku nakon svakog zadatka. Algoritam programa se prilagođava pojedincu i njegovoj razini te mu zadaje nešto teže zadatke koje on ne može riješiti i tako izaziva stres. Ovaj stresni period je praćen s periodom odmora u kojem su ispitanici ispred sebe imali prazan ekran. Ispitanici na kojima je rađena studija su bili dvije grupe koje su se razlikovale kao grupa s visokom roditeljskom skrbi tokom djetinjstva te grupa s niskom

roditeljskom skrbi tokom djetinjstva. Otpuštanje dopamina bilo je statistički značajno više u području ventralnog striatuma u grupi s niskom roditeljskom skrbi tokom djetinjstva u usporedbi s visokom roditeljskom skrbi u drugoj grupi. Konačno, razina kortizola u slini bila je povezana sa smanjenjem vezanja [<sup>11</sup>C]raclopride koji se koristi u mjerenju endogenog dopamina (24). Ista grupa istraživala je promijene u funkcionalnoj aktivaciji povezano s percepcijom i metaboličkim odgovorom pomoću PET snimanja i fMRI snimanja. U skupini koje je snimana s fMRI došlo je do heterogenosti u odgovoru na stres pa su fMRI sudionici podijeljeni na reaktore (prema eng. responders) i nereaktore (prema eng. nonresponders). Rezultati su prikazali deaktivaciju limbičkog sustava uključujući i hipokampus, hipotalamus, medio-orbitofrontalni korteks i ACC u pojedinaca s izrazitim odgovorom na stres. Razina deaktivacije hipokampusa korelirala je razinom kortizola u MIST zadatku. Prednost MIST-a jest što nije potreban verbalni odgovor ispitanika što smanjuje pokrete tokom snimanja i poboljšava omjer signala naprema šumu (prema eng. signal-to-noise ratio, SNR). Također ovaj zadatak osigurava primjeren stresni stimulus koji pomoću algoritma uvijek zadržava razinu koja je iznad mogućnosti pojedinca i dovodi ga u situaciju povećanih potreba, tj. u situaciju stresa. Manjkavost ovog zadatka jest možda njegova usmjerenost na postignuće (u vidu ostvarenja što boljeg rezultata pri rješavanju aritmetike), a možda sve osobe nisu jednako podložne takvoj vrsti stresa (25).

## 8. Strukturalne promijene



**Slika 1.** Sagitalni presjek velikog mozga. Regije mozga za koje postoje višestruke studije koje istražuju utjecaj stresa na mozak: prefrontalni korteks, *gyrus cinguli*, amigdala i hipokampus. Napravljeno pomoću BioRender.com

## 8.1. Amigdala

Amigdala je struktura smještena u medijalnom dijelu temporalnog režnja. U kontekstu otpornosti na stres važno nam je znati da je uzajamno povezana s hipokampusom i sudjeluje u modulaciji emocionalnih sjećanja te u učenju i supresiji straha (26,27). Strukturalne studije na amigdali pokazuju oprečne rezultate o povezanosti volumena amigdale i otpornosti na stres. Tako metaanalitička studija Woon-a i suradnika koja je koristila podatke iz 9 različitih studija nije pronašla razlike među pojedincima koje su razvile PTSP, osobe koje su bile izložene i nisu razvile PTSS i zdravih kontrola. Studija je potvrdila i da je volumen desne amigdale veći od lijeve što je u skladu s ranijim studijama (28). S druge strane studija sa sličnim uzorkom ljudi pokazala je veći volumen desne i lijeve amigdale u pojedinaca koji su iskusili traumu, a nisu razvili kliničku sliku PTSP (29). U metaanalizi iz 2018. godine koja je koristila podatke ukupno 2689 pacijenata izložena traumi s PTSP-om, 1646 pacijenata s traumom, a bez kliničke slike PTSP-a i 2250 pacijenata koji nisu bili izloženi traumi uočila je među pacijentima s PTSP-om smanjeni volumen mozga, smanjeni intrakranijalni volumen i smanjene volumene pojedinačnih regija mozga među kojima je i amigdala (30). Ovi rezultati su uočeni u studijama s pristupom snimanja cijelog mozga (prema eng. voxel-based morphometry, VBM) i u studijama koje su snimale regije od interesa (prema eng. region of interest, ROI).

## 8.2. Hipokampus

Hipokampus je struktura temporalnog režnja zavinuta u unutrašnjost lateralnih ventrikula. Uključen je u kontekstualnu modulaciju ponašanja te isto kao i amigdala u učenju i supresiji straha (31,32). Nadalje hipokampus regulira odgovor na stres preko HPA osovine (prema eng. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis), a s druge strane je podložan toksičnom djelovanju povišenih razina glukokortikoida (33,34). Studija iz 2017. godine koja je uključila ukupno 1868 pacijenata (od kojih je 794 imalo PTSP) radila je multicentričnu metaanalizu u sklopu PGC-ENIGMA PTSP radne grupe (eng. Psychiatric Genomic Consortium - Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis, PGC-ENIGMA) i na temelju podataka uočen je statistički značajno manji volumen hipokampusa u pacijenata s PTSP-om (35). Povrh ove studije, studija Rubina i suradnika pronašla je da veći volumen hipokampusa doprinosi boljem ishodu psihoterapije u pacijenata s PTSP-om (36).

### **8.3. Prefrontalna moždana kora i *gyrus cinguli***

Istraživanja pomoću MR-a pokazala su smanjenje volumena sive tvari u pacijenata s PTSP-om u mPFC i dlPFC, kao i u orbitofrontalnom korteksu (37). Također, morfometrijska istraživanja temeljena na vokselima (prema eng. voxel based morphometry, VBM) izdvojila su smanjivanje nakupine (prema eng. cluster) sive tvari mPFC, dlPFC, subgenualni PFC i ACC (30). Prefrontalni korteks i prednji dio *gyrusa cinguli* zajedno s amigdalom, inzulom i bazalnim ganglijima čini neuralnu mrežu za procesiranje emocija (38,39). PFC bi mogao imati ključnu ulogu u odgovoru na stres iz razloga što ova regija osim što sudjeluje u neuralnoj mreži za procesiranje emocija sudjeluje i u neuralnoj mreži za pažnju što se u PTSP-u prezentira kao simptom hipervigilnosti, tj. nemogućnosti promijene pažnje s jednog objekta na drugi. U tom



smjeru govori i perzistentna aktivacija ove regije i u periodu nakon stres zadatka u istraživanju (21).

#### **8.4. Inzula**

Inzula je još jedna struktura za koju su istraživanja MR u području patologije stresa kao što je PTSP vrlo konzistentna. Hipoteza ovih istraživanja jest da je inzula zajedno s prije obrađenim strukturama u ovom radu odgovorna za učenje i reakciju na strah te odgovor na prijetnju (37). Od svih struktura kod inzule je uočena najveća razlika u vidu smanjenja ove regije u pacijenata s PTSP-om u usporedbi s pojedincima izloženim stresu, a koji nisu razvili PTSS te u usporedbi sa zdravim kontrolama (30). Prednji dio inzule je zajedno s donjim frontalnim *gyrusom* uključen u temporoparijetalnu vezu koja je teorijski povezana s pažnjom usmjerenom na stimulus (40).

#### **8.5. Ostale regije velikog mozga**

U studiji objavljenoj 2018. godine provedeno je istraživanje na 151 zdravom ispitaniku (42 muškaraca i 109 žena u dobi 19-72 godine) kod kojih je uspoređivana debljina moždane kore i otpornosti na stres (41). Pristup je u toj studiji bio snimanje cijelog mozga (prema eng. *Voxel based morphometry, VBM*), a ne samo pojedinačne regije interesa (prema eng. *Region of interest, ROI*). Usporedbom psihometrijskih podataka otpornosti s debljinom moždane kore uočena je pozitivna i statistički značajna razlika u nekoliko regija moždane kore kao što su desna lateralna okcipitalna moždana kora, perikalkarina moždana kora, fuziormna moždana kora,

donja parijetalna moždana kora i donja temporalna moždana kora. Ova su područja moždane kore uključena u procesiranje emocionalnih vizualnih stimulusa (41).

Lateralna okcipitalna moždana kora sudjeluje u raspoznavanju objekata i scena (42,43), a direktna veza s otpornošću na stres do sada nije istraživana. Ipak u teoriji fMRI istraživanja postoji korelacija između samopouzdanja i aktivnosti lateralne okcipitalne kore (44). Samopouzdanje je važan element samoevaluacije koja je sastavni dio otpornosti na stres (41). Nadalje Waugh i suradnici mjerili su funkcionalnu povezanost emocionalne dinamike, tj. emocionalne inercije i moždanog protoka krvi (prema eng. Cerebral blood flow, CBF). Emocionalna rigidnost se očituje kao utjecaj prvotnog emocionalnog stanja na nadolazeća stanja pa se može protumačiti i u vidu emocionalne rigidnosti i (loše) emocionalne regulacije što je evidentno u slučaju depresije, neuroticizma i posttraumatskog stresnog poremećaja te generalno u ograničavanju odgovora na stres (45–47). Strukturalne promijene nakon stresnih situaciji koje uključuju i ovu regiju dovode do smanjenja volumena sive tvari (48,49).

Perikalkarina moždana kora dio je primarne vidne moždane kore i smanjen volumen sive moždane tvari uočen je u pacijenata s PTSS-om i s depresijom (50,51).

*Gyrus fusiformis* koji je smješten na bazalnom djelu okcipitalnog i temporalnog režnja također sudjeluje u vizualnom procesuiranju podataka. To se prije svega odnosi na obradu karakteristika lica među koje spadaju i prijeteće ekspresije lica (52,53).

Pojedinci koji su bili izloženi traumi, a nisu razvili PTSP pokazuju veći volumen sive tvari (54) naprema pojedincima koji su razvili PTSP (55).

Druga regija koja je zajedno s fuziforminm *gyrusom* uključena u obradi karakteristika lica jest donji temporalni *gyrus* (56,57). Ove dvije regije dio su ventralnog vizualnog

puta i smanjeni volumen donjega temporalnog *gyrusa* također je uočen u pacijenata s PTSP-om i u korelaciji je s učestalošću pojave simptoma PTSP-a (58,59).

Donji parijetalni korteks koji je također uključen u obradu vizualnih podataka i prepoznavanje emocija u facijalnim ekspresijama u studiji od Kahl-a i suradnika također je imao značajnu korelaciju u otpornosti na stres i kortikalne debljine (41,60).

Uz to, u pacijenata s PTSP-om povećana je aktivnost između donjeg parijetalnog korteksa i amigdale što je u korelaciji s težinom simptoma u ovih pacijenata (61).

## **9. Funkcionalne promijene**

### **9.1. Amigdala**

Aktivnost amigdale je povišena u pacijenata s PTSP-om u odnosu na kontrolnu skupinu koja je izložena traumi, a nema PTSP. Aktivnost amigdale povišena je usred aktivnog zamišljanja s traumom povezanog narativa u kontrastu s neutralnim narativom (62). Međutim, možemo navesti i studiju koja pokazuje da nema razlika u aktivnosti prilikom izvođenja ovog zadatka (63). U jednoj studiji koja je koristila SPECT kako bi mjerila aktivnost amigdale usred puštanja borbenih zvukova u usporedbi s bijelim šumom nađena je povećana aktivnost u lijevoj amigdali pacijenata s PTSP-om. Studija je koristila sve tri grupe: izložene pojedince traumi koji su razvili PTSP, izložene pojedince koji nisu razvili PTSP i pojedince koji nisu bili izloženi traumi (64). Nadalje, istraživanja su proširena i na istraživanje aktivnosti amigdale

usred izloženosti emocionalnim, ali s traumom nepovezanim stanjima gdje je isto tako uočena veća aktivnost (65). To može upućivati na općenito veću osjetljivost amigdale u tih pojedinaca na negativne emocionalne stresore i podložnost PTSS-u. Povećana aktivnost amigdale zapažena je i nakon prestanka djelovanja negativnog stimulusa emocija što je zapaženo u studijama s paradigmama uvjetovanog straha (prema eng. fear-conditioning paradigms). U zanimljivoj studiji Bremnera i suradnika pokus je dizajniran u dva scenarija, u prvom scenariju je administracija električnog šoka ispitanicima bila uparena s plavom kockom kao vizualnim tragom, a u drugom scenariju je električni šok bio administriran nasumično bez nekog određenog vizualnog traga. Aktivnost je lijeve amigdale bila veća u ispitanika s PTSP-om nego u kontrolnoj grupi bez izloženosti traumi (66). U drugoj studiji su dva objekta služila kao vizualni trag (dvije određene boje) za administraciju šoka nakon čega je jedan objekt bio oslobođen od primijene električnog šoka, ali je aktivnost amigdale u ispitanika s PTSP-om i dalje bila značajno veća u fazi odvikavanja od vizualnog traga za negativnim stimulansom nego u kontrolnoj grupi (67). Osim povećane aktivnosti zamjećuje se i suprotan fenomen smanjene aktivnosti što se onda povezuje s povećanom otpornošću na stres što je pokazala studija Brittona i suradnika (68).

## **9.2. Prefrontalni korteks i gyrus cinguli**

Lanius i suradnici pokazali su da je srednji frontalni gyrus i rostralni dio *gyrusa cinguli* manje aktiviran kod prikaza traumatskih prikaza u odnosu na standardne slike (prema eng. baseline imaginary) u pacijenata s PTSP-om nego u ispitanika koji su prošli kroz traumu, ali nisu razvili PTSS (63). Osim suprotnog obrasca aktivacije ovih dviju regija nasuprot obrasca koji pokazuje amigdala, aktivnosti prefrontalnog

korteksa i prednjeg dijela *gyrusa cinguli* su i izravno negativno korelirane s aktivnosti amigdale (62). Kao i kod amigdale aktivnost prefrontalnog korteksa bila je modulirana, tj. u ovom slučaju smanjena, i kod primjene emocionalnih stimulusa koji nisu bili povezani s traumom u ispitanika s PTSS-om u usporedbi s ispitanicima koji su izloženi traumi i nisu razvili PTSP (69). Nadalje, aktivnost rACC-a i PFC-a u negativnoj je korelaciji sa simptomatologijom PTSP-a (70). Međutim, zanimljive su i studije koje govore o općenito smanjenoj aktivnosti ovih regija u pacijenata s PTSP-om u odnosu na izložene pojedince koji nisu razvili kliničku sliku PTSP-a (71,72). Konačno, aktivnost dorzalnog dijela *gyrusa cinguli* (dACC) je povećana u pojedinaca s PTSP-om u usporedbi s kontrolnim skupinama i mogao bi biti nasljedni faktor povezan s PTSP-om (66,67,71).

### **9.3. Hipokampus**

Hipokampus u istraživanjima funkcionalne aktivnosti pokazuje dvojake rezultate. S jedne su strane Bremner i suradnici istraživali aktivnost hipokampusa na način da su ispitanici zamišljali određene mentalne slike koje su navođene pripremljenim scenarijem dok je njihov mozak bio sniman PET-om. U tom je istraživanju aktivnost hipokampusa bila manja za traumatične scenarije u usporedbi s neutralnim scenarijima (73). Ista grupa je pronašla smanjenu aktivaciju lijevog hipokampusa pri zapamćivanju neutralnih usmenih rečenica u pacijenata s PTSP-om u usporedbi s kontrolnom grupom koja je isto bila izložena traumi, a nije razvila kliničku sliku PTSP-a. Astur i suradnici su u fMRI studiji koristili kao zadatak virtualni vodeni labirint i uočili smanjenu aktivnost desnog hipokampusa u ispitanika s PTSS-om u usporedbi za zdravom kontrolom koja nije bila izložena traumi. S druge su strane pronađena je

povećana aktivnost hipokamusa tokom faze zapamćivanja u asocijativnom učenju kod ispitanika s PTSP-om u komparaciji sa kontrolom koja nije bila izložena traumi (74). Uz to postoji i pozitivna korelacija između aktivacije hipokampusa i težine simptoma PTSP-a (75).

#### **9.4. Inzula**

Studije pokazuju da je aktivacija inzule povećana u pacijenata s PTSP-om. Lindauer i suradnici su koristeći SPECT i mentalne slike potaknute s traumom povezanim scenarijem i neutralnim scenarijem uočili da je aktivacija desne inzule povećana u pacijenata s PTSS-om kod uporabe s traumom povezanim scenarijem (76). U drugoj studiji koja je koristila isti zadatak, ali je fMRI bio metoda snimanja ispitanika, pronađena je veća aktivnost lijeve inzule. Grupe uspoređivane u ovoj studiji su bile ispitanici s PTSP-om te ispitanici koji su zajedno imali PTSP i depresiju (77). Veća aktivnost inzule pronađena je i u ratnih veterana s PTSP-om u usporedbi s ratnim veteranima bez PTSP-a koji su u studiji bili izloženi mirisima koji su podsjećali na traumu (78). Povećana aktivnost inzule uočena je i u žena koje su bile žrtve zlostavljanja njihovih partnera. U tih je žena praćena aktivacija inzule pri iščekivanju negativnih u usporedbi s pozitivnim slikama (79). Nadalje, drugo je istraživanje pokazalo veću aktivaciju inzule kod obrade negativnih (preplašenost, ljutnja) naprema sretnim licima. Ova studija je također provedena u skupini žena koje su bile žrtve nasilja i uspoređivane su sa zdravim kontrolama koje nisu bile izložene nasilju (65). Kao i kod hipokampusa, Werner i suradnici su pronašli povećanu aktivnost inzule u fazi zapamćivanja kod asocijativnog učenja (74). Aktivnost inzule povećana je i kod primjene bolnih podražaju ratnih veterana i žena izloženih nasilju koji su

razvili PTSP. Nakon ponavljano izlaganja podražaju aktivnost inzule je smanjena nego u kontrolnoj grupi (80,81).

## **10. Otpornost na stres**

Otpornost na stres je dinamički proces i zbog toga ga je korisno gledati kao slijed karakteristika prije traume, za vrijeme traume i poslije traume. Ovaj pristup proširuje naša saznanja o faktorima koji su važni za otpornost pojedinca prije same traume, a također su nam važni i za praćenje oporavka ili progresije bolesti. Također, otpornost na stres ima smisla promatrati kao dinamički proces pa su longitudinalne studije logičan izvor informacija u efikasnom probiru i liječenju pojedinaca izloženim traumatskom stresu. Tako naprimjer pojedinci koji su bili izloženi traumi u početku iskuse visoke razine depresije, anksioznosti i PTSP simptoma, ali se većina njih oporavi prirodnim putem bez intervencije (82,83). U tom smislu možemo navesti da je otpornost na stres ne samo odsustvo simptoma već i mogućnost oporavka od stresa. Pošto je oporavak od stresa dinamičan proces ima ga smisla promatrati kroz aspekte funkcionalnih mreža mozga te su u ovom preglednom radu također razmatrani aspekti osnovne mreže (prema eng. default mode network, DMN) te mreža za procesiranje istaknutih stimulusa (prema eng. salience network), opasnosti (prema eng. threat network), nagrade (reward network), pažnje (prema eng. attention network) i kognitivne kontrole (prema eng. cognitive control network) (84).

### **10.1. Otpornost na stres prije traume**

Otpornost na stres izrazito je važna značajka za pojedince koje su izloženi traumatskim zanimanja kao što su naprimjer vojna služba, rad u policiji i vatrogascima. Probir osoba za ova zanimanja mogao bi prevenirati razvoj težih bolesti u osjetljivih pojedinaca. Upravo su ova visokorizična zanimanja najviše doprinijela u longitudinalnim istraživanjima faktora otpornosti prije traume.

Kao što je već navedeno u prethodnim poglavljima ovog rada amigdala je svakako jedna od najistraživanijih regija u kontekstu odgovora na stres sa strukturalnim i funkcionalnim karakteristikama koji sudjeluju u odgovoru na stres. U ovom kontekstu prije izloženosti traumi smanjena reaktivnost amigdale mogući je biomarker za otpornost na stres u mladih prije služenja vojnog roka (84–86). S druge strane strukturalni volumen amigdale prije traume nije faktor otpornosti (87). Veća povezanost amigdale s autonomnim živčanim sustavom negativan je prediktivni faktor za otpornost od simptoma depresije i anksioznosti u studenata medicine prije stresne prakse (79).

Važan kontrolni mehanizam pri stresnim situacijama na amigdalu izvršava vmPFC te omogućava prilagodbu na stresnu situaciju (88). Funkcionalna aktivacija vmPFC prije simulacije borbe pozitivno korelira otpornost na stres simptome poslije simulacije (89). Nadalje, veći volumen sive tvari desnog rACC u ispitanika koji su preživjeli potres i bili snimani prije samog potresa predviđa manje simptoma anksioznosti i PTSP-a.

Hipokampus je kao struktura istraživana u studijama s blizancima. Uspoređivane su veličine hipokampusa u parova blizanaca kod koji je jedan od njih razvio simptome PTSP-a nakon izloženosti vojnim borbama u usporedbi s parovima blizanaca koji nisu razvili PTSP, a u kojih je jedan od njih bio izložen borbama. Kao osnovni volumeni uzeti su volumeni hipokampusa blizanaca iz tih parova koji uopće nisu bili



izloženi borbama. U konačnici blizanci koji su razvili PTSP i njihova braća blizanci imali su manje volumene hipokampusa u usporedbi s parovima blizanaca koji nisu razvili PTSP (90). S tim na umu, povećani volumen hipokampusa mogao bi biti biomarker za veću otpornost na stres (84). Što se funkcionalnih studija tiče one isto tako govore korist povećane aktivnosti hipokampusa prije traume kao zaštitnog faktora od PTSS simptoma poslije traume (91). Međutim, treba navesti i studiju koja nije našla vezu između aktivnosti hipokampusa prije traume i simptoma poslije traume u vojnih regruta (86).

Mreža za procesiranje istaknutih stimulusa uključena je i u praćenje afektivnih okolišnih obrazaca te su studija na ratnim veteranima i njihovom braćom blizancima pokazala kraće stanje mirovanja dACC, a to je povezano s otpornošću na razvoj PTSP-a (71).

## **10.2. Otpornost na stres za vrijeme traume**

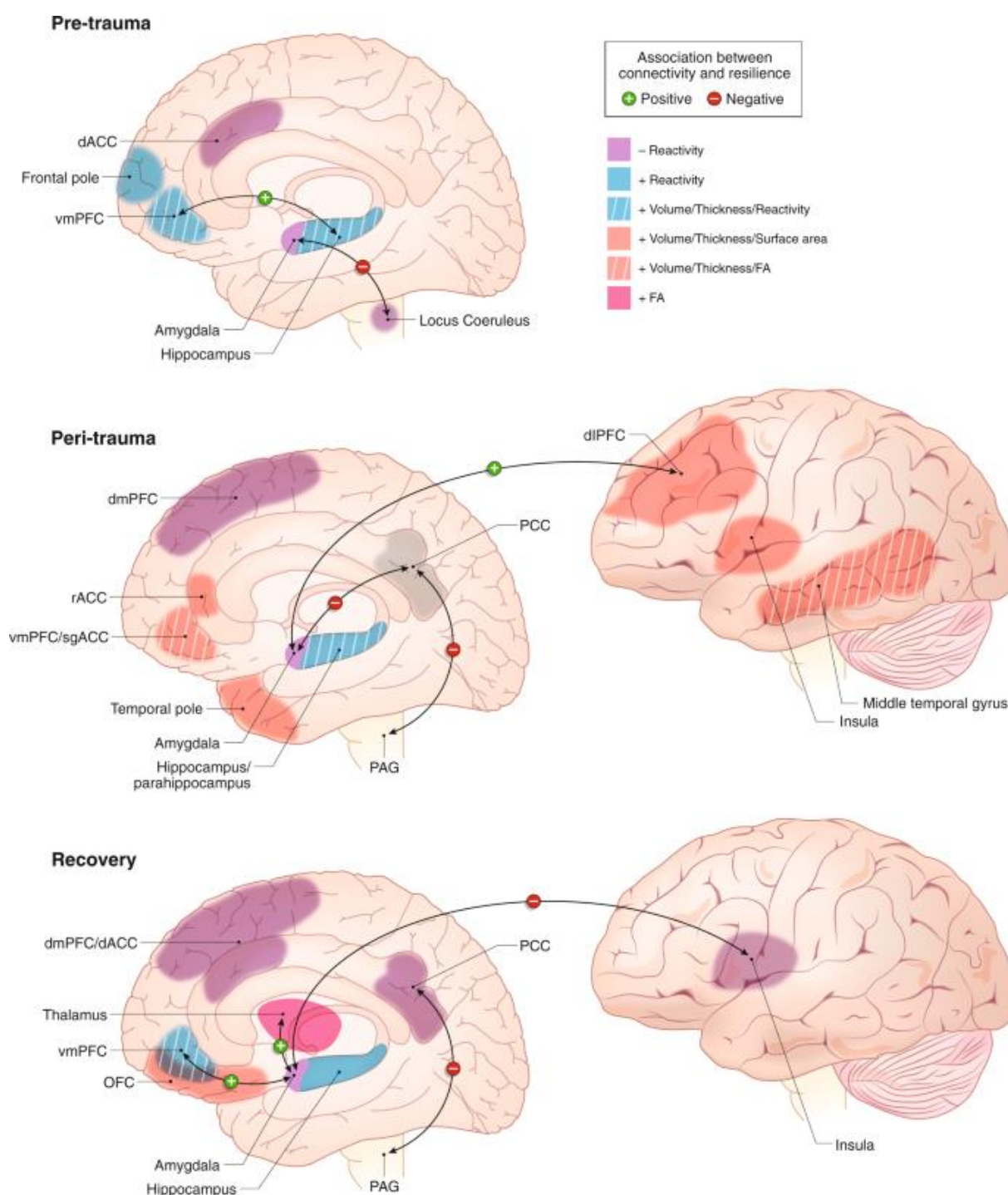
Regije koje su uključene u odgovor na stres kao što su amigdala i inzula povećavaju se u volumenu i aktivnosti u odgovoru na traumu (92–94). S druge strane volumen se hipokampusa smanjuje kao rezultat kronične izloženosti stresnim životnim situacijama (95). Uz to, studija Admona i suradnika koja je istraživala reaktivnost hipokampusa za vrijeme stresnog događaja koji je bio vezan uz vojnu obvezu pokazala je da su vojnici koji imaju manje reaktivnosti u području hipokampusa za vrijeme tog stresnog događaja subjektivno prijavljivali manje razine simptoma stresa poslije vojne obveze (86). Nadalje, u istoj studiji uočena je da jača povezanost hipokampusa i vmPFC u periodu od prije do poslije traume isto tako predstavlja faktor otpornosti na stres. Ista grupa pokazala je da je veća aktivnost *nucleusa acumbensa*

(NAc) u odgovoru na nagradu korelirana s manje PTSP simptoma nakon traume (96). NAc je važan dio za procesiranje nagrade i učvršćivanje ponašanja (ovisnosti, seks i vježbanje) (97). Druga važna značajka pri izloženosti traumi jest kognitivna kontrola koje su očituje u PFC kao kapacitet za promjenom različitih emocionalnih strategija tokom zadataka donošenja odluka. U tom smislu je studija Kaldewaij i suradnika, u kohortnoj studiji koju su činili policajci, uočila da je veća aktivnost u dijelovima PFC-a tokom zadatka s aktivnim pristupanjem i izbjegavanjem povezana s manje PTSS simptoma (98,99).

### **10.3. Otpornost na stres poslije traume**

Najveći dio istraživanja u kontekstu otpornosti na stres rađena su poslije traume. Aktivnost amigdale u ispitanika hitnog odjela koji su uključeni u studiju jedan mjesec nakon traume pokazala je negativnu korelaciju s otpornošću na stres ili manje PTSP simptoma. To je u skladu s istraživanjima koja su rađena u periodu prije traumi (100). Za strukturalne promijene amigdale poslije traume Stain i suradnici nisu pronašli nikakve asocijacije između volumena amigdale i PTSP simptoma (35). Vrijeme snimanja ovih ispitanika bilo je samo dva tjedna nakon traume pa to ne isključuje kasnije promijene iako bi one onda bile vezane uz sam razvoj bolesti PTSP, a ne uz otpornost na stres. U toj istoj studiji povećana reaktivnost i strukturalni integritet inzule, dACC i rACC povezani su s manje PTSP simptoma (35). Također veća uključenost dACC zajedno s prednjim djelom inzule u zadatku preumjeravanja pažnje u prvih nekoliko mjeseci nakon vojne službe pokazala je veće poboljšanje u kliničkoj slici PTSP-a (101). Sljedeća regija važna u kontroli amigdale jest vmPFC kod koje je uočeno da veća površina ove regije i volumen prilikom traume nosi manju mogućnost

za razvojem PTSP-a 6 mjeseci nakon traume (102). Funkcionalna istraživanja ove regije su 2 mjeseca nakon traume pokazala da povećana aktivnost nosi otpornost na akutni oblik PTSP-a (103). Strukturalna očuvanost i aktivacija hipokampusa predstavljaju faktor otpornosti na stres. Veći volumen hipokampusa nedugo nakon traume u pojedinaca s PTSP-om povezuje se s manje simptoma, ali dugoročno i u otpornih pojedinaca s PTSP-om volumen hipokampusa se smanjuje (95,104). aktivacija hipokampusa tokom uvjetovanja straha pozitivno korelira s otpornošću na stres dva mjeseca nakon traume (105). Jedna studija istraživala je aktivnost funkcionalne mreže periakveduktalne sive tvari (prema eng. periaqueductal gray matter, PAG) u fazi mirovanja i uočila da većana povezanost ove regije s amigdalom, hipokampusom, PCC-om i PFC-om negativno korelira s otpornošću 6 mjeseci nakon traume (106). Aktivnost DMN i težina simptoma PTSP negativno su korelirani u mjesecima nakon traume (107). S druge strane u periodu nakon dvije godine aktivnost ove mreže pozitivno je korelirala s oporavkom kako je pokazalo istraživanje Ke i suradnika (103). U ovoj studiji zamijećeno je smanjivanje aktivnosti DMN što u ovom kontekstu može predstavljati oporavak pacijenata od aktivnih simptoma PTSP-a u periodu od dvije godine. Nadalje u istoj studiji zamijećena je i veća aktivnost donjeg parijetalnog lobulusa u pojedinaca koji su bili izloženi traumi i nisu razvili PTSP, a u usporedbi s pojedincima koji su razvili PTSP. Donji parijetalni lobulus dio je mreže koja je zadužena za usmjeravanje pažnje (prema eng. attention network) (103). U vidu selektivne pažnje i radne memorije važnu ulogu imaju strukture PFC-a kako što je dIPFC. U studiji Lyoo i suradnika na ispitanicima koji su preživjeli nesreću u podzemnoj željeznici uočeno je da povećana debljina dIPFC-a, u nešto manje od godinu i pol dana nakon traume, a također je doprinijela i većem oporavku od PTSP simptoma u periodu od pet godina (108).



**Slika 2.** Faktori otpornosti koji su prethodili traumi uključuju veći volumen vmPFC i hipokampusa, veću aktivaciju regija za kontrolu emocija kao što su vmPFC, hipokampus i aPFC te smanjenu aktivaciju u regijama koje odgovaraju na prijetnju kao što su amigdala, dACC i LC. Otporni pojedinci pokazuju manje funkcionalnih i strukturalnih promjena u periodu između prije i poslije traume u usporedbi s pojedincima sa simptomima PTSS-a. Međutim, veća povezanost između vmPFC i hipokampusa u periodu prije do poslije traume povezana je s otpornošću na stres. Značajke koje prilikom traume predviđaju veću otpornost na stres uključuju strukturalno veći hipokampus, parahipokampus, vmPFC, sgACC, dIPFC,

temporalni režanj, te isto tako veća površina rACC. Slično kao prije trume, smanjena funkcionalna aktivnost amigdale i povećana funkcionalna aktivnost hipokampusa i parahipokampusa nedugo nakon traume povezano je s otpornošću. Povećana dlPFC-amigdala i snižena PCC-PAG veza pozitivno je korelirana s otpornošću. Ipak, mnogi od ovih rezultata pokazuju i suprotan trend među ispitanicima koji su pod rizikom za PTSS s disocijativnim karakteristikama. Za vrijeme oporavka, funkcionalna reaktivnost u amigdali, inzuli i dACC smanjena je ili vraćena na razinu koja je bila prije traume. Amigdala-inzula-talamus i -vmPFC veza također se vraća na početne razine, a veza između PCC i PAG nastavlja slabiti tokom vremena. Strukturalna povećanja u regijama frontalnog režnja kao što su OFC ili vmPFC kao i povećanja talamusa povezana su s oporavkom. Povećana je aktivnost u regulatornim regijama emocija kao što su vmPFC i hipokampus i isto tako manja aktivnost u dmPFC i PCC. Žuto/plavo ispunjenje = pozitivne/negativne korelacije između otpornosti i funkcionalne aktivacije ili reaktivnosti. Narančasta/plava granica = pozitivna/negativna korelacija između otpornosti i strukturalnih volumena. Zelena/plava strjelica = pozitivna/negativna korelacija između otpornosti i veza između regija. Adaptirano prema (84). Korišteno uz dopuštenje Jennifer S. Stevens, PhD, Assistant professor, Dept. of Psychiatry and Behavioural Sciences, Emory University School of Medicine; email: [jennifer.stevens@emory.edu](mailto:jennifer.stevens@emory.edu); odobreno 11.8.2022.

## 11. Diskusija

U ovom preglednom radu sažeta su istraživanja na polju neuroslikovnih metoda i odgovora na stres. Odgovor na stres može biti pozitivan i negativan što nazivamo otpornošću na stres odnosno podložnošću na stres. Otpornost i podložnost se u ovom radu koriste naizmjenično, ali time se ne implicira da se radi o dva suprotna fenomena promatrana na istom spektru već osim zajedničkih struktura mozga oni mogu uključivati i zasebne strukture što zahtjeva kritički stav čitatelja prema navedenim istraživanjima. Nadalje, strukturalne promijene kao što su smanjenje/povišenje volumena sive tvari u PTSP-u mogu se interpretirati na nekoliko načina. Smanjenje sive tvari može biti rezultat genetskih nasljednih faktora osjetljivosti na PTSP ili genetskih i drugih molekularnih modifikacija usred okolišnog utjecaja. Uz to ako je do promijene došlo naknadno sam mehanizam nastanka promijene može biti rezultat stresa kojemu je pojedinac bio izložen ili rezultat bolesti koju je pojedinac razvio nakon traume. Na kraju možemo promatrati i zajednički

učinak ovih faktora što je raspravljano u odlomku s vremenskim osvrtom na promijene struktura mozga kod izloženosti stresu. Za razlučivanje ovih faktora potrebne su studije s tri grupe od koja će jedna biti grupa ispitanika koja je bila izložena traumi i razvila PTSP, druga grupa koja je bila izložena, ali nije razvila PTSS i treća grupa zdravih kontrola (37,109). Zbog ovih pojedinosti potrebne su dodatne studije, ali u svrhu razvoja biomarkera pomoću kojih bi bilo lakše pratiti tijek terapije i oporavak pacijenata te bi konačni cilj uz to bio i procjena pojedinaca koji se prijavljuju na visokorizična zanimanja za razvoj PTSP-a kao što su vojska, policija i vatrogasci. Razvoj biomarkera za praćenje terapije u pacijenata s PTSP-om dalje bi se mogao razlučiti s obzirom na određeni simptomatološki profil koji pacijenti s PTSP-om pokazuju (110). Iako se uporaba ovih biomarkera još čini dalekim, sve veća dostupnost magnetske rezonancije mogla bi biti iskorištena i u ovom području. Neki od nedostataka su prevelik trošak takvog probira i duljina snimanja kao i tehnički zahtjevi prema pacijentu. Na kraju moramo uzeti u obzir i ograničenja neuroslikovnih metoda, tj. arhitekturu i funkcionalne aspekte mozga. Tako fMRI ne može jednostavno razlikovati procese koji su specifični za pojedine regije od modulacijskih procesa u tim istim regijama. Zatim ne razlikuje smjer signala koji može biti iz smjera „viših kognitivnih točaka prema nižim“ i suprotno (prema eng. top-down and bottom-up regulations) te isto tako može zamijeniti ekscitacijske i inhibitorne signale. Veličina fMRI signala ne može se točno mjeriti da odražava razlike među regijama ili razlike među zadacima unutar iste regije. Hemodinamski procesi su osjetljivi na veličinu populacije aktiviranih neurona koje nisu jednake za različite zadatke i time usporedba aktivacija unutar iste regije nije mjerodavna (4). U tom kontekstu možemo promatrati i eksperimentalne dizajne razmatrane u prethodnim odjeljcima. U konačnici neuroradiološke metode danas su neizostavan dio kliničkog i znanstvenog rada.

Zajedno s ostalim metodama daju širu sliku i više prilika u liječenju traumatskih posljedica kao što je PTSP u stresnim situacijama.

## **12. Zahvale**

Zahvalio bih se svom mentoru prof. dr. sc. Milanu Radošu na savjetima i strpljenju kod ispravljanja rada. Također bih mu se htio zahvaliti i na životnim savjetima koje ću ponijeti sa sobom kroz život kao orijentaciju u budućem zanimanju. Isto tako htio bih se zahvaliti svojim roditeljima koji su mi davali veliki primjer izvan faksa i pokazali mi druge aspekte života koji su jednako važni kao i fakultet, i obogaćuju cijelo to iskustvo te oplemenjuju život. Hvala i mojoj braći i sestrama i ostaloj obitelji jer bez zajedničkog odricanja mnoge stvari ne bi bile moguće.



### 13. Popis literature

1. van der Werff SJA, van den Berg SM, Pannekoek JN, Elzinga BM, van der Wee NJA. Neuroimaging resilience to stress: a review. *Front Behav Neurosci*. 2013 May 7;7:39.
2. MRI Basic Principles and Applications | Wiley Online Books [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119013068>
3. Glover GH. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Apr;22(2):133.
4. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008 Jun;453(7197):869–78.
5. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annu Rev Psychol*. 1993;44:1–21.
6. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*. 2004 May;130(3):355–91.
7. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Nov;13(11):769–87.
8. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):383–95.
9. Figueiredo HF, Bruestle A, Bodie B, Dolgas CM, Herman JP. The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *Eur J Neurosci*. 2003 Oct;18(8):2357–64.
10. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Dec;29(8):1201–13.
11. Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*. 1999 Apr 1;45(7):797–805.
12. Sinha R, Lacadie C, Skudlarski P, Wexler BE. Neural Circuits Underlying Emotional Distress in Humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032(1):254–7.
13. Yang H, Zhou Z, Liu Y, Ruan Z, Gong H, Luo Q, et al. Gender difference in hemodynamic responses of prefrontal area to emotional stress by near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*. 2007 Mar 12;178(1):172–6.

14. Dedovic K, D'Aguiar C, Pruessner JC. What Stress Does to Your Brain: A Review of Neuroimaging Studies. *Can J Psychiatry*. 2009 Jan 1;54(1):6–15.
15. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643–62.
16. Gianaros PJ, Derbyshire SWG, May JC, Siegle GJ, Gamalo MA, Jennings JR. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology*. 2005 Nov 1;42(6):627–35.
17. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, et al. Cerebral Blood Flow in Subjects With Social Phobia During Stressful Speaking Tasks: A PET Study. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1220–6.
18. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biol Psychiatry*. 2002 Dec 1;52(11):1113–9.
19. Soufer R, Bremner JD, Arrighi JA, Cohen I, Zaret BL, Burg MM, et al. Cerebral cortical hyperactivation in response to mental stress in patients with coronary artery disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 1;95(11):6454–9.
20. H I, M I, I K, H F, S M. Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab [Internet]*. 2005 Jul [cited 2022 Aug 11];25(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716851/>
21. Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, et al. Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci*. 2005 Dec 6;102(49):17804–9.
22. Montgomery AJ, Mehta MA, Grasby PM. Is psychological stress in man associated with increased striatal dopamine levels?: A [<sup>11</sup>C]raclopride PET study. *Synap N Y N*. 2006 Aug;60(2):124–31.
23. Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Engert V, Lupien SJ, Pruessner JC. The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2005 Sep;30(5):319–25.
24. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]raclopride. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2004 Mar 17;24(11):2825–31.
25. Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C, et al. Deactivation of the Limbic System During Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 15;63(2):234–40.

26. Ea P. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Aug 3];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082325/>
27. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1476–88.
28. Woon FL, Hedges DW. Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jan;21(1):5–12.
29. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, Beall SK, Brown VM, Haswell CC, et al. Amygdala Volume Changes in Posttraumatic Stress Disorder in a Large Case-Controlled Veterans Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Nov 1;69(11):1169.
30. Bromis K, Calem M, Reinders AATS, Williams SCR, Kempton MJ. Meta-Analysis of 89 Structural MRI Studies in Posttraumatic Stress Disorder and Comparison With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 Oct 1;175(10):989–98.
31. Garfinkel SN, Abelson JL, King AP, Sripada RK, Wang X, Gaines LM, et al. Impaired Contextual Modulation of Memories in PTSD: An fMRI and Psychophysiological Study of Extinction Retention and Fear Renewal. *J Neurosci*. 2014 Oct 1;34(40):13435–43.
32. Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jun;14(6):417–28.
33. The Different Roles of Glucocorticoids in the Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity | *PLOS ONE* [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097689>
34. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55–89.
35. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL, Davis SL, Hayes JP, Stevens JS, et al. Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):244–53.
36. Rubin M, Shvil E, Papini S, Chhetry BT, Helpman L, Markowitz JC, et al. Greater Hippocampal Volume is Associated with PTSD Treatment Response. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30;252:36–9.
37. Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunimatsu N, Abe O. MRI findings in posttraumatic stress disorder. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2020 Aug;52(2):380–96.

38. Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science*. 2002 Nov 8;298(5596):1191–4.
39. Davidson null, Irwin null. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci*. 1999 Jan;3(1):11–21.
40. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. 2008 May 5;58(3):306.
41. Kahl M, Wagner G, de la Cruz F, Köhler S, Schultz CC. Resilience and cortical thickness: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Aug;270(5):533–9.
42. The Lateral Occipital Cortex Is Selective for Object Shape, Not Texture/Color, at Six Months [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373142/>
43. Sp M, Ra E. Constructing scenes from objects in human occipitotemporal cortex. *Nat Neurosci* [Internet]. 2011 Sep 4 [cited 2022 Aug 1];14(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892156/?dopt=Abstract>
44. Yang J, Xu X, Chen Y, Shi Z, Han S. Trait self-esteem and neural activities related to self-evaluation and social feedback. *Sci Rep*. 2016 Feb 4;6:20274.
45. Waugh CE, Shing EZ, Avery BM, Jung Y, Whitlow CT, Maldjian JA. Neural predictors of emotional inertia in daily life. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017 Sep 1;12(9):1448–59.
46. Frontiers | Neuroimaging resilience to stress: a review [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2013.00039/full>
47. Daniels JK, Coupland NJ, Hegadoren KM, Rowe BH, Densmore M, Neufeld RWJ, et al. Neural and Behavioral Correlates of Peritraumatic Dissociation in an Acutely Traumatized Sample. *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb 7;73(4):12573.
48. Tomoda A, Navalta CP, Polcari A, Sadato N, Teicher MH. Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;66(7):642–8.
49. Fennema-Notestine C, Stein MB, Kennedy CM, Archibald SL, Jernigan TL. Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 Dec 1;52(11):1089–101.
50. Zhang J, Tan Q, Yin H, Zhang X, Huan Y, Tang L, et al. Decreased gray matter volume in the left hippocampus and bilateral calcarine cortex in coal mine flood disaster survivors with recent onset PTSD. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011 May 31;192(2):84–90.
51. Lener MS, Kundu P, Wong E, Dewilde KE, Tang CY, Balchandani P, et al. Cortical abnormalities and association with symptom dimensions across the depressive spectrum. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:529–36.

52. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces | Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2006.1934>
53. Kret ME, Denollet J, Grèzes J, de Gelder B. The role of negative affectivity and social inhibition in perceiving social threat: An fMRI study. *Neuropsychologia*. 2011 Apr 1;49(5):1187–93.
54. Nilsen AS, Hilland E, Kogstad N, Heir T, Hauff E, Lien L, et al. Right temporal cortical hypertrophy in resilience to trauma: an MRI study. *Eur J Psychotraumatology*. 2016 Dec 1;7(1):31314.
55. Keding TJ, Herringa RJ. Abnormal Structure of Fear Circuitry in Pediatric Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Feb;40(3):537–45.
56. Self-face recognition in social context. [cited 2022 Aug 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.21290>
57. Miyashita Y. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. *Annu Rev Neurosci*. 1993;16:245–63.
58. Daniels JK, Frewen P, Theberge J, Lanius RA. Structural brain aberrations associated with the dissociative subtype of post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(3):232–40.
59. Kroes MCW, Whalley MG, Rugg MD, Brewin CR. Association between flashbacks and structural brain abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Eur Psychiatry*. 2011 Nov;26(8):525–31.
60. Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Cortical Systems for the Recognition of Emotion in Facial Expressions. *J Neurosci*. 1996 Dec 1;16(23):7678–87.
61. White SF, Costanzo ME, Blair JR, Roy MJ. PTSD symptom severity is associated with increased recruitment of top-down attentional control in a trauma-exposed sample. *NeuroImage Clin*. 2015 Jan 1;7:19–27.
62. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Feb;61(2):168–76.
63. Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1920–2.
64. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*. 1999 Apr 1;45(7):817–26.

65. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McNerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*. 2000 May 1;47(9):769–76.
66. Bremner JD, Vermetten E, Schmahl C, Vaccarino V, Vythilingam M, Afzal N, et al. Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2005 Jun;35(6):791–806.
67. Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Dec 15;66(12):1075–82.
68. Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Fig LM, Liberzon I. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):832–40.
69. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):273–81.
70. Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL. An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity. *Neuropsychologia*. 2008 Apr;46(5):1522–31.
71. Shin LM, Lasko NB, Macklin ML, Karpf RD, Milad MR, Orr SP, et al. Resting Metabolic Activity in the Cingulate Cortex and Vulnerability to Posttraumatic Stress Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(10):1099.
72. Moores K, Clark C, McFarlane A, Brown G, Puce A, Taylor D. Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2008;
73. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1787–95.
74. Werner NS, Meindl T, Engel RR, Rosner R, Riedel M, Reiser M, et al. Hippocampal function during associative learning in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(3):309–18.
75. Lm S, Ps S, S H, Ts K, Mi M, Sp O, et al. Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 7];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15132428/>
76. Lindauer RJL, Booij JC, Habraken JBA, Van Meijel EPM, Uylings HBM, Olf M, et al. Effects of psychotherapy on regional cerebral blood flow during trauma imagery in patients with post-traumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *Psychol Med*. 2008;38:543–54.

77. Lanius R, Frewen P, Girotti M, Neufeld R, Stevens T, Densmore M. Neural correlates of trauma script-imagery in posttraumatic stress disorder with and without comorbid major depression: A functional MRI investigation. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2007;
78. Vermetten E, Schmahl C, Southwick S, Bremner J. Vermetten E, Schmahl C, Southwick SM, Bremner JD. Positron tomographic emission study of olfactory induced emotional recall in veterans with and without combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 40: 8-30. *Psychopharmacol Bull*. 2007 Feb 1;40:8–30.
79. Simmons A, Paulus MP, Thorp SR, Matthews SC, Norman SB, Stein MB. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry*. 2008 Oct 15;64(8):681–90.
80. Geuze E, Westenberg HGM, Jochims A, de Kloet CS, Bohus M, Vermetten E, et al. Altered pain processing in veterans with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan;64(1):76–85.
81. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Grimes EM, Allard CB, Reinhardt LE, et al. Neural Correlates of Altered Pain Response in Women with Posttraumatic Stress Disorder from Intimate Partner Violence. *Biol Psychiatry*. 2010 Sep 1;68(5):442–50.
82. Galatzer-Levy IR, Huang SH, Bonanno GA. Trajectories of resilience and dysfunction following potential trauma: A review and statistical evaluation. *Clin Psychol Rev*. 2018 Jul 1;63:41–55.
83. Galatzer-Levy IR, Ankri Y, Freedman S, Israeli-Shalev Y, Roitman P, Gilad M, et al. Early PTSD Symptom Trajectories: Persistence, Recovery, and Response to Treatment: Results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study (J-TOPS). *PLOS ONE*. 2013 kol;8(8):e70084.
84. Roeckner AR, Oliver KI, Lebois LAM, van Rooij SJH, Stevens JS. Neural contributors to trauma resilience: a review of longitudinal neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 5;11(1):1–17.
85. Admon R, Milad MR, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci*. 2013 Jul 1;17(7):337–47.
86. Admon R, Lubin G, Stern O, Rosenberg K, Sela L, Ben-Ami H, et al. Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proc Natl Acad Sci*. 2009 Aug 18;106(33):14120–5.
87. van Wingen GA, Geuze E, Vermetten E, Fernández G. The neural consequences of combat stress: long-term follow-up. *Mol Psychiatry*. 2012 Feb;17(2):116–8.
88. Fitzgerald JM, DiGangi JA, Phan KL. Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Jun;26(3):116–28.

89. Gilam G, Lin T, Fruchter E, Hendler T. Neural indicators of interpersonal anger as cause and consequence of combat training stress symptoms. *Psychol Med*. 2017 Jul;47(9):1561–72.
90. Pitman RK, Gilbertson MW, Gurvits TV, May FS, Lasko NB, Metzger LJ, et al. Clarifying the origin of biological abnormalities in PTSD through the study of identical twins discordant for combat exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:242–54.
91. McLaughlin KA, Busso DS, Duys A, Green JG, Alves S, Way M, et al. Amygdala response to negative stimuli predicts PTSD symptom onset following a terrorist attack. *Depress Anxiety*. 2014 Oct;31(10):834–42.
92. van Wingen GA, Geuze E, Vermetten E, Fernández G. Perceived threat predicts the neural sequelae of combat stress. *Mol Psychiatry*. 2011 Jun;16(6):664–71.
93. Koch SBJ, van Ast VA, Kaldewaij R, Hashemi MM, Zhang W, Klumpers F, et al. Larger dentate gyrus volume as predisposing resilience factor for the development of trauma-related symptoms. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2021 Jun;46(7):1283–92.
94. Reynaud E, Guedj E, Trousselard M, El Khoury-Malhame M, Zendjidjian X, Fakra E, et al. Acute stress disorder modifies cerebral activity of amygdala and prefrontal cortex. *Cogn Neurosci*. 2015;6(1):39–43.
95. Papagni SA, Benetti S, Arulanantham S, McCrory E, McGuire P, Mechelli A. Effects of stressful life events on human brain structure: a longitudinal voxel-based morphometry study. *Stress Amst Neth*. 2011 Mar;14(2):227–32.
96. Admon R, Lubin G, Rosenblatt JD, Stern O, Kahn I, Assaf M, et al. Imbalanced Neural Responsivity to Risk and Reward Indicates Stress Vulnerability in Humans. *Cereb Cortex*. 2013 Jan 1;23(1):28–35.
97. Molecular neuropharmacology : a foundation for clinical neuroscience - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101476880%5Bnlmid%5D>
98. Koch SBJ, Mars RB, Toni I, Roelofs K. Emotional control, reappraised. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Dec 1;95:528–34.
99. Kaldewaij R, Koch SBJ, Hashemi MM, Zhang W, Klumpers F, Roelofs K. Anterior prefrontal brain activity during emotion control predicts resilience to post-traumatic stress symptoms. *Nat Hum Behav*. 2021 Aug;5(8):1055–64.
100. Stevens JS, Kim YJ, Galatzer-Levy IR, Reddy R, Ely TD, Nemeroff CB, et al. Amygdala Reactivity and Anterior Cingulate Habituation Predict Posttraumatic Stress Disorder Symptom Maintenance After Acute Civilian Trauma. *Biol Psychiatry*. 2017 Jun 15;81(12):1023–9.
101. White SF, Costanzo ME, Thornton LC, Mobley AM, Blair JR, Roy MJ. Increased cognitive control and reduced emotional interference is associated with reduced



- PTSD symptom severity in a trauma-exposed sample: A preliminary longitudinal study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Aug 30;278:7–12.
102. Hu H, Sun Y, Su S, Wang Y, Qiu Y, Yang X, et al. Cortical surface area reduction in identification of subjects at high risk for post-traumatic stress disorder: A pilot study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 Nov 1;52(11):1084–91.
103. Ke J, Zhang L, Qi R, Li W, Hou C, Zhong Y, et al. A longitudinal fMRI investigation in acute post-traumatic stress disorder (PTSD). *Acta Radiol*. 2016 Nov 1;57(11):1387–95.
104. Ben-Zion Z, Artzi M, Nir D, Keynan NJ, Zeevi Y, Admon R, et al. Neuroanatomical Risk Factors for Posttraumatic Stress Disorder in Recent Trauma Survivors. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020 Mar;5(3):311–9.
105. van Rooij SJH, Ravi M, Ely TD, Michopoulos V, Winters SJ, Shin J, et al. Hippocampal activation during contextual fear inhibition related to resilience in the early aftermath of trauma. *Behav Brain Res*. 2021 Jun 25;408:113282.
106. Webb EK, Huggins AA, Belleau EL, Taubitz LE, Hanson JL, deRoos-Cassini TA, et al. Acute Posttrauma Resting-State Functional Connectivity of Periaqueductal Gray Prospectively Predicts Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020 Sep;5(9):891–900.
107. Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ, Hegadoren KM, Rowe B, Théberge J, et al. Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(1):33–40.
108. Lyoo IK, Kim JE, Yoon SJ, Hwang J, Bae S, Kim DJ. The Neurobiological Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Recovery From Trauma: Longitudinal Brain Imaging Study Among Survivors of the South Korean Subway Disaster. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul 1;68(7):701–13.
109. Zilcha-Mano S, Zhu X, Lazarov A, Suarez-Jimenez B, Helpman L, Kim Y, et al. Structural brain features signaling trauma, PTSD, or resilience? A systematic exploration. *Depress Anxiety*. 2022 Jun 16;
110. Lanius RA, Williamson PC, Boksman K, Densmore M, Gupta M, Neufeld RWJ, et al. Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 15;52(4):305–11.

## 14. Životopis

Rođen sam 15.07.1997., u Puli. Osnovnu školu završio sam u Poreču nakon čega srednju školu polazim u Pazinskom kolegiju - klasičnoj gimnaziji Pazin s pravom javnosti. Prvi izbor studija bila je medicina pa upisujem prvu godinu medicine Sveučilišta u Rijeci. Zbog zanimanja za neuroznanost i Hrvatskog instituta za istraživanje mozga u Zagrebu, studiji medicine nastavljam na Sveučilištu u Zagrebu. Osim redovnog studija, 2019./2020. sudjelujem u uređivanju studentskog stručnog časopisa *Gyrus*, a potom od 2020. postajem glavni urednik. Vodstvu Studentske sekcije za neuroznanost pridružujem se od 2020. do 2022.

Kao dio ekstrakurikularnog obrazovanja 2019. godine sudjelovao sam u radu laboratorija docenta Tomislava Kelave u sklopu čega sam prezentirao rad po nazivom „Association between chemokine CXCL10 and hepatocellular carcinoma“ na HST RECOOP kongresu u Bratislavi. Od 2020. do 2022. sudjelujem u radu laboratorija za neurofarmakologiju pod mentorstvom dr. sc. Ivica Mataka u sklopu čega pišem i rad za „Rektorovu nagradu“ pod nazivom „Učinci tetanus toksina na izražaj peptida povezanog s genom kalcitonina u motornim jezgrama facijalnog živca“. Također, tokom rada sudjelujem i u online eventu popularizacije farmakologije Hrvatskog društva farmakologa - izlaganje postera na temu „Disinhibition of brainstem motor neurons and neuropeptide expression“. Akademске godine 2022/2023 kao „recent graduate“ sudjelovati ću u Erasmus razmijeni na Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Research pod mentorstvom dr. Sofie Valk te proučavati strukturu amigdale i subregije hipokamusa ljudi u perinatalno doba koristeći MRI i post-mortem podatke.