

Povezanost promjene gama-aminomaslačne kiseline mjerene spektroskopijom putem magnetske rezonancije s obilježjima kliničke slike i terapijskog odgovora u depresivnom poremećaju

Bajs Janović, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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:105:588423>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Bajs Janović, Maja (2014) *Povezanost promjene gama-aminomaslačne kiseline mjerene spektroskopijom putem magnetske rezonancije s obilježjima kliničke slike i terapijskog odgovora u depresivnom poremećaju [Correlation of the change of the gama-aminobutyric acid measured with the magnetic resonance spectroscopy in correlation with clinical state and therapy response in depression]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/2167>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Bajs Janović

**Povezanost promjene gama-
aminomaslačne kiseline mjerene
spektroskopijom putem magnetske
rezonancije s obilježjima kliničke slike i
terapijskog odgovora u depresivnom
poremećaju**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Bajs Janović

**Povezanost promjene gama-
aminomaslačne kiseline mjerene
spektroskopijom putem magnetske
rezonancije s obilježjima kliničke slike i
terapijskog odgovora u depresivnom
poremećaju**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Poliklinici Neuron.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Henigsberg

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu na viziji, upornosti, strpljenju i podršci u izradi ovog rada.

Zahvaljujem dr. Petri Kalember i dr. Peri Hrabaču na suradnji, pomoći i prijateljstvu tijekom ovog istraživačkog rada. Zahvaljujem i djelatnicima Poliklinike Neuron na tehničkoj izvedbi.

Sadržaj:

1. Uvod i svrha rada	1
1.1. Depresivni poremećaj.....	1
1.1.1. Klinička obilježja depresije	3
1.1.2. Neurobiologija depresije	5
1.2. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA)	24
1.2.1. GABA u depresiji	28
1.3. Protonska spektroskopija magnetskom rezonancijom (1H MRS)	30
1.3.1. MRS u istraživanjima metabolita mozga u depresiji.....	35
2. Hipoteza	39
3. Ciljevi rada	40
4. Ispitanici i metode	41
4.1. Ispitanici	41
4.2. Metode rada	42
4.3. Etičke smjernice istraživanja	46
4.4. Statističke metode	47
5. Rezultati	49
5.1. Demografske i kliničke značajke ispitivane skupine.....	49
5.1.1. Značajke ispitivane skupine s obzirom na dob i spol ispitanika	49
5.1.2. Značajke ispitivane skupine s obzirom na rezultat na kliničkim ljestvicama za depresiju ..	49
5.2. Mjerenje metabolita 1H-MRS-om.....	55
5.2.1. Mjerenje razine metabolita i promjene razine metabolita u DLPFC.....	55
5.2.2. Mjerenje razine metabolita i promjene razine metabolita u amigdala.....	58
5.2.3. Razlika u razini metabolita između dva mjerenja	61
5.2.4. Razlika razine metabolita između dva mjerenja korigirano prema kreatinu	63
5.2.5. Razina metabolita s obzirom na regiju – razlike između DLPFC i amigdala.....	65
5.3. Vrijednosti metabolita s obzirom na dob i spol ispitanika	66
5.4. Povezanost razine GABA s intenzitetom depresije.....	71
5.4.1. Povezanost razine GABA s rezultatom na MADRS-u	71
5.4.2. Povezanost razine GABA s rezultatima na HAMD	78
5.4.3. Povezanost razine GABA s rezultatima na BDI.....	85
5.5. Značajke ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor	92
5.5.1. Razlike u rezultatima na kliničkim ljestvicama s obzirom na terapijski odgovor	92
5.5.2. Razina metabolita u I i II mjerenju s obzirom na terapijski odgovor.....	96
5.5.3. Promjena razine metabolita između I i II mjerenja s obzirom na terapijski odgovor.....	97

6. Rasprava.....	99
6.1. Demografska i klinička obilježja ispitivane skupine	100
6.2. Razina metabolita mjerena 1H MRS-om.....	102
6.2.1. Početna razina GABA	102
6.2.2. Promjena razine GABA.....	105
6.2.3. Početna razina Glx-a i promjena razine Glx-a	110
6.2.4. Početna razina glutamina i promjena razine glutamina	112
6.3. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na dob i spol ispitanika	114
6.3.1. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na dob ispitanika	114
6.3.2. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na spol	115
6.4. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode	117
6.4.1. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode prije liječenja	118
6.4.2. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode nakon liječenja.....	121
6.4.3. Povezanost promjene razine GABA s promjenom težine depresivne epizode.....	123
6.5. Obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor.....	126
6.5.1. Demografska obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor	126
6.5.2. Klinička obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor	127
6.5.3. Razina i promjena razine metabolita s obzirom na terapijski odgovor ispitanika.....	130
6.6. Ograničenja istraživanja	136
7. Zaključak	137
8. Sažetak.....	140
9. Abstract.....	142
10. Popis literature	143
11. Biografija autora.....	169

Popis oznaka i kratica:

AD	antidepresivi
BDI	Beckova ljestvica za depresiju
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
DLPFC	dorzolateralni prefrontalni korteks
DSM – IV	Dijagnostički i statistički priručnik Američke psihijatrijske udruge, IV revizija
EEG	elektroencefalogram
EKT	elektrokonvulzivna terapija
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
Gln	glutamin
Glx	kompleks glutamin+glutamat
GR	glukokortikoidni receptori
HAMD	Hamiltonova ljestvica za depresiju
KBT	kognitivno-bihevioralna terapija
LOPFC	lateralni orbitalni prefrontalni korteks
MADRS	Montgomery-Absbergova ljestvica za depresiju
MKB – 10	Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10 revizija
MRS	spektroskopija magnetskom rezonancijom
NAA	n-acetilaspargat
NRI	inhibitori ponovne pohrane noradrenalina
NT	neurotransmitori
PC	prefrontalni korteks
SIPPS	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
VMPFC	ventromedijalni prefrontalni korteks
1H-MRS	protionska spektroskopija magnetskom rezonancijom

1. Uvod i svrha rada

1.1. Depresivni poremećaj

Depresija je učestala i, nerijetko, ozbiljna psihička bolest. Uzrokuje značajne probleme u svakodnevnom životu oboljele osobe i kvaliteti života te je povezana s povećanim mortalitetom koji je posljedica samoubojstava, nesreća i kardiovaskularnih bolesti. Može pogodovati obiteljskim i bračnim problemima, a depresija u majke nepovoljno djeluje na razvoj djeteta. Ekonomski teret depresije povezan je direktno s troškovima medicinske i socijalne pomoći, ali i indirektnim troškovima, što uključuje gubitke zbog smanjene produktivnosti oboljelih osoba i članova njihove obitelji, i troškove prerane smrti.

Učestalost depresije u općoj populaciji iznosi 3,6 – 6,8 %, a prema predviđanjima Svjetske zdravstvene organizacije, očekuje se porast obolijevanja od depresije do 2020. g¹. Depresija često ima epizodičan i povratan tijek, a mogu se razviti i kronificirani oblici bolesti. Utječe na sva područja funkcioniranja oboljele osobe – radno, socijalno, obiteljsko i osobno. Donosi značajnu patnju, i može onemogućiti osobna postignuća i životno ispunjenje. Može prouzročiti socijalnu i radnu disfunkciju, a čest je uzročnik bolovanja. Depresija može imati i fatalan ishod – 15% oboljelih od depresije počini samoubojstvo.

Populacijska istraživanja u industrijaliziranim zemljama pokazuju da oko 15% stanovništva izražava neke depresivne simptome². Smatra se da se 10% pacijenata javlja u ordinaciju liječnika opće prakse zbog depresije, učestalije žene, nego muškarci. Prevalencija depresije tijekom života je 20% za žene i 10% za muškarce. Žene vjerojatno razvijaju složeniju i težu kliničku sliku depresije, i posljedično imaju problematičniji ishod³. No, muškarci češće negiraju depresivne smetnje. Razlog za prevladavanje depresija u žena nije poznat. Nakon poroda, oko 10% žena razvija depresivne simptome. Simptomi će se u nekih žena povući spontano, no polovica će imati depresivne simptome i 6 mjeseci nakon poroda. Neke žene mogu razviti i kroničnu ili ponavljajuću depresiju. Rizični čimbenici za postporođajnu depresiju su epizode depresije prije trudnoće ili poroda, maritalni i socijalni problem i nedavni stresni događaji.

Novije studije pokazuju porast incidencije depresije u mlađim dobnim skupinama. Smatra se da su distimija i blaža depresivna epizoda češći u starijoj dobi, a velika depresija u mlađoj dobi. Depresija u djetinjstvu nije više rijetkost, s prevalencijom 0,5-2,5 %. Depresija je još češća u adolescenciji, s prevalencijom od 2-8 %. Porast suicidalnosti i izvršenja suicida u mlađim dobnim skupinama i starijim dobnim skupinama upućuje i na učestalost depresivnog poremećaja u tim dobnim skupinama.

Depresivni simptomi su vjerojatno učestaliji u socijalno ugroženim skupinama, ali depresija se javlja u svim slojevima društva, neovisno o ekonomskoj razini. Oporavak od depresije može biti sporiji u socijalno ugroženim skupinama. Povezanost nekih crta ličnosti ili poremećaja ličnosti s razvojem depresije nije jasno određena. Vjerojatno neke osobine ličnosti mogu precipitirati pojavu psihičke bolesti općenito, a ne samo depresije. Osobina, koja se najčešće povezuje s predispozicijom za razvoj depresije, je interpersonalna ovisnost (pretjerana potreba za podrškom, ohrabrivanjem i pažnjom drugih ljudi), koja je više povezana s depresijom u starijim dobnim skupinama. Nepovoljan ishod depresije često je udružen s primarnim poremećajem ličnosti. Smanjeno samo-poštovanje, opsesivne crte ličnosti, traumatska iskustva u djetinjstvu i negativni obrasci mišljenja o sebi i drugima, predstavljaju psihologijske rizične čimbenike za razvoj depresije⁴. Povećani rizik za depresiju donose i višestruki nepovoljni životni događaji, naročito oni koji uključuju osobni gubitak (žalovanje, razvod, bolest i dr.) ili dugotrajne velike životne poteškoće (kronični socijalni stres npr. nezaposlenost, siromaštvo, nedostatak socijalne podrške, samohrano roditeljstvo i dr.). Udruženi i dugotrajni nepovoljni psihosocijalni čimbenici mogu precipitirati depresiju. Etiopatogeneza depresije još je nerazjašnjena, a glavne su teorije biološke i psihosocijalne⁵. Poznati su neki čimbenici koji sudjeluju u razvoju depresije. Epidemiološke studije pokazuju da je genetika nosi rizik za depresiju 40-50%⁶. To znači da je nasljeđivanje depresije jednako značajno, kao i u nekim drugim bolestima, kao što su dijabetes mellitus tip II, hipertenzija, astma i neki karcinomi. Iako je utvrđena određena nasljedna sklonost, depresija se ne nasljeđuje monogenski, već se radi o poligenom nasljeđivanju⁷. Od negenetičkih čimbenika, rizik za depresiju povećavaju izloženost stresu i emocionalnoj traumi, nepovoljni

okolinski utjecaji, hormonalni poremećaji i ostale tjelesne bolesti i drugo. U depresiji dolazi do određenih biokemijskih promjena u mozgu, kao što je promjena u nastanku i razgradnji neurotransmitora, na čemu se temelje monoaminske hipoteze (serotoninska i noradrenergička), a dok se druge hipoteze temelje na poremećaju osjetljivosti neurotransmitorskih receptora ili disbalansu receptorskih sustava u mozgu. Smatra se da sa svakom novom depresivnom epizodom dolazi do ireverzibilnih neurodegenerativnih promjena u mozgu zbog utjecaja stresnih hormona koji uzrokuju propadanje neurona⁸.

1.1.1. Klinička obilježja depresije

Glavni simptomi depresije su depresivno raspoloženje (iritabilno ili apatično), gubitak interesa i užitka, smanjena energija te poremećaj koncentracije i pažnje, poremećaj spavanja i apetita, smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, ideje krivnje i nevrijednosti, pesimističko sagledavanje budućnosti, ideje ili radnje samoozlijeđivanja ili samoubojstva². Depresivna se epizoda prema intenzitetu procjenjuje od blaže do teške ili s psihotičnim simptomima, a simptomi moraju trajati barem 2 tjedna. Simptomi depresije obično se razvijaju tijekom nekoliko dana ili tjedana. Prodromalno razdoblje može uključivati anksiozne i blaže depresivne simptome, a može trajati i do nekoliko mjeseci prije punog razvoja depresije. Trajanje depresije je varijabilno – pojedinačna epizoda traje najčešće šest mjeseci, ali i duže. Većinom se, nakon liječenja, simptomi u potpunosti povlače. No, u oko 20-30% slučajeva ostaju neki rezidualni simptomi, koji mogu ometati funkcioniranje. U 5-10% osoba, perzistiraju simptomi depresije tijekom dvije ili više godina, što označava kronični tijek. Depresija je često povratni poremećaj, što znači da se može javljati višekratno epizodično tijekom cijelog života.

Depresija može biti praćena i anksioznim simptomima ili udružena s anksioznim ili drugim poremećajem, npr. ovisnosti o psihoaktivnim tvarima, poremećajima povezanim sa stresom i dr.

U diferencijalnoj dijagnostici, depresiju treba razlikovati od poremećaja raspoloženja zbog općeg zdravstvenog stanja (npr. multipla skleroza,

hipotireoidizam), poremećaja raspoloženja prouzročenog psihoaktivnim tvarima (droga, lijek, sindrom sustezanja), poremećaja prilagodbe s depresivnim raspoloženjem, hiperaktivnog poremećaja te manične epizode s razdražljivim raspoloženjem ili miješane epizode bipolarnog poremećaja. Isto tako, razlikuje se unipolarna depresivna epizoda od depresivne epizode u bipolarnom poremećaju raspoloženja.

Današnji kriteriji za depresiju prihvaćeni su prema dvije suvremene klasifikacije, Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10 verzija Svjetske zdravstvene organizacije (MKB-10)⁹, te Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje, 4. izdanje Američke psihijatrijske udruge (DSM-IV)², uz očekivano novije 5. izdanje.

Procjena intenziteta kliničkih obilježja depresije

Procjena kliničkih obilježja depresivnog poremećaja uključuje procjenu intenziteta depresije, procjenu intenziteta simptoma depresije na početku liječenja te promjenu intenziteta depresije i simptoma depresije tijekom liječenja. Procjena kliničkih obilježja depresije i terapijskog odgovora temelji se na kliničkoj psihijatrijskoj procjeni koja je, iako prema određenim smjernicama, još uvijek nestandardizirana i osjetljiva na više čimbenika. U procjeni intenziteta simptoma i kliničke slike depresije rabe se klinički psihijatrijski instrumenti koji su pokazali relevantnu pouzdanost i osjetljivost¹⁰. Zasad nema pouzdanih bioloških pokazatelja (markera) koji bi bili patognomonični za depresiju. Isto tako nedostaju biološki pokazatelji koji bi upućivali na povoljan terapijski odgovor na antidepresivnu terapiju i oporavak od depresije, odnosno, izostanak terapijskog učinka¹¹. Stoga je procjena terapijskog učinka i procjena oporavka od depresije dugotrajna. Jedan od značajnih biomarkera za depresivnu epizodu mogle bi biti abnormalnosti EEG-a tijekom spavanja koji su prisutni u 40-60% osoba koje se liječe ambulantno i u 90% hospitaliziranih osoba, a istražuju se i parametri vezani za neurotransmitore (serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA). Hahn i sur. su pokazali, putem integracije slikovnih i funkcionalnih prikaza, da neuralni korelati emocionalnog procesuiranja i anhedonija mogu biti pokazatelji za depresiju¹².

1.1.2. Neurobiologija depresije

Depresija je poremećaj s značajnim neurobiološkim promjenama koje uključuju strukturalne, funkcionalne i molekularne promjene u nekoliko regija mozga. Neurobiološki pokazatelji upućuju na to da je depresija progresivna, što se klinički manifestira ponavljajućim i kronificiranim tijekom¹³. Depresija se povezuje s biokemijskim promjenama u neuroanatomskih regijama, koje su povezane s regulacijom raspoloženja, u čemu sudjeluju molekularni procesi koji povezuju te strukturalne i funkcionalne promjene¹⁴. U razvoju i oporavku od depresije, ulogu imaju višestruki neurotransmitski sustavi. Postoje pokazatelji da je i liječenje antidepresivima povezano s promjenama fiziologije mozga.

Depresija se smatra epizodičnom bolesti, ali prospektivne studije nalaze da je povratni tijek prije pravilo, nego iznimka. U naturalističkoj, 15-godišnjoj studiji (N=380), 73% pacijenata imalo je ponavljajuću epizodu, a svaka naredna epizoda povećava vjerojatnost budućih epizoda^{15, 16}. U STAR*D projektu, 74% od 1500 ispitanika imalo je više od jedne depresivne epizode¹⁷. Povratni tijek depresije može biti djelomično uzrokovan i neurobiologijskom osjetljivošću, na što upućuju pozitivna obiteljska anamneza i ranija dob pojave prve epizode depresije u ispitanika s ponavljajućom depresijom.

Brojne studije pokazuju da je depresivnu epizodu, tijekom vremena, sve lakše pobuditi, što govori u prilog *kindling* hipotezi. S porastom broja epizoda, rizik za sljedeće epizode povezan je više s brojem ranijih epizoda nego sa stresnim događajima. *Kindling* se opisuje kao proces pri kojemu se prag za utjecaj stresnog životnog događaja smanjuje ili se povećava spontana disregulacija, što ukazuje na progresivne učinke depresije¹⁸. Tako i nepovoljni događaji u ranim razdobljima života, pogotovo ponavljajući, doprinose dugotrajnim neurobiologijskim promjenama povezanim s depresijom (npr. u slučaju deprivacije ili zlostavljanja u djetinjstvu).

I kronični tijek depresije upućuje na neurobiologijske promjene. Prospektivne studije nalaze da četvrtina osoba s depresijom ima kronične epizode koje traju dulje od dvije godine¹⁹. Povećanje duljine depresivne epizode povezano je sa smanjenom vjerojatnošću oporavka. Osobe, nakon depresije, mogu imati rezidualne simptome i loše funkcionirati^{20, 21}.

Tehnike slikovnog prikaza mozga i druge metode omogućile su po prvi put otkrivanje neurobiologijskih promjena u depresiji. U regulaciju raspoloženja uključeno je nekoliko prefrontalnih i limbičkih struktura i njihova mreža. Te neuroanatomske strukture su ventromedijalni prefrontalni korteks (VMPFC), lateralni orbitalni prefrontalni korteks (LOPFC), dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC), prednji cingulum (PC), ventralni strijatum (uključivo nukleus akumbens), amigdala i hipokampus. U depresivnih se osoba nalaze značajne promjene upravo u tim regijama u usporedbi sa zdravim osobama i stoga te regije predstavljaju temelj za daljnja istraživanja^{22, 23}. Ipak, zasada se neuroanatomski nalazi još ne mogu smatrati patognomoničnima. Integrirani krug, kojeg čine prefrontalni

korteks (PC), cingulum, amigdala i hipokampus , služi za regulaciju raspoloženja, učenje i proces pamćenja. Unutar prefrontalnog korteksa, VMPFC sudjeluje u boli, agresiji, seksualnoj funkciji i ponašanju kod hranjenja, dok LOPFC procjenjuje rizik i modulira maladaptivna i ponavljajuća afektivna stanja i ponašanja. Ta se dva područja, prema recipročnom obrascu, aktiviraju u odnosu na DLPFC, a to održava izvršno funkcioniranje, učinkovitost održavanja pažnje i proces radnog pamćenja. Dijelovi PC imaju različite uloge. Dorzalni dio PC ima ulogu u kognitivnom/izvršnom funkcioniranju, a ventralni PC je uključen u procjenu emocionalnih i motivacijskih informacija. PC zapaža ishode ponašanja i kognicije, i stvara prilagodbe.

U depresivnih pacijenata nalazi se hiperaktivnost regionalnog protoka krvi u VMPFC i LOPFC, a hipoaktivnost u DLPFC u usporedbi s kontrolama¹⁸.

Takav obrazac promjena aktivnosti povezuje se depresivnim simptomima. Hiperaktivnost VMPFC povezana je s povećanom osjetljivošću na bol, anksioznošću, depresivnim ruminacijama i napetošću. Hipoaktivnost DLPFC upućuje na psihomotornu retardaciju, apatiju i deficite u pažnji i radnom pamćenju. Funkcionalne magnetne snimke mozga depresivnih osoba pokazuju poremećaj u komunikaciji između amigdala i prednjeg cinguluma²⁴. Takva promjena povezanosti između navedenih regija mozga mogla bi dovoditi do neuspješne inhibicije emocija koje čini PC, što rezultira motivacijskim i afektivnim poremećajem.

Zbog svog položaja na raskrižju limbičkih, kognitivno/egzekutivnih i neuroendokrinih regulatornih krugova, uključujući HPA-os, hipokampus je posebno osjetljiv u depresiji. Slikovni prikazi hipokampusa pokazuju promjene hipokampalnog volumena u depresiji. Meta-analiza 12 studija nalazi konzistentno i značajno smanjenje hipokampalnog volumena u depresivnih pacijenata u usporedbi s kontrolama²⁵. Smanjenje volumena nalazi se bilateralno, s nešto većim smanjenjem volumena desno. Također se nalazi da je stupanj hipokampalne redukcije volumena direktno proporcionalan broju i trajanju neliječenih depresivnih epizoda²⁶. U depresivnih pacijenata, volumen hipokampusa značajno je povezan s trajanjem bolesti prije bolničkog liječenja²⁷. I nakon remisije, pacijenti s povratnom depresijom imaju značajno manji volumen hipokampusa u usporedbi s zdravim kontrolama.

Razlike u volumenu hipokampusa u pacijenata s depresijom ne moraju uvijek biti povezane sa stanjem bolesti. Nasljedne studije hipokampalnog volumena sugeriraju da doprinos okolinskih i genetičkih čimbenika, zajedno s nasljeđem, iznosi otprilike 54% u nehumanih primata i 40% u odraslih muških blizanaca²⁸. Nekoliko genomskih slikovnih studija, koje uspoređuju depresivne pacijente i zdrave kontrole, nalaze povezanost volumena hipokampusa i specifičnih gena, koji su suspektni u poremećajima raspoloženja. Uzimajući u obzir nalaze genetičkih, križno-presječnih i farmakoloških terapijskih studija, morfološke razlike u hipokampusu mogle bi biti predisponirajući čimbenik u depresiji. No, takve se promjene mogu akumulirati tijekom bolesti i time stvoriti prepreku punom oporavku. Promjene u hipokampusu mogu biti posljedica traumatske povratne sprege, koja nastaje zbog neuroendokrine disregulacije. Konzistentni nalaz u depresivnih pacijenata visoka je razina stres-hormona kortizola, koji može uzrokovati oštećenja u neuroplastičnosti i staničnoj rezistenciji. Neravnoteža između glukokortikoidnih i mineralokortikodnih receptora u depresiji, zajedno s visokom gustoćom glukokortikoidnih receptora može također doprinijeti hipokampalnoj osjetljivosti na oštećenje neurona. Posljedična hipokampalna atrofija može dovesti do daljnje neuroendokrine disfunkcije. Postmortalne studije pokazuju smanjeni hipokampus u depresivnih ispitanika u odnosu na zdrave kontrole, koji je uzrokovan povećanom gustoćom neuronalnih stanica i značajnom redukcijom neuropila, uz smanjeno dendritičko grananje²⁹.

Povišeni glukokortikoidi i kompromitirana hipokampalna funkcija može dovesti do silazne regulacije glukokortikoidnih receptora (GR)³⁰. U uvjetima kroničnog stresa, smanjena osjetljivost GR-a može imati negativne posljedice jer njegova signalizacija postaje insuficijentna u gašenju inicijalnog odgovora na stres, kao dio negativne povratne sprege. Posljedično, HPA-hipotalamička hiperaktivnost u sprezi s aktivacijom amigdala, vodi to povećanog simpatičkog tonusa, koji dovodi do otpuštanja citokina iz makrofaga³¹. Porast upalnih citokina povezan je s padom inzulina i padom osjetljivosti GR-a, koji dalje perpetira metaboličku i neuroendokrinu disfunkciju. Simptomatski, ta se disfunkcija koja je rezultat citokina, može se osjetiti kao slabost, gubitak apetita i libida te hiperosjetljivost na bol³². Upalni citokini mogu također smanjiti neurotrofičku podršku i

neurotransmisiju monoamina, koja može dovesti do neuronalne apoptoze i oštećenja glije^{33, 34}. Promjene u odnosu glija-neuron povezuju se odnedavno s etiologijom neuropatske boli i depresije. Stanice glije uključene su u interakciju s neuronom, pri čemu astroglija i mikroglia održavaju homeostazu neuronalne okoline putem moduliranja elektrolita, neurotransmitora, citokina i neurotrofičnih čimbenika. Neuronu odgovaraju na glijalnu funkciju putem neurotrofinske signalizacije³⁵. Stres, depresija i periferna imuna disregulacija dovode do aktivacije mikroglie što doprinosi imunološkom poremećaju s dodatnim otpuštanjem upalnih citokina.

Neurotrofne hipoteze o nastanku depresije najviše se fokusiraju na BDNF (Brain – derived neurotrophic factor), koji je uključen u neurogenezu i primarni je neurotrofin u hipokampusu³⁶. BDNF bi, kao integralni čimbenik, mogao biti značajan u očuvanju zdrave glijalno-neuronske interakcije. Kao dimerički protein uključen u održavanje stanice, plastičnost, rast i smrt, BDNF je strukturalno povezan s neuralnim faktorom rasta i distribuira se u cijelom mozgu. U interakciji s tirozin-receptor-kinaza- receptorima, osigurava stanični otpor i dugoročnu potencijaciju. Prekursorski oblik BDNF-a može također precipitirati redukciju dentritičkih završetaka i staničnu smrt, kad se veže s p-75 receptorom. Tako, ovisno o njegovoj ekspresiji, BDNF može oblikovati neuralnu mrežu na aktivirajući način kojeg reguliraju razni neurotransmitori (NT) - glutamat, GABA, serotonin, norepinefrin, acetilkolin, dopamin i hormoni.

Prekliničke i kliničke studije sugeriraju da disregulacija BDNF nastaje uslijed kroničnog stresa i depresije. U animalnom modelu, akutni i kronični stres zbog imobilizacije, dovodi do smanjene ekspresije BDNF³⁷. Slični su rezultati opaženi nakon izlaganja akutnim ili kroničnim bolnim podražajima. U ljudi, razina serumskog BDNF-a značajno je niža u neliječenih depresivnih pacijenata s depresijom, u usporedbi s liječenim pacijentima ili zdravim kontrolama. Slično, postmortalne analize mozga osoba, koje su počinile samoubojstvo, pokazuju značajno smanjenje BDNF-a i drugog neurotrofina, nt-3, u usporedbi s kontrolama³⁸.

Zahvaljujući navedenim opservacijama, neurotrofna hipoteza se nametnula kao glavna teorija u patogenezi depresije. U ovom modelu, stres i genetička

osjetljivost utječu na rast glukokortikoidnih steroida i mijenjaju staničnu plastičnost putem silazne regulacije čimbenika rasta i osjetljivosti receptora. Ta redukcija u faktorima rasta, kao što je BDNF, negativno djeluje na strukturalne i funkcionalne procese unutar limbičkog sustava, naročito hipokampusa. Kronična i ponavljajuća depresija može dovesti do u posljedične atrofije i daljeg poremećaja neuralnog kruga. Prema ovoj hipotezi, oporavak i remisija od depresije bila bi ovisna o reverzibilnosti ovih procesa, kao što je porast razine BDNF-a.

Sukladna neurotrofičnoj hipotezi o depresiji je monoaminska teorija, koja povezuje depresiju s niskim razinama monoamina, naročito serotonina i norepinefrina. Jedna slikovna studija mozga pacijenata s neliječenom depresijom nalazi visoku globalnu gustoću receptora za MAO, koja nespecifično metabolizira ove neurotransmitore³⁹. Prema revidiranoj monoaminskoj teoriji, dugoročni gubitak monoamina zbog opće MAO aktivnosti djeluje na regionalnu specifičnu gustoću transportera, što se pokazuje u ekspresiji depresije. Uzlazna vlakna, serotoninska i noradrenergička, potiču iz jezgara moždanog debla i inerviraju limbički sustav, prefrontalni korteks i povezane strukture, uključene u regulaciju raspoloženja. Silazni putovi projiciraju se kroz dorzolateralnu spinalnu kolumnu i sudjeluju u regulaciji boli. Stoga, ovisno o tome koja je specifična gustoća transportera unutar ove regije, različiti će se simptomi depresije (raspoloženje, kognicija, bol) manifestirati unutar konteksta opće i globalne redukcije razine monoamina.

Upravo se terapijski učinak antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS-i) i inhibitora ponovne pohrane noradrenalina (NRI) temelji se na povećanju razine monoamina u mozgu. Kronično liječenje inhibitorima ponovne pohrane monoamina povećava aktivaciju cAMP-a, koji posljedično stimulira protein-kinazu A. Aktivacija ovog protein-enzima regulira ciljne gene dovodeći do porasta u sintezi BDNF-a. Antidepresivima inducirana cAMP aktivnost može povećati osjetljivost GR-a i inhibirati citokinske signale, dalje sudjelujući u restoraciji neuralnih krugova. Učinak porasta razine monoamina (dopamina, serotonina i noradrenalina) na BDNF i čimbenike rasta može biti mehanizam koji producira odgovor na antidepresive. Pretklinička studija moždanih stanica štakora pokazuje da monoaminergička aktivnost (noradrenalina i serotonina) uzlazno regulira sintezu BDNF-a u astrocitima⁴⁰. Klinički, uspješno

liječenje antidepresivima rezultira normalizacijom razine serumskog BDNF-a, koji se smatra indirektnom mjerom kortikalne BDNF aktivnosti. Potvrda za povezanost između serumske i kortikalne razine BDNF-a derivirana je iz korelacija u animalnim studijama, kao i iz nalaza da serumski BDNF prolazi krvno-moždanu barijeru i pokazuje razinu uskladištenog i cirkulirajućeg BDNF u ljudi. Aydemir i sur. navode povezanost poboljšanja depresivnih simptoma s povećanjem razine BDNF, te normalizaciju razine BDNF-a u pacijenata s remisijom, u studiji 10 pacijenata koji su 12 tjedana dobivali terapiju dualnim inhibitorom ponovne pohrane monoamina⁴¹. Terapijski odgovor na različite SIPPSe i SNRI slično je povezan s oporavkom normativnih vrijednosti BDNF-a. Postmortalna analiza moždane ovojnice pokazuje da osobe, koje su bile liječene antidepresivima, u vrijeme smrti imaju veću ekspresiju BDNF mjerenu imunoreaktivnošću, nego neliječene osobe, oboljele od poremećaja raspoloženja⁴².

Neuroanatomija depresije

Postmoralne studije depresivnih osoba i osoba koje su umrle radi samoubojstva pokazuju da su promjene u plastičnosti mozga značajno povezane s depresivnim poremećajem¹⁰. Promjene stanične plastičnosti prisutne su u ključnim fronto-limbičkim područjima, a morfometričke promjene i promjene gustoće stanica su specifične za regiju i uključuju nekoliko neuromodulatornih sustava (GABA-ergički, serotoniniski, noradrenergički i glutamatergički sustav)⁴³. Stanične promjene, koje se učestalije nalaze u depresiji, su redukcija gustoće astrocita i oligodentrocita te porast gustoće mikroglije. Porast neuronalne gustoće pronađen je i u subkortikalnoj regiji.

Promjene u prefrontalnom korteksu u depresiji

Slikovni prikazi mozga depresivnih ispitanika pokazuju redukciju volumena u sivoj i bijeloj tvari, proširenje sulkusa, pad metabolizma glukoze i promjene u protoku krvi u prefrontalnom korteksu^{44, 45, 46}. Recentne studije nalaze da depresivne osobe s anamnezom pokušaja samoubojstva pokazuju poremećaj u izvršnom funkcioniranju, odnosno kognitivnim funkcijama, koje su povezane s prefrontalnim korteksom⁴⁷. Unutar prefrontalnog korteksa, različite subregije pokazuju značajne promjene i vjerojatno različito pridonose manifestaciji depresije. Promjene u broju prefrontalnih glija stanica i njihove gustoće navode na značajnu ulogu ovih stanica. Glavne tri regije prefrontalnog korteksa koje se proučavaju u depresiji su dorzolateralni prefrontalni korteks (Brodmannova regija 9, BA9), orbitofrontalni korteks (rostralni i kaudalni dio, BA10 i BA47) te medijalni prefrontalni korteks (uglavnom BA24).

Dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) najviša je kortikalna regija uključena u radno pamćenje, koja je odgovorna za motoričko planiranje, organizaciju i regulaciju. Dodatno, uključena je u integraciju senzornih i mnemoničkih informacija te regulaciju intelektualnih funkcija i akcija⁴⁸. U depresivnih osoba nađene su promjene u volumenu i metaboličkoj aktivnosti DLPFC-a⁴⁹. Recentne studije pokazuju promjene u povezanosti i deficite u procesuiranju radnog

pamćenja u DLPFC i prednjem cingulumu. Pokazalo se da antidepresivna terapija dovodi do obrata ovih procesa⁵⁰. Prvi su Rajkowska i sur. pokazali promjene u broju neurona i glija stanicu u mozgu depresivnih osoba od kojih je većina umrla zbog samoubojstva⁵¹. U BA9 zapažene su varijacije u neuronalnoj gustoći u slojevima II, III i VI u depresivnih ispitanika u odnosu na zdrave kontrole te značajna redukcija i porast u gustoći najvećih i najmanjih neurona, što sugerira da su piramidalni slojevi, barem u BA9, više uključeni u depresiji. Sloj VI neurona predstavlja glavni izvor eferentnih vlakana prema subkortikalnim strukturama, kao što su bazalni gangliji i talamus. Disfunkcija u ovim regijama mozga mogla bi doprinijeti također, barem indirektno, poremećajima raspoloženja na temelju reduciranog kortikalnog inputa. Neuroanatomski podaci, koji pokazuju da postmortalno, limbički talamus depresivnih ispitanika ima značajno više neurona (26-37%) u usporedbi s kontrolama, podržava hipotezu, barem na histopatološkoj razini. Odnos porasta neurona u talamusu u usporedbi s redukcijom neurona u PFC je nerazjašnjen. Young i sur. smatraju da taj porast može biti posljedica promjena u neurorazvojnog procesu kao npr. naglašen rast neurona ili alternativno, opstanak ekscesivnog broja neurona⁵². Iako neke studije nisu potvrdile promjene u BA9 između depresivnih osoba i kontrola, ostaju dokazi o promjenama piramidalne neuronalne gustoći u ovoj kortikalnoj regiji. Depresivne osobe imaju najnižu gustoću piramidalnih neurona, naročito u BA9 regiji sloju III, u odnosu na druge psihičke poremećaje, što upućuje na određeni nedostatak u kortiko-kortikalnim glutamatergičkim sinapsama. Na osnovi negativnih rezultata, Miguel-Hidalgo i sur. zaključuju da visoka redukcija neuronalne gustoće u BA9 treba postojati u drugim populacijama piramidalnih ili čak nepiramidalnih stanica⁵³. To potvrđuje mišljenje da prefrontalne kognitivne promjene u depresiji nisu rezultat neurodegenerativnog mehanizma. Na temelju nekoliko postmortalnih studija na GABA neuronima, rastu klinički dokazi da je depresija povezana s promjenjenom razinom GABA u mozgu. Bielau i sur. navode značajni porast gustoće GABA neurona u BA9 u depresivnih ispitanika u usporedbi s kontrolama⁵⁴. Taj se porast primjećuje i u drugim regijama – orbitofrontalnom korteksu, supratemporalnom korteksu i hipokampusu, što sugerira da je disfunkcija GABA široko rasprostranjen fenomen u depresiji.

Suprotno tome, Rajakowska i sur. nalaze značajno smanjenje veličine neurona i smanjenje gustoće kalbidin-vezujućih neurona (CB-IR) u BA9 u osoba s depresijom⁵⁵. Sličan je trend nađen u orbitofrontalnom korteksu (BA10 i BA47). Ovi rezultati imaju zanimljive funkcionalne implikacije jer sugeriraju da su različiti interneuronski krugovi prefrontalnog korteksa selektivno uključeni u depresiji. Morfološki PV-IR interneuroni odgovaraju najviše košarastim (*basket* ili *chandelier*) stanicama. Stvaraju uži kontakt na tijelu i inicijalnom segmentu aksona piramidalnih neurona pa ove stanice mogu snažno regulirati kortikalnu output aktivnost⁵⁶. CB-IR interneuroni predstavljaju duplu *bouquet* morfologiju, pa su dobro pozicionirani za modulaciju kortikalnog inputa. Njihova reducirana gustoća i veličina some u prefrontalnom korteksu doprinosi funkcionalnom deficitu povezanom s tom regijom u depresivnih osoba.

Nije ustanovljeno da li su veliki serotoninski aksoni koji završavaju na kortikalnim CB-IR interneuronima uključeni u ove morfološke promjene.

Istraživanja glijna stanica u BA9 konzistentno pokazuju redukciju u gustoći glijne u slojevima III i V u depresiji. Detaljna analiza Rajakowske i sur. dalje otkriva da je sloj III glijalnih stanica s najvećim jezgrama značajno povećan u depresiji, ali u istom su sloju veliki neuroni smanjeni⁴⁷. Na temelju veličine jezgre, ova populacija glijalnih stanice se sastoji najviše od astrocita. Tradicionalno, ove se stanice smatraju suportivnim elementima SŽS-a, ali nedavno su istraživanja dovela do zaključka da su one raznolikije te da imaju središnju ulogu u s mnogim strukturalnim i funkcionalnim aspektima cerebralne aktivnosti. Astrociti imaju ulogu u odgovoru na ozljedu, imunološku obranu, ionsku homeostazu neuropila, cerebralni metabolizam glukoze te održavanje i modulaciju sinaptičke transmisije. Astrociti sudjeluju u ekspresiji transportera i receptora za NT: glutamat, GABA, serotonin i norepinefrin. Nedavno otkriće u depresiji da se astrocitski glutamatski transporteri i GABA-A receptorske podjedinice, silazno, odnosno, uzlazno reguliraju u prefrontalnom korteksu i prednjem cingulumu, podržavaju ključnu ulogu astrocita u patofiziologiji depresije⁵⁷. Nekoliko studija nalazi morfološke i funkcionalne promjene astrocita u prefrontalnom korteksu depresivnih osoba, povezane s dobi.

Orbitofrontalni korteks direktno je povezan s DLPFC-om, prednjim cingulumom i drugim limbičkim strukturama. Ima ulogu u procesu odlučivanja, iščekivanja i uključen je u senzornu integraciju. Lezije ove regije dovode do dezinhibicije ponašanja, uključujući lošu socijalnu interakciju, ekscesivno psovanje, zlorabu supstanci i nesposobnost empatije. Takva dezinhibicija ponašanja ponekad se primjećuje i u depresivnih pacijenata koji pokazuju poremećaj pažnje, osjetljivost za negativne emocionalne podražaje i poremećaj procesa kognitivne kontrole i procesa odlučivanja. Kao i u regiji BA9, i ovdje su dokumentirane promjene po slojevima za rostralne i kaudalne regije, BA10 i BA47/48. U rostralnoj regiji depresivnih ispitanika nalazi se smanjenje veličine neurona i gustoće najvećih neurona u slojevima II-IV, a porast gustoće manjih neurona u sloju III. Također se opservira i smanjena gustoća glijne u IIa i IV sloju. U kaudalnom korteksu nalazi se značajna redukcija neuronalne mase u sloju II te smanjena gustoća velikih neurona u slojevima IIa i Va. Nalaz morfometričkih promjena jasniji je u rostro-kaudalnom nego u dorzo-ventralom obrascu prefrontalnog režnja depresivnih ispitanika.

Medijalni prefrontalni korteks, kao glavna ciljna regija za glukokortikoide, uključen je u ponašanja pod utjecajem stresa, a smatra se dijelom limbičnog sustava. U bliskoj je vezi s parahipokampalnim girusom i hipokampusom, koji ima glavnu ulogu u odgovoru na stres, što upućuje i na posljedične stanične promjene. Promjene u medijalnom prefrontalnom korteksu, zajedno s drugim lokusima, nalaze se kada zdrava osoba doživljava neki osjećaj⁵⁸.

U istraživanju poremećaja raspoloženja najčešće je uključena afektivna subregija prednjeg cinguluma, koja uključuje BA25, 32, 33 i rostralnu regiju 24. Izvršni kontrolni sustav, koji se nalazi u prednjem cingulumu i prefrontalnom korteksu, utječe na procesuiranje informacija i izbor odgovora u situacijama koje uključuju planiranje, monitoriranje pogreške i korekcije, i inhibiciju odgovora⁵⁹. Disfunkcija ove neuralne mreže je opisana i u depresivnih osoba, a očituje se kao oštećeno rješavanje problema, maladaptivne ponašajne strategije i pogrešno monitoriranje grešaka⁶⁰. Depresivni ispitanici pokazuju najveće volumetrijske promjene u sivoj tvar lijevog prednjeg cinguluma⁶¹. I u ovom je području značajno smanjen broj

glijalnih stanica i njihova gustoća. Zasada se ne nalazi značajnih razlika u GABA-ergičkim interneuronima ove regije između depresivnih osoba i zdravih kontrola⁵¹.

Hipokampus

Hipokampus je odnedavno postao naročito zanimljiv u istraživanjima depresije zbog hipoteze da je biološka i stanična osnova depresije usko povezana s disfunkcionalnom hipokampalnom neurogenezom (*adult hippocampal neurogenesis*). Morfološke i morfometričke analize hipokampusa u depresivnih osoba pokazuju strukturalne promjene u smislu gubitka volumena, promjene sive tvari i redukcije neuropila^{62, 63}. Sljedeći dokazi proizlaze iz nalaza da antidepresivi stimuliraju proliferaciju hipokampalnih progenitornih stanica⁶⁴. Upravo latencija antidepresivnog učinka odgovara periodu maturacije novonastalih neurona u odraslom hipokampusu⁶⁵. Frodl i sur. u trogodišnjoj prospektivnoj MR studiji depresivnih bolesnika pokazuju da je mali volumen hipokampusa rizični čimbenik za izostanak terapijskog odgovora u liječenju depresije antidepresivima⁶⁶. Hipokampalnu neurogenezu u životinja inhibira stres čiji je utjecaj na razvoj depresije poznat. Rezultati animalnih studija još su uvijek nepouzdana za zaključke da li je hipokampalna neurogeneza relevantna za depresiju u ljudi.

Promjene amigdala u depresiji

Amigdala (*Corpus amygdaloideum, amygdala*) velik je sklop jezgara smješten u dorzomedijalnom dijelu vrha sljepoočnog režnja, te predstavlja glavni bazalni ganglij limbičkog sustava⁶⁷. Amigdala je uključena u regulaciju osjećaja, naročito agresije, a povezana je s orbitalnim i medijalnim prefrontalnim korteksom te se stoga smatra značajnom regijom u proučavanju depresije. Slikovni prikazi mozga prikazuju disfunkciju amigdala u depresiji, a promjene se nalaze i u cerebralnom protoku krvi i metabolizmu glukoze u amigdalama depresivnih pacijenata⁴⁶. MRI pokazuje volumetrijske promjene amigdala u depresivnih pacijenata^{68, 69}. Bowley i sur. opisuju redukciju gustoće glije u amigdala, naročito u lijevoj hemisferi

depresivnih ispitanika⁷⁰. Amigdala je složena limbička struktura čija je primarna uloga procesuiranje i pamćenje emocionalnih reakcija⁷¹. Amigdala šalje impulse hipotalamusu za aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, retikularnoj jezgi za pojačanje refleksa, jezgrama trigeminalnog živca i facijalnog živca za facijalnu ekspresiju osjećaja straha, te u ventralnu tegmentalnu regiju, lokus ceruleus i laterodorsalnu tegmentalnu jezgru za aktivaciju dopamina, norepinefrina i otpuštanje epinefrina. Amigdala ima ključnu ulogu u «kontrolnoj obrambenoj mreži» (*general –purpose defense response control network*) i reagira na neugodne prizore, podražaje ili mirise. Ljutnja, izbjegavanje i defenzivnost su emocije koje većinom aktivira amigdala. Amigdala je odgovorna za aktivaciju naslijeđenih znakova distresa kao što je facijalna napetost i defanzivni položaj (*crouching*). Disfunkcija amigdala povezuje se s anksioznošću, autizmom, depresijom, narkolepsijom, post-traumatskim stresnim poremećajem, fobijama, frontotemporalnom demencijom, shizofrenijom i Alzheimerovom demencijom (oštećeno pamćenje emocija).

Amigdala je povezana s ostalim strukturama mozga, uključujući frontalni orbitalni korteks, talamus, strijatum koji sudjeluju u procesuiranju emocija. Osim u akutnom emocionalnom odgovoru, amigdala sudjeluje i u emocionalnom pamćenju jer daje kritični impuls za dugoročno pamćenje emocionalnih događaja. Odgovor amigdala na emocionalnu situaciju razlikuje se u muškaraca i žena – u tim situacijama, muškarci imaju povećan metabolizam glukoze na desnoj, a žene na lijevoj strani amigdala. Amigdala je značajna za kondicionirani odgovor na nagradu ili ugodu, uključujući odgovor na prirodne nagrade, ali i npr. učinak sredstava ovisnosti⁷. Upravo je poremećaj u odgovoru na ugodu, koji proističe iz amigdala, jedan od ključnih u depresivnih osoba.

Prva istraživanja ukazuju na povezanost između atrofije amigdala sa strahom i agresivnošću te hipertrofije amigdala s depresijom⁷². Spektroskopska studija Mervaale i dr. pokazuje asimetriju u volumenima hipokampusa i amigdala te povišen omjer kolina/kreatina u depresivnih osoba⁷³. Studija Rammesa i dr. ukazuje na djelovanje dugotrajne depresije na amigdala te ulogu GABA-ergičkih interneurona i serotonergičkih aferentnih vlakana u indukciji dugotrajne depresije u bazolateralnim jezgrama amigdala⁷⁴. Drevets i sur. pronalaze da je u pacijenata

s bipolarnom i unipolarnom depresijom povećan protok krvi i metabolizam glukoze u amigdala⁷⁵. Metabolizam amigdala u depresivnom i bipolarnom poremećaju pokazuje pozitivnu korelaciju s intenzitetom depresije i plazmatskom koncentracijom kortizola mjenog tijekom snimanja. U pacijenata s unipolarnom depresijom, lijeva amigdala je manja u odnosu na kontrole⁷⁶. Hiperaktivnost amigdala može se očitovati kao ekscitotoksičnost, odnosno, hiperaktivnost koja ubija stanice, što može uzrokovati smanjenje amigdale u depresiji. Neki antidepresivi i npr. litij, povećavaju biokemijsku proizvodnju što štiti neurone od djelovanje hiperaktivnosti.

Bazolateralna jezgra amigdala sadrži veliki broj GABA-ergičkih neurona koji reguliraju amigdalnu projekciju neurona i utječu na čuvanje i konsolidaciju pamćenja⁷⁷. Funkcionalne studije prikaza mozga u depresiji nalaze promjene u mozgu koje se odnose na protok krvi u mirovanju i metabolizam glukoze u amigdala, orbitalnom i medijalnom prefrontalnom korteksu (koji su povezani s amigdala). Tijekom liječenja antidepresivima, prosječni metabolizam amigdale se smanjuje u osoba koje reagiraju na liječenje. Perzistiranje povišenog metabolizma amigdale tijekom remisije je povezano s visokim rizikom razvoja depresivnog relapsa^{78, 79, 80}. Antidepresivi mogu kompenzirati takvu disfunkciju, odnosno abnormalno procesuiranje emocionalnih impulsa, inhibicijom patološke limbičke aktivnosti^{81, 82, 83}. Dodatno, serotonin inhibira neuronalnu aktivnost u amigdali i modulira transmisiju vodeće emocionalne senzorne informacije od senzornog korteksa do amigdala. Amigdala dobiva serotonergičku inervaciju te ima nekoliko podtipova serotonergičkih receptora što objašnjava njenu reaktivnost na primjenu antidepresiva^{84, 85, 86}. Sinteza ovih rezultata sugerira zajedničku ulogu GABA-ergičkih neurona i serotonergičkih projekcija u bazolateralnoj jezgri amigdala. Istraživanja su pokazala još jednu promjenu na amigdalama depresivnih osoba, a to je smanjenje gustoće glije⁸⁷. Istraživanja amigdala otkrivaju kako mozak pohranjuje sjećanja na emocionalne događaje, što može biti polazna točka za razvoj nekih psihopatoloških fenomena⁸⁸.

Zaključno, morfološke studije su postavile temelje za razumijevanje patofiziologije depresije. Morfometričke promjene su često specifične za regije korteksa i slojeve, a to se naročito odnosi na niže kortikalne slojeve. Ovi upućuju

na uključenost neuromodulatornih sustava, kao što su GABA-ergički, serotonergički, noradrenergički i glutamatergičke puteve. Konzistentni nalaz u morfologiji depresije je redukcija gustoće glije raširena većim dijelom korteksa, naročito astocita i oligodentrocita. To upućuje na zaključak da stanice glije imaju značajnu ulogu u patofiziologije depresije. Nasuprot tome, mikroglija je povećana u fronto-limbičkim stukturama. Jedan od čestih nalaza je i promjena gustoće neurona u hipokampusu i n. raphe depresivnih osoba. I dalje je predmet istraživanja jesu li stanične promjene mozga u depresiji uzrok ili posljedica depresivnog poremećaja. Istraživanja više govore u prilog neurorazvojnoj osnovi depresije⁴⁰.

1.1.3. Liječenje depresije i terapijski odgovor

Rano prepoznavanje i liječenje depresije može spriječiti nepovoljan ishod, u kliničkom i funkcionalnom, a sve je više dokaza i u neurobiološkom smislu^{4,6,10}. I dalje oko 30% osoba s depresijom nema povoljan terapijski odgovor na liječenje, a još veći postotak nema optimalan odgovor u smislu remisije simptoma depresije i povratka pune funkcionalnosti.

U liječenju depresije najznačajniju ulogu imaju antidepresivni lijekovi, koji se koriste već više desetljeća, a razvijaju se i novi lijekovi. Suvremene smjernice za liječenje velikog depresivnog poremećaja sugeriraju uporabu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao prvi izbor, a te novije generacije antidepresiva učinkovite su i podnošljivije. No, i dalje postoje poteškoće odabira optimalnog lijeka s dobrim terapijskim učinkom i izostankom nuspojava zbog individualnih razlika⁸⁹.

Postoji nekoliko hipoteza o terapijskom učinku antidepresiva, no točan mehanizam nije poznat, kao niti uzrok depresivnog poremećaja. Prve se hipoteze nadovezuju na monoaminsku hipotezu nastanka depresije, koja pretpostavlja da je deficit monoaminskih neurotransmitora – noradrenalina i serotonina, koji nastaje iz neutvrđenih razloga (nepoznat poremećaj, stres, utjecaj nekih lijekova i sl.), odgovoran za razvoj depresije. Prema tome će supstance, koje povećavaju koncentraciju tih neurotransmitora u sinapsi, imati antidepresivni učinak.

Antidepresivi koji blokiraju ponovnu pohranu biogenih monoamina – noradrenalina i serotonina, povećavaju njihovu koncentraciju u sinaptičkoj pukotini što se klinički očituje stimulacijom SŽS i povlačenjem simptoma depresije. Tako MAOI sprječavaju razgradnju monoamina, a TCA i SIPP-i blokiraju ponovnu pohranu monoamina. Klinički se zamjećuje ublažavanje simptoma depresije.

Prema receptorskoj hipotezi, depresiju uzrokuje poremećaj receptora za monoaminske neurotransmitore. Smanjena koncentracija monoamina uzrokuje hipersenzitivnost, odnosno uzlaznu regulaciju (*up regulation*) njihovih receptora, koja je odgovorna za nastanak depresivnog poremećaja. Kada se blokira neaktivnost monoamina, bilo inhibicijom MAO koja ih razgrađuje ili inhibicijom njihova povratka u presinapsne završetke, povećava se koncentracija monoamina u sinapsi, a

broj/senzitivnost njihovih receptora se smanjuje (*down regulation*), čime se objašnjava antidepresivni učinak.

Smatra se da antidepresivi uzrokuju složene promjene u osjetljivosti i pre- i post-sinaptičkih receptora. Antidepresivi povećavaju osjetljivost postsinaptičkih alfa-adrenergičkih i serotoninskih receptora, a smanjuju osjetljivost presinaptičkih receptora. To pojačava oporavak od depresije putem normalizacije neurotransmitske aktivnosti. Inhibicija ponovne pohrane monoamina inicijalni je događaj koji pokreće kaskadu ostalih promjena u osjetljivosti receptora na pre- i post-sinaptičkim završecima neurona, i promjene u transdukciji neuronalnog signala u stanici. U tome se neurotransmitski sustavi čine povezani i međusobno ovisni. Nova istraživanja pokazuju da je učinak antidepresiva povezan sa sporijim adaptivnim promjenama u sustavu noradrenalinskih i serotoninskih receptora, a da je disregulacija adrenergičkog i serotoninskog sustava ključni čimbenik u nastanku depresije.

Nema puno saznanja o sekundarnim unutarstaničnim promjenama i poremećajima funkcije mozga povezanih s depresijom. Neka se istraživanja danas fokusiraju na BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factors*), koji utječe na diferencijaciju i rast nezrelih neurona i ima glavnu ulogu u održavanju zrelih neurona, a vjerojatno i u održavanju i pojačavanju nekih sinaptičkih veza u SŽS-u. Istraživanja dalje nalaze manjak BDNF-a u hipokampusu štakora koji je izložen stresu, a dugotrajna uporaba antidepresiva to sprječava. Vrijeme potrebno za manifestaciju antidepresivnog učinka (10-20 dana) podudara se s vremenom potrebnim za indukciju CREB-a i BDNF-a, za razliku od silazne regulacije adrenergičkih i serotoninergičkih receptora, koja se obično javlja brže. Dugotrajna uporaba antidepresiva povezana je s povećanjem koncentracije BDNF-a u hipokampusu. Monoaminska hipoteza aktivacije gena pretpostavlja poremećaj gena za BDNF zbog stresogenih uzročnika, zbog čega se BDNF ne sintetizira. Kada nema dovoljno BDNF-a, neuroni ne stvaraju sinapse nego, pod djelovanjem stresnih uzročnika, atrofiraju u hipokampusu i dolazi do apoptoze. To dovodi do ponavljajućih depresivnih epizoda, jer se smanjuje odgovor na terapiju. Ove pretpostavke su skladu sa studijama slikovnih prikaza mozga u depresiji koje pokazuju smanjenje veličine i funkcije neurona u hipokampusu.

Nedavna istraživanja naglašavaju ulogu sekundarnih unutarstaničnih mehanizama u održavanju eutimičnog stanja. Pretpostavlja se, da bi se održalo normalno raspoloženje, SŽS mora imati sposobnosti prilagodbe na promjenjive vanjske stimulse putem odgovarajuće ekspresije gena, te kapacitet za promjenu ili održanje određenih sinaptičkih poveznica. Ta sposobnost se temelji, između ostalog, i na dostupnosti noradrenalina i serotonina za sinaptičku transmisiju, na intaktnoj signalnoj transdukciji te posljedičnoj produkciji nekih neurotrofnih čimbenika (npr. BDNF, neurotrofin, NGF i CNTF). Stvaranje većine neurotrofnih čimbenika, naročito BDNF-a, pod kontrolom je sustava adenilat-cikaze, cikličnog adenozin-monofostata (cAMP) i cAMP-protein kinaze. Postsinaptički beta-1,2,3 adrenergički i 5-HT_{4,6,7} serotoninski receptori aktiviraju kaskadnu reakciju tog sustava, a jedan od produkata je CREB (*cAMP response element-binding protein*) koji inducira ekspresiju BDNF. Antidepresivi stimuliraju postsinaptičke adrenergičke i serotonergičke receptore zahvaljujući povećanoj dostupnosti noradrenalina i serotonina u sinaptičkoj pukotini. Stimulirani receptori pojačavaju aktivnosti sustava adenilat-ciklaze, cAMP-a, i protein kinaze što potiče stvaranje BDNF-a. Tijekom dugotrajne primjene antidepresiva primijećeno je nekoliko promjena na receptorima, koje su donekle povezane i s pojavom terapijskog učinka. Glavne promjene su silazna regulacija (*down-regulation*) presinaptičkih alfa 2-adrenergičkih receptora, beta1-adrenergičkih receptora i 5-HT_{2A/2C} receptora, a uzlazna regulacija (*up-regulation*) postsinaptičkih alfa 1-adrenergičkih receptora. Puni terapijski učinak antidepresiva očituje se za 10-20 dana, a takvo odgođeno djelovanje predstavlja značajni nedostatak antidepresivne terapije. Jedno od objašnjenja ove pojave jest da je to vrijeme potrebno za onemogućavanje kompenzatornih mehanizama receptora koji inicijalno sprječavaju blokadu ponovne pohrane ili inhibiciju MAO. Stoga se smatra da bi antidepresivi koji blokiraju receptore mogli imati brži učinak, što je djelomično točno za mirtazapin u usporedbi sa SIPP-ima u prva dva tjedna terapije, ali te se razlike ne odražavaju u terapiji održavanja. Svakako da fenomen odgođenog učinka antidepresiva ponovno ukazuje na neke druge mehanizme koji sudjeluju u patofiziologiji depresije. I dalje se istraživanja bave drugim mehanizmima antidepresivnog djelovanja kao npr. antagonizmom receptora supstance P, antagonizmom

kortikotropinskog čimbenika otpuštanja, učinkom na melatononske receptore, ulogom GABA i drugo. Neurokiniska hipoteza novijeg je datuma i odnosi se na novu klasu peptidnih neurotransmitora – neurokina. Primijećeno je da antagonisti supstance P, koja pripada neurokinima, imaju antidepresivni učinak.

Zahvaljujući razvoju suvremenih tehnologija u istraživanju mozga, i razvoj novih antidepresivnih lijekova se sve više zasniva na biomarkerima⁹⁰. Biomarkerima se smatraju objektivno mjerljivi pokazatelji koji služe kao indikatori uzroka bolesti, kliničkog tijeka i odgovora na liječenje. Uključuju laboratorijske markere, kao što su genetički markeri, neurotransmitori, hormoni, citokini, neuropeptidi, enzimi i druge, zatim elektrofiziološke markere kao što je EEG, evocirani potencijali i drugi te slikovne tehnike prikaza mozga i funkcije mozga kao što su kompjutorizirana tomografija, MRI, funkcionalni MRI, MRS, PET i SPECT.

1.2. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA)

Gama-aminomaslačna kiselina (γ -aminomaslačna kiselina, GABA) glavni je inhibitorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu (SŽS) sisavaca⁹¹. Ima važnu ulogu u regulaciji neuronske ekscitacije u živčanom sustavu⁹². U ljudi je direktno odgovorna i za regulaciju mišićnog tonusa. GABA je kemijski amino-kiselina, s molekularnom formulom $C_4H_9NO_2$.

U kralježaka, GABA djeluje na inhibitornim sinapsama mozga, vežući se na specifične transmembranske receptore u plazmatskoj membrani pre- i postsinaptičkih neuronalnih izdanaka. To vezanje dovodi do otvaranja ionskih kanala i dozvoljava protok negativno nabijenih kloridnih iona u stanicu ili pozitivno nabijenih natrijevih iona iz stanice, a rezultira negativnom promjenom transmembranskog potencijala i stvara hiperpolarizaciju.

Poznate su dvije velike skupine GABA receptora: GABA-A (receptor je dio ionskog kanala) i GABA-B (metabotropni receptor), a danas se govori i o trećem GABA-C receptoru. GABA-A receptori su kloridni kanali, koji, kada ih aktivira GABA, dopuštaju ulazak kloridnih iona kroz membranu stanice. Razvojna promjena u molekularnoj strukturi koja kontrolira koncentraciju klorida u stanici i smjer ionskog toka je odgovorna za promjenu funkcionalne uloge GABA između novorođenačke i odrasle dobi. Uloga GABA se mijenja iz ekscitacijske u inhibicijsku, kako se mozak razvija do odrasle dobi⁹³. U hipokampusu i neokorteksu mozga sisavaca, GABA ima primarno ekscitacijski učinak u ranom razvoju prije maturacije glutamatnih sinapsi. U razvojnom periodu prije formacije sinapsi, GABA sintetiziraju neuroni i djeluje kao autokrini (na vlastitu stanicu) i parakrini (na susjedne stanice) signalni medijator. GABA regulira proliferaciju neuralnih progenitornih stanica, migraciju i diferencijaciju, elongaciju neurita i formaciju sinapsi. GABA također regulira rast embrionskih i neuralnih matičnih stanica⁹⁴. Putem BDNF-a, utječe na razvoj neuralnih progenitornih stanica.

GABA je sintetizirana prvi put 1883.g. kao metabolički proizvod biljaka i mikroba, a 1950.g. otkriveno je da je GABA integralni dio SŽS sisavaca. GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu, a pojavljuje u 30-40% svih sinapsi (drugi po

redu, iza glutamata, kao glavnog neurotransmitora u mozgu). Najveću koncentraciju ima u jezgrama bazalnih ganglija - supstanciji nigri i globusu palidusu, a zatim u hipotalamusu, periakveduktalnoj sivoj tvari i hipokampusu. Koncentracija GABA u mozgu je 200-1000 puta veća nego koncentracija monoamina ili acetil-kolina. GABA je i ponešto jedinstvena među NT jer se najčešće inaktivira (nakon otpuštanja u sinapsu) aktivnim transportom u astrocitne glija stanice, koje su usko povezane sa sinapsama. I glutamat i GABA se sintetiziraju u mozgu putem Krebsovog ciklusa limunske kiseline. GABA se sintetizira iz glutamata, uz djelovanje enzima glutamat dekarboksilaze i katabolizira natrag u ciklus limunske kiseline. Aktivni oblik vitamina B6, piridoksal-fosfat je kofaktor u sintezi GABA. Zbog toga se javljaju epileptički napadi u nedostatku vitamina B6. Ovaj proces pretvara glutamat, glavni ekscitacijski neurotransmitor, u GABA, glavni inhibicijski neurotransmitor. Razina GABA raste kada je aktivnost ciklusa limunske kiseline nizak (kada je niska uporaba stanične energije). Generalizirani inhibitorni učinak GABA može biti protektivan tijekom hipoksije ili ishemije.

Učinak GABA manifestira se vezivanjem na receptore. Transmisija GABA rezultira hiperpolarizacijskim odgovorima, koje posreduju tri farmakološki različita tipa receptora. GABA-A receptori tvore ionski kloridni kanal. Vezanje GABA za GABA-A receptore povećava kloridni protok u presinaptičkim neuronima. GABA-A receptor sastoji se od pentamera molekularno različitih podjedinica, koji formiraju ionski kanal koji provodi kloride ione kroz staničnu membranu. GABA-A receptori imaju najmanje 19 receptorskih podjedinica. GABA-A receptor, osim veznog mjesta za GABA, ima vezna mjesta za tvari koje alosterički modificiraju aktivnost GABA, kao što su benzodijazepini, beta-karbolini i barbiturati. Anksiolitički lijekovi iz skupine benzodiazepina primjenjuju svoj smirujući učinak potencijacijom odgovora GABA-A receptora na vezanje GABA. Benzodiazepini pojačavaju učinak GABA na GABA-A receptorima, a kafein ima suprotan učinak jer inhibira otpuštanje GABA.

GABA-B receptori su vezani za intracelularni G-protein i djeluju kao pojačivač izmjene povezanog kalijevog kanala. GABA-B receptor je povezan s kloridnim ionskim kanalom, što dopušta da više kloridnih iona uđe u stanicu i tako čine membranu manje sklonu depolarizaciji. GABA-B receptor pripada metabotropnim

receptorima, povezanih s G-proteinom. Do danas su poznate dvije podjedinice i dvije izoforme. GABA-B receptori induciraju polagani i produženi učinak putem aktivacije silazne signalne kaskade dovodeći od inhibicije adenil-kilaze, što uzrokuje inhibiciju presinaptičkih kalcijevih kanala i aktivaciju postsinaptičkih natrijskih kanala.

Treći tip GABA receptora, GABA-C, neosjetljiv je na baklofen i sastoji se od pentameričkog transmembranskog proteina kojeg tvore različito povezani monomeri u ionski kanal. Povezan je s kloridnim kanalom, stvarajući brzi inhibitorni odgovor. Vjerojatno u ljudi ima tri različite podjedinice. Ovaj je receptor sličan GABA-A receptoru jer ga isto blokira pikrokoksin, ali je neosjetljiv na bikukulin.

Široka rasprostranjenost GABA receptora u SŽS-u i brojni učinci u nizu poremećaja kao što je shizofrenija, epilepsija, astma, depresija, anksioznost, ovisnosti, nesanica i bol, predmetom su mnogih istraživanja.

Rasprostranjenost GABA

GABA-ergičke neurone nalazimo u kratkim interneuronima - korteks, hipokampus, hipotalamus, olfaktorni bubul, mali mozak, kralježnička moždina. GABA-ergički su i kortikonigralni, kortikorubralni, strijatonigralni i strijatopalidalni, projekcije iz n. akumbensa, projekcije iz hipotalamusa, nigrotalamični, nigrotektalni, nigrosegmentalni i ostali. GABA neuroni postoje i u perifernom živčanom sustavu: mijenteričnom pleksusu crijeva, periinzularnim neuronima u gušterači, nekim živcima u sinovijalnim membranama zglobova, žučni i mokraćni mjehur itd. Dva najznačajnija izvorišta GABA u neuronima su citoplazmatska i vezikularna GABA. Citoplazmatska GABA primarno se proizvodi iz glutamata putem tonički aktivnog oblika dekarboksilaze glutaminske kiseline i nalazi se duž neurona te se pretpostavlja da ima ulogu u metabolizmu⁹⁵. Vezikularna GABA se nalazi u visokoj koncentraciji u presinaptičkim mjehurićima i ima ulogu u inhibicijskoj sinaptičkoj neurotransmisiji, a njenu koncentraciju regulira fazički aktivni oblik dekarboksilaze glutaminske kiseline.

Lijekovi koji djeluju kao agonisti GABA receptora ili povećavaju dostupnu količinu GABA imaju tipično relaksirajući, anksiolitički i antikonvulzivni učinak. Mnoge od tih tvari mogu prouzročiti anterogradnu ili retrogradnu amneziju. Nije potvrđeno može li GABA prijeći krvnomoždanu barijeru pa je utjecaj oralno unesene GABA na ljudski hormon rasta upitan.

1.2.1. GABA u depresiji

GABA je najznačajniji inhibitorni neurotransmiter u mozgu. Inhibicijom pretjerane ekscitacije osigurava ravnotežu u biokemiji mozga. Sukladno tome, inducira relaksaciju i spavanje. Sudjeluje i u motoričkim, vidnim i mnogim ostalim kortikalnim funkcijama. GABA regulira anksioznost. Odnedavno raste zanimanje za GABA-ergički sustav u depresiji zbog opažanja da neki lijekovi, koji imitiraju učinak GABA, imaju potentna antidepresivna svojstva i svojstva stabilizatora raspoloženja. Animalne studije pokazuju povezanost depresije s niskom razinom GABA u mozgu. U štakora je nađena reducirana razina GABA-A u nukleusu akumbensu, moždanom deblu i kori nakon testa forsiranog plivanja⁹⁶. Silazna regulacija GABA-A receptora zapažena je u frontalnom korteksu štakora koji su izloženi testu naučene bespomoćnosti⁹⁷. U modelu olfaktorne bulbektomije u štakora, smanjeno je vezanje za GABA-B receptore u frontalnom korteksu⁹⁸. Petty i dr. nalaze da je smanjena razina GABA-e u plazmi povezana s unipolarnom depresijom te da se abnormalnost plazmatske GABA nije promijenila uzimanjem antidepresivne terapije već perzistira nakon 4 godine praćenja, što sugerira da GABA može biti marker za osjetljivost za unipolarnu depresiju^{99, 100, 101}. Smanjena plazmatska GABA u pacijenata s obiteljskom unipolarnom depresijom¹⁰² i u zdravih rođaka pacijenata s velikom depresijom¹⁰³ upućuje da je plazmatska razina GABA, za koju se smatra da upućuje na razinu GABA u središnjem živčanom sustavu, pod genetičkom kontrolom. Nove genetičke studije donose preliminarne rezultate o povezanosti polimorfizma GABA-ergičnog sustava gena i velike depresije i depresivnih karakteristika (*traits*)^{104, 105, 106}. Dodatno, istraživanja o ranim životnim stresorima konzistentno pokazuju značajnu osjetljivost GABA-ergičkog sustava tijekom razvoja prema čak vrlo blagim okolinskim manipulacijama, stvarajući molekularni mehanizam u kojem rani događaji mogu predisponirati posljedičnu psihopatologiju^{107, 108}. Konačno, ispitivanja mehanizma antidepresiva u liječenju depresije donose nove dokaze o ulozi GABA-ergičkog sustava u depresivnoj patofiziologiji putem potencijalnog djelovanja (posredovanja, *mediating*) na učinak različitih antidepresivnih terapija. Tako je pokazano da antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i elektrostimulativna terapija

povećavaju koncentraciju okcipitalne GABA u depresivnih pacijenata^{109, 110}, što upućuje na to, u slučaju SIPPS-a, da funkcionalni odnos između GABA i serotoninskog sustava ima važnu ulogu u patofiziologiji i liječenju depresije. U jedinoj SPECT studiji nisu nađene promjene u vezanju benzodijazepina u pacijenata s depresijom¹¹¹. Postmortalne studije žrtava samoubojstva nisu potvrdile konzistentne promjene u koncentraciji GABA niti u GABA-ergičkim markerima¹¹². Zajedno s razinom GABA u mozgu, životni događaji u odrasloj dobi, kao npr. trudnoća vjerojatno mijenjaju osjetljivost na depresiju, mijenjajući regulaciju moždane GABA¹¹³.

Vjeruje se da je deficit GABA predispozicija i za depresivne i za manične epizode. Antikonvulzivi, koji se koriste kao stabilizatori raspoloženja i antimanični lijekovi, djeluju na GABA. Istraživanja GABA zasigurno će dovesti do odgovora na važna pitanja u patofiziologiji depresije i drugih psihičkih poremećaja, ali i do novih rješenja u sintezi lijekova za depresiju¹¹⁴.

1.3. Protonska spektroskopija magnetskom rezonancijom (1H MRS)

Spektroskopija magnetskom rezonancijom (MRS) neinvazivna je metoda koja omogućuje *in vivo* mjerenja razine specifičnih biokemijskih tvari u mozgu i ostalim organima. Ne uzrokuje štetno zračenje te se mjerenja u ispitanika mogu ponavljati. Primjena protonske spektroskopije magnetskom rezonancijom (1H MRS) poznata je i u neuropsihijatrijskim istraživanjima, a može otkriti i identificirati suptilne promjene u kemijskoj strukturi mozga, unatoč naizgled normalnoj strukturi, i to zahvaljujući kvantificiranju frekvencije rezonancije kemijskih tvari koje sadrže vodikovu (1H) molekulu¹¹⁵. Promjena rezonantne frekvencije izražava se u ppm (*parts per million*), a ta je vrijednost neovisna o amplitudi magnetnog polja. Vrijednost kemijske promjene izražava informaciju o molekularnoj skupini koja nosi vodikovu jezgru. Protonska jezgra jedna je od najosjetljivijih jezgara za MRS. S obzirom da gotovo svi metaboliti mozga sadrže protone, protonska magnetna spektroskopija predstavlja značajnu tehniku opserviranja, identifikacije i kvantificiranja velikog broja biološki značajnih tvari u netaknutom tkivu. Protonska magnetna spektroskopija pronalazi veliki broj biološki relevantnih tvari te se niz različitih metabolita može istovremeno ekstrahirati iz kratkog-TE magnetskog spektra u normalnom mozgu¹¹⁶.

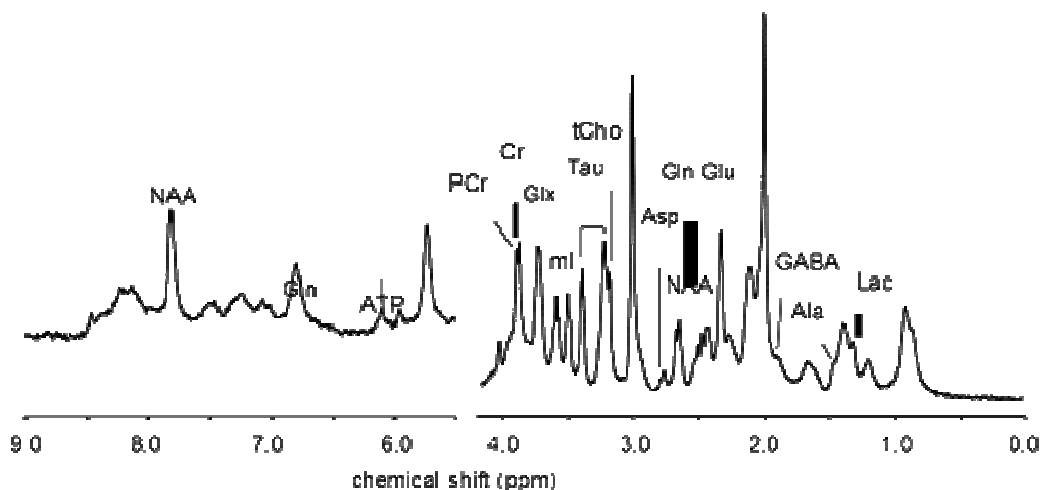
Nedavni razvoj kliničkih mogućnosti MRS-a doprinosi značajnom uvidu u potencijalne neurokemijske promjene u mozgu povezane s patologijom i liječenjem poremećaja raspoloženja, uključivo depresiju¹¹⁷. MRS daje jedinstvenu informaciju o tkivnoj koncentraciji *in vivo* nekih 25-30 metabolita u anatomske različitim područjima mozga. MRS je neinvazivan, ima visoku specijalnu rezoluciju i nema zračenja. Primarna uloga MRS-a bila je istraživačka, uključujući istraživanja razvojne biologije mozga^{118, 119, 120}. Sve se češće koristi radi dijagnostike i procjene liječenja u mnogobrojnim bolestima SŽS-a^{121, 122, 123, 124}.

MRS koristi protonske signale iz vode i lipida u mozgu te bilježi relativno intenzivne signale s ciljem određivanja razine neurotransmitora i metabolita. Magnetska rezonancija (MRI) mozga, u rutinskoj kliničkoj primjeni, donosi slikovni prikaz mozga, odnosno, regije mozga od interesa, koji nastaje primarno zahvaljujući magnetskim obilježjima jezgre vodikovih atoma u molekulama vode. Za razliku od

toga, MRS donosi prikaz koji se temelji na magnetnim obilježjima atomske jezgre u drugim molekulama, zajedno s molekulama vode. Stoga je rezultat MRS u obliku spektra, koji prikazuje niz rezonantnih signala (Slika 1). Jačina svakog signala je proporcionalna koncentraciji molekula koja sadrže jezgru koja rezonira na indiciranoj frekvenciji. U istraživanjima se najčešće koristi spektar iz jezgre vodikovog atoma, iako se, putem MRS-a, mogu mjeriti i jezgre atoma ostalih elementa¹²⁵.

Kemijska struktura (pogotovo spacijalna lokacija protona) i lokalna okolina tvari određuje ponašanje metabolita i odgovor na primjenjeno magnetsko polje. Tako tvari imaju različite rezonancije inducirane magnetskim poljem koje se mjere kao kemijske promjene (*shifts*) u jedinicama *parts per million* (ppm).

Slika 1. MRS spektar metabolita



Područje ispod vrška ovisi o koncentraciji pojedine tvari, i za neke tvari, multiple rezonancije mogu se koristiti za kvantifikaciju. Kako raste magnetska snaga koja se mjeri u Teslima (T), raste rezolucija između rezonantnih frekvencija. Senzitivnost raste s kvadratom polja. Tipična jakost polja za kliničku magnetsku

rezonanciju iznosi 1-3 T, iako se razvijaju i 4 T dok pretklinički MRS sustavi za glodavce imaju snagu do 11.7 T.

Na niskoj jačini polja, široka rezonancija centrirana na približno 2.3 ppm, pripada preklapajućim rezonancijama koje pripadaju glutaminu i glutamatu. GABA ima snažna *coupling* svojstva što umanjuje jačinu njenog MRS signala. Različitim metodama spektralne analize, kao što su J-coupling, pulsno sekvencioniranje i drugo, može se utvrditi razina ovih tvari¹²⁶.

Radi mjerenja rezonantnog učinka primjenjenog magnetskog polja na vrtnju protona, energija primjenjena na tvar remeti orijentaciju protona induciranu magnetskim poljem. Nakon prestanka ove sile, protoni se vraćaju u svoju poziciju s obzirom na magnetsko polje. Tijekom procesa poravnjanja, protoni emitiraju radio signal kojeg registrira zavojnica prijemnika i formira bazu vremenski-ovisnog MR signala- energija primjenjena da poremeti polje je u rasponu radio frekvencije. Aplikacija sekvencije radio pulsa omogućuje niz tehničkih mogućnosti za manipulaciju rezultante poravnjanja i prirode MR signala. Dvije najčešće primjenjene pulsne sekvencije za kliničke studije protonskom MRS su Stimulated-Echo Acquisition Mode (STEAM) i Point Resolved Spectroscopy (PRESS). Najčešće se koriste u jednostrukom voksel modelu (voksel = čestica volumena). Uobičajeni parametri za vizualizaciju moždane neurokemije su eho-vrijeme od 30 milisekundi i vrijeme ponavljanja od 2 sekunde, što maksimizira *signal-to-noise* omjer i umanjuje relaksacijske artefakte.

Dvije uobičajene metode kvantifikacije protonske MRS informacije uspoređuju neurokemijske podatke prema količini vode u mozgu ili količini drugog metabolita. Usporedba prema vodi koristi vodu u mozgu kao unutarnji standard i pretpostavlja da je količina vode u mozgu relativno stabilna. Metoda referiranja/usporedbe prema drugom metabolitu pretpostavlja nepromjenjivu koncentraciju endogenog metabolita. Usporedba jedne tvari s koncentracijom druge je više kvalitativna i tipično uzima razinu kreatina razinu kao standard. Korištenje kreatina kao standarda je najučestalija metoda kvantifikacije. Za kontaminirane rezonancije koristi se pojačanje jačine magnetskog polja i matematički algoritmi za redukciju podataka i analizu. Softverski paketi koji reduciraju sirove podatke i izvlače rezonance individualnih tvari su integralni dio MRS sustava. MRS definitivno pruža

značajne mogućnosti longitudinalnog istraživanja funkcije ljudskog mozga na neinvazivan način.

Fiziološko značenje MRS pokazatelja u istraživanjima ljudskog mozga nije još dovoljno razumljivo. Iako se brojne tvari mogu detektirati putem MRS-a u mozgu, značaj tih tvari za neuronalnu funkciju (npr. neurotransmisiju, generaciju akcijskog potencijala, sposobnost neuronskog održanja) je različit, i još nedovoljno utvrđen. Istraživači su se fokusirali na tvari s poznatim funkcijama, kao glutamat, glutamin, GABA, laktat i glutation ili na one s jakim MRS signalima, kao N-acetilaspartat (NAA), kolin, kreatin, taurin i mioinozitol. NAA je relativno inaktivna aminokiselina, a smatra se da NAA signal predstavlja marker za stanje neurona, odnosno, zdravlje i funkcionalnost (sposobnost) neurona, i/ili broj neurona te vjerojatno predstavlja i funkcionalni kapacitet neuronalnih mitohondrija. Kreatin je prisutan u svim vrstama moždanih stanica, a njegov je signal relativno jednak u svim regijama mozga. S obzirom da je kreatin stabilan tijekom vremena, MRS signal kreatina često služi kao referentni unutarnji standard, za standardizaciju signala ostalih metabolita unutar jednog voxela.

MRS signal kolina se tumači kao mjera ukupne gustoće stanica i membranskog *turn-overa*, te proliferacije neurona. Povećanje kolinskog signala može biti i posljedica akumulacije produkata razgradnje mijelina, što se događa u akutnoj demijelinizaciji. Mioinozitolski signal, dobiven putem MRS-a, većinom se smatra glijalnim markerom, što potvrđuje povezanost povećane razine signala mioinozitola i glioze u neurodegenerativnim bolestima npr. multiploj sklerozi i Alzheimerovoj demenciji.

Glutamat je jedan od najraširenijih metabolita mozga, a drugi po koncentraciji u mozgu, nakon NAA. Glutamat je ekscitacijski neurotransmitor, koji se pretvara u glutamin, a njihovi se spektralni vrhovi preklapaju u MRS spektru (Glx vršak). MRS signal glutamata ili Glx-a nastaje iz neuronalnih i glijalnih stanica i primarno predstavlja citoplazmatsku koncentraciju. Mjere glutamata ili Glx-a predstavljaju i veličinu promjena aktivnosti i integritet glutaminskih neurona i astrocita koji sadrže glutamat i glutamin.

GABA je inhibicijski neurotransmiter a sintetizira se u neuronima iz glutamina i glutamata. MRS GABA signal potječe od citoplazmatske GABA iz GABA-ergičkih neurona u bazalnim uvjetima. Istraživanja ukazuju da bi signal GABA, putem MRS-a, mogao predstavljati funkcionalni integritet i kapacitet GABA-ergičkih neurona.

1.3.1. MRS u istraživanjima metabolita mozga u depresiji

MRS studije GABA u depresiji zasada nisu česte, i to je područje istraživanja još u začetku. Hasler i sur. nalaze redukciju GABA i Glx u dorzolateralnom i ventromedijalnom prefrontalnom korteksu u 20 neliječenih pacijenata s depresijom¹²⁷. Price i sur. su uspoređivali razine GABA i Glx u okcipitalnom korteksu i prednjem cingulumu u 15 neliječenih rezistentnih pacijenata s depresijom, 18 nerezistentnih pacijenata i zdravih kontrola, a okcipitalna GABA je bila smanjena u rezistentnih pacijenata u odnosu na ostale skupine, te u prednjem cingulumu¹²⁸. Ova studija je pokazala smanjenje razine GABA u depresiji, a prvi put pokazuje smanjene razine metabolita u pacijenata koji su rezistentni na nekoliko standardnih antidepresiva, što upućuje na poremećaj ciklusa glutamat/glutamin/GABA. 1H MRS studije u depresiji nalaze 20 – 50% manju koncentraciju GABA u okcipitalnom korteksu depresivnih pacijenata koji ne uzimaju terapiju, a manje redukcije, od 8.5-11% u pacijenata koji su u remisiji^{129, 130}. Redukcije razine GABA od otprilike 10% zabilježene su u prednjem cingulumu pacijenata u remisiji, i prefrontalno u neliječenih depresivnih pacijenata. Bhagwagar i sur. nalaze promjene u okcipitalnoj i frontalnoj GABA u oporavljenih pacijenata s depresijom koje ne uzimaju lijekove¹³¹. Razina GABA u okcipitalnom korteksu i prednjem cingulumu bila je značajno niža u oporavljenih depresivnih pacijenata nego zdravih kontrola, što može upućivati na to da je rekurentnost poremećaja povezana sa smanjenom GABA-om u prednjem cingulumu i okcipitalnom korteksu, a time i na neurobiologijsku osjetljivost na povratni depresivni poremećaj¹³².

Sanacora i sur. nalaze promjene GABA i glutamata u pacijenata s depresijom s obzirom na podvrstu depresije (N=33)¹³³. Smanjena GABA u okcipitalnom korteksu potencijalni je biologijski marker za podvrstu depresije. Sanacora i sur. 1999. nalaze 52% smanjenje kortikalne GABA u depresivnih pacijenata u okcipitalnom korteksu u odnosu na zdrave kontrole, bez utjecaja dijagnoze, dobi i spola (N=7). Hasler i sur. nalaze normalnu razinu prefrontalne GABA u remitiranih depresivnih pacijenata (N=16) u ventromedijalnom i dorzolateralnom korteksu¹²⁸. Nalaze i

negativnu povezanost između omjera Glx/GABA i dobi početka depresije u ventromedijalnom korteksu.

Zaključno, bez obzira na različitost ispitivanih skupina u tijeku i intenzitetu depresije, ukupno 6 dosada objavljenih MRS studija GABA u depresiji pokazuju promjene GABA, u smislu redukcije razine GABA u okcipitalnim regijama i prefrontalnom korteksu.

Nešto češća od istraživanja GABA, istraživanja su ostalih ostalih metabolita mozga u depresivnih osoba putem MRS-a (Tablica 2). U svojoj meta-analizi studija, koje uključuju 1H MRS nalaze u depresiji, Yildiz-Yesiloglu i Pauler Ankerst nalaze da odrasli pacijenti s depresijom imaju veći omjer kolina i kreatina u bazalnim ganglijima¹³⁴. U frontalnom je režnju smanjena razina glutamata. Vjerojatno nema promjene NAA što sugerira povećani membranski *turnover* ali bez neurodegenerativnog učinka. 1H MRS ispitivanja u depresiji su u samom začetku, a očekuje se istraživanja različitih regija mozga kao i različitih kliničkih slika i intenziteta poremećaja te promjene razine neurotransmitora radi učinka terapije. Milne i sur. nalaze metaboličke promjene u hipokampusu kod pacijenata s prvom epizodom depresije u usporedbi s pacijentima s višekratnim epizodama depresije pri čemu je kolin bio značajno povećan u pacijenata s višekratnim epizodama i duljom depresijom¹³⁵. Pacijenti s prvom epizodom imali su povišen samo mioinozitol, u komparaciji s kontrolama. To sugerira da je poremećaj membranskog turnovera u hipokampusu veći u pacijenata s rekurentnom bolesti. Chen i sur. u studiji koja uključuje depresiju u starijih osoba (N=27) nalaze značajno niži omjer NAA/kreatina u lijevoj frontalnoj bijeloj tvari i viši omjer kolina/kreatina i mioinozitol/kreatina u lijevim bazalnim ganglijima¹³⁶. Venkatraman i sur. ispituju metaboličke promjene u depresivnih pacijenata starije dobi u medijalnom prefrontalnom korteksu i medijalnom temporalnom režnju, s fokusom na amigdala (N=14)¹³⁷. Depresivni ispitanici imali se značajno reduciranu koncentraciju NAA, kolina i kreatina u prefrontalnom korteksu, a značajno povećan NAA i mioinozitol u lijevom medijalnom temporalnom režnju, a bez razlika u desnom temporalnom režnju. Nalazi u prefrontalnom korteksu upućuju da je smanjenje neuronskog, fosfolipidnog i energetskog metabolizama prisutno i u

klinički poboljšanoj depresiji¹³⁸. Nasuprot tome, povišena razina NAA i mioinozitola u lijevom medijalnom temporalnom režnju može biti povezana s neuronalnim i promjenama glija stanica u amigdala. Vythilingam i sur. nalaze reduciranu sposobnost održanja neurona (*viability*) u kaudatusu i promjene membranskog fosfolipidnog metabolizam u putamenu depresivnih pacijenata (N=18)¹³⁹. Depresivni pacijenti imali su značajno manji omjer NAA/kreatin u kaudatusu i značajno veći omjer kolin/kreatin u putamenu, naročito na desnoj strani, u odnosu na kontrole. Gruber i sur. nalaze značajno niže omjere NAA/kreatin , kolin/kreatin i mioinozitol/kreatin u depresivnih pacijenata (N=18) u usporedbi s kontrolama u frontalnoj regiji¹⁴⁰. Depresivni pacijenti imali su značajno veću koncentraciju kreatina u apsolutnim mjerama. Apsolutna kvantifikacija koncentracije metabolita je značajna u točnoj identifikaciji patoloških razlika moždanih metabolita u depresiji, a kreatin se smatra unutarnjim standardom. Očekuje se da će mogućnosti otkrivanja promjena u razini neurotransmitora u mozgu i njihove uloge u psihičkim poremećajima značajno doprinijeti dijagnosticiranju i liječenju te procjeni terapijskog odgovora¹⁴¹.

Tablica 2. Ključni MRS pokazatelji u poremećajima raspoloženja

Metabolit	Dijagnoza	Promjene
NAA	BAP	Bilateralno smanjenje razine u hipokampusu i PFC. Kronična terapija litijem povećava razinu
kolin	Depresija, BAP	Povećanje u bazalnim ganglijima, temporalnom desnom cingulumu i orbitofrontalnoj kori. Smanjenje u hipokampusu. Negativna korelacija s raspoloženjem, promjene s fluoksetinom. Smanjena razina na terapiji litijem.
mioinozitol	BAP	Negativno povezan s raspoloženjem. Smanjuje se u frontalnom režnju na litiji.
glutamat	depresija	Smanjenje u dorzalnom prednjem cingulumu.
GABA	Depresija, panični poremećaj	Smanjena razina u okcipitalnom korteksu.

2. Hipoteza

1. Hipoteza: Postoji povezanost između promjene razine GABA u odabranim područjima mozga mjerene 1H MRS-om i promjene obilježja intenziteta depresivnog poremećaja tijekom liječenja.

2. Hipoteza: Promjena razine GABA mjerene 1H MRS-om povezana je s obilježjima terapijskog odgovora na liječenje antidepresivima.

3. Hipoteza: Razina GABA mjerena 1H MRS-om je prediktor kliničkog i terapijskog ishoda u depresiji.

3. Ciljevi rada

Cilj je ovog rada ispitati odnos između razine GABA, mjerene putem 1H MRS-a, i kliničkog intenziteta, odnosno, težine depresivnog poremećaja u neliječenih ispitanika te promjenu razine GABA nakon liječenja antidepresivima u ispitanika. Ispitat će se povezanost promjene intenziteta kliničke slike depresije s promjenama GABA u amigdalama i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, tijekom liječenja u depresivnih bolesnika.

Ispitat će se postoji li razlika u promjeni razine GABA u odabranim područjima mozga između pacijenata s depresijom s obzirom na terapijski odgovor na antidepresivnu terapiju.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

U istraživanje su uključene osobe oba spola koje boluju od velikog depresivnog poremećaja prema dijagnostičkim kriterijima Američke dijagnostičke i statističke klasifikacije, IV revizija². Ispitanici su se javili na liječenje u Polikliniku Neuron, Hrvatski institut za istraživanje mozga. Ispitanicima je objašnjen cilj istraživanja i postupci tijekom istraživanja te zadaci ispitanika u istraživanju, kao i prednosti i nedostaci sudjelovanja u istraživanju, uključujući moguće rizike. Nakon čitanja i razumijevanja obrasca informiranog pristanka, ispitanici su potpisali obrazac za informirani pristanak.

Kriteriji uključivanja ispitanika: oba spola, dob od 18-65 godine, veliki depresivni poremećaj prema DSM-IV, prva epizoda, nikad liječena depresija. Potpisani informirani pristanak. Ne uzima redovito psihofarmake, nije liječen antidepresivima iz skupine SIPPS-a.

Kriteriji isključivanja ispitanika: rezistentni depresivni poremećaj. Dugotrajno uzimanje psihofarmaka. Drugi psihički poremećaji, uključujući poremećaje ovisnosti, traume glave, nesposobnost za davanje informiranog pristanka, epilepsija, trudnoća, somatske bolesti, klinički značajne laboratorijske abnormalnosti, suicidalni rizik. Liječenje antidepresivima do uključivanja u istraživanje.

Ispitanici, koji su zadovoljavali kriterije uključivanja i isključivanja te potpisali obrazac informiranog pristanka, uključili su se u ovo istraživanje koje se provodilo na Poliklinici Neuron, Hrvatski institut za istraživanje mozga. U istraživanje je uključeno 60 ispitanika, a od toga je 30 ispitanika u potpunosti završilo sudjelovanje, odnosno, 18 muškaraca i 12 žena.

4.2. Metode rada

Nakon procedure informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju, ispitanici su psihijatrijski pregledani i obavili su testiranja kliničkim instrumentima te prvo snimanje 1H MRS-om. Terapija antidepresivom određena je prema smjernicama za liječenje depresivnog poremećaja¹⁴², a lijek su ispitanici koristili redovito tijekom ispitivanja. Svi ispitanici koristili su prvi put lijek iz skupine SIPPS-a - escitalopram. U tom su se periodu redovito javljali u Polikliniku Neuron radi kontrole. Tijekom uzimanja terapije, ponovili su psihijatrijski pregled, bateriju kliničkih instrumenata i snimanje 1H MRS-om, 8 tjedana nakon uključanja u istraživanje. Nakon završetka istraživanja, ispitanici su bili u psihijatrijskom ambulantnom praćenju. U analizu podataka uključeni su demografski podaci, rezultati ispitivanja kliničkim instrumentima i rezultati magnetske spektroskopije u dvije lokacije ispitivanja (amigdala i DLPFC) i u dva vremena snimanja (početni i nakon 8 tjedana).

Procjena težine depresije i određivanje odgovora na terapiju

Za potrebe ovog istraživanja, koristili su se klinički instrumenti za depresivni poremećaj: Hamiltonova ljestvica za depresiju (HAMD)¹⁴³, Montgomery-Asbergova ljestvica za depresiju (MADRS)¹⁴⁴, Beckov upitnik o depresiji (BDI)¹⁴⁵. Ispitivanja ovim instrumentima učinjena su u dva navrata, na početku istraživanja te nakon uzimanja antidepresivne terapije. Primjenom navedenih kliničkih ljestvica, mjerena je težina depresije, na početku istraživanja i nakon uzimanja AD-e terapije, te promjena težine depresije tijekom liječenja. Premda se u kliničkim istraživanjima koriste i neke druge kliničke ljestvice, odabir ovih instrumenata u ovom istraživanju odnosi se na specifično područje interesa, procjenu intenziteta depresivne epizode i njenu promjenu. Procjena učinkovitosti farmakološke terapije ovdje nije bila primarni interes.

Hamiltonova ljestvica za depresiju najčešće je upotrebljavana klinička ljestvica za procjenu depresije. Originalna verzija sadrži 17 čestica. Metode za ocjenjivanje rezultata variraju ovisno o verziji ljestvice. Verzija ljestvice u ovom istraživanju najčešće je u uporabi za kliničke studije, a rezultat ljestvice veći od 20 indikativan

je za depresivni poremećaj¹⁴⁶. Veći rezultati na ljestvici, upućuje na veću težinu depresivnog poremećaja.

Mongomery-Asbergova ljestvica za depresiju sadrži 10 čestica, od kojih se 9 čestica temelji na iskazu pacijenta, a jednu procjenjuje ispitivač. Ova je ljestvica, pored HAMD, vrlo često u uporabi u kliničkim studijama, poglavito za procjenu promjene kliničkog stanja nakon antidepresivne terapije. Za razliku od HAMD, MADRS se više fokusira na psihologijske simptome depresije nego somatske. Čestice se ocjenjuju na ljestvici od 0 do 6, maksimalni je rezultat 60. Rezultat manji od 10 sugerira remisiju depresije. Veći rezultat na ljestvici, upućuje na veću težinu depresivnog poremećaja.

Beckov upitnik o depresiji zlatni je standard za samoocjensku ljestvicu za depresiju. Ima 21 česticu, a koristi se za procjenu intenziteta depresivnih simpoma. Devet se čestica procjenjuje na ljestvici od 0 do 4, a dvije čestice procjenjuju promjenu u spavanju i apetitu. Veći rezultat indikativan je za težu depresiju. Prema autoru Becku, rezultat od 0-13 znači minimalnu depresiju, 14-19 blagu, 20-28 umjerenu, a 29-63 tešku depresiju¹⁴⁷. Veći rezultat na ljestvici, upućuje na veću težinu depresivnog poremećaja.

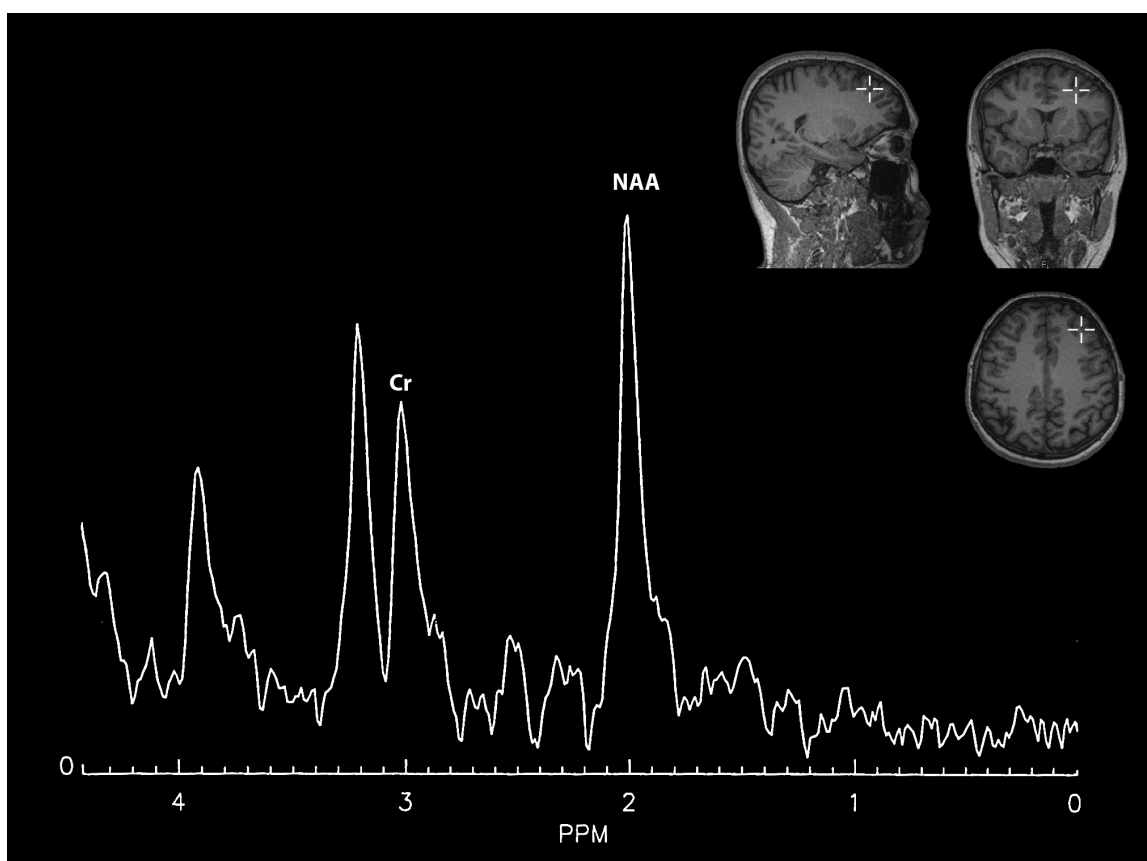
Promjena težine depresije i definiranje odgovora na terapiju

U ovom istraživanju, responderi su bili oni ispitanici, čije se poboljšanje depresije nakon liječenja antidepresivima, odnosno pozitivan odgovor na terapiju, definira promjenom na ukupnim rezultatom na ljestvicama u drugom mjerenju većim od 40 %. Neresponderi u ovom istraživanju su oni ispitanici koji nisu postigli gore navedeni ukupni rezultat na ljestvicama u drugom mjerenju, što znači da je očekivani odgovor na terapiju izostao.

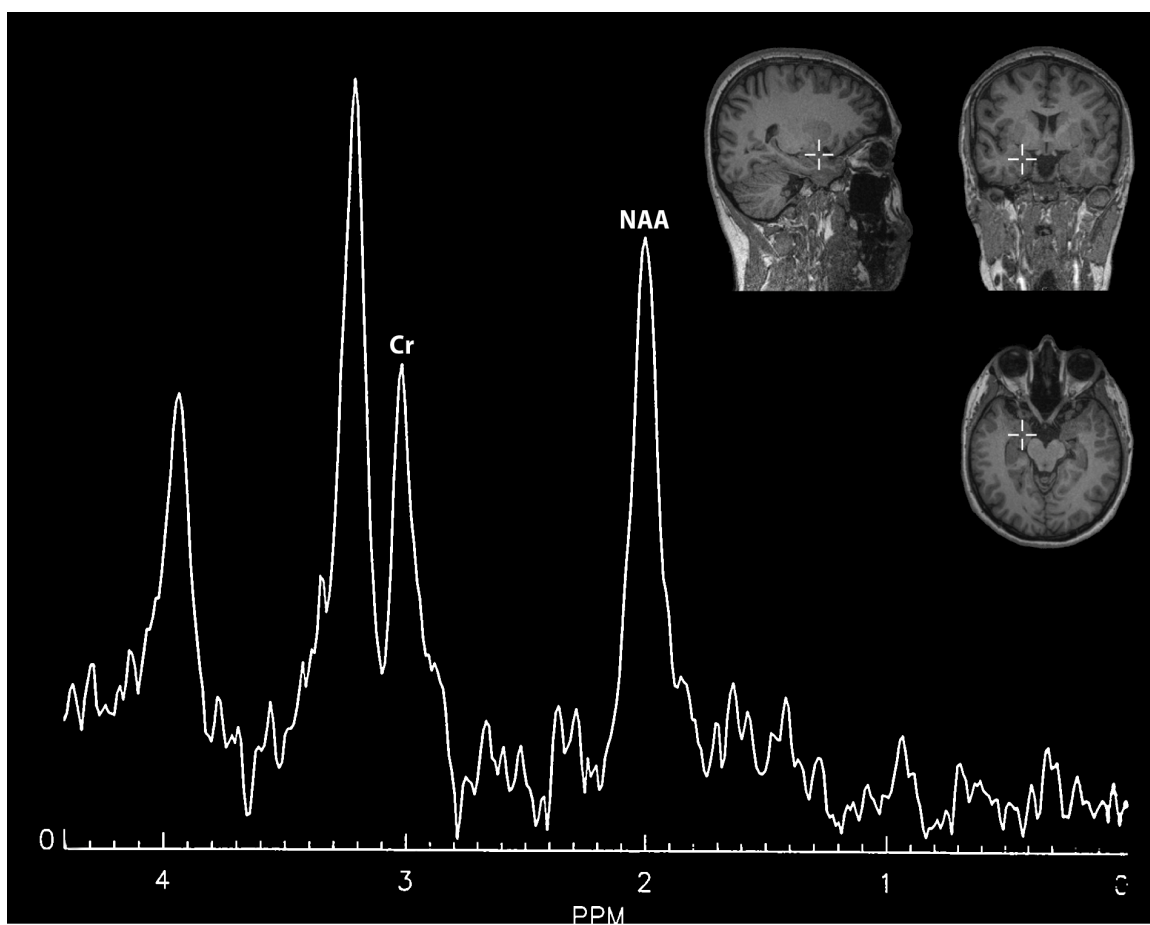
Snimanje spektroskopijom putem magnetske rezonancije

Svi ispitanici snimani su spektroskopski putem magnetske rezonancije na MR uređaju Gyrex jačine 1,5T koji je opremljen «echo-speed» gradijentima. Spektroskopija magnetskom rezonancijom u ovom istraživanju obuhvatila je dvije regije: amigdala i dorzolateralni prefrontalni korteks na lijevoj hemisferi mozga. Volumen mjerenja MRS-om (voxel) iznosi 15x15x15 mm u području snimanja. Učinila su se dva snimanja – prvo snimanje prije početka uzimanja terapije antidepresivima i drugo snimanje nakon neprekinutog uzimanja antidepresiva 8 tjedana. Regije mjerenja prikazane su na slikama 2 i 3.

Slika 2. MRI snimak sa lokalizacijom voxela i magnetskog rezonantnog spektra u lijevom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. NAA, N-acetil aspartat; Cr, kreatin.



Slika 3. MRI snimak sa lokalizacijom vokseli i magnetskog rezonantnog spektra u lijevoj amigdali. NAA, N-acetil aspartat; Cr, kreatin.



4.3. Etičke smjernice istraživanja

Identitet ispitanika je zaštićen i poznat samo ispitivačima. Rezultati istraživanja u objavljivanju ne otkrivaju identitet ispitanika. Ispitanici su obaviješteni o rezultatima istraživanja, i svim pretragama koje su obavljene. Istraživanje je provedeno u okviru znanstvenog projekta «1H-MRS promjene u predviđaju terapijskog odgovora, relapsa i povrata depresije» (br. potvrđnice Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta: 04-1423-2006) te europskog projekta «Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP)» (Protocol no. LSHB-CT-2003-503428, EudraCT No.2004-001504-12) (odobrenje od Ministarstva zdravstva RH i Poliklinike Neuron, HIIM). Ovo istraživanje ima odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.4. Statističke metode

Razlike u koncentraciji GABA prije i nakon terapije antidepresivima prikazane su samo u jednom radu, i to samo u okcipitalnom korteksu¹⁴⁸. Koncentracije GABA u okcipitalnom korteksu nakon liječenja ($1.70 \text{ mmol/kg} \pm 0.37$) bile su značajno više od onih prije liječenja (1.27 ± 0.30). Veličina uzorka za ovo istraživanje izračunata je uz pretpostavku da će tijekom terapije antidepresivima u amigdalama i DLPFC-u doći do približno jednakih promjena u koncentraciji GABA-e kao što je opaženo u okcipitalnom korteksu, odnosno da će nakon provođenja terapije antidepresivima doći do porasta koncentracije GABA od 0.43 mmol/kg . U navedenom radu Sanacore i sur. navode se standardne devijacije razlike prije i poslije tretmana jedino za pet ispitanika s najnižom i najvišom koncentracijom GABA-e prije tretmana. Razlika u koncentraciji GABA bila je u 5 ispitanika s najnižom koncentracijom GABA-e 0.88 ± 0.47 , dok je u 5 ispitanika s najvišom koncentracijom iznosila -0.22 ± 0.23 . S obzirom da se u radu Sanacore i sur. ne navodi standardna devijacija promjene tijekom tretmana za cijelu ispitivanu skupinu, pretpostavljena je standardna devijacija od 0.65 , što je konzervativan pristup i odgovara opaženim koeficijentima varijacije kod drugih istraživanja protonskom spektroskopijom, koja su mjerila promjene parametara prije i nakon primjene antidepresiva.

Uz primjenu t-testa za zavisne uzorke, uz uzorak od 20 ispitanika, postigla bi se snaga testa ("power") od 80%, uz razinu značajnosti provođenja testa od 5%, kada bi razlika u promjeni GABA prije i nakon primjene antidepresiva iznosila 0.43 i uz zajedničku standardnu devijaciju skupina od 0.65 . U istraživanje je preliminarno uključeno 60 ispitanika, a istraživanje je završilo 30 ispitanika. Hipoteza postojanja razlika u promjenama GABA analizirana je jednosmjernim ANOVA testom. Povezanost promjena GABA na 1H-MRS s kliničkim terapijskim odgovorom analizirana je metodom multiple regresije, s GABA kao zavisnom varijablom i početnom vrijednosti HAM-D, promjenom HAM-D, dobi i spolom ispitanika kao nezavisnim varijablama.

Sve varijable analizirane su metodama deskriptivne statistike. Kod varijabli na kontinuiranoj skali prikazane su srednje vrijednosti, standardne devijacije,

minimum, maksimum, raspon te 95%-tne granice pouzdanosti. Kod varijabli na ordinalnoj skali prikazan je medijan, raspon te gornji i donji kvartili. Korelacija dviju varijabli prikazana je Pearsonovim koeficijentom korelacije. Neparametrijske varijable analizirane su Mann-Whiney-ev U-testom i testom po Wilcoxu. Sve provedene analize vrednovane su na razini značajnosti od 5%.

5. Rezultati

5.1. Demografske i kliničke značajke ispitivane skupine

5.1.1. Značajke ispitivane skupine s obzirom na dob i spol ispitanika

U istraživanje je uključeno 30 ispitanika s depresivnim poremećajem, od kojih je bilo 18 muškaraca i 12 žena. Prosječna dob ispitanika u istraživanju bila je 46 godina (Tablica 2). Muškarci su u prosjeku bili nešto stariji od žena (srednja dob muškarci: 47,4 godina, srednja dob žene: 44,8 godina), ali ta razlika nije statistički značajna ($p=0,339$, t-test).

Tablica 2. Značajke uzorka po dobi

Srednja dob ispitanika								
N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
30	46,4	43,6	49,1	47	32	59	27	7,43

5.1.2. Značajke ispitivane skupine s obzirom na rezultat na kliničkim ljestvicama za depresiju

U istraživanje su uključeni ispitanici s depresivnim poremećajem, prvom ili drugom epizodom depresije koji nisu uzimali psihofarmake. Korištene su tri ljestvice za procjenu depresije: MADRS, HAMD i BDI. Ispitanici su ispitivani u četiri vremenske točke tijekom istraživanja: početno ispitivanje (točka-0), te 4 (točka-4), 8 (točka-8) i 12 (točka-12) tjedana nakon početka istraživanja.

5.1.2.1. Rezultati na ljestvici MADRS

Početni rezultati na ljestvici MADRS (M-0) i rezultati nakon 4, 8 i 12 tjedana (M-4, M-8, M-12) terapije AD-ima prikazani su u Tablici 3. Srednja vrijednost rezultata na MADRS-u postupno se smanjivala u točkama mjerenja u odnosu na početno mjerenje. Razlike između mjerenja na početku istraživanja (M-0) i mjerenja nakon 4 tjedana (M-4) statistički su značajne (t-test; $p < 0,001$), kao i razlike nakon 8 i 12 tjedana u odnosu na početno mjerenje (t-test; $p < 0,001$). Srednje vrijednosti rezultata na MADRS-u u svih ispitanika sustavno su opadale tijekom uzimanja terapije, a promjene su bile statistički značajne u svim slučajevima, što upućuje na kliničko poboljšanje depresije u ispitanika.

Iste vrijednosti mogu se prikazati i kao razlika od početne vrijednosti ljestvice, kako bi se razmotrilo poboljšanje simptoma bolesti s napredovanjem istraživanja. Tako su od vrijednosti ljestvice na prvi dan istraživanja oduzete vrijednosti nakon četiri tjedna trajanja istraživanja (prvi redak tablice: „M-0 do M-4“) kako bi se dobila srednja vrijednost poboljšanja simptoma (u bodovima MADRS ljestvice) za sve ispitanike. Isto je učinjeno i kako bi se izračunala razlika između nultog dana i osmog tjedna, kao i između nultog dana i dvanaestog tjedna istraživanja (Tablica 4).

Srednje poboljšanje simptoma prema MADRS ljestvici iznosilo je 5,80 bodova između početka istraživanja i 4. tjedna; 11,37 bodova do 8. tjedna i 16,50 bodova do 12. tjedna. Rezultati na MADRS-u sugeriraju značajniji učinak terapije tijekom prvih 8 tjedana primjene, tijekom kojih dolazi do znatnog smanjenja simptoma, dok se nakon tog perioda vjerojatno postiže određeni plato u smislu poboljšanja

simptoma odnosno pada ukupnog rezultata na MADRAS-u. Promjena rezultata na MADRS-u u svim točkama mjerenja prikazane je u postocima u Tablici 5.

Tablica 3. Rezultati na MADRS-u

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
M-0	30	31,73	30,05	33,42	32,0	23	40	17	4,52
M-4	30	25,93	23,96	27,91	24,5	18	36	18	5,29
M-8	30	20,37	18,07	22,66	21,5	6	33	27	6,15
M-12	30	15,23	12,19	18,28	12,0	3	33	30	8,15

Tablica 4. Promjene rezultata na MADRS-u u odnosu na početni rezultat

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
M-0 do M-4	30	5,80	4,17	7,43	4,5	-4	16	20	4,367
M-0 do M-8	30	11,37	9,48	13,25	11,5	3	19	16	5,04
M-0 do M-12	30	16,50	13,46	19,54	16,5	5	30	25	8,15

Tablica 5. Promjene rezultata na MADRS-u u odnosu na početni rezultat (%)

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
M-0 do M-4	30	18,12	13,46	22,78	15,14	-12,5	45,71	58,21	12,48
M-0 do M-8	30	36,27	29,94	42,60	36,67	10,7	75,00	64,29	16,95
M-0 do M-12	30	52,15	42,86	61,44	57,31	13,2	88,89	75,73	24,87

5.1.2.2. Rezultati na ljestvici HAMD

Početni rezultati na ljestvici HAMD (H-0) i rezultati nakon 4, 8 i 12 tjedana (H-4, H-8, H-12) terapije AD-ima prikazani su u Tablici 6. Srednja vrijednost rezultata na HAMD ljestvice postupno se smanjivala. Razlike između početnog mjerenja i mjerenja nakon 4 tjedna statistički su značajne (t-test; $p < 0,001$), kao i razlike između početnog mjerenja i mjerenja 8 tjedana nakon uzimanja AD te nakon 12 tjedana (t-test; $p < 0,001$ u oba slučaja). Srednje smanjenje simptoma na HAMD iznosilo je 5,50 bodova između početnog mjerenja i 4. tjedna; 10,70 bodova do 8. tjedna i 13,63 bodova do 12. tjedna. Promjena rezultata na HAMD u smislu pada ukupnog rezultata na ljestvici sugerira učinak terapije na simptome i poboljšanje depresije (Tablica 7). Promjena rezultata u postocima prikazana je u Tablici 8.

Tablica 6. Rezultati HAMD

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
H-0	30	28,03	26,25	29,82	27,0	20	38	18	4,77
H-4	30	22,53	20,52	24,55	22,0	13	35	22	5,40
H-8	30	17,33	14,78	19,89	16,5	4	29	25	6,84
H-12	30	14,40	11,50	17,30	11,5	3	25	22	7,78

Tablica 7. Promjena rezultata HAMD u odnosu na početni rezultat

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
H-0 do H-4	30	5,50	4,29	6,71	5,5	1	13	12	3,25
H-0 do H-8	30	10,70	9,06	12,34	12,0	4	19	15	4,39
H-0 do H-12	30	13,63	11,41	15,86	13,5	3	28	25	5,96

Tablica 8. Promjene rezultata na HAMD u odnosu na početni rezultat (%)

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
H-0 do H-4	30	19,94	15,74	24,14	20,34	3,23	48,15	44,92	11,24
H-0 do H-8	30	39,68	32,68	46,68	38,17	14,81	80,00	65,19	18,75
H-0 do H-12	30	50,28	41,59	58,97	54,57	11,54	85,71	74,18	23,27

5.1.2.3. Rezultati na ljestvici BDI

Početni rezultati na ljestvici BDI (B-0) i rezultati nakon 4, 8 i 12 (B-4, B-8, B-12) tjedana terapije AD-ima prikazani su u Tablici 9. Srednja vrijedost rezultata na BDI postupno se smanjivala u odnosu na početno mjerenje. Razlike između mjerenja na početku istraživanja (0 tjedana) i mjerenja nakon 4 tjedna statistički su značajne (t-test; $p < 0,001$), a razlike su značajne i nakon 8 odnosno 12 tjedana terapije. Srednje smanjenje ukupnog rezultata na BDI iznosilo je 4,20 bodova između početka istraživanja i 4. Tjedna; 9,13 bodova u 8. tjednu i 12,07 bodova u 12 tjednu (Tablica 10). Promjena rezultata na BDI sugerira terapijsku učinkovitost i poboljšanje simptoma depresije. Postotak poboljšanja između točki mjerenja prikazan je u Tablici 11.

Tablica 9. Rezultati na BDI u točkama mjerenja

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
B-0	30	27,23	24,22	30,24	28,0	11	41	30	8,06
B-4	30	23,03	20,25	25,81	23,5	8	36	28	7,44
B-8	30	18,10	15,11	21,09	18,0	5	34	29	8,01
B-12	30	15,17	11,67	18,67	11,5	1	32	31	9,37

Tablica 10. Promjena rezultata na BDI u odnosu na početni rezultat

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
B-0 do B-4	30	4,20	2,99	5,41	3,0	-1	13	14	3,23
B-0 do B-8	30	9,13	6,86	11,40	8,5	1	24	23	6,08
B-0 do B-12	30	12,07	9,01	15,12	11,5	1	32	31	8,17

Tablica 11. Promjena rezultata na BDI u odnosu na početni rezultat (%)

	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
B-0 do B-4	30	15,65	11,88	19,43	13,81	-4,00	36,36	40,36	10,10
B-0 do B-8	30	34,81	27,49	42,12	37,17	3,23	63,89	60,66	19,58
B-0 do B-12	30	46,28	36,25	56,31	51,19	3,23	93,33	90,11	26,86

5.2. Mjerenje metabolita 1H-MRS-om

5.2.1. Mjerenje razine metabolita i promjene razine metabolita u DLPFC

U tablicama su prikazane srednje vrijednosti I mjerenja (F1, početno mjerenje bez terapije) i II mjerenja (F2, mjerenje nakon uzimanja AD) u DLPFC za vrijednosti GABA, Glx i Gln (Tablica 12). Razlike između vrijednosti metabolita u I i II mjerenju su potom statistički testirane t-testom za parne uzorke, a vrijednosti su prikazane u Tablici 12.

Statistički su značajne razlike između I i II mjerenja vrijednosti sva tri metabolita, GABA, Glx i Gln, u regiji DLPFC, što znači da su se te vrijednosti metabolita značajno promijenile u periodu između I i II mjerenja odnosno nakon uzimanja AD-a.

5.2.1.1. Mjerenje razine metabolita i promjene razine metabolita korigirano kreatinom u DLPFC

U tablicama su prikazane srednje vrijednosti metabolita korigirane kreatinom za I mjerenje (cF1, početno mjerenje, bez terapije) i II mjerenje (cF2, mjerenje nakon uzimanja AD) u DLPFC za GABA, Glx i Gln (Tablica 13). Razlike između vrijednosti metabolita u I i II mjerenju su potom statistički testirane t-testom za parne uzorke, a vrijednosti su prikazane u podnožju tablica.

Statistički su značajne razlike između I i II mjerenja za vrijednosti GABA i Gln korigirane kreatinom, dok se vrijednosti Glx u DLPFC nisu promijenile između dva snimanja, odnosno nakon uzimanja AD.

Tablica 12. Srednje vrijednosti I i II mjerenja metabolita u DLPFC

Srednje vrijednosti I i II mjerenja GABA										
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD	p
F1GABA	30	1,57	1,40	1,73	1,60	0,60	2,60	2,00	0,45	
F2GABA	30	2,13	1,86	2,41	2,00	0,80	4,80	4,00	0,74	p<0,001

Srednje vrijednosti I i II mjerenja Glx										
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD	p
F1Glx	30	1,08	0,98	1,18	1,00	0,60	1,80	1,20	0,27	
F2Glx	30	1,29	1,10	1,48	1,20	0,75	3,40	2,65	0,50	p=0,023

Srednje vrijednosti I i II mjerenja Gln										
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD	p
F1Gln	30	1,02	0,93	1,12	0,97	0,60	1,85	1,25	0,25	
F2Gln	30	1,28	1,09	1,47	1,23	0,65	3,30	2,65	0,50	p=0,010

Tablica 13. Razina metabolita u dva mjerenja korigirana kreatinom u DLPFC

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGABA									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cF1GABA	29	0,42	0,36	0,48	0,43	0,15	0,75	0,60	0,15
cF2GABA	30	0,56	0,49	0,63	0,56	0,19	0,98	0,79	0,18

p=0,002

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGlx									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cF1Glx	29	0,29	0,25	0,33	0,28	0,12	0,48	0,36	0,10
cF2Glx	30	0,34	0,29	0,40	0,30	0,16	0,84	0,69	0,15

p=0,111

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGln									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cF1Gln	29	0,27	0,24	0,31	0,26	0,11	0,50	0,39	0,09
cF2Gln	30	0,34	0,29	0,40	0,30	0,15	0,81	0,66	0,15

p=0,043

5.2.2. Mjerenje razine metabolita i promjere razine metabolita u amigdala

U tablicama su prikazane srednje vrijednosti I mjerenja (A1, početno mjerenje, bez terapije) i II mjerenja (A2, mjerenje nakon uzimanja AD) u amigdala za GABA, Glx i Gln (Tablica 14). Razlike između vrijednosti metabolita u I i II mjerenju su potom statistički testirane t-testom za parne uzorke, a vrijednosti su prikazane u podnožju tablica.

Statistički su značajne razlike između I i II mjerenja za vrijednosti GABA u amigdala, dok se vrijednosti Glx i Gln u amigdala nisu značajno promijenile između dva snimanja, odnosno nakon uzimanja AD-a.

5.2.2.1. Mjerenje razine metabolita i promjene razine metabolita korigirano kreatinom u amigdala

U tablicama su prikazane srednje vrijednosti metabolita korigirane kreatinom u I mjerenju (cA1, početno mjerenje, bez terapije) i II mjerenju (cA2, mjerenje nakon uzimanja AD) u amigdala za GABA, Glx i Gln (Tablica 15). Razlike između vrijednosti metabolita, koje su korigirane kreatinom, u I i II mjerenju su potom statistički testirane t-testom za parne uzorke, a vrijednosti su prikazane u podnožju tablica.

Statistički su značajne razlike između I i II mjerenja za vrijednosti GABA korigirane kreatinom u amigdala, dok se vrijednosti Glx i Gln korigirane kreatinom u amigdala nisu promijenile između dva snimanja, odnosno nakon uzimanja AD-a.

Tablica 14. Srednje vrijednosti I i II mjerenja metabolita u amigdala

Srednje vrijednosti I i II mjerenja GABA									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
A1 GABA	30	1,65	1,42	1,87	1,63	0,50	3,70	3,20	0,61
A2 GABA	30	2,33	2,00	2,66	2,33	0,60	4,80	4,20	0,89

$p < 0,001$

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja Glx									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
A1 Glx	30	1,21	1,03	1,39	1,20	0,40	3,00	2,60	0,47
A2 Glx	30	1,16	1,05	1,28	1,18	0,60	1,80	1,20	0,30

$p = 0,684$

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – Gln									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
A1 Gln	30	1,21	1,03	1,38	1,18	0,40	3,10	2,70	0,47
A2 Gln	30	1,15	1,06	1,24	1,15	0,65	1,57	0,92	0,24

$p = 0,589$

Tablica 15. Srednje vrijednosti metabolita korigirano kreatinom u amigdala

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGABA									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cA1 GABA	30	0,47	0,41	0,54	0,44	0,14	0,80	0,66	0,16
cA2 GABA	30	0,65	0,56	0,75	0,61	0,15	1,41	1,26	0,26

p<0,001

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGlx									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cA1 Glx	30	0,34	0,30	0,37	0,34	0,19	0,53	0,34	0,09
cA2 Glx	30	0,32	0,29	0,35	0,33	0,16	0,48	0,32	0,08

p=0,501

Srednje vrijednosti prvog i drugog mjerenja – cGln									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cA1 Gln	30	0,34	0,31	0,36	0,34	0,18	0,50	0,32	0,08
cA2 Gln	30	0,32	0,29	0,35	0,32	0,18	0,48	0,30	0,08

p=0,427

5.2.3. Razlika u razini metabolita između dva mjerenja

Vrijednosti GABA, Glx i Gln u DLPFC i vrijednosti GABA u amigdalama u II mjerenju veće su od vrijednosti u I mjerenju. Vrijedosti Glx i Gln u amigdala su manje u drugom mjerenju. Tablica 16 prikazuje razliku vrijednosti metabolita između I i II mjerenja u navedenih regijama. Razlike između prvog i drugog mjerenja prikazane su i u postotcima. Tako npr. ako je vrijednost prvog mjerenja u nekoj točki bila 1,6, a vrijednost drugog mjerenja u istoj točki je iznosila 2,9, razlika između tih dvaju mjerenja bila je 81% $((2,9-1,6)/1,6 \times 100)$ (Tablica 17).

Tablica 16. Razlika u razini metabolita između dva mjerenja

Razlike između drugog i prvog mjerenja									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
FGABA	30	0,57	0,34	0,80	0,54	-0,50	2,90	3,40	0,62
FGlx	30	0,21	0,03	0,39	0,08	-0,47	2,20	2,67	0,49
FGln	30	0,26	0,06	0,45	0,20	-0,70	2,20	2,90	0,51
AGABA	30	0,69	0,44	0,93	0,50	-0,40	2,35	2,75	0,65
AGlx	30	-0,04	-0,26	0,18	0,06	-1,95	1,21	3,16	0,59
AGln	30	-0,06	-0,26	0,15	0,02	-2,10	0,77	2,87	0,56

Tablica 17. Razlika u razini metabolita između dva mjerenja u postocima

Razlike između II i I mjerenja (%)									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
FGABA	30	40,94	25,05	56,82	34,94	-38	153	191	42,54
FGlx	30	22,96	6,29	39,63	7,79	-31	183	214	44,65
FGln	30	28,08	10,25	45,90	19,91	-38	200	238	47,73
AGABA	30	47,48	28,92	66,04	29,38	-16	167	183	49,69
AGlx	30	11,55	-9,98	33,08	4,63	-65	224	289	57,65
AGln	30	8,73	-9,07	26,53	1,71	-68	133	201	47,67

5.2.4. Razlika razine metabolita između dva mjerenja korigirano prema kreatinu

Razlika razine metabolita između dva mjerenja korigirano prema kreatinu

prikazana je u Tablici 18, a prikaz rezultata u postocima u Tablici 19.

Tablica 18. Razlika razine metabolita između dva mjerenja korigirano prema kreatinu

Razlika između II i I mjerenja									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cFGABA	29	0,14	0,05	0,23	0,09	-0,18	0,78	0,96	0,23
cFGlx	29	0,06	-0,01	0,12	0,04	-0,15	0,62	0,77	0,18
cFGln	29	0,07	0,00	0,13	0,04	-0,20	0,59	0,79	0,17
cAGABA	30	0,18	0,09	0,27	0,16	-0,35	0,88	1,23	0,25
cAGlx	30	-0,01	-0,06	0,03	0,00	-0,23	0,24	0,47	0,12
cAGln	30	-0,02	-0,06	0,02	-0,01	-0,23	0,24	0,47	0,11

Tablica 19. Razlika razine metabolita između dva mjerenja korigirano prema kreatinu u postocima

Razlika između II i I mjerenja (%)									
	N	Sr. vrijednost	-95% IP	+95% IP	Medijan	Min	Maks	Raspon	SD
cF GABA	29	57,04	17,07	97,01	25,00	-38	395	433	105,1
cF Glx	29	36,94	-1,67	75,55	13,08	-37	455	492	101,5
cF Gln	29	40,82	1,53	80,11	15,38	-55	488	543	103,3
cA GABA	30	45,42	23,86	66,97	34,92	-59	168	227	57,7
cA Glx	30	1,32	-12,03	14,67	0,47	-56	106	162	35,8
cA Gln	30	0,61	-12,96	14,18	-4,66	-50	106	156	36,3

5.2.5. Razina metabolita s obzirom na regiju – razlike između DLPFC i amigdala

Ispitane su razlike vrijednosti metabolita GABA, Glx i Gln između dviju regija, DLPFC i amigdala u I i II mjerenju. Za svaki metabolit oduzete su vrijednosti metabolita u amigdala od vrijednosti istog metabolita u DLPFC u istom mjerenju. Statističkom obradom t-testom nisu dobivene značajne razlike u vrijednostima metabolita između navedenih regija. Rezultati su prikazani u Tablici 20. U I mjerenju, vrijednosti svih metabolita u amigdala bile su veće od vrijednosti metabolita u DLPFC, ali nisu bile statistički značajne. U II mjerenju, vrijednosti GABA su bile veće u amigdala, a vrijednosti Glx i Gln bile su veće u DLPFC ali isto bez statističke značajnosti.

Tablica 20. Razlike vrijednosti metabolita između regija DLPFC i amigdala

Mjerenje	Metabolit	N	Sr.	-95% IP	+95% IP	SD	P
I	ΔGABA	30	-0,082	-0,324	0,160	0,648	0,555
	ΔGlx	30	-0,132	-0,335	0,072	0,545	0,191
	ΔGln	30	-0,180	-0,370	0,009	0,508	0,066
II	ΔGABA	30	-0,199	-0,460	0,062	0,699	0,349
	ΔGlx	30	0,125	-0,090	0,340	0,577	0,245
	ΔGln	30	0,131	-0,092	0,354	0,598	0,201

5.3. Vrijednosti metabolita s obzirom na dob i spol ispitanika

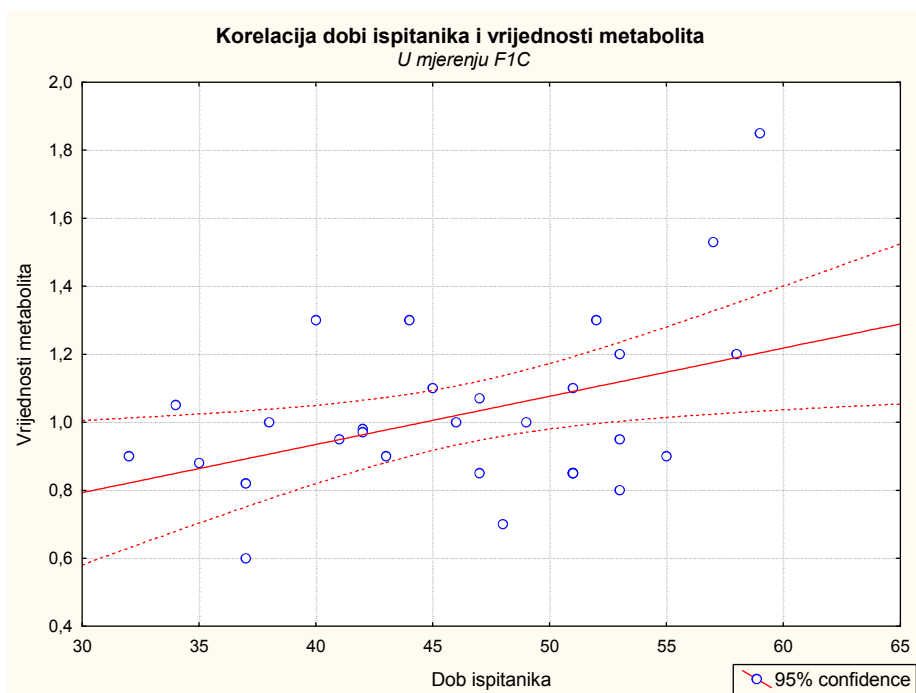
DOB ISPITANIKA

Kako su i dob ispitanika i vrijednosti GABA (ili GABA i metabolita) mjereni skalama koje imaju nulte vrijednosti (tzv. omjerne skale), možemo ih uspoređivati Pearsonovom korelacijom. Pritom vrijednost r označuje „smjer“ korelacije, a p statističku značajnost korelacije. Pod smjerom korelacije misli se na linearnu povezanost u pozitivnom (što je viša dob, veća je i vrijednost metabolita) ili negativnom smjeru (što je viša dob, to je vrijednost metabolita niža). Pozitivne korelacije označene su **plavo**, a negativne **zeleno**. Statistički značajne korelacije (samo u slučaju mjerenja F1C), podcrtane su **crveno** (Tablica 21). Polja u tablici označena s DIFF ... predstavljaju razlike između prvog i drugog mjerenja, kako je prikazano u Tablici 21. Ovdje je prikazana njihova povezanost s dobi ispitanika (Grafikon 1).

Tablica 21. Povezanost dobi ispitanika s vrijednostima metabolita u mjerenim točkama

Povezanost dobi ispitanika s rezultatima mjerenja	
Mjerenje	Vrijednosti r i p
F1GABA	0,1395
	p=0,462
F1Glx	-0,0083
	p=0,965
<u>F1Gln</u>	0,4200
	p=0,021
F2GABA	-0,0119
	p=0,950
F2Glx	-0,0758
	p=0,690
F2Glx	-0,0077
	p=0,968
A1GABA	0,0055
	p=0,977
A1Glx	0,0950
	p=0,617
A1Gln	0,0971
	p=0,610
A2GABA	0,1183
	p=0,534
A2Glx	-0,0221
	p=0,908
A2Gln	-0,0064
	p=0,973
DIFF FGABA	-0,1148
	p=0,546
DIFF FGlx	-0,0730
	p=0,701
DIFF FGln	-0,2135
	p=0,257
DIFF AGABA	0,1572
	p=0,407
DIFF AGlx	-0,0882
	p=0,643
DIFF Agln	-0,0837
	p=0,660

Grafikon 1. Korelacija dobi ispitanika i vrijednosti metabolita



SPOL ISPITANIKA

Razlike u vrijednostima mjerenja možemo promatrati i s obzirom na spol ispitanika. U Tablici 22 prikazana je povezanost spola s vrijednostima mjerenja u svakoj navedenoj točki. Zanimljivo je da su srednje vrijednosti u žena uglavnom više (osim Glx i Gln u DLPFC), a jednako se nalazi i kod razlika između drugog i prvog mjerenja (varijable označene kao DIFF... u Tablici 22). Razlike su statistički značajne samo za mjerenje GABA u amigdala nakon uzimanja terapije (A2GABA).

Tablica 22. Povezanost spola s vrijednostima metabolita u mjerenim točkama

	Sr. m*	Sr. ž	p**
F1GABA	1,52	1,63	0,54
F1Glx	1,10	1,04	0,53
F1Gln	1,03	1,02	0,86
F2GABA	1,99	2,35	0,20
F2Glx	1,17	1,46	0,13
F2Gln	1,18	1,43	0,18
A1GABA	1,52	1,83	0,18
A1Glx	1,14	1,32	0,32
A1Gln	1,15	1,29	0,44
A2GABA	2,06	2,75	0,03
A2Glx	1,09	1,28	0,09
A2Gln	1,09	1,24	0,09
DIFF FGABA	0,47	0,72	0,28
DIFF FGlx	0,07	0,42	0,05
DIFF Gln	0,15	0,42	0,16
DIFF AGABA	0,53	0,92	0,11
DIFF A Glx	-0,05	-0,04	0,96
DIFF A Gln	-0,06	-0,05	0,95

* Sr. = srednja vrijednost

** p = rezultati statističkog testiranja (t-test)

5.4. Povezanost razine GABA s intenzitetom depresije

5.4.1. Povezanost razine GABA s rezultatom na MADRS-u

5.4.1.1. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima na MADRS-u

U regiji DLPFC, razina GABA u I mjeranju nije statistički značajno povezana s rezultatima na MADRS-u niti u jednoj vremenskoj točki mjerenja (početno mjerenje 0, 4, 8, i 12 tjedana) (tablica 23).

Tablica 23. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima MADRS-a u DLPFC

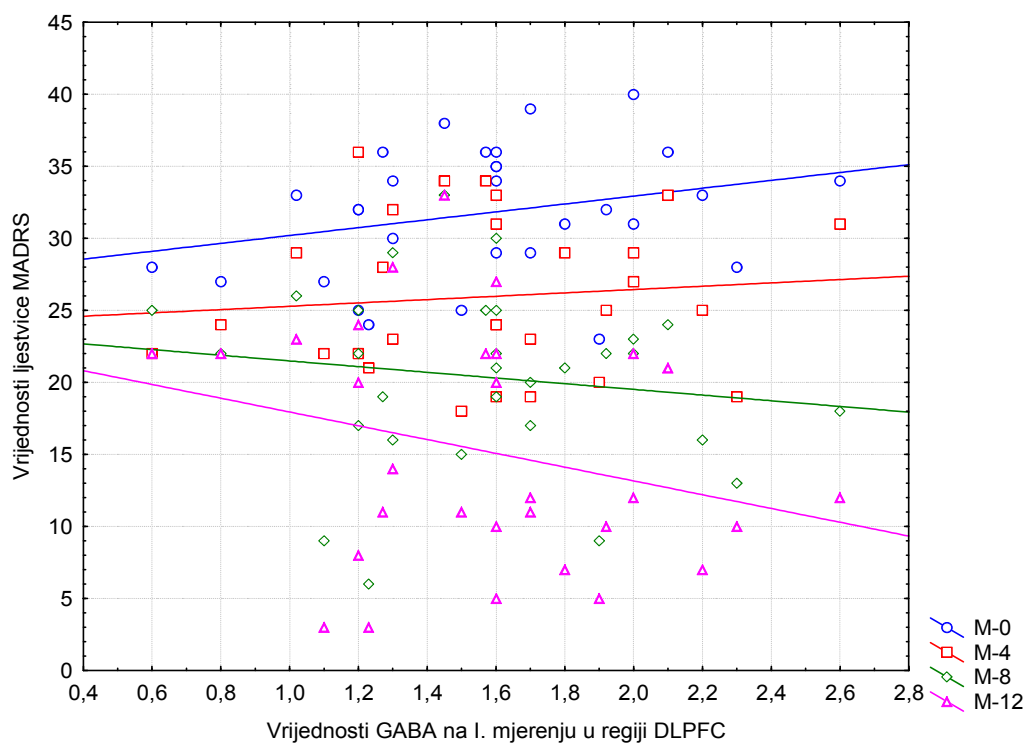
Primjena MADRS-a	N	p	r
M-0	30	0,148	0,270
M-4	30	0,607	0,097
M-8	30	0,449	-0,143
M-12	30	0,161	-0,262

U regiji amigdala, sve korelacije imaju negativan predznak pa se može zaključiti da je razina GABA na prvom mjeranju inverzno povezana s rezultatima na MADRS-u u sve 4 točke mjerenja. Korelacija postaje sve više i više negativna prema kraju istraživanja, a u mjeranju nakon 8 i 12 tjedana od početka istraživanja, razlike su statistički značajne ($p=0,050$ i $p=0,017$, respektivno) (Tablica 24) (Grafikon 2 i 3).

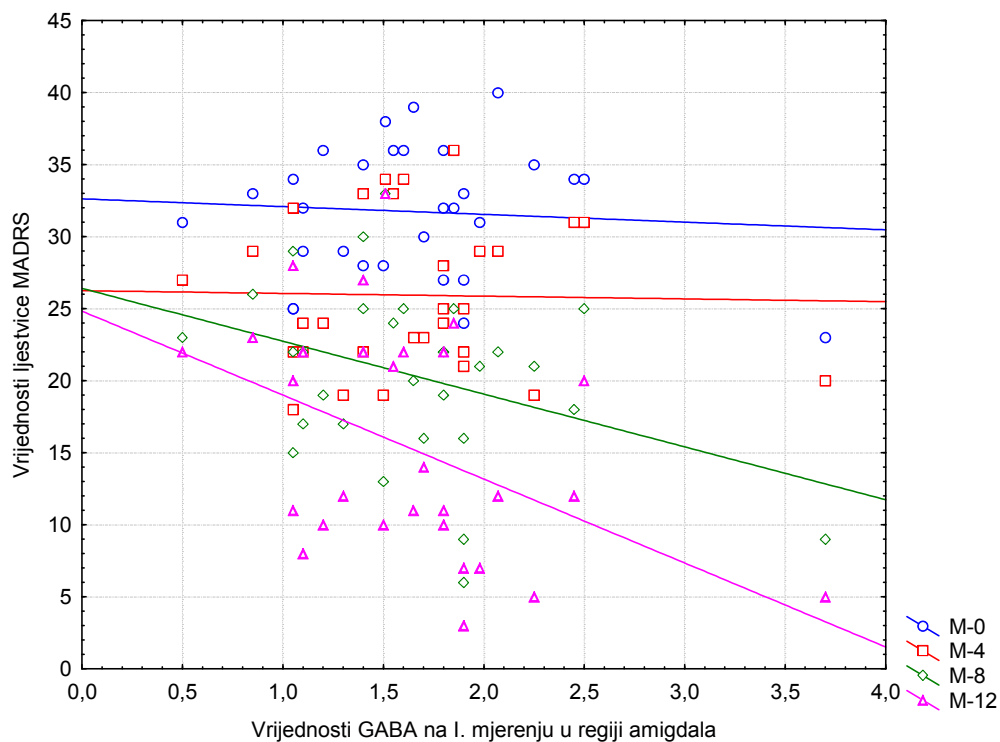
Tablica 24. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima MADRS-a u amigdala

Primjena MADRS-a	N	p	r
M-0	30	0,705	-0,072
M-4	30	0,909	-0,021
M-8	30	0,050	-0,361
M-12	30	0,017	-0,433

Grafikon 2. Povezanost razine GABA s rezultatima MADRS-a u DLPFC – I mjerjenje



Grafikon 3. Povezanost razine GABA s rezultatima MADRS-a u amigdala – I mjerjenje



5.4.1.2. Povezanost razine GABA u II mjerjenju s rezultatima na MADRS-u

U obje regije snimanja, DLPFC i amigdala, razina GABA u II mjerjenju statistički je značajno povezano s rezultatima na MADRS-u kao negativna korelacija 8 i 12 tjedana nakon uzimanja AD (Tablice 25 i 26). Što je razina GABA u II mjerjenju bila viša, rezultat na MADRS-u je bio niži, što upućuje na značajnije poboljšanje simptoma depresije u liječenju (Grafikon 4 i 5).

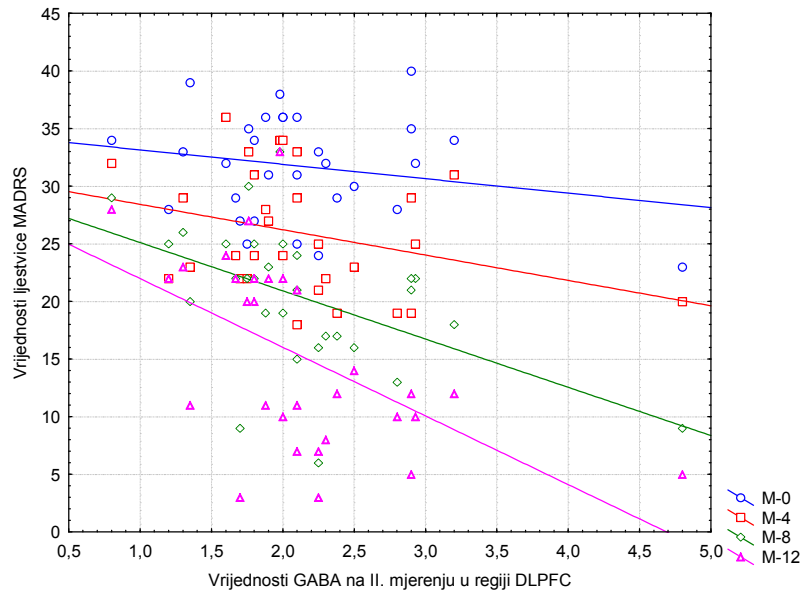
Tablica 25. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na MADRS-u u DLPFC

Primjena MADRS-a	N	p	r
M-0	30	0,274	-0,2065
M-4	30	0,096	-0,3097
M-8	30	0,004	-0,5070
M-12	30	0,002	-0,5443

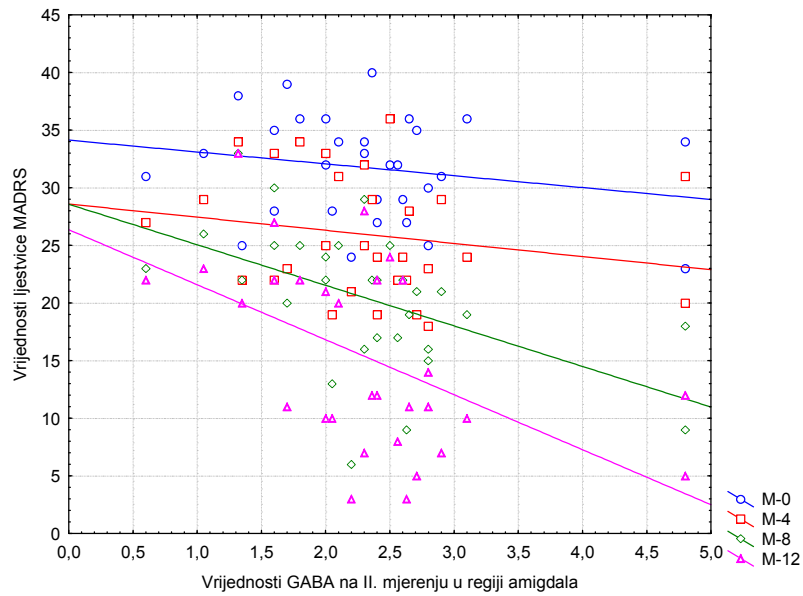
Tablica 26. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na MADRS-u u amigdala

Primjena MADRS-a	N	p	r
M-0	30	0,284	-0,2020
M-4	30	0,313	-0,1906
M-8	30	0,004	-0,5071
M-12	30	0,003	-0,5188

Grafikon 4. Povezanost razine GABA s rezultatima MADRS-a u DLPFC – II mjerjenje



Grafikon 5. Povezanost razine GABA s rezultatima MADRS-a u amigdala – II mjerjenje



5.4.1.3. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na MADRS-u

Promjena u razini GABA između dva mjerenja izračunata je kao razlika razina GABA između drugog i prvog mjerenja. U obje regije gdje su izračunate razlike, korelacija s vrijednostima ljestvice MADRS je negativnog predznaka, tj. inverzna. U DLPFC, sve četiri korelacije su statistički značajne, a u amigdala nisu (tablice 27 i 28) (Grafikon 6 i 7).

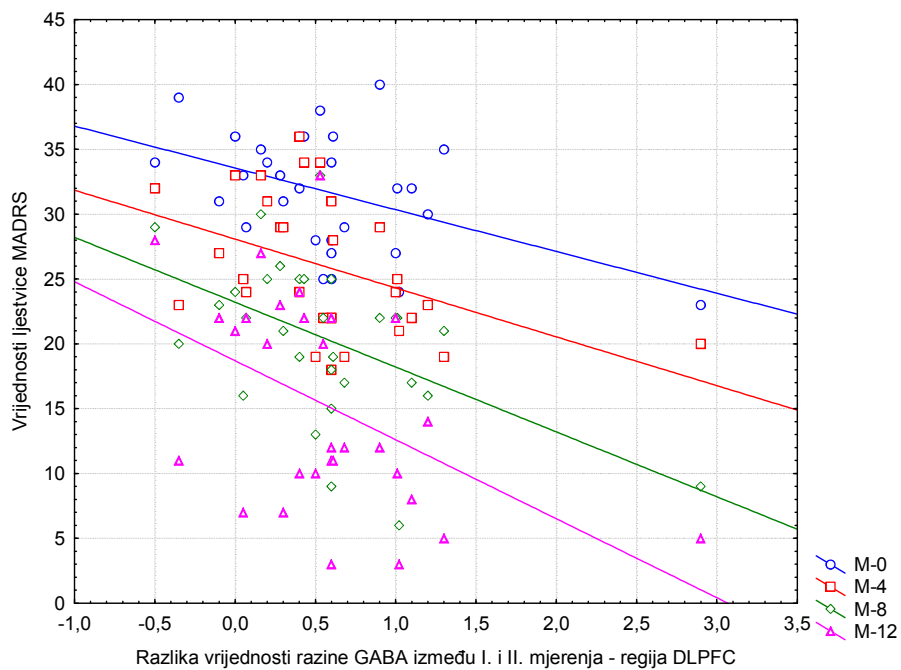
Tablica 27. Povezanost promjene GABA s rezultatima na MADRS-u u DLPFC

Primjena MADRS-a	N	p	R
M-0	30	0,014	-0,442
M-4	30	0,014	-0,442
M-8	30	0,004	-0,504
M-12	30	0,010	-0,463

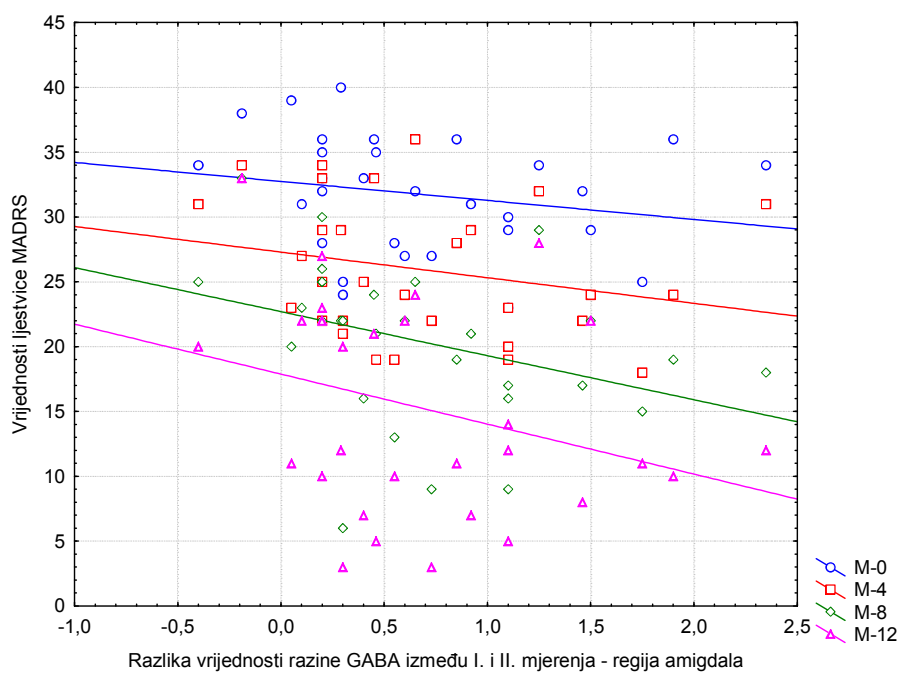
Tablica 28. Povezanost promjene GABA s rezultatima na MADRS-u u amigdala

Primjena MADRS-a	N	p	r
M-0	30	0,267	-0,209
M-4	30	0,199	-0,241
M-8	30	0,053	-0,356
M-12	30	0,101	-0,305

Grafikon 6. Povezanost rezultata MADRS-a i razlike razine GABA između I i II mjerenja u DLPFC



Grafikon 7. Povezanost rezultata MADRS-a i razlike razine GABA između I i II mjerenja u amigdala



5.4.2. Povezanost razine GABA s rezultatima na HAMD

5.4.2.1. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima na HAMD

U regiji DLPFC, korelacija vrijednosti GABA u I mjeranju nije statistički značajno povezana s vrijednostima ljestvice HAMD niti u jednoj vremenskoj točki (početno mjerenje te nakon 4, 8, i 12 tjedana). Korelacija vrijednosti GABA s vrijednostima ljestvice HAMD prikazuje se kao negativna (što su više razine GABA na početku istraživanja, to je niža vrijednost ljestvice u određenoj točki) u sve četiri promatrane vremenske točke (Tablica 29) (Grafikon 8).

Tablica 29. Povezanost razine GABA u I mjerenja s rezultatima na HAMD u DLPFC

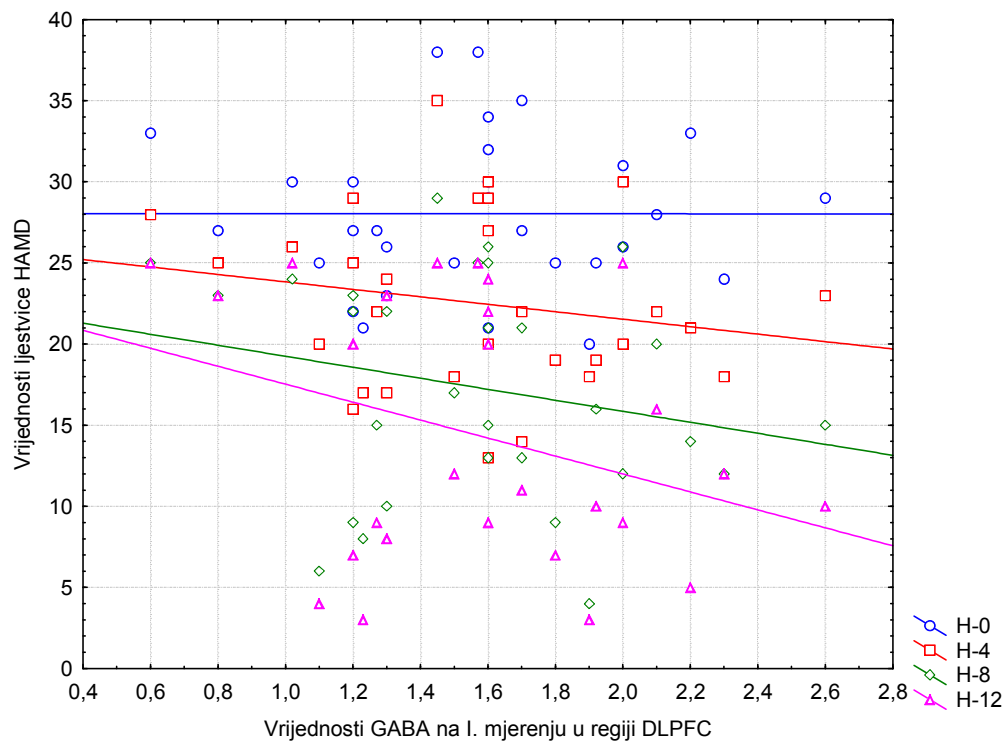
Primjena HAMD	N	p	r
H-0	30	0,996	-0,0011
H-4	30	0,314	-0,1904
H-8	30	0,239	-0,2217
H-12	30	0,086	-0,3183

U regiji amigdala (Tablica 30, Grafikon 9), sve korelacije također imaju negativan predznak pa se može zaključiti da je razina GABA na prvom mjeranju inverzno povezana s vrijednostima ljestvice HAMD u sve 4 promatrane točke. Korelacija postaje sve više i više negativna prema kraju istraživanja, a u mjeranju nakon 8 i 12 tjedana od početka istraživanja, razlike su statistički značajne ($p=0,003$ i $p=0,004$, respektivno).

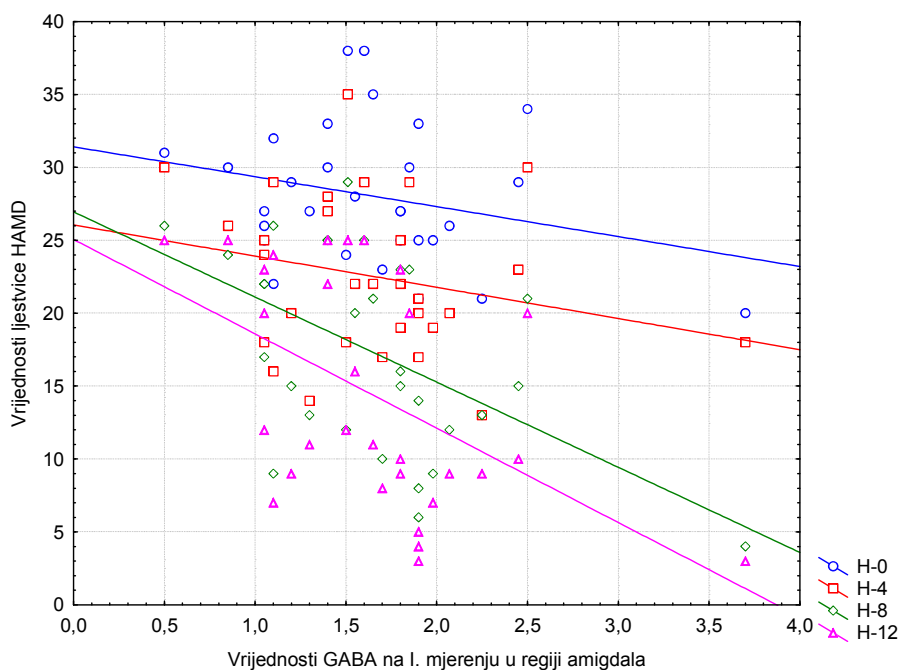
Tablica 30. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima na HAMD u amigdala

Primjena HAMD	N	p	r
H-0	30	0,164	-0,2606
H-4	30	0,201	-0,2402
H-8	30	0,003	-0,5172
H-12	30	0,004	-0,5045

Grafikon 8. Povezanost razine GABA s rezultatima HAMD u DLPFC – I mjerenje



Grafikon 9. Povezanost razine GABA s rezultatima HAMD u amigdala – I mjerenje



5.4.2.2. Povezanost razine GABA u II mjerenju s rezultatima na HAMD

Povezanost razine GABA u II mjerenju s rezultatima na HAMD je negativnog predznaka u obje lokacije mjerenja. Što je viša razina GABA u II mjerenju, niži je rezultat na HAMD (što upućuje na niži intenzitet simptoma depresije). Za obje lokacije, korelacije su statistički značajne u svim promatranim vremenskim točkama (Tablica 31 i 32) (Grafikon 10 i 11).

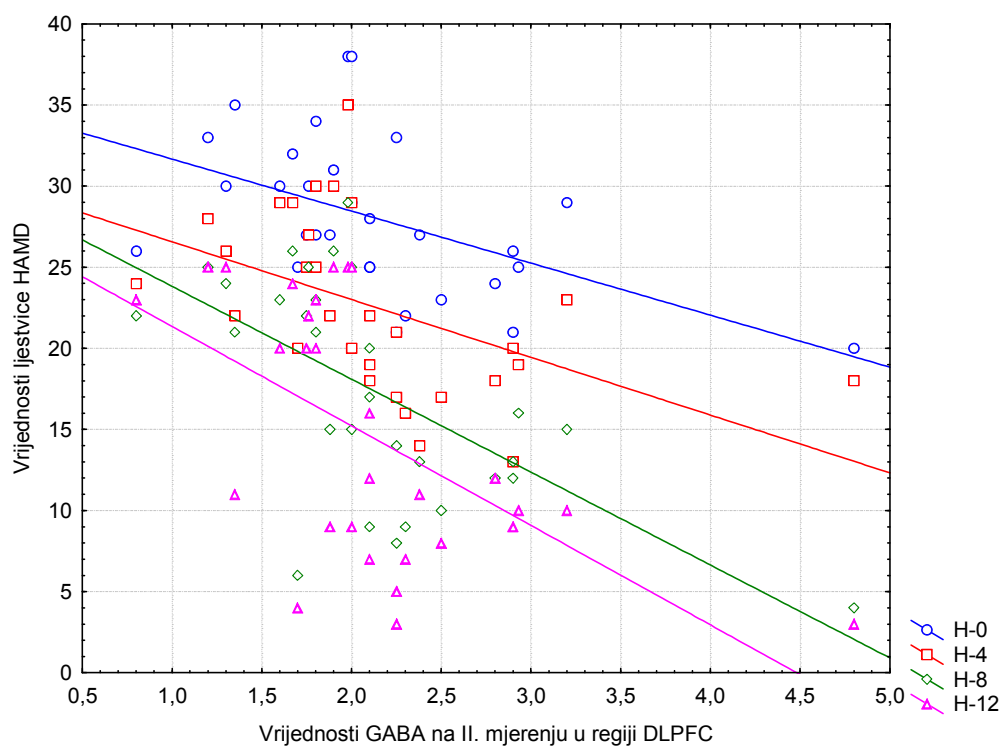
Tablica 31. Povezanost razine GABA u II mjerenju s rezultatima na HAMD u DLPFC

Primjena HAMD	N	p	R
H-0	30	0,005	-0,5002
H-4	30	0,006	-0,4912
H-8	30	0,000	-0,6231
H-12	30	0,001	-0,5874

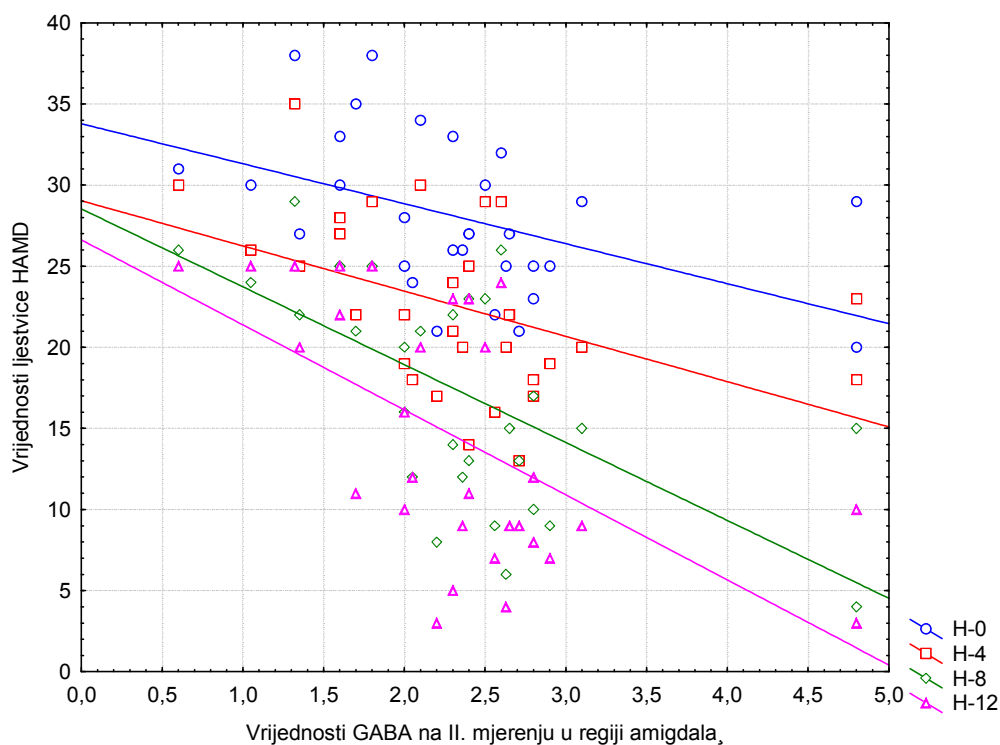
Tablica 32. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na HAMD u amigdala

Vrijednosti HAMD↓	N	p	r
H-0	30	0,011	-0,4577
H-4	30	0,011	-0,4578
H-8	30	0,000	-0,6217
H-12	30	0,000	-0,5976

Grafikon 10. Povezanost razine GABA s rezultatima HAMD u DLPFC – II mjerenje



Grafikon 11. Povezanost razine GABA s rezultatima HAMD u amigdala – II mjerjenje



5.4.2.3. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na HAMD

Promjena u razini GABA između dva mjerenja izračunata je kao razlika razina GABA između drugog i prvog mjerenja. U obje regije gdje su izračunate razlike, korelacija s vrijednostima ljestvice HAMD je negativnog predznaka, tj. inverzna. U slučaju regije DLPFC, sve četiri korelacije su statistički značajne, dok u slučaju regije amigdala to nije slučaj za zadnju korelaciju (vrijednosti ljestvice HAMD na 12 tjedana). Ipak, i ta zadnja korelacija ima vrlo nisku vrijednost p (0,061). Rezultati su prikazani u Tablicama 33 i 34 (Grafikoni 12 i 13).

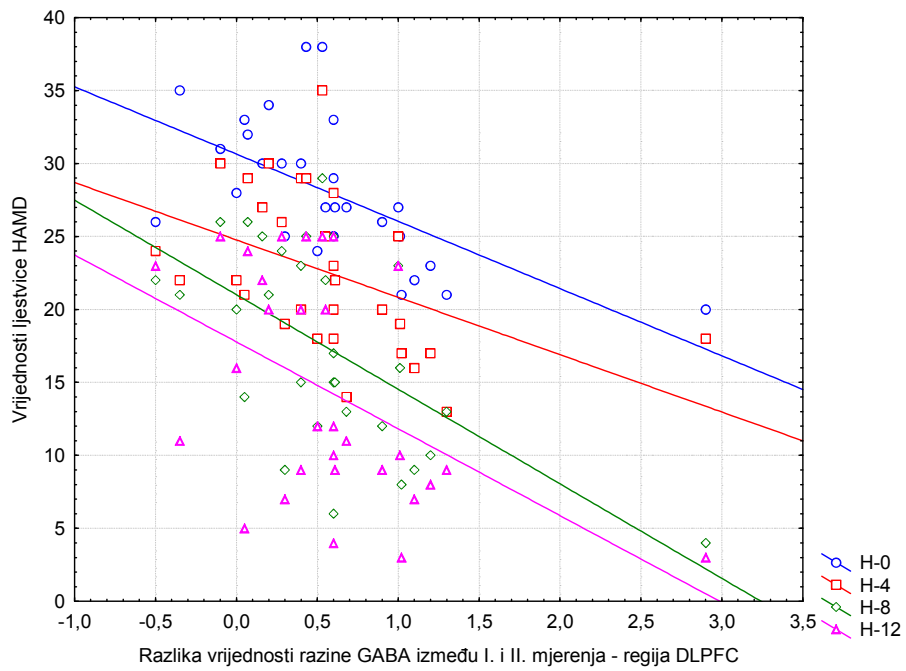
Tablica 33. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na HAMD u DLPFC

primjena HAMD	N	p	r
H-0	30	0,000	-0,5993
H-4	30	0,012	-0,4521
H-8	30	0,001	-0,5878
H-12	30	0,008	-0,4754

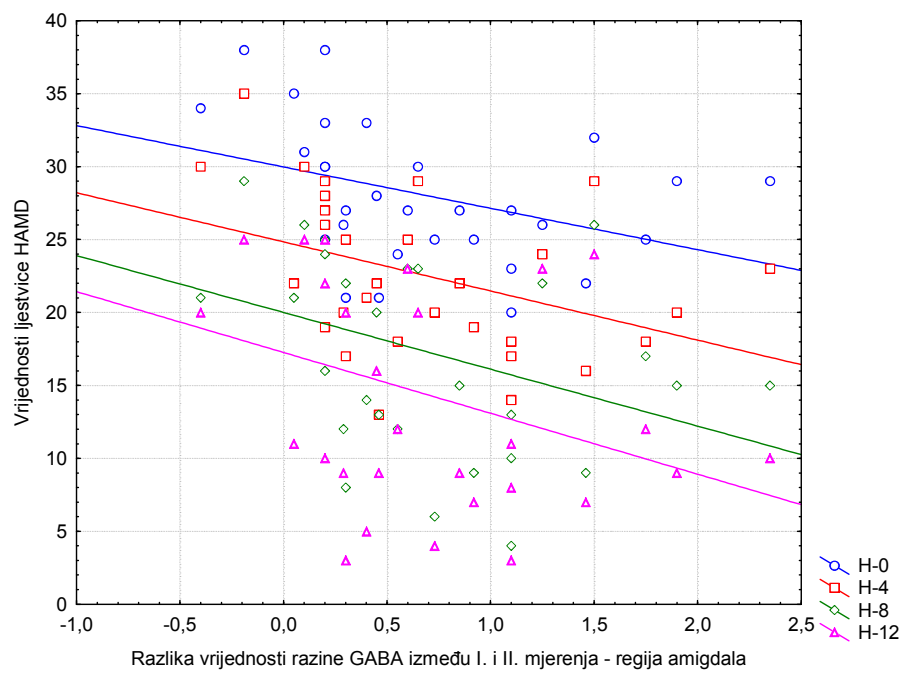
Tablica 34. Povezanost promjena u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na HAMD u amigdala

Primjena HAMD	N	p	r
H-0	30	0,036	-0,3835
H-4	30	0,027	-0,4028
H-8	30	0,046	-0,3677
H-12	30	0,061	-0,3466

Grafikon 12. Povezanost rezultata HAMD i razlike razine GABA između I i II mjerenja u DLPFC



Grafikon 13. Povezanost rezultata HAMD i razlike razine GABA između I i II mjerenja u amigdala



5.4.3. Povezanost razine GABA s rezultatima na BDI

5.4.3.1. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima na BDI

U regiji DLPFC, korelacija vrijednosti GABA u I mjeranju statistički je značajno povezana s vrijednostima ljestvice BDI samo u jednoj vremenskoj točki (nakon 8 tjedana istraživanja). Korelacija vrijednosti GABA s vrijednostima ljestvice BDI prikazuje se kao negativna (što su više razine GABA na početku istraživanja, to je niža vrijednost ljestvice u određenoj točki) u sve četiri promatrane vremenske točke. Korelacija postaje više izražena prema kraju istraživanja (Tablica 35, Grafikon 14).

Tablica 35. Povezanost razine GABA u I mjeranju s rezultatima na BDI u DLPFC

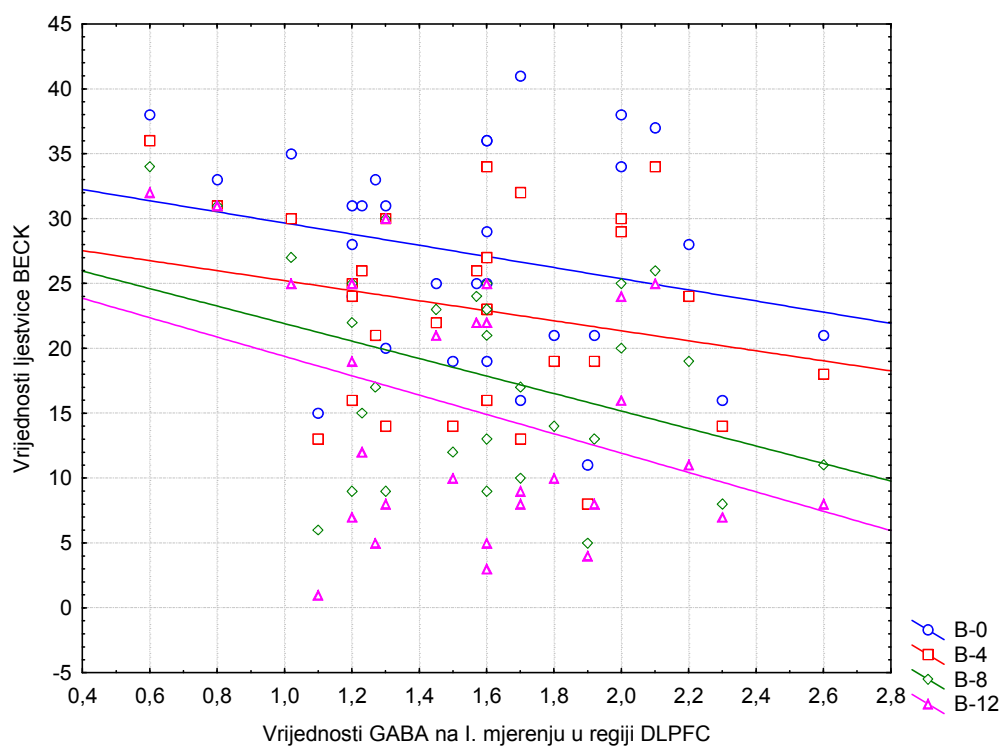
Primjena BDI	N	p	r
B-0	30	0,205	-0,2382
B-4	30	0,217	-0,2319
B-8	30	0,040	-0,3766
B-12	30	0,054	-0,3560

U regiji amigdala, sve korelacije također imaju negativan predznak, sa statističkom značajnošću u 8 i 12 tjednu terapije ($p=0,019$ i $p=0,026$, respektivno) (Tablica 36, Grafikon 15).

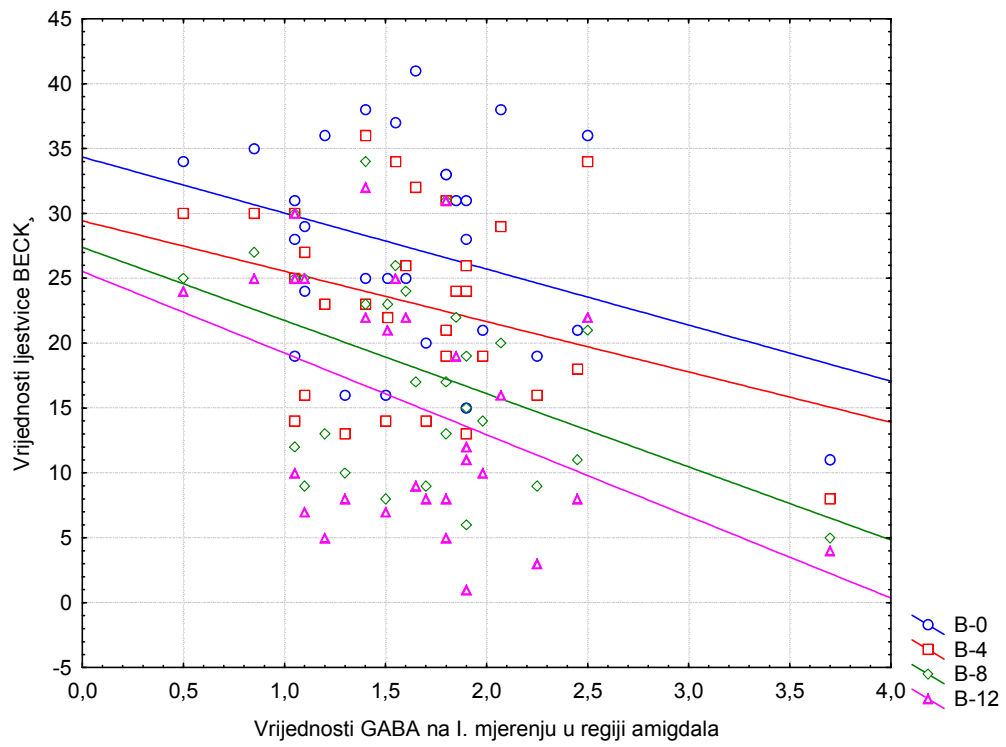
Tablica 36. Povezanost razine GABA u I mjerjenju s rezultatima na BDI u amigdala

Primjena BDI	N	p	r
B-0	30	0,080	-0,3245
B-4	30	0,089	-0,3160
B-8	30	0,019	-0,4271
B-12	30	0,026	-0,4070

Grafikon 14. Povezanost razine GABA s rezultatima BDI u DLPFC – I mjerjenje



Grafikon 15. Povezanost razine GABA s rezultatima BDI u amigdala – I mjerjenje



5.4.3.2. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na BDI

U obje lokacije mjerenja, DLPFC i amigdala, korelacije su negativnog predznaka u svim vremenskim točkama primjene BDI, sa statističkom značajnošću. Viša razina GABA u II mjeranju povezana je s nižim rezultatom na BDI (Tablica 37 i Grafikon 16 za DLPFC) (Tablica 38 i Grafikon 17 za amigdala).

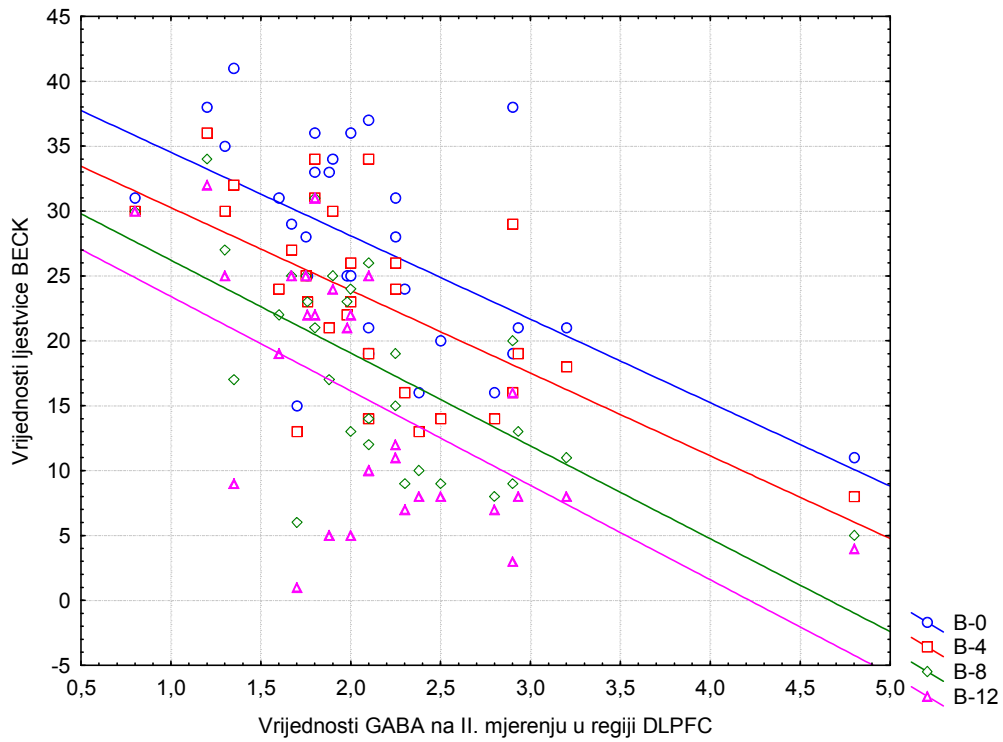
Tablica 37. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na BDI u DLPFC

Vrijednosti BDI	N	p	r
B-0	30	0,001	-0,5940
B-4	30	0,000	-0,6379
B-8	30	0,000	-0,6655
B-12	30	0,001	-0,5780

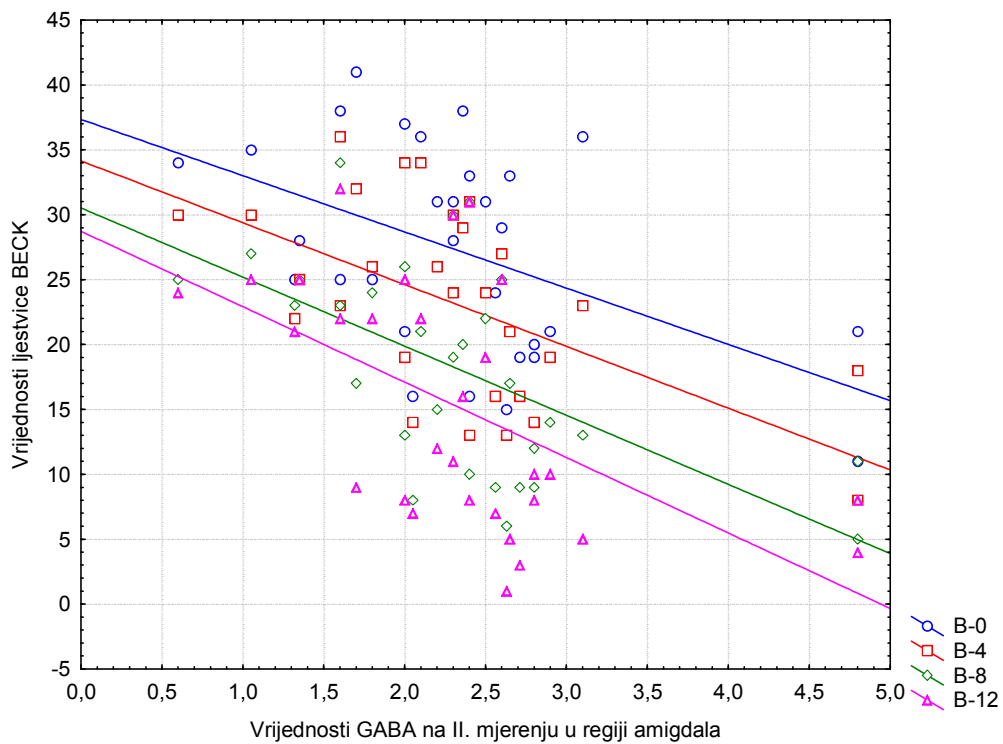
Tablica 38. Povezanost razine GABA u II mjeranju s rezultatima na BDI u amigdala

Primjena BDI	N	p	r
B-0	30	0,008	-0,4763
B-4	30	0,001	-0,5669
B-8	30	0,001	-0,5895
B-12	30	0,002	-0,5497

Grafikon 16. Povezanost razine GABA s rezultatima BDI u DLPFC – II mjerjenje



Grafikon 17. Povezanost razine GABA s rezultatima BDI u amigdala – II mjerjenje



5.4.3.3. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na BDI

Promjena u razini GABA između dva mjerenja izračunata je kao razlika razina GABA između drugog i prvog mjerenja.

U obje lokacije mjerenja, korelacija s rezultatima na BDI je negativnog predznaka, tj. inverzna. U slučaju regije DLPFC, sve četiri korelacije su statistički značajne (Tablica 39, Grafikon 18). Za amigdala to nije slučaj za početno mjerenje (Tablica 40, Grafikon 19). Ipak, i ta prva korelacija ima vrlo nisku vrijednost p (0,059).

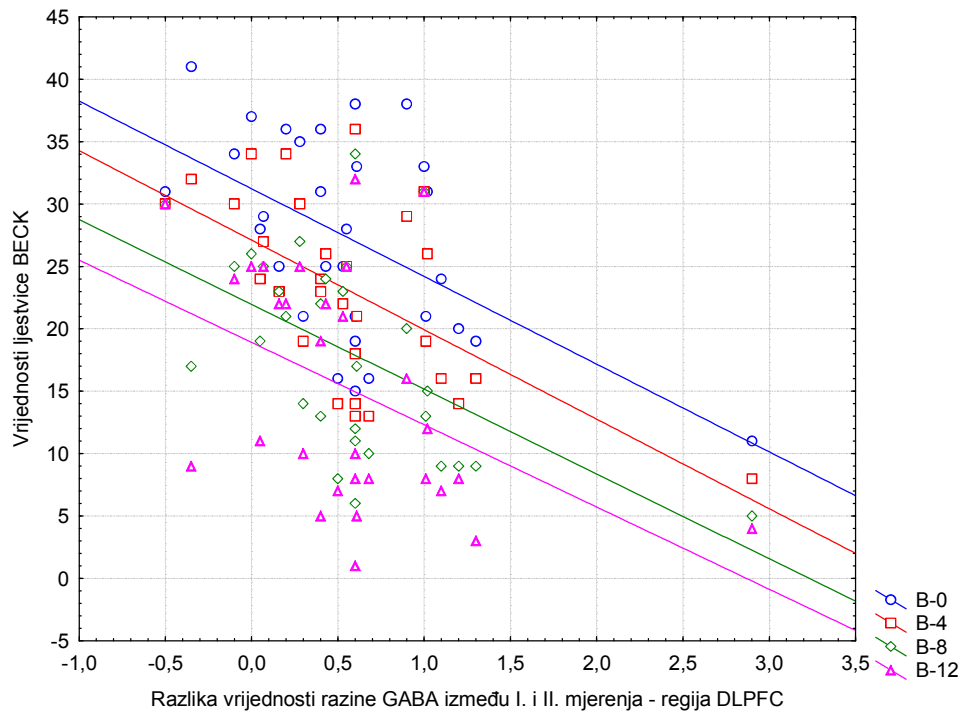
Tablica 39. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na BDI u DLPFC

Primjena BDI	N	p	r
B-0	30	0,002	-0,5410
B-4	30	0,000	-0,5981
B-8	30	0,003	-0,5271
B-12	30	0,016	-0,4370

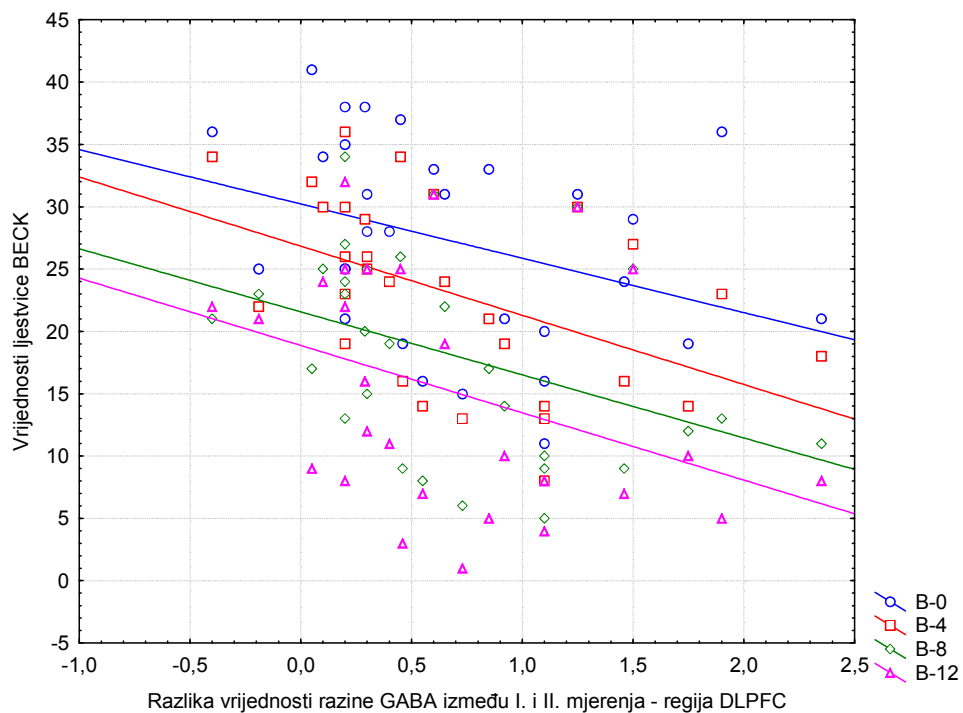
Tablica 40. Povezanost promjene u razini GABA između I i II mjerenja s rezultatima na BDI u amigdala

Primjena BDI	N	p	r
B-0	30	0,059	-0,3491
B-4	30	0,007	-0,4814
B-8	30	0,025	-0,4081
B-12	30	0,043	-0,3723

Grafikon 18. Povezanost rezultata BDI i razlike razine GABA između I i II mjerenja u DLPFC



Grafikon 19. Povezanost rezultata BDI i razlike razine GABA između I i II mjerenja u amigdala



5.5. Značajke ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor

Određivanje terapijskog odgovora u ovom istraživanju odnosi se na promjene u rezultatima ljestvica MADRS, HAMD i BDI između rezultata u početnom mjerenju i rezultata u 8. tjednu uzimanja terapije.

Prema odgovoru na liječenje, udio ispitanika je podjednak. Naime, 17 ispitanika pokazalo je odgovor na liječenje (responderi, R), dok u 13 ispitanika odgovora na liječenje nije bilo (ne-responderi, nR). Ispitanici s odgovorom na terapiju nisu se statistički značajno razlikovali prema dobi ($p=0,602$, t-test), a ni prema spolu ($p=0,0982$, hi-kvadrat) u odnosu na ispitanike bez odgovora na terapiju. Ipak, treba primijetiti da je vrijednost drugog spomenutog testa niska ($p=0,098$), tj. relativno blizu granice značajnosti. Razlog tomu je razlike u proporciji „respondera“ i „non-respondera“ među spolovima. Tako je odgovor na terapiju pokazalo 8 od 18 muških ispitanika, a 9 od 12 ženskih ispitanica.

5.5.1. Razlike u rezultatima na kliničkim ljestvicama s obzirom na terapijski odgovor

5.5.1.1. Razlike u rezultatima na MADRS-u između respondera i nerespondera

Između respondera i nerespondera postoji statistički značajna razlika u rezultatima MADRS-a u svim točkama, osim u početnom mjerenju. Prema tome, responderi i neresponderi nisu se razlikovali u intenzitetu depresivnih simptoma mjerenih MADRS-om na početku istraživanja, odnosno kad nisu uzimali terapiju. Tijekom uzimanja terapije, razlike u rezultatima MADRS postaju statistički značajne već nakon 4 tjedna, zatim nakon 8 i 12 tjedana uzimanja AD. Rezultati na MADRS-u su

niži tijekom uzimanja terapije kod respondera nego kod nerespondera. Također se responderi i neresponderi razlikuju prema razlici promjene rezultata na MADRS-u između početnog mjerenja, prije uzimanja terapije i 4, 8 i 12 tjedana nakon uzimanja terapije. Kod respondera očekivano nalazimo veće poboljšanje simptoma od 4 do 12 tjedna terapije AD (Tablica 41).

Tablica 41. Razlika u rezultatima na MADRS-u i promjena rezultata na MADRS-u tijekom terapije između respondera i nerespondera

Primjena MADRS	Sr. responderi	Sr. Neresponderi	p
M-0	31,41	32,15	0,664
M-4	23,35	29,31	0,001
M-8	16,47	25,46	0,000
M-12	8,88	23,54	0,000
DIFF M 0-4	8,06	2,85	0,000
DIFF M 0-8	14,94	6,69	0,000
DIFF M 0-12	22,53	8,62	0,000
% DIFF M 0-4	24,97	9,16	0,000
% DIFF M 0-8	48,31	20,52	0,000
% DIFF M 0-12	71,81	26,45	0,000

5.5.1.2. Razlike u rezultatima na HAMD između respondera i nerespondera

Između respondera i nerespondera pokazala se statistički značajna razlika u rezultatima na HAMD u svim točkama mjerenja, od početka (bez terapije) do kraja istraživanja (uzimanje terapije) (Tablica 42).

Responderi tako pokazuju značajno manji intenzitet simptoma depresije nego neresponderi od početka istraživanja na HAMD. Responderi pokazuju veće promjene u intenzitetu simptoma depresije, odnosno smanjene intenziteta depresije, nego neresponderi u 4, 8 i 12 tjednu uzimanja terapije.

Tablica 42. Razlika u rezultatima na HAMD i promjena rezultata na HAMD tijekom terapije između respondera i nerespondera

Primjena HAMD	Sr. responderi	Sr. Neresponderi	p
H-0	25,71	31,08	0,001
H-4	18,65	27,62	0,000
H-8	12,29	23,92	0,000
H-12	8,18	22,54	0,000
DIFF H 0-4	7,06	3,46	0,001
DIFF H 0-8	13,41	7,15	0,000
DIFF H 0-12	17,53	8,54	0,000
% DIFF H 0-4	26,85	10,90	0,000
% DIFF H 0-8	52,82	22,50	0,000
% DIFF H 0-12	68,15	26,92	0,000

5.5.1.3. Razlike u rezultatima BDI između respondera i nerespondera

Između respondera i nerespondera pokazala se statistički značajna razlika u rezultatima na BDI u svim točkama mjerenja, od početka (bez terapije) do kraja istraživanja (uzimanje terapije) (Tablica 43).

Responderi tako pokazuju značajno manji intenzitet simptoma depresije nego neresponderi od početka istraživanja na BDI. Responderi pokazuju veće promjene u intenzitetu simptoma depresije, odnosno smanjene intenziteta depresije, nego neresponderi u 4, 8 i 12 tjednu uzimanja terapije.

Tablica 43. Razlika u rezultatima na BDI i promjena rezultata na BDI tijekom terapije između respondera i nerespondera

Primjena BDI	Sr. responderi	Sr. neresponderi	p
B-0	24,12	31,31	0,013
B-4	18,76	28,62	0,000
B-8	12,18	25,85	0,000
B12	7,76	24,85	0,000
DIFF B 0-4	5,35	2,69	0,023
DIFF B 0-8	11,94	5,46	0,002
DIFF B 0-12	16,35	6,46	0,000
% DIFF B 0-4	21,13	8,50	0,000
% DIFF B 0-8	48,83	16,47	0,000
% DIFF B 0-12	66,51	19,82	0,000

5.5.2. Razina metabolita u I i II mjeranju s obzirom na terapijski odgovor

U ovom istraživanju, responderi pokazuju u prosjeku više vrijednosti GABA nego neresponderi, a niže vrijednosti Glx i Gln. T- test nalazi razlike između respondera i nerespondera koje su statistički značajne za razinu GABA, Glx i Gln u I mjeranju u DLPFC, te za razinu GABA u I i II mjeranju u amigdala (Tablica 44).

Tablica 44. Razlike u razini metabolita između respondera i nerespondera

Regija i metabolit	Sr. responderi	Sr. neresponderi	p
F1GABA	1,70	1,39	0,056
F1Glx	0,96	1,23	0,003
F1Gln	0,92	1,16	0,009
F2GABA	2,49	1,67	0,001
F2Glx	1,25	1,34	0,638
F2Gln	1,31	1,24	0,705
A1GABA	1,84	1,40	0,046
A1Glx	1,28	1,11	0,351
A1Gln	1,26	1,14	0,491
A2GABA	2,75	1,79	0,002
A2Glx	1,21	1,10	0,342
A2Gln	1,22	1,06	0,071

5.5.3. Promjena razine metabolita između I i II mjerenja s obzirom na terapijski odgovor

Promjene razine metabolita između I i II mjerenja računane su kao razlika vrijednosti I i II mjerenja metabolita u dvjema lokacijama. Responderi statistički značajno imaju veći porast GABA od nerespondera u DLPFC i amigdala (Tablica 45). Postotne promjene između mjerenja računane su na sljedeći način - ako je npr. vrijednost prvog mjerenja u nekoj točki bila 1,6, a vrijednost drugog mjerenja u istoj točki je iznosila 2,9, razlika između tih dvaju mjerenja bila je 81% $((2,9-1,6)/1,6 \times 100)$ (Tablica 46).

Tablica 45. Razlike razine metabolita između I i II mjerenja s obzirom na terapijski odgovor

Razlika između mjerenja prema metabolitu i regiji	Sr. responderi	Sr. neresponderi	p
DIFF FGABA	0,79	0,28	0,023
DIFF FGIx	0,29	0,11	0,304
DIFF FGIn	0,39	0,08	0,106
DIFF AGABA	0,91	0,39	0,025
DIFF AGIx	-0,07	-0,01	0,791
DIFF AGIn	-0,04	-0,08	0,864

Tablica 46. Razlike razine metabolita između I i II mjerenja s obzirom na terapijski odgovor u postocima

Razlika između mjerenja prema metabolitu i regiji	Sr. responderi	Sr. neresponderi	p
DIFF FGABA	49,95	29,15	0,189
DIFF FGlx	30,61	12,96	0,291
DIFF FGln	40,31	12,08	0,110
DIFF AGABA	58,05	33,65	0,187
DIFF AGlx	7,45	16,91	0,664
DIFF AGln	10,16	6,86	0,855

6. Rasprava

Današnja saznanja o neurobiologijskom modelu depresije sve više napreduju, zajedno s razvojem tehnologije koja omogućuje praćenje razvoja mozga i neurobiokemijskih promjena u psihičkim poremećajima. Stoga se osnovne monoaminske teorije depresije danas proširuju istraživanjima ostalih sustava neurotransmisije u mozgu, uključujući GABA, kao najznačajniji inhibicijski sustav. Općenito su istraživanja povezanosti promjena metabolita mozga, poremećaja raspoloženja i terapijske učinkovitosti u začetku, stoga u ovom trenutku nema opsežnih znanstvenih dokaza.

U ovom istraživanju pokazana je promjena razine GABA u amigdala i DLPFC-u, snimljene putem 1H MRS-a u ispitanika s depresijom nakon što su uzimali antidepressivne lijekove. Te su promjene bile značajnije za podskupinu ispitanika, u kojih se nalazi poboljšanje depresije, odnosno, klinički odgovor na terapiju.

6.1. Demografska i klinička obilježja ispitivane skupine

6.1.1. Demografska obilježja ispitivane skupine

U istraživanje je uključeno 30 ispitanika (18 muškaraca i 12 žena) s depresivnim poremećajem (prvom epizodom), koji nisu uzimali antidepresive. Prosječna dob ispitanika bila je 46 godina, bez razlika s obzirom na spol. Uključivanje ispitanika srednje životne dobi, iako nije planirano, vjerojatno je rezultat potrebe za sigurnijom procjenom opće psihopatologije u ispitanika. U ispitanika mlađe odrasle dobi, postoji diferencijalnodijagnostički vjerojatnost razvoja i nekog drugog poremećaja s depresivnim simptomima (npr. bipolarni poremećaj), komorbiditetnog poremećaja i/ili poremećaja ličnosti. U ispitanika starije životne dobi postoji vjerojatnost utjecaja organskih promjena mozga te očekivanih tjelesnih bolesti i disfunkcija, koje prati liječenje ostalim lijekovima. Smatra se da je vrhunac učestalosti javljanja depresije oko dobi od 40 godina života², stoga je prosječna dob ispitanika u ovom uzorku odgovarajuća za istraživanje.

6.1.2. Klinička obilježja ispitivane skupine

Klinička obilježja ispitivane skupine odnosile su se na ispitivanje težine depresije u 4 vremena mjerenja putem ljestvica za depresiju. Ljestvice za depresiju primijenjene su na početnom mjerenju (0 točka), te nakon 4, 8 i 12 tjedana uzimanja antidepresivne terapije. Prosječni rezultati na kliničkim ljestvicama za depresiju upućivali su u početnom mjerenju na depresivnu epizodu srednjeg intenziteta (MADRS=31, HAMD=28, BDI=27). Prosječni rezultati na kliničkim ljestvicama za depresiju u konsektivnim vremenima mjerenja, nakon 4, 8 i 12 tjedana uzimanja AD pokazali su određeni pad rezultata na ljestvicama, što upućuje na poboljšanje kliničkog stanja ispitanika i oporavak od depresije. U odnosu na početni rezultat, prosječni rezultat na MADRS-u smanjivao se 18% nakon 4 tjedna, 36% nakon 8 tjedana i 52% nakon 12 tjedana uzimanja terapije.

Razlike između početnog mjerenja i mjerenja u 4, 8, i 12. tjednu uzimanja terapije, statistički su značajne.

U odnosu na početni rezultat, prosječni rezultat na HAMD smanjivao se 20% nakon 4 tjedna, 39% nakon 8 tjedana i 50% nakon 12 tjedana uzimanja terapije.

Razlike između početnog mjerenja i mjerenja u 4, 8, i 12. tjednu uzimanja terapije, statistički su značajne.

U odnosu na početni rezultat, prosječni rezultat na BDI smanjivao se 16% nakon 4 tjedna, 35% nakon 8 tjedana i 46% nakon 12 tjedana uzimanja terapije. Razlike između početnog mjerenja i mjerenja u 4, 8, i 12. tjednu uzimanja terapije, statistički su značajne.

Promjena rezultata na ljestvicama za depresiju upućuje na promjenu težine, odnosno, intenziteta depresije. Rezultati istraživanja pokazali su smanjenje rezultata na ljestvicama za depresiju u odnosu na početno mjerenje, što upućuje na smanjivanje intenziteta depresije. Do potpunog oporavka od depresije, odnosno, povlačenja simptoma, nije došlo u svih ispitanika. Smatra se da se terapijski odgovor na antidepresivnu terapiju može očekivati u 60-70% depresivnih osoba^{4,11}.

Prema ukupnom smanjenju rezultata na ljestvicama, identificirani su responderi – ispitanici koji su pokazali dostatno smanjenje rezultata na kliničkim ljestvicama i odgovor na terapiju, i neresponderi – ispitanici koji nisu pokazali dostatno smanjenje rezultata na kliničkim ljestvicama i dostatan odgovor na terapiju. U ovom istraživanju, skupine respondera i nerespondera nisu se razlikovale s obzirom na dob i spol. Responderi su imali značajno niže početne rezultate na kliničkim ljestvicama za depresiju HAMD i BDI, a nije bilo razlike između skupina s obzirom na početni rezultat MADRS-a.

6.2. Razina metabolita mjerena 1H MRS-om

6.2.1. Početna razina GABA

U neliječenoj depresiji, očekuju se niže vrijednosti razine GABA. U početnom mjerenju u ispitanika s prvom neliječenom depresivnom epizodom, prosječna razina GABA u DLPFC ispitanika iznosila je 1,57 mmol/kg, a u amigdala 1,65 mmol/kg. Dosadašnja mjerenja GABA, putem MRS-a, u depresivnih ispitanika pokazuju raspon vrijednosti, a studije se razlikuju po obilježjima ispitanika, regiji mozga i tehnologiji mjerenja. Vrijednosti razine kortikalne GABA u ljudi, prema publiciranim podacima, kreću se od 1,00 do 2,00 mmol/kg¹⁴⁹.

Uvođenjem MRS-a u istraživanje mozga i psihičkih poremećaja postalo je moguće izmjeriti aktualnu razinu metabolita, uključivo GABA, *in vivo* u mozgu ispitanika, no još uvijek nema dovoljno zaključnih istraživanja u depresiji¹⁵⁰.

Michael i sur. nalaze da je razina GABA mjerene MRS-om 3,4 (± 2.8) mmol/kg u depresivnih ispitanika (N=12) u lijevom DLPFC¹⁵¹. Sanacora i sur. u svojim istraživanjima nalaze razinu GABA mjerene MRS-om od 0,71 mmol/kg ($\pm 0,27$) (N=14), odnosno 0,85 mmol/kg ($\pm 0,34$) (N=8) te 1,27 ($\pm 0,30$) (N=11) u okcipitalnom korteksu depresivnih ispitanika¹⁴⁸.

U ovom istraživanju učinjeno je prvo mjerenje razine GABA u amigdala putem MRS-a, te za usporedne analize s ostalim istraživanjima treba pričekati rezultate budućih istraživanja u tom području.

Općenito se smatra da je razina kortikalne GABA snižena u osoba s depresijom u odnosu na zdravu populaciju¹⁵². Animalne spektroskopske studije također pokazuju redukciju GABA u animalnim modelima depresije^{97,107}.

Ostale metode određivanja GABA pokazuju nekonzistentne podatke, djelomično zbog nejasnog odnosa periferne i centralne GABA. Mjerenje GABA u cerebrospinalnom likvoru depresivnih osoba pokazuje različite rezultate. U studiji Roya i sur. pokazana je smanjena razina GABA u cerebrospinalnom likvoru u depresivnih osoba u odnosu na zdrave kontrole¹⁵³. Smatra se i da osobe s depresijom češće imaju niže razine GABA u plazmi, čak i nakon uspješnog liječenja antidepresivima, što upućuje na to je da niska plazmatska GABA potencijalni

marker za kliničku depresiju^{101,154}. To se odnosi i na aktivnost enzima glutamat-dekarboksilaze i GABA aminotrasferaze, koji sudjeluju u sintezi i razgradnji GABA, a čija je aktivnost smanjena u krvi depresivnih osoba^{155, 156}.

Postmortalne studije pokazuje smanjenu gustoću kalbidin-imunoreaktivnih GABA-ergičkih neurona u okcipitalnom korteksu depresivnih ispitanika¹⁵⁷. Tehnike slikovnih prikaza mozga otkrivaju redukciju kortikalnih GABA-ergičkih interneurona u depresivnih bolesnika. Druge pak studije donose dokaze o povezanosti GABA-ergičkog deficita u depresiji i anksioznosti s ekspresijom gena za glutamat-dekarboksilazu^{158, 159}.

Sljedeći dokazi upućuju na disfunkciju GABA receptora u depresivnom poremećaju, zajedno s anksioznim poremećajem. GABA-B receptorski agonisti pokazuju anksiolitičke i antidepresivne učinke u glodavaca. Dosad se smatralo da je GABA-A receptor povezan samo s anksioznim poremećajem, no nedavno se otkrivaju raširene promjene u ekspresiji GABA-A receptora ili GABA-A receptorskih veznih proteina u žrtava samoubojstva s depresijom¹⁶⁰.

Istovremeno s istraživanjima, koji nalaze deficit kortikalne GABA putem MRS-a, istraživanja putem ostalih tehnika slikovnih prikaza mozga pokazuju promjenu razine aktivacije mozga u depresivnih ispitanika, pokazujući konzistentnu povećanu aktivnost regija mozga u mirovanju u niz kortikalnih i središnjih subkortikalnih regija. To se može povezati s mjerenjima GABA u depresivnih ispitanika i animalnim stres/depresija modelima koji pokazuju konzistentno smanjenje ukupne GABA koncentracije te smanjenu ekspresiju/senzitivnost GABA-A i GABA-B receptora u metabolički hiperaktivnim kortikalnim i subkortikalnim strukturama¹⁶¹.

Na ovim se nalazima temelji pretpostavka da u depresiji dolazi do promijenjene regulacije kortikalne i subkortikalne ekscitabilnosti. Edden i sur. u studiji koja kombinira MRS, MEEG i vizualnu fiziologiju, pokazuje da je individualni učinak jednostavnog vizualnog zadatka povezan s koncentracijom neurotransmitora, odn. GABA u stanju mirovanja¹⁶². To upućuje na potvrdu da se MRS mjerenja GABA u mirovanju zaista upućuju na funkcionalnu aktivnost GABA, iako se taj zaključak donosi s oprezom.

Glavna pretpostavka je da je individualna različitost u koncentraciji GABA, uočena putem MRS-a, reflektira individualnu varijabilnost u ekscitacijsko-inhibicijskoj kortikalnoj ravnoteži. Ispitanici s većom razinom GABA u okcipitalnom korteksu mogli bi imati manji omjer ekscitacije/inhibicije u usporedbi s ispitanicima s nižom razinom GABA. Stoga bi se MRS signal GABA mogao prihvatiti kao surogatna mjera funkcionalne aktivnosti GABA unutar lokalnog neokorteksa.

U predloženom modelu neokorteksa, tzv. kanonski kortikalni mikrokrug („canonical cortical microcircuit“) se sastoji od recipročno povezanih GABA-ergičkih interneurona (sloj III-IV) i glutamatnih stanica (sloj II-Ivc i V-VI) REF.

Aktiviranje mikrokruga (npr. vizualnom stimulacijom ispitanika), aktivnost se prenosi duž cijelog mikrokruga. Mikrokrugovi imaju snažnu kontrolu putem povratne sprege preko *back-projecting* GABA-ergičkih stanica na principalne stanice. Ako osoba ima jaču inhibiciju to bi moglo utjecati na jaču povratnu spregu principalnih stanica i ukupno slabiju aktivnost tih stanica. Relativno smanjena aktivnost principalnih stanica mogla bi reducirati metaboličke procese povezane s glutaminergičkim krugom.

BOLD MRI (Blood Oxygen Level Dependent) MRI smatra se neinvazivnom metodom mjerenja moždane funkcije te indirektnom hemodinamskom mjerom neuralne aktivnosti. Pretpostavlja se da postoji dva načina na koje bi koncentracija GABA mogla promijeniti BOLD odgovor. GABA-ergički interneuroni mogu direktno djelovati na lokalnu cirkulaciju otpuštanjem više vazoaktivnih neuromodulatora. Alternativno se GABA-ergički utjecaj na BOLD odvija putem piramidnih stanica i metaboličkih procesa udruženih s ciklusom glutamata, gdje povećana GABA aktivnost dovodi do smanjene glutaminergičke aktivnosti.

Muthukumaraswamy i sur. nalaze negativnu povezanost koncentracije GABA s amplitudom odgovora BOLD-a i pozitivnu povezanost s veličinom odgovora hemodinamske funkcije (HRF, haemodynamic response functions)¹⁶³.

Studije transkranijalne magnetske stimulacije donose prve rezultate o deficitima GABA-ergičke kortikalne inhibicijske neurotransmisije u depresiji¹⁶⁴. Levinston i sur. nalaze da svi depresivni ispitanici u njihovoj studiji imaju deficit kortikalne GABA inhibicije, što povezuju s GABA-B receptorima¹⁶⁵. Skupina depresivnih ispitanika, rezistentnih na terapiju pokazuje dodatni deficit u kortikalnoj inhibiciji, što se povezuje i s GABA-B i GABA-A receptorima.

Etiologija ovih aberacija GABA sustava u depresivnom poremećaju zasada nije objašnjena. Genetički i okolinski čimbenici, čije djelovanje počinje već u razvojno doba, pogoduju razvoju osjetljivosti, koja je rizični čimbenik za depresiju⁷.

6.2.2. Promjena razine GABA

U drugom mjerenju putem MRS-a, nakon uzimanja AD-a, prosječna razina GABA u ispitanika u DLPFC iznosi 2,13 mmol/kg, a u amigdala iznosi 2,33 mmol/kg. Razina GABA u DLPFC i amigdala ispitanika promijenila se nakon uzimanja AD-a, i ta je promjena statistički značajna. U ovom istraživanju, nalazi se rast razine GABA u ispitanika nakon uzimanja AD-a od 40 % u DLPFC, te 47 % u amigdala u odnosu na prvo mjerenje. Ovo je prvo mjerenje promjene razine GABA u DLPFC i amigdala mjerene MRS-om, nakon uzimanja AD-a u depresivnih ispitanika.

Uz mjerenja apsolutnih vrijednosti razine GABA prije i poslije terapije, pokazane su i korigirane vrijednosti GABA, prema vrijednostima kreatina. Korekcija razine metabolita prema kreatinu korištena je u niz istraživanja. Kreatin se smatra stabilnim metabolitom jer se ne mijenja pa ima ulogu konstante u mjerenjima, što je korišteno u ranijim istraživanjima^{125,140}. U analizi različitih metoda analize spektroskopskih signala, Bogner i sur. navode da je korištenje omjera GABA/kreatin metoda izbora u većini dosadašnjih istraživanja¹⁶⁶.

U mjerenjima u ovom istraživanju, omjer GABA/kreatin u DLPFC iznosi 0,42 ($\pm 0,15$) prije uzimanja AD, a 0,56 ($\pm 0,18$) nakon uzimanja AD. Razlika između dva mjerenja je statistički značajna, a označava porast omjera GABA/kreatin u DLPFC od 57 % nakon liječenja. Omjer GABA/kreatin u amigdala iznosi 0,47 ($\pm 0,16$) prije uzimanja AD, a 0,65 ($\pm 0,26$) nakon uzimanja AD, što označava porast omjera u amigdala od 45 % nakon liječenja. Rezultati mjerenja korigirane GABA u obje

lokacije, kao i promjene omjera, odnosno, porast omjera, sukladni su rezultatima mjerenja apsolutne GABA, što dodatno potvrđuje zaključak ovog istraživanja da razina GABA raste nakon uzimanja AD u depresivnih ispitanika, a ta se promjena razine GABA nakon uzimanja AD-a može pokazati snimanjem putem MRS-a u DLPFC i amigdala.

Promjena GABA mjerena putem MRS-a u depresivnih ispitanika nakon uzimanja AD, ispitivana je u još samo jednom istraživanju, ali se odnosi na drugu regiju s klinički manje diferentnim ispitanicima i manjem uzorku. Sanacora i sur. ispitivali su promjenu GABA mjerenu MRS-om u depresivnih ispitanika (N=11) nakon uzimanja SIPPS-a u okcipitalnom korteksu¹⁴⁸. Pokazali su da nakon uzimanja AD dolazi do porasta GABA u okcipitalnom korteksu od 34% u odnosu na prvo mjerenje. Sanacora ne nalazi povezanost promjene GABA u okcipitalnom korteksu s promjenama u kliničkom stanju prema HAMD, ljestvici za depresiju. Ne nalazi značajnu povezanost između razine GABA prije AD-a i kliničkog poboljšanja depresije. No, nalazi da u pet ispitanika s najnižom inicijalnom GABA, nakon AD, dolazi do najveće promjene GABA, dok u pet ispitanika s najvišom inicijalnom GABA, nakon AD, ne dolazi do značajne promjene. Ispitanici su, u toj studiji, imali komorbidne bolesti i dodatnu terapiju, a uzimali su AD najmanje 5 tjedana nakon uključanja u studiju, ali ne svi jednako dugo. Sanacora objašnjava nepostojanje povezanosti GABA i kliničkog tijeka premalim uzorkom.

U ovom istraživanju, klinički parametri ispitivane skupine su homogeni, s obzirom na dijagnozu, a AD-e svi ispitanici uzimaju podjednako dugo i po prvi puta u životu. Stoga rezultati ovog istraživanja mogu potvrditi da je uzimanje AD-a u depresivnih ispitanika dovelo do promjene, odnosno, povećanja razine GABA u DLPFC i amigdala.

Druga istraživanja opisuju promjenu razine GABA u mozgu, mjerenu putem MRS-a, nakon djelovanja neke druge antidepresivne metode. Sanacora i sur. pronalaze porast kortikalne GABA u depresivnih pacijenata (N=8) nakon terapije EKT-om, a u 4 ispitanika taj je porast viši od 85% u odnosu na GABA prije tretmana¹⁶⁷. U slijedećoj studiji, Sanacora i sur. nalaze da kognitivno-bihevioralna terapija u 8 depresivnih ispitanika nije dovela do promjene u razini GABA u okcipitalnom

režnju, što upućuje na različite mehanizme antidepresivnog učinka u usporedbi s AD-ima ili EKT-om¹⁶⁸. U zanimljivoj studiji, Streeter i sur. uspoređuju promjene u kortikalnoj GABA nakon akutnih joga seansi u usporedbi sa seansama čitanja u 8 ispitanika¹⁶⁹. Pokazali su porast razine GABA mjerene MRS-om nakon joga seanse, te sugeriraju tretman jogom za stanja u kojima se nalaze niske razine GABA.

Navedeni rezultati, premda se zasada radi o tek nekoliko studija, uključujući ovu, upućuju na to da svako djelovanje na metabolite mozga (farmakološko, elektrostimulativno, kognitivno, vježbanje) koje se klinički manifestira kao antidepresivno, odnosno, smanjuje simptome depresivnosti ili depresije i poboljšava raspoloženje, na neki način inducira promjene GABA-ergičkog sustava u mozgu.

Mehanizam tog djelovanja zasad nije objašnjen. Neka istraživanja sugeriraju da promjene u GABA-receptorima imaju ulogu u mehanizmu učinka AD-a na GABA. Pretkliničke studije istražuju učinak antidepresivnih lijekova na GABA receptore. Jednostruka injekcija niske doze antidepresiva ne djeluje na vezanje na GABA-A receptore u mozgu štakora¹⁷⁰. Ponovljena ili produljena primjena antidepresiva ili nema učinak ili djeluje na silaznu regulaciju GABA-A receptora, odnosno smanjuje vezanje na GABA-A receptore¹⁷¹. Rezultati istraživanja učinaka AD-a na GABA-B receptore isto nisu potpuni. Neke sudije nalaze da triciklički AD, MAOI i SIPPS-i induciraju porast u vezanju za GABA-B receptore u frontalnom korteksu i hipokampusu štakora, nakon kronične primjene, dok druge to ne potvrđuju¹⁶⁷. I funkcionalne studije GABA-B receptora, koje istražuju učinak kronične primjene AD-a na GABA-B receptore, razlikuju se po zaključcima jer navode ili povećanu ili nepromijenjenu funkciju GABA-B receptora nakon kronične primjene AD-a.

S obzirom na njenu inhibicijsku funkciju, bilo bi logično pretpostaviti da je upravo povećana inhibicijska aktivnost GABA, a ne snižena aktivnost, prisutna u pacijenata s poremećajima raspoloženja, i da ona vodi do snižavanja serotoninske ili noradrenergičke funkcije¹⁷². No, animalne i farmakološke studije pokazuju da je upravo snižena razina GABA, pa time i inhibicije, povezana s pojavom poremećaja raspoloženja, čemu u prilog govore i rezultati ovog istraživanja.

Petty i sur. smatraju da je većina GABA aktivnosti u mozgu, koja se odnosi na poremećaje raspoloženja, zapravo usmjerena u lokalne krugove i interneurone, što može dovesti do facilitacijskog učinka na serotoninski ili noradrenergički sustav⁹⁹. I već navedeni rezultati postmortalnih studija navode na kritičnu ulogu GABA-ergičkih interneurona u kortikolimbickom krugu⁶⁰.

Dokaz pružaju i studije koje istražuju interakcije između GABA i serotonina ili noradrenalina. Na primjer, primjena GABA agonista, gama-vinyl GABA, dovodi do facilitacije otpuštanja bazalnog serotonina u prefrontalnoj kori glodavaca¹⁰¹. Stimulacija GABA receptora u suprahijazmatskoj jezgri mozga štakora inducira porast serotonina¹⁷³. Dalje, kronična primjena proGABAa i baklofena, koji su GABA-agonisti, povećava *head twitch* reakciju posredovanu serotoninskim receptorima i povećava gustoću serotoninskih kortikalnih receptora u glodavaca¹⁷⁴. To sugerira da GABA receptori djeluju kao heteroreceptori na serotonergičkim završecima u limbickim režnjevima mozga štakora¹⁷⁵.

Gledajući učinak GABA na noradrenergički sustav, nosač za pohranu GABA identificiran je u završecima noradrenergičkih neurona u korteksu i hipokampusu štakora, a nalazi se na presinaptičkom završetku noradrenergičkog živca koji regulira otpuštanje noradrenalina. To sugerira mogućnost da presinaptički GABA receptori posreduju u facilitaciji otpuštanja norepinefrina. ProGABAa, miješani GABA A i GABA B agonist, povećava stvaranje 3-metoksi-4-hidroksipenilgligola, metabolita noradrenlina, u mozgu štakora, što upućuje da GABA-mimetik povećava *turnover* noradrenlina. Slično tomu, GABA-mimetik, fenGABAa, ima sličnu ulogu u povećanju turnovera NA u hipotalamusu i septumu. GABA A agonist, baklofen, ima ulogu u potencijaciji adenilat-ciklaze koju stimulira NA.

Studije, koje istražuju interakcije između GABA i SE ili NA, sugeriraju da GABA facilitira NA-ergičke i SE-ergičke funkcije u nekim aspektima, što bi moglo objasniti zašto nalazimo hipoaktivnost, umjesto hiperaktivnost GABA u poremećajima raspoloženja, te zašto terapijska manipulacija, koja povećava centralnu GABA aktivnost ima antidepresivni i stabilizirajući učinak¹⁶⁷.

Stoga se može smatrati da uloga GABA, u poremećajima raspoloženja, nije izdvojena, već komplementarna monoaminskim teorijama poremećaja raspoloženja. Moguća uloga GABA-ergičkih interneurona u kortikolimbickom krugu

navodi da hipotezu da se poremećaji u transmisiji putem GABA sustava događaju zbog poremećaja u ranom razvoju SŽS-a. Rani životni stresori i izuzetna osjetljivost GABA-ergičkog sustava na diskretne okolinske manipulacije, mogu stvoriti molekularni mehanizam u kojem rani događaji mogu precipitirati razvoj psihopatologije. Posljedica poremećene GABA-ergičke aktivnosti može se manifestirati u abnormalnoj modulaciji dopaminergičke i aktivnosti ostalih neurotransmitera u amigdala, hipokampusu i drugim regijama.

Osim GABA, i ostali metaboliti pokazuju razlike između depresivnih ispitanika u odnosu na zdravu populaciju, ili se njihova razina mijenja nakon liječenja depresije, a mogu se mjeriti MRS-om. Studije navode nepromijenjenu ili smanjenu razinu nekih metabolita mozga u depresivnih ispitanika u odnosu na zdravu populaciju¹³⁴. Također su različiti rezultati o promjenama ostalih metabolita mozga u različitim regijama mozga nakon liječenja depresije s obzirom na metodu liječenja. Gonul i sur. prikazuju rezultate učinka AD na razinu metabolita u medijalnom prefrontalnom korteksu depresivnih pacijenata (N=20), a nalaze značajan porast omjera NAA/Cre nakon uzimanja AD¹⁷⁶. Suprotno ovim istraživanjima, Kaymak i sur. ne nalaze značajan učinak AD, mjeren MRS-om u području DLPFC, na metabolite mozga u depresivnih žena (N=17), osim porasta omjera inozitol/kreatin nakon 8 tjedana terapije¹⁷⁷. Block i sur. nalaze porast NAA i kolina u hipokampusu depresivnih ispitanika nakon uzimanja AD¹⁷⁸. Michel i sur. nalaze porast NAA i Glx u lijevoj amigdali depresivnih pacijenata (N=14) koji su imali odgovor na terapiju EKT-om⁷³. Nedavno Taylor i sur. nalaze rani porast NAA u medijalnom frontalnom korteksu u depresivnih ispitanika (N=39) na AD terapiji u odnosu na zdrave kontrole¹⁷⁹.

Istraživanja o utjecaju liječenja depresije bilo kojom od metoda liječenja (antidepresivi, EKT, bihevioralno-kognitivna terapija) na metabolite mozga, uključujući GABA, tek su u začetku. Dosadašnja saznanja navode da antidepresivna terapija u depresivnih osoba ima neki učinak na metabolite mozga. To podržavaju nalazi povećane kortikalne GABA nakon akutnog uzimanja SIPP-a u zdravih ljudi, povećanja aktivnosti glutamin-sintetaze nakon deprivacije spavanja te smanjena razina GABA u prefrontalnom korteksu depresivnih osoba i normalna

razina prefrontalne GABA u osoba s remisijom depresije^{109,127,180}. Također, povećanje glutamina u pacijenata koji imaju odgovor na deprivaciju spavanja, stimulira GABA-ergičku neurotransmisiju u DLPFC¹⁸¹.

Porast GABA u DLPFC i amigdala povezan s uzimanjem AD u depresivnih ispitanika, koji nalazimo u ovom istraživanju, a može se mjeriti MRS-om, upućuje na određene neurokemijske promjene u mozgu, koje obuhvaćaju i najvažniji inhibicijski neurotransmitorski sustav. Ovi rezultati navode na postojanje međusobnog su-djelovanja serotoninergičkog sustava, koji je bio induciran AD-ima iz kategorije SIPPS-a, i sustava GABA.

6.2.3. Početna razina Glx-a i promjena razine Glx-a

Uz mjerenje apsolutne GABA i korigirane GABA u omjeru s kreatinom, mjerili smo i razinu Glx kompleksa jer ga čine zajedno GABA, glutamin i glutamat.

Početna razina Glx-a u DLPFC iznosila je 1,08 ($\pm 0,27$) mmol/kg u prvom mjerenju, a korigirano kreatinom 0,29 ($\pm 0,10$). Početna razina Glx u amigdala iznosila je 1,21 ($\pm 0,47$) mmol/kg, a korigirano kreatinom 0,34 ($\pm 0,09$).

Binesh i sur. nalaze da prosječan omjer Glx/Cre u DLPFC iznosi 0,103 ($\pm 0,019$) mmol/kg kod depresivnih ispitanika starije dobi (68 do 86 godina)¹⁸². Auer i sur, te Mirze i sur, nalaze značajno niži Glx u prednjem cingulumu i bijeloj tvari parijetalne regije u depresivnih ispitanika nego u zdravih kontrola (10, odnosno, 19 %)^{183, 184}. Suprotno tome, Milne i sur. ne nalaze smanjenje razine Glx u hipokampusu depresivnih ispitanika s prvom, odnosno, rekurentnom depresivnom epizodom, ali nalaze visoku razinu mioinozitola što upućuje na porast u glijalnim stanicama vrlo rano u tijeku bolesti te predstavlja rani marker staničnih promjena u hipokampusu pacijenata s depresijom¹³⁴.

U ovom istraživanju, nakon uzimanja AD, dolazi do porasta Glx-a u DLPFC koji je statistički značajan, a radi se o porastu od 22,9 % (korigirano kreatinom 37%) u odnosu na početno mjerenje. U amigdala je porast Glx-a nakon uzimanja AD manji i nije statistički značajan, te iznosi 11,5% (korigirano kreatinom 1,3 %).

Block i sur. ne nalaze značajne promjene Glx-a u hipokampusu 11 depresivnih ispitanika nakon uzimanja AD, ali nalaze značajnu redukciju Glx-a u depresivnih ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu¹⁷⁶. Michel i sur. nalaze značajan porast Glx i NAA u lijevoj amigdali, ali samo u ispitanika s depresijom koji su imali poboljšanje nakon EKT (N=14)⁷³. Također, Pfliegerer i sur. nalaze povećanje Glx-a u prednjem cingulumu u 12 ispitanika s depresijom koji su reagirali poboljšanjem na EKT, što upućuje na zaključak da je depresija povezana s deficitom Glx, a porast Glx-a upućuje na mehanizam učinka EKT-a¹⁸⁵.

Deficit Glx-a u depresiji upućuje na neuronalnu i glija disfunkciju. Rezultati ovih istraživanja upućuju na različite mehanizme djelovanja AD i EKT-a, a jedan od razloga mogao bi biti veća brzina djelovanja, pa tako i brža promjena metabolita, prilikom primjene EKT-a u odnosu na AD, za koje se smatra da se učinak u potpunosti pojavljuje nakon dva do tri tjedna uzimanja lijeka. U depresivnih ispitanika s bipolarnim poremećajem, Benedetti i sur. nalaze smanjenje omjera Glx/kreatin, nakon deprivacije spavanja i terapije svjetlom, koji je značajno povezan s objektivnim i subjektivnim poboljšanjem depresivnosti¹⁸⁶.

6.2.4. Početna razina glutamina i promjena razine glutamina

Početna razina Gln (glutamina) u DLPFC iznosi 1,08 ($\pm 0,27$) mmol/kg, a u amigdala iznosi 1,21 ($\pm 0,47$) mmol/kg u ovom istraživanju. Auer i sur. nalaze oko 14% nižu razinu glutamina u ispitanika s depresijom, mjerenu u području prednjeg cingulumuma¹⁸¹. U ovom istraživanju, nakon uzimanja AD u ispitanika nalazimo značajnu promjenu, odnosno, porast Gln u DLPFC, ali ne i promjenu Gln u amigdala. Glutamin nakon uzimanja AD raste 28% u odnosu na početne vrijednosti u DLPFC. U amigdala, porast glutamina nakon uzimanja AD iznosi tek 8,6% nakon uzimanja AD. Block i sur. isto ne nalaze promjene u razini Gln u hipokampusu nakon 8 tjedana uzimanja AD u depresivnih ispitanika (N=11)¹⁷⁶. To se odnosi i na omjer Gln/kreatin, gdje u drugom mjerenju nalazimo porast omjera od 40,8 % u DLPFC, te 0,61 % u amigdala u odnosu na prvo mjerenje. Sukladno mjerenjima apsolutnog Gln, omjer Gln/kreatin mijenja se između prvog i drugog mjerenja u DLPFC, ali ne mijenja se u amigdala. Murck i sur. pokazuju da klinički učinak deprivacije spavanja u depresivnih muškaraca također dovodi u porasta Glx-a i Gln-a u DLPFC¹⁸⁷. To je primjećeno i u zdravih ljudi nakon deprivacije spavanja, koja ima nagli antidepresivni učinak.

U ovom smo istraživanju zabilježili promjenu glutaminergičkog sustava, u koji su uključeni glutamat i glutamin, koja je povezana s uzimanjem AD-ne terapije, u DLPFC.

Smatra se da je porast Gln-a u mozgu, nakon npr. deprivacije spavanja koja se koristi kao jedna od antidepresivnih metoda, povezan s povećanim aktivnošću enzima glutamin-sintetaze, kojeg reguliraju kortikosteroidi, što sugerira disfunkciju HPA osi i GR rezistenciju te upućuje na taj enzim kao ciljno mjesto za terapijsko djelovanje¹⁷⁹. Studije pokazuju da ketamin dovodi do naglog porasta koncentracije glutamina u prednjem cingulumu, što se očituje s naglim antidepresivnim učinkom¹⁸⁴. Dalje je značajno da je Gln glavni prekursor GABA, što povezuje povećanje Gln nakon AD-ne terapije sa sličnom promjenom u GABA-ergičkoj transmisiji.

Depresija se povezuje s povećanjem glutaminičkom aktivnosti, a uspješan odgovor na antidepresivnu terapiju s hipoglutaminičkom aktivnošću. U animalnim modelima, pokazano je da primjena niza različitih antidepresivnih metoda, uključujući niz različitih antidepresivnih lijekova i EKT dovodi do silazne regulacije glutaminičkih NMDA receptora na ponavljanju primjenu terapije. Neki glutaminički antagonisti pokazuju antidepresivni učinak, što odgovara pojavi ekscesivnog uzbuđenja (agitacije) u poremećajima raspoloženja, kojeg inducira glutamin¹⁸⁸. Studije dalje pokazuju antidepresivni učinak d-cycloserina, ketamina i amantadina, koji su glutaminski antagonisti¹⁸⁶. U dvije kliničke studije pokazano je da riluzol, koji inhibira otpuštanje glutamata, ima antidepresivan učinak u ispitanika s rezistentnom ili bipolarnom depresijom.

6.3. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na dob i spol ispitanika

6.3.1. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na dob ispitanika

Prosječna dob ispitanika u istraživanju je 46,4 ($\pm 7,43$) godine. Promjena razine GABA u DLPFC i amigdala u odnosu na dob ispitanika nije bila statistički značajna. Korelacija dobi ispitanika s korigiranim vrijednostima GABA, Glx i Gln prema vrijednostima kreatina podjednako ne pokazuje statističku značajnost, što je sukladan rezultat. U ovom istraživanju, dob nije povezana s promjenama razine GABA u obje lokacije nakon uzimanja AD. To upućuje da dob nije bila prediktivni čimbenik za učinak AD-a na kortikalnu GABA.

U ovom istraživanju nalazimo pozitivnu povezanost između razine Glx u DLPFC i dobi ispitanika. Što je ispitanik bio stariji, imao je veću razinu Glx-a u DLPFC-u. Podudarne rezultate navode Kumar i sur. u frontalnom režnju depresivnih ispitanika, iako je njegov uzorak značajno starije dobi¹³⁸.

Studije opisuju promjene ostalih metabolita povezane s dobi, kao što je porast koncentracije mioinozitola i kolina u lijevim bazalnim ganglijima, a smanjenje omjera NAA/kreatin u frontalnoj bijeloj tvari^{180, 189}. Promjene metabolita povezane s dobi mogu se objasniti promjenama neurona i glije tijekom starenja, a mogu biti povezane i s cerebralnim hiperintenzitetima, koji su učestali u depresivnih starijih ljudi¹⁹⁰. Promjene razine NAA upućuju na degeneraciju neurona u frontalnoj bijeloj tvari i disfunkciju sustava drugog glasnika ili glijalnu disfunkciju u bazalnim ganglijima, koja mogla biti povezana s depresijom u starijoj dobi.

Prema nekim autorima, dob se povezuje s odgovorom na vrstu AD, sa serotoninskim, odnosno, noradrenergičkim učinkom¹⁹¹. Pretpostavlja se da smanjeni odgovor na noradrenergičke AD u mlađoj dobi može biti povezan sa sazrijevanjem NA sustava u mozgu. U studiji Muldera i sur. mlađi ispitanici s depresijom imali su nižu stopu remisije na noradrenergičke AD-e, nego na serotoninske (38% NA vs. 72% SE), dok u starijih ispitanika nije bilo razlike¹⁹².

Premda se u starijih depresivnih ispitanika može naći redukcija volumena sive tvari i veću učestalost lezija u subkortikalnoj bijeloj tvari, MRI mozga nakon 12 tjedana

uzimanja AD-a, pokazuje da strukturalne promjene u starijoj dobi, ne moraju biti povezane s kratkoročnim odgovorom na liječenje¹⁹³.

U ispitivanoj skupini u ovom istraživanju, nije bilo dobne razlike, s obzirom na terapijski odgovor pa dob nije bila prediktivni čimbenik za terapijski odgovor. Vjerojatno je tome pridonijela i homogenost ispitivane skupine.

6.3.2. Razina metabolita i promjena razine metabolita s obzirom na spol

Ispitanici u istraživanju čine 18 muškaraca i 12 žena, a između skupina po spolu nema razlike u dobi ili početnom intenzitetu depresije. Analiza, s obzirom na spol, pokazuje da su vrijednosti GABA u DLPFC u žena nešto više nego u muškaraca u oba mjerenja, a to se odnosi i na razlike između dva mjerenja, ali bez statističke značajnosti. Spol nije bio prediktivni čimbenik za učinak AD-a na kortikalnu GABA u ovom istraživanju.

Drugo mjerenje u amigdala pokazuje statistički značajnu razliku između spolova u vrijednostima GABA. U žena se nalazi veće povećanje razine GABA u amigdala nakon terapije AD-ima. Ovi rezultati ne mogu biti konkluzivni, no spolne razlike u metabolizmu amigdala su opisane u smislu većeg metabolizma, naročito lijeve amigdale, u žena u odnosu na muškarce. Hastings i sur. nalaze volumetrijske razlike između spolova – amigdala i prednji cingulum su manji u depresivnih žena u odnosu na muškarce, dok u volumenu hipokampusu i orbitalnog prefrontalnog korteksa nema razlika među spolovima¹⁹⁴.

U korigiranim vrijednostima prema kreatinu, muškarci imaju veći omjer Glx/kreatin i Gln/kreatin od žena, te veću razliku Gln/kreatin između prvog i drugog mjerenja. Prominentnije promjene glutamanergičkih metabolita u muškaraca mogu upućivati dodatno na spolne razlike u depresivnom poremećaju. Murck nalazi spolne razlike u koncentraciji GLx-a i Gln-a u depresivnih muškaraca koji polazuju veći porast tih metabolita u odnosu na depresivne žene. Spolne razlike u razini metabolita nalaze Tayoshi i sur. u ispitanicima sa shizofrenijom, gdje je razina glutamina u prednjem cingulumu veća u muškaraca, dok je razina kreatina i NAA u lijevim bazalnim ganglijima bila veća u žena, što upućuje na spolno vezane promjene u glutaminergičkom sustavu¹⁹⁵.

Klinička obilježja i tijek depresivnog poremećaja razlikuju se u muškaraca i žena, a najpoznatija je veća učestalost pokušaja samoubojstava kod žena, a veća učestalost dovršenih samoubojstava kod muškaraca. Epidemiološke studije dalje pokazuju da žene češće i ranije u životu oboljevaju od depresije i imaju učestalije epizode od muškaraca te brže reagiraju na AD terapiju. Uzorci mogu bi mnogobrojni, uključivo hormonalne razlike, razlike u izloženosti stresu i odgovoru na stres, bias u dijagnostici, razlike u morfologiji mozga i dr. No, točan mehanizam ovih međuspolnih patofizioloških razlika u depresiji i razlika u odgovoru na liječenje, još nije poznat.

6.4. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode

U procjeni težine depresivne epizode još uvijek nema validnih biomarkera, koji bi omogućili objektivniju procjenu intenziteta poremećaja ili praćenje promjene intenziteta poremećaja. Stoga se procjena težine depresivne epizode i dalje zasniva na psihijatrijskom kliničkom pregledu i kliničkim ljestvicama.

U ovom istraživanju, analizirana je povezanost razine GABA, mjerene putem 1H MRS-a, s težinom depresivne epizode u ispitanika, prije i nakon liječenja antidepressivima.

Radi procjene i praćenja promjene kliničkog obilježja težine depresivne epizode u ovom istraživanju, korištene su tri kliničke ljestvice: MADRS, HAMD i BDI. Kliničko obilježje depresije, odnosno, depresivne epizode, koje se odnosi na intenzitet simptoma i težinu depresivnog poremećaja, izražava se ukupnim rezultatom na ljestvicama, koji je zbroj intenziteta čestica ljestvice, koju čine simptomi poremećaja. U interpretaciji rezultata za sve tri ljestvice, zajedničko je da viši ukupni rezultat na ljestvici označava veću težinu, odnosno, viši intenzitet (stupanj) depresivnog poremećaja/epizode.

U ovom istraživanju, prati se promjena rezultata na ljestvicama za depresiju koji se mijenjaju se od početnog mjerenja (točka 0) do mjerenja u 4, 8 i 12. tjednu trajanja AD-ne terapije. Smanjenje ukupnog rezultata na ljestvici predstavlja poboljšanje kliničkog stanja, odnosno smanjenje težine depresije u ispitanika u promatranom vremenu.

U ovoj ispitivanoj skupini, srednje vrijednosti rezultata ljestvice MADRS upućuju na srednje tešku depresiju kod ispitanika, što potvrđuju usporedno srednje vrijednosti rezultata na ostalim dvjema ljestvicama, HAMD i BDI. Tijekom uzimanja AD-a, srednje vrijednosti rezultata na svim ocjenskim ljestvicama sustavno opadaju u svakoj točki mjerenja, a promjene su statistički značajne, što upućuje na poboljšanje kliničke slike depresije i smanjenje težine depresije.

Analizirana je povezanost početne razine GABA (I mjerenje MRS-om), završne razine GABA (II mjerenje MRS-om) i razlike između I i II mjerenja GABA u obje regije s rezultatima na ljestvicama za depresiju.

6.4.1. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode prije liječenja

Početna vrijednost razine GABA, odnosno razina u početnom (I) mjerenju MRS-om u obje regije prije liječenja, u ovom istraživanju nije bila značajno povezana s početnim rezultatima na ljestvicama za depresiju, odnosno, s težinom depresivne epizode prije liječenja. No, korelacija pokazuje negativni predznak već na početnom mjerenju, što upućuje na mogućnost da je smanjena razina GABA, u neliječenoj fazi depresije, povezana s većom težinom depresije. Tendencija ove negativne korelacije upućuje na vjerojatnost da bi, s veličinom ispitivane skupine, porasla i značajnost ove korelacije. Početna vrijednost razine GABA nije povezana ni s rezultatima ljestvica nakon 4 tjedna uzimanja terapije, iako jednako zadržava negativni predznak.

Negativna povezanost pokazuje se, dalje, između početne vrijednosti razine GABA i rezultata na sve tri ljestvice nakon 8 i 12 tjedana uzimanja terapije. Što je veća razina GABA prije liječenja u ispitanika, to je manji rezultat na ljestvicama u točkama mjerenja, odnosno, manja težina depresije tijekom liječenja.

Povezanost razine GABA i rezultata na ljestvicama, pokazuje se statistički značajnom nakon 8 i 12 tjedana u amigdala. Povezanost zadržava negativni predznak u cijelom razdoblju ispitivanja. Uloga početne razine GABA u amigdala prije liječenja, odražava se na rezultate liječenja nakon 8 tjedana i može upućivati na različitu zastupljenost anksioznih i psihosomatskih simptoma, u odnosu na druge simptome depresije. Ovi rezultati upućuju na to da bi viša biološka razina GABA, naročito u amigdala, mogla biti protektivni čimbenik u razvoju depresivnog poremećaja, s obzirom na intenzitet epizode i oporavak od depresije. Također, može upućivati na različitost tipova depresije, s obzirom na zastupljenost udruženih anksioznih simptoma.

Statistički značajna povezanost razine GABA prije liječenja, mjerene u DLPFC, i rezultata na ljestvici je negativna povezanost s BDI nakon 8 tjedana terapije. Ta bi se povezanost mogla odnositi na samo-procjenu olakšanja poremećaja, koje ispitanici sami osjećaju, a ispitivač još ne može jasno detektirati primjenom ostalih ljestvica i/ili kliničkom procjenom. S obzirom na pretpostavku da promjene u DLPFC predstavljaju neuralni korelat za raspoloženje i kognitivne promjene u

depresiji, kliničke ljestvice nisu dovoljno osjetljive za otkrivanje suptilnog početka promjene.

Malobrojne su studije koje ispituju povezanost razine GABA i drugih metabolita mozga s kliničkom slikom, specifičnim simptomima ili težinom depresije. Sanacora i sur. nalaze da se razina GABA i glutamata, mjerenih MRS-om, razlikuje između različitih podtipova depresije, odnosno da su redukcija kortikalne GABA i povećanje glutamata u okcipitalnom režnju povezani s melankoličnim i psihotičnim obilježjima depresije u ispitanika¹³². U MRS studiji Waltera i sur. depresivni pacijenti (N=19) s visokim intenzitetom anhedonije imaju podjednaku razinu GABA i glutamata, ali smanjenu razinu glutamina u pregenualnom prednjem cingulumu u odnosu na kontrolnu skupinu te da pokazuju aberantni neuronalni obrazac aktivacije (putem funkcionalne MRI) u toj regiji, povezan s anhedoničnom depresijom i deficitom glutamanergičkog metabolizma¹⁹⁶. Ovi rezultati sukladni su rezultatima Honiga i sur. gdje pacijenti s težom depresijom imaju smanjenu razinu GABA u cerebrospinalnom likvoru¹⁹⁷. Levinston i sur. nalaze da je težina depresije povezana s deficitom inhibicijske funkcije GABA, mjerene putem transkranijalne magnetne stimulacije.

Istraživanja ostalih metabolita mozga putem MRS-a u procjeni težine depresije isto nisu brojna. Gonul i sur. navode negativnu korelaciju između procjene težine depresije prije liječenja putem CGI ljestvice i omjera NAA/kreatin u depresivnih bolesnika, što znači da je veća težina depresije prije liječenja, povezana s manjim omjerom NAA/kreatin u lijevom medijalnom frontalnom korteksu, što upućuje na poremećaj neuronalnog integriteta.

S obzirom na ostale biološke parametre, povezane s težinom depresije, pokazano je da promjene cerebralnog protoka krvi i metabolizma koreliraju sa težinom i oporavkom od depresije¹⁹⁸. U amigdala, povećani cerebralni protok krvi i metabolizam povezani su s težinom depresije. Pozitivna je korelacija pokazana između neurofiziološke aktivnosti amigdala i težine depresije na HAMD, a rezultati mogu odražavati ulogu amigdala u organizaciji multiplih aspekata odgovora na emocije/stres¹⁹⁹. Povećan cerebralni protok krvi u mirovanju i povećani

metabolizam glukoze u amigdala, povezuje se s melankoničnom depresijom i depresivim osobama s anamnezom depresije u članova obitelji²⁰⁰.

U depresiji dolazi do redukcije metabolizma i protoka krvi u DLPFC²⁰¹. Pokazatelji o značajnoj redukciji veličine glije i neurona u DLPFC, naglašavaju mogućnost disfunkcije u ovoj regiji, koja može interferirati s modulacijom anksioznosti u depresivnom poremećaju¹⁹⁶.

I rezultati istraživanja putem tehnika slikovnog prikaza mozga navode da se stupanj težine ili intenzitet depresije, kao i klinička manifestacija ili tip depresije, mogu povezati s nekim biologijskim promjenama u određenim regijama mozga. Neke studije nalaze povezanost teže depresije sa smanjenim metabolizmom prefrontalnog korteksa i prednjeg cinguluma, odnosno, povećanom aktivnosti u amigdala. Chen i sur. nalaze da je volumen sive tvari povezan s intenzitetom simptoma depresije. Prema njegovoj hipotezi, afektivno- opažajni proces lokaliziran u prednjem srednjem cingulumu i DLPFC može imati zaštitnu ulogu u patogenezi depresije, dok bi osobe sa smanjenim volumenom sive tvari i smanjenom funkcionalnom aktivnošću tih regija, iz bilo kojeg razloga, imale predispoziciju za veći intenzitet simptoma depresije²⁰². Anksioznost/somatizacija, psihomotorna retardacija, tenzija i osjećaj slabosti povezuju se sa smanjenjem metabolizma u ventralnom frontalnom režnju u depresivnih ispitanika²⁰³.

Kado i sur. smatraju da bi disfunkcija u frontalnim režnjevima mogla biti povezana s kognitivnim poremećajem u psihotičnoj depresiji, a uloga kortiko-subkortikalnih petlji u bijeloj tvari frontalnog režnja, koje su povezane s limbičkim sustavom, značajna je u rasvjetljavanju mehanizama početka bolesti²⁰⁴. Slično tome, nalazi se povezanost žalosnih misli ili žalosti sa smanjenom aktivnošću DLPFC-a i dorzalnog dijela prednjeg cinguluma te povećanu aktivnost VLPFC i visceralnog dijela prednjeg cinguluma, zatim povezanost psihomotorne retardacije sa smanjenom aktivnosti lijevog PFC te povezanost anksioznosti s povećanom aktivnosti lijevog prednjeg cinguluma (brody). Također se nalazi povezanost oštećenje epizodičnog pamćenja s disfunkcijom lijevog PFC-a i medijalnog temporalnog režnja, a te povezanost poremećaj održavanja pažnje s disfunkcijom desne prefrontalne i parijetalne regije u depresivnih ispitanika.

Poremećaj u procesuiranju facijalnih afektivnih izraza također se povezuje s promjenama u određenim regijama mozga u depresivnih ispitanika. Fu i sur. nalaze smanjeni neuralni odgovor u depresivnih ispitanika na tužna lica putem fMRI²⁰⁵. Depresivni su ispitanici pokazali smanjen kapacitet za aktivaciju lijeve amigdale, ventralnog strijatuma i frontoparijetalnog korteksa.

Isto tako, depresivni bolesnici pokazuju povećanu aktivnost u amigdala, naročito lijevo, pri gledanju lica s emocionalnom ekspresijom, u usporedbi s gledanjem geometrijskih oblika²⁰⁶. Smatra se da osobe s depresijom imaju poremećenu inhibitornu kontrolu nad negativnim mislima. Tijekom prisjećanja specifičnih emocionalno značajnih događaja, nalazi se povećanje aktivnosti u EEG-u u regiji amigdala¹⁹⁶. Električna stimulacija amigdala može pobuditi emocionalne doživljaje, naročito strah i anksioznost i prisjećanje emocionalno značajnih događaja iz dugoročnog pamćenja. Stoga bi ekscesivna amigdalna stimulacija kortikalnih struktura, koja uključuje deklarativno pamćenje, mogla biti odgovorna za ruminaciju emocionalno teških sjećanja. Intruzivnost tog negativnog misaonog obrasca, kao i njegovo povlačenje nakon liječenja, govori o poremećaju biologijskog procesa u depresiji. Mehanizam u mozgu koji je u podlozi ovog poremećaja nije jasan, kao niti uloga najvažnijeg inhibicijskog sustava, sustava GABA.

6.4.2. Povezanost razine GABA s težinom depresivne epizode nakon liječenja

Povezanost razine GABA u mjerenju nakon liječenja (II mjerenju), nakon 8 tjedana uzimanja AD-a, s rezultatima na ljestvicama za depresiju imala je negativni predznak u svim vremenskim točkama mjerenja i obje regije. Negativna korelacija znači da što je veća razina GABA u II mjerenju, manji je rezultat na ljestvicama, što pak upućuje na smanjivanje težine depresivne epizode s povećanjem količine GABA u regijama mozga. To indirektno ponovno potvrđuje da se terapijska učinkovitost AD očituje i putem učinka na sustav GABA.

Statistički je značajna povezanost razine GABA u II mjerenju i rezultata u ljestvicama HAMD i BDI u svim točkama mjerenja i obje regije. Nešto se razlikuje statistička značajnost s obzirom na rezultate ljestvice MADRS, koja se pokazuje tek

nakon 8 i 12 tjedana terapije u obje regije, ali ne i u prethodnim mjerenjima. Diferencijacija povezanosti može se objasniti različitošću čestica koji čine pojedinu ljestvicu, pri čemu se MADRS razlikuje u odnosu na HAMD i BDI, gdje su čestice sličnije po zastupljenosti.

Zaključno, što su više razine GABA u ispitanika, depresivna će epizoda biti manjeg intenziteta, a očekivati će se bolji oporavak od depresije nakon 8 tjedana terapije AD-ima.

U istraživanju biologije poremećaja raspoloženja, ograničavajuća je psihijatrijska nozologija, koja uključuje nespecifične ponašajne znakove i simptome (npr. loše raspoloženje, poremećaj sna ili koncentracija, osjećaj slabosti i sl.) kao kriterije za definiciju depresivnog poremećaja, a ne uključuje patofiziološki proces⁴⁵.

S obzirom da još ne postoji poveznica između sindroma i psihopatologije, u dijagnozu depresije može biti uključena etiopatološki heterogena skupina.

I specifični klinički parametri u ispitanika, kao što su dob prve pojave bolesti, obiteljska anamneza, melankolična obilježja i odgovor na biologijske vrste liječenja, utječu na rezultat biologijskih istraživanja depresije.

Ispitanici s depresijom koji imaju ranu pojavu poremećaja i pozitivnu obiteljsku anamnezu, melankolična obilježja (anhedonija, ranojutarnja nesаница, gubitak težine, psihomotorne promjene i patološku krivnju) ili terapijski odgovor na deprivaciju spavanja ili serotonin depletion, pokazuju poremećaj moždanog protoka krvi i metabolizma glukoze u amigdala, prednjem cingulumu, ventrolateralnom i dorzomedijalnom prefrontalnom korteksu, inzuli, ventralnom strijatumu, stražnjem girusu cingulumu i medijalnom talamusu²².

Poremećaji u ovim regijama su vjerojatno ovisni o intenzitetu kliničkog stanja, a neurofiziolojska aktivnost može rasti ili padati u ovisnosti o emocionalnim i kognitivnim manifestacijama depresivnog poremećaja. Metaboličke promjene u moždanim regijama navode na patološku aktivaciju, tako su regije za koje se smatra da moduliraju ili inhibiraju emocionalnu ekspresiju aktivirane, a regije koje su zadužene za održavanje pažnje i senzorno procesuiranje, deaktivirane²⁰⁷.

Primjećeno je da su neke od tih promjena reverzibilne u osoba koje reagiraju na liječenje. No, cerebralni protok krvi i metabolizam se ne mora u potpunosti normalizirati tijekom remisije u navedenim regijama mozga. Neke od tih regija,

gdje neurofiziološke promjene perzistiraju neovisno o kliničkom stadiju depresije, pokazuju također promjene u volumenu i histologiji sive tvari³⁵.

Za razliku od skupine osoba s ranim početkom depresije, u skupini osoba s kasnom epizodom depresije, biološki se nalazi razlikuju zbog učinka cerebrovaskularnih procesa.

6.4.3. Povezanost promjene razine GABA s promjenom težine depresivne epizode

U ovom je istraživanju, pokazana statistički značajna promjena razine GABA između snimanja u neliječenoj fazi prve epizode depresije i nakon liječenja, odnosno, između I i II mjerenja 1H MRS-om. U obje regije dolazi do značajnog porasta GABA u ispitanika nakon 8 tjedana terapije AD-ima. Ta je promjena razine GABA, koja se događa između dva mjerenja, također povezana s rezultatima na ljestvicama za depresiju, koje se odnose na težinu depresije. Povezanost promjene razine GABA između I i II mjerenja i težine depresije je negativna u svim vremenima mjerenja i obje regije.

Što je veća promjena GABA, a to se odnosi na porast GABA između početnog i završnog mjerenja, manji je rezultat na ljestvicama, što ukazuje na bolji oporavak od depresije, nakon uzimanja AD-a. To ukazuje na mogućnost da promjena razine GABA ima učinak na kliničku manifestaciju depresivne epizode, uslijed vanjske manipulacije putem liječenja antidepresivima.

Statistički je značajna povezanost promjene GABA i rezultata na HAMD i BDI u svim mjerenjima u obje regije. I ovdje se ponešto razlikuje statistička značajnost povezanosti promjene GABA i rezultata na MADRS-u jer, iako je povezanost kontinuirano negativna, statistički je značajna u DLPFC, a u amigdala nije. S obzirom da ljestvice HAMD i BDI bilježe više psihosomatskih i anksioznih simptoma u depresiji, može se zaključiti da AD imaju brži učinak na porast GABA i oporavak od depresije, koji se povezuje sa smanjenjem psihosomatskih i anksioznih simptoma, koji se povezuje s amigdala, a kasnije na smanjenje simptoma raspoloženja i kognitivnih simptoma depresije, koji se povezuju s DLPFC (a registriraju na MADRS-u).

U ovom istraživanju, težina depresije, kao jedno od kliničkih obilježja depresije, mijenja se tijekom liječenja AD-ima, a tu promjenu slijedi i promjena razine GABA, mjerena MRS-om. Ako promatramo GABA kao neuralni korelat težine depresije, viša razina GABA mjerena MRS-om u DLPFC i amigdala, korelat je blaže težine depresije. Također je veća promjena razine GABA, tijekom liječenja AD-ima, povezana s većim poboljšanjem depresije.

Da bi došlo do kliničkog očitovanja oporavka od depresije (kojeg izražavamo ukupnim rezultatom na ljestvici ispod *cut off* kriterija za depresiju), bio je potreban porast GABA između 4 i 8 tjedana uzimanja antidepresiva. Ako promatramo reaktivnost GABA sustava na učinak AD, snažniji i veći porast razine GABA (apsolutni i u postocima), mjereno MRS-om u DLPFC i amigdala, korelira s boljim oporavkom od depresije. Pri tome je i veća početna količina GABA u amigdala bila značajna za bolji oporavak od depresije.

Vjerojatno se oporavak od depresije u ovoj ispitivanoj skupini očitovao ranijim smanjenjem intenziteta psihosomatskih i anksioznih simptoma, koji bi pripadali amigdali i bili više detektibilni na ljestvicama HAMD i BDI, a kasnije smanjenjem simptoma raspoloženja i kognicije, koji se povezuju s DLPFC (a registriraju na MADRS-u).

Tek nekoliko studija dosada opisuje povezanost promjene razine metabolita, mjenjenih MRS-om, s promjenama težine depresije ili kliničke slike depresije.

U već opisanoj studiji Sanacore i sur. promjena razine GABA, mjerena MRS-om nakon 2 mjeseca terapije SIPPS-ima, nije bila povezana s kliničkim poboljšanjem depresije na HAMD, iako su svi ispitanici pokazali poboljšanje na liječenje. No, u sljedećoj studiji, Sanacora je pokazao promjenu razine GABA nakon liječenja EKT-om u depresivnih ispitanika, ali ne i nakon liječenja KBT-om. Block i sur. nalaze povezanost povećanja razine NAA i kolina s poboljšanjem depresije na HAMD. Kaymak i sur. ne nalaze povezanost razine metabolita i rezultata na HAMD prije i nakon liječenja AD.

U fMRI studiji mozga, Brody i sur. nalaze povezanost poboljšanja simptoma depresije s promjenama metabolizma u nekim regijama mozga. Smanjenje anksioznosti i tenzije povezano je i s padom aktivnosti u prednjem cingulumu i

prednjoj inzuli. Poboljšanje na planu psihomotorne retardacije povezano s povećanom aktivnosti dorzalnog dijela prednjeg cingluma. Kognitivno poboljšanje nalaze u svezi s rastom metabolizma u DLPFC, bez obzira na vrstu liječenja (AD ili psihoterapija). U studiji Fua i sur. poboljšanje simptoma nakon terapije bilo je povezano s redukcijom dinamičnog raspona u pregenualnom cingulumu, ventralnom strijatumu i cerebelumu. Chen i sur. nalaze povezanost smanjenja depresije 8 tjedana nakon terapije fluoksetinom s većom funkcionalnom aktivacijom prednjeg cinguluma u 17 depresivnih ispitanika. Wagner i sur. nalaze da hiperaktivnost rostralnog dijela prednjeg cinguluma nije povezana s poboljšanjem simptoma u depresivnih ispitanika²⁰⁸.

Studije, koje povezuju biologijske promjene mozga nakon antidepresivnog liječenja bilo kojom metodom (lijekovi, EKT, BKT, psihoterapija) s promjenom kliničke slike ili težine depresije, još nisu brojne. Isto tako, istraživanja tek trebaju odgovoriti na pitanje koje su biologijske promjene mozga reverzibilne, i predstavljaju *state*-marker depresije, a koje su biologijske promjene mozga ireverzibilne i predstavljaju *trait*-marker depresije.

Dokazi o funkciji GABA sustava u mozgu, između ostalog, pomoći će u rasvjetljavanju neurobiologijske podloge simptoma i tijeka poremećaja raspoloženja te promjena tijekom liječenja. Dosadašnja saznanja navode na bi manipulacija GABA sustavom putem lijekova i ostalih metoda mogla imati važnu ulogu u liječenju poremećaja raspoloženja, što sugeriraju i rezultati ovog istraživanja.

Pokazano je da tijekom liječenja AD-ima, koje dovodi do remisije simptoma, metabolizam amigdala se smanjuje na normalnu razinu, što je kompatibilno s pretkliničkim dokazima da kronična primjena AD ima inhibitorni učinak na funkciju amigdala. Pretkliničke studije nalaze reverzibilnost deficita razine kortikalne GABA nakon antidepresivnog liječenja.

6.5. Obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor

6.5.1. Demografska obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor

Terapijski odgovor u ispitivanoj skupini određen je prema rezultatima na ljestvicama nakon 8 tjedana liječenja AD-ima. S obzirom na terapijski odgovor, ispitanici su se diferencirali u dvije skupine – responderi i neresponderi. Svi responderi zadovoljili su kriterij smanjenja rezultata na ljestvicama ispod praga za kliničku depresiju. U ukupnoj je ispitivanoj skupini identificirano 17 respondera koji su nakon 8 tjedana liječenja AD-ima pokazali značajnu promjenu, odnosno, smanjenje rezultata na ljestvicama za depresiju, u odnosu na početno mjerenje, koje upućuju na oporavak od depresivne epizode. U ukupnoj je ispitivanoj skupini identificirano 13 nerespondera, koji nakon 8 tjedana liječenja AD-ima, nisu pokazali dostatnu promjenu, odnosno, smanjenje rezultata na ljestvicama za depresiju, koja bi upućivala na oporavak od depresivne epizode.

Responderi i neresponderi nisu se bitno razlikovali s obzirom na prosječnu dob i spol ispitanika u svakoj skupini. Odgovor na terapiju pokazalo je 8 od 18 muškaraca te 9 od 12 žena u ukupnoj ispitivanoj skupini. Dob i spol nisu se pokazali prediktivnim čimbenicima za odgovor na terapiju u ovom istraživanju.

6.5.2. Klinička obilježja ispitivane skupine s obzirom na terapijski odgovor

U ovom istraživanju, ispitanici su se razlikovali prema kliničkom obilježju težine depresivne epizode s obzirom na terapijski odgovor. Za kliničku procjenu težine depresije, korištene su ljestvice MADRS, HAMD i BDI. Responderi i neresponderi nisu se razlikovali po težini depresivne epizode u početnom mjerenju, prije liječenja po svim parametrima. Tijekom uzimanja AD-a, responderi i neresponderi su se razlikovali u promjeni težine depresivne epizode.

Responderi su se razlikovali od nerespondera u početnim rezultatima na ljestvicama HAMD i BDI. Responderi su pokazali manji intenzitet, odnosno, manju težinu depresivne epizode na početnim rezultatima ljestvica od nerespondera. No, početni rezultati na MADRS-u nisu se pokazali osjetljivijima za otkrivanje razlika u početnom intenzitetu depresije između respondera i nerespondera. Iako mnogi autori, kao npr. Uher i sur. nalaze da su rezultati ljestvica koje smo koristili u istraživanju međusobno usporedivi, poznate su i razlike između ljestvica. BDI je samoocjenska ljestvica i predstavlja pacijentovu procjenu intenziteta simptoma. Poželjno je da su rezultati slični rezultatima ispitivača, ali to ne mora uvijek biti slučaj. Razlike ljestvica MADRS i HAMD poznate su, a odnose se na kvalitetu i kvantitetu čestica. Općenito, smatra se da MADRS više ispituje komponentu raspoloženja u depresiji, a HAMD psihosomatsku komponentu. Stoga je paralelna uporaba ovih ljestvica u znanstvenim i kliničkim istraživanjima pravilo, a ne iznimka.

Kao što je očekivano, responderi se od nerespondera razlikuju u rezultatima na svim ljestvicama za depresiju u svim narednim mjerenjima – u 4, 8, i 12 tjednu. Responderi pokazuju niže rezultate na ljestvicama za depresiju, odnosno, niži intenzitet depresije. Isto tako, responderi pokazuju statistički značajno veće promjene, odnosno, značajno veće smanjenje rezultata na ljestvicama od početne točke mjerenja do 4, 8 i 12 tjedna liječenja. Responderi tako pokazuju smanjenje rezultata od 48% na MADRS-u za razliku od 20% koliko pokazuju neresponderi. Responderi pokazuju smanjenje rezultata od 53% na HAMD, a neresponderi 22%. Responderi pokazuju smanjenje rezultata od 49% na BDI, za razliku od nerespondera koji pokazuju smanjenje od 16%. Razlike u rezultatima na

ljestvicama vidljive su već u 4. tjednu, a nastavljaju se do 12. tjedna liječenja antidepresivima. Može se zaključiti da su ispitanici, koji su pokazali odgovor na terapiju u ovoj ispitivanoj skupini, imali manji intenzitet depresivne epizode od koje su se, pak, značajnije bolje oporavljali tijekom liječenja. Tedlow i sur. navode slične rezultate svoje studije gdje je niži početni rezultati na procjenskim ljestvicama (tj. niži stupanj depresije) povezan s većom vjerojatnošću odgovora na terapiju u depresivnih ispitanika (N=284) pa je tako niski početni rezultat prediktor za bolji odgovor²⁰⁹.

Predikcija terapijskog ishoda ima značajne kliničke posljedice²¹⁰. Klinički pokazatelji, kao što je težina depresivne epizode, ne smatraju se *per se* značajnima u predviđanju terapijskog odgovora na AD-e. Kronična depresija, starija dob i niži stupanj inteligencije, duljina prve epizode, psihotična obilježja, suicidalno ponašanje i negativistični obrazac mišljenja mogu predvidjeti slabi odgovor na antidepresivnu i kognitivnu terapije depresije u depresivnih ispitanika²¹¹. Brak, nezaposlenost i veći broj nedavnih životnih događaja, svaki za sebe, prediktori su za povoljniji odgovor na kognitivnu terapiju u odnosu na AD terapiju. Riedel i sur. pokazuju povezanost remisije depresije s nižim rezultatom na HAMD ljestvici u početnom mjerenju²¹².

Lutz i sur. opisuju tri tipična oblika rane promjene u prvih 8 tjedana liječenja, bez obzira na vrstu terapije, a to su: klinički srednja do teška depresija sa srednjim ranim poboljšanjem, srednja do teška depresija s brzim ranim poboljšanjem, blaga do srednja depresija s srednjim ranim poboljšanjem²¹³. Smatra se da različiti obrasci ranog odgovora, zajedno s intenzitetom simptoma prije liječenja, predviđaju ishod i težinu depresije nakon prestanka liječenja i nakon 1,5 godine praćenja.

U ovom istraživanju, upravo responderi pokazuju vrlo rani i snažan odgovor na terapiju, koji se pokazuje kao značajno smanjenje rezultata na ljestvicama i značajno smanjenje intenziteta depresije. Najveći pad rezultata na sve tri ljestvice događa se u već u mjerenju nakon 4 tjedna terapije, a slijedi smanjenje u 8 tjednu, te u 12 tjednu, koje nije više tako dramatično. Neresponderi ne pokazuju izražen trend smanjenja rezultata na ljestvicama, već je trend smanjenja više

ujednačen između vremena mjerenja u 4, 8 i 12 tjednu, a ukupan pad rezultata na ljestvicama između vremena mjerenja značajno manji.

U ovom istraživanju, responderi su pokazali smanjenje rezultata od 27% na HAMD u prvih četiri tjedana terapije, a neresponderi tek 10%. Prema rezultatima velike naturalističke prospektivne studije (N=795), Henkel i sur. smatraju da smanjenje rezultata na HAM-D od 20 % u prvih tjedan dana terapije ima 75% senzitivnosti, a 59% specifičnost za predikciju odgovora²¹⁴. Rano poboljšanje u prva dva tjedna može predvidjeti kasniji odgovor i remisiju s visokom senzitivnošću, čak u hospitaliziranih pacijenata koji imaju teži intenzitet depresije. To upućuje da bi npr. promjena lijeka tijekom liječenja, u slučaju nedostatka ranog poboljšanja, trebala biti brža. Papakostas i sur. također zaključuju da rani odgovor na terapiju fluoksetinom u prva dva tjedna, mjeren na HAMD-u i Beckovom ljestvicom, predviđa niži rezultat na ljestvicama i nakon 8 tjedana liječenja AD-ima²¹⁵. U ovom istraživanju, responderi pokazuju smanjenje rezultata na svim ljestvicama prosječno oko 50% u prvih 8 tjedana terapije. Neurobiološke posljedice i promjene zbog kronične ili povratne depresije, sugeriraju da terapijske intervencije za depresiju trebaju biti fokusirane na postizanje optimalnog liječenja i to što ranije. Longitudinalne su studije pokazale da je najbolji prediktor dvogodišnje remisije, akutni odgovor na terapiju u prvih 6 tjedana. Za pacijenta s kasnom depresijom, izlaganje prethodnom neadekvatnim liječenju antidepresivima dovodi do redukcije odgovora na farmakološku intervenciju pojačanu psihoterapijom u usporedbi s tretmanom ranije neliječenog pacijenta, i kad se kontrolira početni intenzitet. Slično, u velikoj opservacijskoj studiji depresivnih pacijenata (N=996), izostanak odgovora na terapiju ili parcijalni odgovor na inicijalnu terapiju bio je značajan prediktor terapijske rezistencije. Rani odgovor na antidepresive, prediktor je veće terapijske adherencije²¹⁶.

Analiza Stassena i sur. nalazi da su u predviđanju terapijskoj odgovora u liječenju depresije značajni: početna težina epizode (*baseline*), rani odgovor na terapiju, neželjene nuspojave i komorbiditetne bolesti²¹⁷.

Premda rezultati navedenih studija mogu biti ilustrativni i korisni za kliničku praksu, općenito se smatra da je predviđanje ishoda liječenja AD-ima, koje se temelji isključivo na kliničkim varijablama, nedostatno.

6.5.3. Razina i promjena razine metabolita s obzirom na terapijski odgovor ispitanika

Analiza razine metabolita mjerenih MRS-om pokazala je razlike u vrijednostima razine mjerenih metabolita između skupina respondera i nerespondera.

Mjerenje GABA MRS-om pokazuje različite vrijednosti razine GABA između respondera i nerespondera. Responderi imaju značajno višu razinu GABA u početnom mjerenju u obje regije, u odnosu na nerespondere. Razlika ostaje značajna i u II mjerenju, gdje responderi pokazuju značajno višu razinu GABA, nakon 8 tjedana terapije AD-ma. Responderi imaju višu početnu razinu Glx-a i glutamina, koja je statistički značajno veća u DLPFC, u odnosu na nerespondere. U amigdala se razine Glx i glutamina značajno ne razlikuju između respondera i nerespondera. Dok je početna razina Glx-a i glutamina razlikovna za skupinu respondera i nerespondera, razina nakon terapije AD-ima bitno se ne razlikuje za te metabolite, pa se može pretpostaviti da se reaktivnost glutaminskog sustava na antidepresivnu terapiju razlikuje od GABA-ergičkog sustava.

Analiza promjene razine metabolita između I i II mjerenja MRS-om pokazala je značajne razlike između skupina respondera i nerespondera. Mjerenje GABA MRS-om pokazuje različitu veličinu promjene razine GABA između dva mjerenja između respondera i nerespondera. U skupini respondera, promjena GABA između dva mjerenja, značajno je veća nego u skupini nerespondera, što ukazuje na veći skok GABA tijekom uzimanja AD-a. Porast GABA u respondera između dva snimanja je 50% u DLPFC i 58% u amigdala nakon uzimanja AD. U nerespondera porast je GABA manji od 30% u obje regije snimanja.

Između respondera i nerespondera nema značajnih razlika u promjeni Glx-a i glutamina između dva snimanja i tijekom terapije AD-ima u obje regije. No, u skupini respondera se nalazi veći porast Glx-a i glutamina u DLPFC (porast 30% odn. 40%) nego u amigdala (porast 7%, odn. 10%), nakon terapije AD. U nerespondera se takva razlika između regija ne opaža nakon terapije AD-ima.

Uloga GABA kao neurobiološkog prediktora terapijskog odgovora još nije dovoljno istražena, no postoji tendencija nastavljanja istraživanja u tom pravcu. Sanacora i sur. ne nalaze povezanost promjene GABA s terapijskim odgovorom u

11 depresivnih bolesnika koji su liječeni AD-ima, premda su svi ispitanici imali poboljšanje na terapiju. Studije, koje se bave mjerenjem promjene metabolita MRS-om nakon uzimanja AD-a u depresivnih bolesnika, su u začetku i nisu dosada istraživale promjene GABA u odnosu na terapijski odgovor. U jednoj studiji, nađena je povezanost s početnim omjerom NAA/Cre u frontalnom režnju, prije uzimanja terapije, u respondera na AD-nu terapiju²¹⁸.

Rezultati dobiveni MRS-om, koji ukazuju na razlike u intenzitetu depresivnog poremećaja i terapijskog odgovora ispitanika, ukazuju i na potencijalnu vrijednost MRS-a u procjeni liječenja i oporavka od depresije. Osim GABA, koja je bila predmet ovog istraživanja, MRS može analizirati niz drugih, za depresiju, relevantnih metabolita u mozgu. Prednosti snimanja metabolita mozga putem MRS-a kao neinvazivne i uvremenjene biologijske metode istraživanja u depresiji, navode i drugi autori koji istražuju ostale metabolite mozga i u drugim regijama mozga²¹⁹. Podaci, dobiveni putem MRS-a prije početka liječenja antidepresivima, mogli bi se pokazati korisnim u predviđanju ishoda liječenja.

Istraživanja nalaze da su neurobiološke promjene u responderima prisutne, bez obzira da li je liječenje depresije farmakološko ili psihoterapijsko. Restoracija neurobiološke regulacije u depresiji čini se da je zajednički čimbenik u različitim učinkovitim tretmanima depresije, uključujući farmakološki, psihoterapijski i somatski (kao što je dijeta i vježbanje).

Terapijski učinak AD-a iz skupine SIPPS-a u liječenju depresije očituje se u djelovanju na serotoninski sustav, povećanjem serotoninske neurotransmisije. Ako povećanje serotoninske neurotransmisije, putem primjene SIPPS-a, dovodi do promjene razine GABA, kao što je pokazano u ovom istraživanju, to bi mogao biti pokazatelj utjecaja promjene serotoninske neurotransmisije, uslijed vanjske manipulacije (primjena lijeka) na promjenu GABA-ergičke neurotransmisije.

Anatomska i fiziološka saznanja o povezanosti serotoninskog i GABA-ergičkog sustava značajna su u istraživanjima patofiziologije depresije. Serotoninski sustav inervira dva značajna sustava neuronske transmisije – noradrenergički sustav u moždanom deblu i GABA-ergički sustav u mozgu. Uz glutamat, GABA je glavni

neurotransmiter u mozgu. Serotonergički sustav većim dijelom usmjerava svoju akciju prema GABA-ergičkom sustavu, a manjim prema glutaminičkom. Većina završetaka serotoninskog sustava je na GABA-ergičkim neuronima, naročito u prednjem cingulumu i entorinalnom korteksu. U te dvije regije postoji deficit GABA-ergičkih neurona u osoba s bipolarnim poremećajem²²⁰. Također, postoji gubitak neuronalne gustoće u prefrontalnom korteksu u osoba s depresijom, a tehnikama slikovnog prikaza mozga opservira se manjak GABA u korteksu depresivnih osoba²²¹.

Još nije poznato postoji li povezanost smanjenog broja GABA-ergičkih neurona i slabijeg serotoninskog djelovanja. Postoji hipoteza da je za razvoj dovoljnog broja GABA-ergičkih neurona potrebna određena razina djelovanja serotonina tijekom fetalnog razvoja²²². Ako je serotoninski sustav genetički kompromitiran, promijenjen je njegov učinak tijekom razvoja mozga, što bi moglo utjecati na smanjen broj GABA-ergičkih neurona ili redukciju funkcionalnog kapaciteta GABA-ergičkog sustava^{217,223}.

Istraživanja ostalih potencijalnih neurobioloških prediktora u odgovoru na terapiju antidepresivima uključuju ostale metode slikovnog prikaza mozga, kao što je MRI, fMRI te neurofiziološke metode, poput EEG-a i evociranih potencijala. Dosada najbolje potvrđen prediktor poboljšanja depresivnih simptoma, koji se može prikazati slikovnim prikazima mozga, početna je ili pred-terapijska aktivnost kore prednjeg cinguluma²²⁴. Smatra se da je metabolička aktivnost prednjeg cinguluma značajni prediktor terapijskog odgovora na liječenje AD-ima u depresiji, pogotovi subgenualni dio koji ima ulogu u integraciji emocija i kognitivnih informacija^{225, 226, 227, 228}. Afektivni dio prednjeg cinguluma dobiva gustu ascendentnu projekciju iz raphe nuclei moždanog debla. Upravo je koncentracija serotoninskog transportera, koji predstavlja molekularni cilj SIPPS-a, značajna u regijama prednjeg cingluma, moždanog debla, strijatuma, inzule i entorinalnog korteksa. Kliničko poboljšanje depresije povezano je s padom aktivnosti u limbičkim i strijatalnim regijama (subgenualni cingulum, hipokampus, insula i palidum), a porastom u moždanom deblu, DLPFC-u, i prednjem cingulumu. Kronično liječenje i klinički učinak AD-a povezuje se s recipročnim obrascem, koji

se odnosi na subkortikalno i limbičko smanjenje aktivnosti, a kortikalno povećanje aktivnosti. Opažena promjena u obrascu aktivnosti tih regija od 1. do 6. tjedna uzimanja terapije sugerira proces adaptacije u specifičnim regijama tijekom vremena kao odgovor na održavanje inhibicije povratne pohrane serotonina. Inverzni obrasci u respondera i nerespondera sugeriraju da nemogućnost induciranja ovih adaptacijskih promjena može biti odgovorno za izostanak odgovora na liječenje.

Stoga se zaključuje da je terapijski odgovor na AD-e također povezan s ponovnim uspostavljanjem normativne kortikalne aktivnosti. Liječenje AD-ima ima recipročni učinak na korikolimbicku funkcionalnu konekciju i limbičku aktivaciju u odgovoru na emocionalne stimuluse. Nakon 6 tjedana terapije, funkcionalna povezanost između prednjeg cinguluma i limbičkih regija raste, a limbička se aktivnost na negativne slike, u odnosu na neutralne, opada²²⁹. U respondera nakon 6 tjedana terapije dolazi do smanjenje limbičke aktivnosti, i povećanja prefrontalne aktivnosti. Neresponderi pokazuju jednak obrazac aktivacije, kao na početku liječenja. Normalizacija u amgdala i PC također je povezana s pozitivnim odgovorom na liječenje. To je pokazano u studiji Ananda i sur. sa sertralinom te studiji Mayberga i sur. sa fluoksetinom²²⁰. Chen i sur. su pokazali da i strukturalna MRI analiza prednjeg cinguluma može biti dobar prediktor odgovora na AD-nu terapiju u 17 ispitanika s depresivnim poremećajem²³⁰. Brže poboljšanje simptoma depresije nakon terapije AD-om, pokazali su ispitanici s većim volumenom sive tvari u prednjem cingulumu, inzuli i desnom temporo-parijetalnom korteksu. MacQueen i sur. nalaze da responderi na terapiji imaju veći volumen hipokampusu, mjeren prije liječenja u odnosu na nerespondere²³¹. Strukturalni i funkcionalni MRI depresivnih pacijenata, koji su liječeni fluoksetinom, pokazuju da volumen sive tvari PC ima ulogu u procjeni odgovora na liječenje, jer postoji pozitivna korelacija između volumena sive tvari, normalizacije aktivnosti PC-a i odgovora na liječenje. Obrnuto, u pacijenata s depresijom bez terapijskog odgovora, plazmatska razina upalnih citokina je porasla u usporedbi s zdravim kontrolama ili eutimičnim pacijentima s depresijom.

I ostali dokazi podržavaju teoriju restorativnog učinka antidepresivne terapije. Responderi također pokazuju značajan porast regionalnog protoka krvi na početku liječenja prefrontalno i temporalno, i u subgenualnog cingulumu. Između početka mjerenja i 4 tjedna nakon terapije, regionalni protok krvi pada u inferiornom frontalnom girusu, a raste u premotornoj kori respondera²³². I pohrana glukoze u mozgu prikazana PET-om prije tretmana može predvidjeti remisiju depresivne epizode nakon tri mjeseca liječenja, a remiteri imaju nižu aktivnost u regijama mozga²³³.

Uloga genetičkih čimbenika u predikciji odgovora na liječenje AD-ima nije jednoznačna. Rezultati velikih europskih genetičkih studija, MARS projekta i STAR*S projekta, te GENDEP-a, demonstriraju ulogu višestrukih genetičkih čimbenika u kombinaciji s kliničkim obilježjima u predviđanju odgovora na liječenje AD-ima^{234, 235}. I polimorfizam gena za BDNF može biti odgovoran za učinkovitost AD, bez obzira na vrstu²³⁶.

Nedavni rezultati o primjeni EEG-a u predviđanju terapijskog učinka AD i ishoda liječenja smatraju se indikativnim za ovo područje^{237, 238}. Promjene u frontalnom kvantitativnom EEG-u kod uzimanja AD razlikuju se između respondera i nerespondera, gdje je frontalna snaga theta valova značajno niža u respondera. Mjerenje tih promjena omogućuje predviđanje odgovora i remisije s točnošću od 74% prema studiji Leuchter i sur.²³⁹, a 63% prema sudiji Iosifescu i sur., dok je kvantitativni EEG je bio jedini značajni prediktor remisije^{240, 241}.

Suvremeni neurobiološki modeli depresije uključuju dinamičku interakciju između genetičkih, psiholoških i neurobioloških čimbenika koji posreduju u odgovoru mozga na stres, koji ugrožava homeostazu i uzrokuje psihičku bolest. Antidepresivi moduliraju puteve signalne transkukcije i ekspresiju gena za neuroprotektivne/neurotrofične čimbenike, kao i neurotransmisiju u regijama, u kojima se nalaze promjene, povezane s depresijom. Disfunkcija neurotransmitorskog sustava aminokiselina može pridonijeti patofiziologiji poremećaja raspoloženja. Korekcija te disfunkcije može biti značajan cilj terapije u tim poremećajima. Povećanje serotonergičke i noradrenergičke neurotransmisije

vjerojatno pobuđuje oporavak putem oporavljanja neurotrofičke podrške glukokortikoidne signalizacije i neuroendokrine regulacije.

Povezanost sofisticirane tehnologije i molekularnih tehnika s kliničkim iskustvima omogućuje translaciju neuroznanstvenih otkrića u klinički i terapijski primjenjive ishode.

S rastućim razumijevanjem neurobiologijskog modela depresije, u kliničkoj procjeni i liječenju depresije treba prepoznati da li se čimbenici, koji iniciraju epizodu depresije i oni koji ju održavaju, razlikuju. Genetička osjetljivost i osjetljivost na stres iniciraju kaskadu neurobiologijskih promjena, koje remete dinamički sustav. Progresivni učinak povratne i kronične depresije može biti potenciran daljnjim strukturalnim i funkcionalnim promjenama. S obzirom na dugoročne posljedice depresivnog poremećaja, primarni cilj liječenja treba biti oporavak normativnog funkcioniranja i prevencija daljnjih neurobiologijskih strukturalnih i funkcionalnih promjena.

6.6. Ograničenja istraživanja

Općenito, humana biomedicinska istraživanja imaju značajna ograničenja u specifičnostima metoda i dizajna istraživanja zbog potrebe zaštite dobrobiti ispitanika. U ovom istraživanju, ograničenja se prvenstveno odnose upravo na selekciju ispitanika za istraživanje. Broj ispitanika, premda statistički validan, nije dostatan za dalekosežnije zaključke. Ograničenje se odnosi i na nedostatak kontrolne skupine zdravih ispitanika te nedostatak placebo skupine što bi doprinijelo boljim usporednim i interpretativnim zaključcima, ali bi značajno povećalo troškove istraživanja te ispitivanje učinkovitosti nije bio cilj istraživanja. Ispitanici nisu prije liječeni zbog depresije i nemaju komorbiditetne tjelesne i psihičke bolesti i stanja, što je utjecalo na poteškoće uključivanja u istraživanje, te zadržavanje u istraživanju jer su ispitanici strogo selekcionirani što je povoljno za homogenost, ali takav uzorak ne odgovara svakodnevnoj kliničkoj situaciji. Istraživanja referirana u dostupnoj literaturi razlikuju se u uzorku, akviziciji i postprocesnim metodama, što može biti odgovorno za razlike između ovog i ostalih istraživanja. Kvantifikacija i interpretacija metaboličkih informacija na temelju MRS-a je kompleksna i uključuje mnoge varijable, koje su odgovorne za konačni rezultat snimanja.

7. Zaključak

1. Rezultati istraživanja ukazuju na promjenu GABA u mozgu depresivnih ispitanika nakon uzimanja AD-ne terapije, koja su mjerljiva spektroskopijom putem magnetske rezonancije. Uočen je porast GABA u kortikalnim i limbičkim strukturama mozga nakon uzimanja AD-a, što upućuje na zajedničku ulogu GABA sustava i serotoninskog sustava, na koje djeluju AD-i, u oporavku od depresije.
2. U ovom istraživanju pokazana je povezanost između početne razine GABA i intenziteta depresije. Viša razina GABA u neliječenoj fazi bila je povezana s nižim intenzitetom depresije na početku istraživanja. To upućuje na protektivnu ulogu GABA u razvoju i intenzitetu depresivnog poremećaja. Nađena je i povezanost između početne razine GABA i oporavka od depresije. Ispitanici koji su imali višu razinu GABA u neliječenoj fazi, imali su bolji oporavak od depresije nakon liječenja, odnosno, uzimanja AD. Nađena je povezanost između promjene GABA nakon uzimanja AD-a i intenziteta depresije. Ispitanici koji su imali veći porast GABA, imali su bolji oporavak od depresije, odnosno, smanjenje intenziteta depresije. Statistički se značajnim pokazao porast GABA od 50%, koji je bio značajan za smanjenje intenziteta depresije. To upućuje na mogućnost da je porast inhibicijske aktivnosti u mozgu značajan za smanjenje depresije, što pak navodi na potencijalnu ulogu GABA u inhibiciji neuralnih mehanizma ili procesa, koji se klinički očituju kao simptomi depresije (npr. tuga, psihomotorna retardacija, bezvoljnost, i dr.).
3. Rezultati ovog istraživanja pokazuju povezanost promjene GABA i terapijskog odgovora, što upućuje na ulogu GABA u predikciji terapijskog odgovora na AD-e u depresiji. Veća promjena razine GABA bila je značajna za bolji klinički odgovor na terapiju. Ispitanici, koji su pokazali značajan klinički odgovor na terapiju AD-ima, odnosno pokazali smanjenje intenziteta depresije (responderi), imali su višu razinu početne GABA u neliječenoj fazi,

u odnosu na ispitanike bez značajnog kliničkog odgovora na AD-e (neresponderi). Rezultati mjerenja GABA nakon terapije AD-ima, pokazali su, isto tako, da su responderi imali veći porast i promjenu GABA u odnosu na nerespondere. To može upućivati na individualne biološkijske čimbenike u razvoju težine depresije i razlike u reaktivnosti neurotransmiterskog sustava na liječenje, koji bi mogli imati genetičku osnovu, ali mogu biti povezani i s promjenom sustava uslijed nokse, stresa, kongenitalnog ili okolinskog čimbenika.

4. Rezultati istraživanja pokazuju i porast razine glutamina u kortikalnim i limbičkim strukturama mozga nakon uzimanja AD, što upućuje na su-djelovanje glutaminičnog i serotoninskog sustava u oporavku od depresije. Nađena je povezanost između promjena glutaminičnog sustava i terapijskog odgovora. Responderi su pokazali niže razine Glx-a i Gln-a od nerespondera nakon uzimanja AD. To upućuje na mogućnost da bi u oporavku od depresije bilo značajno pojačavanje inhibicijske neurotransmisije, koja potječe od GABA, a smanjivanje ekscitacijske neurotransmisije, koja potječe od glutamata, i koja je neurotoksična.
5. Rezultati ovog istraživanja omogućuju daljnji uvid u GABA-ergičku transmisiju u razvoju, intenzitetu i oporavku od depresivnog poremećaja. Na temelju rezultata ovog istraživanja, moguće je utvrditi da postoji značajno su-djelovanje GABA-ergičkog i serotoninskog sustava u mozgu, što omogućuje daljnje implikacije u razvoju antidepresivnih lijekova.
6. U ovom istraživanju, razina GABA, mjerena putem spektroskopije magnetnom rezonancijom, pokazala se kao neuralni korelat težine depresije i oporavka od depresije. Stručni doprinos ovog istraživanja temelji se na utvrđivanju mogućnosti MRS-a i mjerljivih metabolita mozga u određivanju kliničkog tijeka i intenziteta depresije te predikciji terapijskog odgovora.

7. Na temelju rezultata ovog istraživanja, moguće je nastaviti s istraživanjem GABA-ergičkog sustava u mozgu u većem broju ispitanika, drukčijim vremenskim periodima, tipovima depresije i metodama liječenja.

8. Sažetak

Uvod: Uvođenjem magnetske spektroskopije u humana istraživanja, javila se mogućnost mjerenja metabolita mozga in vivo. Tek se nekoliko istraživanja dosad bavilo mjerenjem metabolita mozga putem MRS-a u depresiji. Općenito, rezultati još nisu zaključni i nije jasno koje se promjene u metabolitima mozga javljaju u odnosu na depresiju, terapijske metode i odgovor na liječenje. Uloga GABA, najvažnijeg inhibitornog neurotransmitora, u razvoju i ishodu depresije nije dokraja istražena, s obzirom na saznanja iz bazičnih i animalnih istraživanja, da GABA ima učinak na serotoninsku i noradrenergičku transmisiju. Postoje neki pokazatelji da se razina GABA, mjerena MRS-om, razlikuje u depresivnih osoba, u odnosu na zdrave osobe. I ostale biološke promjene nalaze se u depresivnih osoba u nekim regijama mozga, uključujući hipokampus, amigdala i prefrontalni korteks.

Cilj: ispitati odnos između razine GABA, mjerene putem 1H MRS-a, i kliničkog intenziteta, odnosno, težine depresivnog poremećaja u neliječenih ispitanika te promjenu razine GABA nakon liječenja antidepresivima u ispitanika. Ispitat će se povezanost promjene intenziteta kliničke slike depresije s promjenama GABA u amigdalama i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, tijekom liječenja u depresivnih bolesnika. Ispitat će se postoji li razlika u promjeni razine GABA u odabranim područjima mozga između pacijenata s depresijom s obzirom na terapijski odgovor na antidepresivnu terapiju.

Plan i metode: U istraživanje je uključeno 30 ispitanika, s dijagnozom depresivnog poremećaja, prema DSV-IV, od toga 18 muškaraca i 12 žena. Ispitanici nikada ranije nisu bili liječeni zbog depresije. Kliničke skale za depresiju, MADRS, HAMD i BDI, primjenjene su četiri puta, u početnoj točki, nakon 4, 8 i 12 tjedana antidepresivne terapije.

Spektroskopija magnetskom rezonancijom radila se na području amigdala i dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na lijevoj hemisferi mozga, uz volumen mjerenja (voxel) 15 mm³. Učinilo se dva snimanja MRS-om – prvo snimanje prije početka uzimanja terapije antidepresivima i drugo snimanje nakon neprekinutog uzimanja antidepresiva 8 tjedana. Na početku istraživanja, ispitanicima je ordinirana antidepresivna terapija prema uobičajenim smjernicama za liječenje depresivnog poremećaja. Analizirana je promjena razine GABA od početne točke mjerenja i nakon 8 tjedana liječenja, kao i korelacija promjene razine GABA s promjenama intenziteta depresivnog poremećaja. Analizirana je i promjena razine Glx kompleksa i glutamina.

Rezultati: U istraživanju se nalazi porast razine GABA u lijevom DLPFC i amigdala u ispitanika s depresijom nakon 8 tjedana antidepresivne terapije. To se pokazuje i za razinu metabolita i za omjer GABA/kreatin. Između porasta razine GABA i oporavka od depresije (rezultata na ljestvicama), postoji statistički značajna negativna korelacija. Veća razina GABA na početku istraživanja, povezana je s boljim oporavkom od depresije, odnosno, manjim rezultatom na skalama za depresiju. Promjena GABA nakon 8 tjedana terapija bila je isto u negativnoj korelaciji s rezultatima na skalama, pokazujući da je veći porast razine GABA bio povezan s nižim rezultatima na skalama za depresiju, odnosno, boljim oporavkom od depresije. Nalazi se značajna promjena Glx kompleksa i glutamina u DLPFC, ali ne u amigdala. Responderi su pokazali veće početne razine GABA, kao i veće razine nakon liječenja. Responderi su polazali i statistički značajno veću promjenu razine GABA u obje regije, u usporedbi s neresponderima. Responderi su imali manju razinu Glx kompleksa i glutamina u odnosu na nerespondere. Promjena u razini GABA, veća od 50% od početne razine, mogla bi biti značajna za bolji oporavak od depresije nakon antidepresivnog liječenja. Veća dob bila je povezana s većom razinom glutamina u DLPFC. U ženskih ispitanika je razina GABA viša nego u muških ispitanika nakon terapije antidepresivima.

Zaključak: Ovo istraživanje nalazi promjene u razini GABA, mjerene MRS-om, u depresivnih ispitanika, nakon antidepresivnog liječenja. To implicira zajedničku ulogu GABA i serotoniniskog sustava u oporavku od depresije. Ispitanici s višom razinom GABA imali su blažu depresiju, i isto tako, bolji oporavak od depresije. GABA bi mogla imati protektivnu ulogu u razvoju i intenzitetu depresije, kao i oporavku od depresije i ishodu. Promjene inhibicijskog i ekscitacijskog sustava neurotransmisije mogle bi ukazivati na dobne biološke promjene i spolne biološke razlike u patogenezi depresije.

9. Abstract

Title: Correlation of the change of the gamma-aminobutyric acid measured with the magnetic resonance spectroscopy in correlation with clinical state and therapy response in depression

Maja Bajš Janović, 2014

Introduction: MRS allows in vivo studies of brain metabolites in mental disorders and their change under the impact of illness, therapy and course of illness.

Aim of the study was to investigate a change of GABA, measured with MRS in the DLPFC and amygdala, from baseline to after antidepressant treatment in never treated depressive patients.

Protocol and methods: 30 patients from outpatient polyclinic, with the first depressive episode, were included. MRS was applied at the baseline and after 8 weeks of antidepressant treatment, with the clinical scales for depression.

Results: GABA and GABA/cre had changed significantly after 8 weeks of antidepressant therapy. The correlation between baseline GABA and results on depression scales was negative. The change of GABA after treatment was negatively correlated with lower result on scales, showing that higher change in the GABA levels was correlated with lower depression scores. Responders showed higher baseline and aftertreatment levels of GABA, and also statistically significant higher change of GABA in comparison to nonresponders.

Conclusion: Changes in GABA, corresponding with the treatment response, that could be observed with MRS, suggest the significant role of GABA in development and recovery from depression.

10. Popis literature

- 1 World Health Organization. Depression. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- 3 Sagud M, Hotujac Lj, Mihaljević-Peles A, Jakovljević M. Gender differences in depression. *Coll Antropol.* 2002;26(1):149-57
- 4 Jakovljević M. Depresivni poremećaji. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Pro Mente d.o.o. Zagreb, 2004
- 5 Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl E1:4-7.
- 6 Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13–25.
- 7 Mihaljevic Peles A, Bozina N, Sagud M, Rojnic Kuzman M, Lovric M. MDR1 gene polymorphism: therapeutic response to paroxetine among patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;1;32(6):1439-44.
- 8 Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1765–1781.
- 9 MKB-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Deseta revizija. SZO». Medicinska naklada, Zagreb, 1999.
- 10 Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, Mors O, Elkin A, Williamson RJ, Schmael C, Henigsberg N, Perez J, Mendlewicz J, Janzing JG, Zobel A, Skibinska M, Kozel D, Stamp AS, Bajs M, Placentino A, Barreto M, McGuffin P, Aitchison KJ. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med.* 2008;38(2):289-300.
- 11 Baghai TC, Volz H, Moller HJ. Drug treatment of depression in the 2000s: An overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. *Biol Psychiatry* 2006;7(4):198-222.

-
- 12 Hahn T, Marquand AF, Ehrlis AC, Dresler T, Kittel-Schneider S, Jarczok TA, Lesch KP, Jakob PM, Mourao-Miranda J, Brammer MJ, Fallgatter AJ. Integrating neurobiological markers of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(4):361-8.
- 13 Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:12:2030-2040.
- 14 Vaidya VA, Duman RS. Depression – emerging insights from Neurobiology. *British Medical Bulletin* 2001;57: 61–79.
- 15 Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156:100–6
- 16 Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157: 229–33.
- 17 Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 2006;40:59–69.
- 18 Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the “kindling” hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychol Rev* 2005;112: 417–45.
- 19 Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 809–16.
- 20 Spijker J, de Graaf R, Bijl RV et al. Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004; 81: 231–40.
- 21 Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, Vollebergh WAM. Functioning after a major depressive episode: complete or incomplete recovery? *J Affect Disord* 2004; 82: 363–71.
- 22 Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49: 341–61.
- 23 Davidson RJ. Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology* 2003; 40: 655–65.

-
- 24Anand A, Li Y, Wang Y et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1079–88.
- 25Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957–66.
- 26Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516–8.
- 27Colla M, Kronenberg G, Deuschle M et al. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 553–60.
- 28Sullilvan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 2001; 11: 754–62.
- 29Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 640–50.
- 30Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1554–65.
- 31Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors, and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865–71
- 32Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
- 33Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 47–59.
- 34Bessis A, Bechade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 2007; 55: 233–8.
- 35Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 219–33

-
- 36 Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70–5.
- 37 Duric V, McCarron KE. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neuroscience* 2005;133: 999–1006.
- 38 Karege F, Vaudan G, Schwald M et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136: 29–37.
- 39 Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1209–16.
- 40 Juric DM, Miklic S, Carman-Krzan M. Monominergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. *Brain Res* 2006; 1108: 54–62.
- 41 Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–5.
- 42 Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260–5.
- 43 Hercher C, Turecki G, Mechawar N. Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *J Psychiatr Res*. 2009 Jul;43(11):947-61.
- 44 Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC, Pickar D et al. Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1989;2:241–254.
- 45 Drevets W, Price J, Furey M. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*. 2008;213:93–118.

-
- 46Elkis H, Friedman L, Buckley PF, Lee HS, Lys C, Kaufman B et al. Increased prefrontal sulcal prominence in relatively young patients with unipolar major depression. *Psychiatry Research*. 1996;67:123–134.
- 47Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *American Journal of psychiatry*. 2001; 158:735–741.
- 48Zhang JX, Leung HC, Johnson MK. Frontal activations associated with accessing and evaluating information in working memory: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003;20:1531–1539.
- 49Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*. 2000;48:813–829.
- 50Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Mathews J, Snyder AZ, Sheline YI. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2009;112:206–211
- 51Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*. 1999;45:1085–1098.
- 52Young KA, Holcomb LA, Yazdani U, Hicks PB, German DC. Elevated neuron number in the limbic thalamus in major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:1270–1277.
- 53Miguel-Hidalgo JJ, Dubeya P, Shaoa Q, Stockmeier C, Rajkowska G. Unchanged packing density but altered size of neurofilament immunoreactive neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia and major depression. *Schizophrenia Research*. 2005;76:159–171.
- 54Bielau H, Steiner J, Mawrin C, Trubner K, Brisch R, Meyer-Lotz G et al. Dysregulation of GABAergic neurotransmission in mood disorders: a postmortem study. *Annals of the New York Academy of Science*. 2007;1096:157–169.

-
- 55Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:471–482.
- 56Lund JS, Lewis DA. Local circuit neurons of developing and mature Macaque prefrontal cortex: golgi and immunocytochemical characteristics. *Journal of Comparative Neurology*. 1993;328:282–312.
- 57Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*. 2005;102:15653–15658.
- 58Steele JD, Currie J, Lawrie SM, Reid I. Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord*. 2007;101(1-3):1-11.
- 59Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24 (2001), pp. 167–202.
- 60Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* 2002;53:545–574.
- 61Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1706–1712.
- 62Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*. 2000;48:791–800.
- 63Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*. 2004;56:640–650.
- 64Perera TD, Coplan D, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27:4894–4901
- 65Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biological Psychiatry*. 2006;59:1136–1143

-
- 66 Frodl T, Jager M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reisner M, Moller H-J, Meisenzahl E. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J psychiatry Neurosci* 2008;33(5):423-430.
- 67Judaš, M.; Kostović, I.: *Temelji neuroznanosti*. MD, 1997.
- 68Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998;9:2023–2028.
- 69Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL et al. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*.2007; 12:360–366.
- 70Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 2002;52:404–412.
- 71Talarovicova A, Krskova L, Kiss A. Some assessments of the amygdala role in suprahypothalamic neuroendocrine regulation: a minireview. *Endocr Regul*. 2007;41(4):155-62.
- 72Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2000;281(2-3):103-6.
- 73Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000;30(1):117-25.
- 74Rammes G, Eder M, Dodt HU, Kochs E, Zieglgänsberger W. Long-term depression in the basolateral amygdala of the mouse involves the activation of interneurons. *Neuroscience*. 2001;107(1):85-97.
- 75Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999;29:877:614-37.
- 76Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfliederer B. Neurotrophic Effects of Electroconvulsive Therapy: A Proton Magnetic Resonance Study of the Left Amygdalar Region in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:720–725.

-
- 77Li R, Nishijo H, Ono T, Ohtani Y, Ohtani O. Synapses on GABAergic neurons in the basolateral nucleus of the rat amygdala: Double-labeling immunoelectron microscopy. *Synapse* 2002;43:42-50.
- 78Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(5):952-9.
- 79Inoue T, Li XB, Abekawa T, Kitaichi Y, Izumi T, Nakagawa S, Koyama T. Selective serotonin reuptake inhibitor reduces conditioned fear through its effect in the amygdala. *Eur J Pharmacol.* 2004;497(3):311-6.
- 80Siegler GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression related and independent features. *Biol Psychiatry.* 2007;61(2):198-209
- 81Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry.* 2006;59(9):816-20.
- 82Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14Suppl:S481-90
- 83Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res.* 2004;132(2):141-7
- 84Siegler GJ, Carter CS, Thase ME. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):735-8
- 85Siegler GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry.* 2004;51(9):693-707
- 86Abler B, Erk S, Herwig U, Walter H. Anticipation of aversive stimuli activates extended amygdala in unipolar depression. *J Psychiatr Res.* 2007;41:511-22

-
- 87Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):404-12
- 88Ramel W, Goldin PR, Eyler LT, Brown GG, Gotlib IH, McQuaid JR. Amygdala reactivity and mood-congruent memory in individuals at risk for depression. *Bio Psychiatry*. 2007;61(2):231-9
- 89Mihaljević-Peles A, Bozina N, Sagud M. Pharmacogenetics in modern psychiatry. *Psychiatr Danub*. 2007;19(3):231-3.
- 90Wiedemann MD. Biomarkers in development of psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):225-234.
- 91Lacković Z. Neurotransmitori u zdravlju i bolesti. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1994.
- 92Beleboni RO, Gomes Carolino RO, Baldocchi Pizzo A, Castellan-Baldan L, Coutinho-Neto J, Ferreira dos Santos W, Coimbra NC. Pharmacological and Biochemical Aspects of GABAergic Neurotransmission: Pathological and Neuropsychobiological Relationships. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2004; 24:6.
- 93Kostović I, Judaš M, Sedmak G. Developmental history of the subplate zone, subplate neurons and interstitial white matter neurons: relevance for schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 201;29(3):193-205.
- 94Petanjek Z, Dujmović A, Kostović I, Esclapez M. Distinct origin of GABA-ergic neurons in forebrain of man, nonhuman primates and lower mammals. *Coll Antropol*. 2008 Jan;32 Suppl 1:9-17.
- 95Martin DL, Rimvall K. Regulation of γ -aminobutyric acid synthesis in the brain. *J Neurochem* 1993;60:395-407.
- 96Borsini A, Mancinelli V, D'Aranno S, Evangelista Meli A. On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;29: 275–279.
- 97Drugan RC, Morrow AL, Weizman R, Weizman A, Deutsch SI, Crawley JN i dr. Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy, *Brain Res* 1989;487:45–51.

-
- 98Dennis T, Beauchemin V, Lavoie N. Differential effects of olfactory bulbectomy on GABAA and GABAB receptors in the rat brain, *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:77–82.
- 99Petty F, Sherman AD. Plasma GABA levels in psychiatric illness, *J Affect Disord* 1984;6:131–138.
- 100Petty F, Steinberg J, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG. Desipramine does not alter plasma GABA in patients with major depression, *J Affect Disord* 1993;29:53–56.
- 101Petty F, Kramer GL, Fulton M, Davis L, Rush AJ. Stability of plasma GABA at four-year follow-up in patients with primary unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1995;37:806–810.
- 102Petty F, Schlessner MA. Plasma GABA in affective illness. A preliminary investigation. *J Affect Disord* 1981;3:339–343.
- 103Bjork JM, Moeller FG, Kramer GL, Kram M, Suris A, Rush AJ et al. Plasma GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res* 2001;101:131–136.
- 104Horiuchi T, Nakayama J, Ishiguro H, Ohtsuki T, Detera-Wadleigh SD, Toyota T et al. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders. *Biol Psychiatry* 2004;55:40–45.
- 105Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Ivezic S, Jakovljevic M, Raeymaekers O et al. Positive association between the GABRA5 gene and unipolar recurrent major depression. *Neuropsychobiology* 1997;36:62–64.
- 106Sen S, Villafuerte S, Nesse R, Stoltenberg SF, Hopcian J, Gleiberman L et al. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism. *Biol Psychiatry* 2004;55:244–249.
- 107Hsu FC, Zhang GJ, Raol YS, Valentino RJ, Coulter DA, Brooks-Kayal AR. Repeated neonatal handling with maternal separation permanently alters hippocampal GABAA receptors and behavioral stress responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12213–12218.

-
- 108 Mathew SJ, Shungu DC, Mao X, Smith EL, Perera GM, Kegeles LS et al. A magnetic resonance spectroscopic imaging study of adult nonhuman primates exposed to early-life stressors. *Biol Psychiatry* 2003;54:727–735.
- 109 Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry* 2004;161: 368–370.
- 110 Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB et al., Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003;160:577–579.
- 111 Kugaya, G. Sanacora G, Verhoeff NF, Fujita M, Mason GF, Seneca NM et al., Cerebral benzodiazepine receptors in depressed patients measured with [¹²³I]iomazenil SPECT. *Biol Psychiatry* 2003;54:792–799.
- 112 Taylor, Z. Bhagwagar Z, Cowen PJ, Sharp T. GABA and mood disorders. *Psychol Med* 2003;33:387–393.
- 113 Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, Ferguson D. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biol Psychiatry* 2004; 56:386–392.
- 114 Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, Epperson CN, Goddard A, Mason GF. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S71-80.
- 115 Henigberg N, Kovacic Z, Kalember P. Use of non-invasive neuroradiological methods in research of psychoactive drugs. *Psychiatr Danub*. 2007;19(3):234-7.
- 116 Moore GJ, Galloway MP. Magnetic resonance spectroscopy: neurochemistry and treatment effects in affective disorders. Review. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(2):5-23
- 117 Drevets W.C. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:813–829.
- 118 Rados M, Judas M, Kostović I. In vitro MRI of brain development. *Eur J Radiol*. 2006;57(2):187-98.

-
- 119 Judas M, Rados M, Jovanov-Milosevic N, Hrabac P, Stern-Padovan R, Kostovic I. Structural, immunocytochemical, and MR imaging properties of periventricular crossroads of growing cortical pathways in preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2671-84.
- 120 Kostović I, Judas M, Rados M, Hrabac P. Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*. 2002;12(5):536-44.
- 121 Radonić E, Henigsberg N, Rados M, Mimica N, Folnegović-Smalc V. Temporal lobe volume in disorders with psychotic features. *Coll Antropol*. 2008;32 Suppl 1:139-42.
- 122 Šarac H, Zagar M, Vranjes D, Henigsberg N, Bilić E, Pavlisa G. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Coll Antropol*. 2008 Jan;32 Suppl 1:205-10.
- 123 Šarac H, Hajnsek S, Basić S, Henigsberg N, Rados M, Simić G. Magnetic resonance spectroscopy and measurement of tau epitopes of autopsy proven sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with non-specific initial EEG, MRI and negative 14-3-3 immunoblot. *Coll Antropol*. 2008;32 Suppl 1:199-204.
- 124 Henigsberg N, Kalember P, Hrabač P, Rados M, Bajš M, Rados M, Kovavić Z, Loncar M, Madzar T. 1-H MRS changes in dorsolateral prefrontal cortex after donepezil treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Coll Antropol*. 2011 Jan;35 Suppl 1:159-62.
- 125 Maddock RJ, Buonocore MH. MR Spectroscopic Studies of the Brain in Psychiatric Disorders. *Curr Topics Behav neurosci*. DOI:10.1007/7854_2011_197.
- 126 Jensen JE, Frederick BD, Wang L, Brown J, Renshaw PF. Two-dimensional, J-resolved spectroscopic imaging of GABA at 4 Tesla in the human brain. *Magn Reson Med*. 2005;54(4):783-8.
- 127 Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193-200.

-
- 128Price RB, Shungu DC, Mao X, Nestadt P, Kelly C, Collins KA, Murrough JW, Charney DS, Mathew SJ. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy:relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):792-800.
- 129Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy, *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1043–1047.
- 130Sanacora G, Mason GF, Krystal JH. Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Crit Rev Neurobiol*. 2000;14(1):23-45.
- 131Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, Evans J, Ashworth F, Sule A, Matthews PM, Cowen PJ. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):806-12.
- 132Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, Evans J, Boorman E, M Matthews P, J Cowen P. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *IntNeuropsychopharmacol*. 2007;11:1-6
- 133Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):705-13.
- 134Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Res*.2006;147(1):1-25
- 135Milne A, MacQueen GM, Yucel K, Soreni N, Hall GB. Hippocampal metabolic abnormalities at first onset and with recurrent episodes of a major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study.*Neuroimage*. 2009;47(1):36-41.
- 136Chen CH, Suckling J, Ooi C, Fu CH, Williams SC, Walsh ND, Mitterschiffthaler MT, Pich EM, Bullmore E. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jul;33(8):1909-18.

-
- 137 Venkatraman TN, Krishnan RR, Steffens DC, Song AW, Taylor WD. Biochemical abnormalities of the medial temporal lobe and medial prefrontal cortex in late-life depression. *Psychiatry Res.* 2009 Apr 30;172(1):49-54
- 138 Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, Curran J, Venkatraman T, Estanol L, Mintz J, Mega M, Toga A. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):630-6
- 139 Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol. Psychiatry.* 2003;54:744–750.
- 140 Gruber S, Frey R, Mlynárik V, Stadlbauer A, Heiden A, Kasper S, Kemp GJ, Moser E. Quantification of Metabolic Differences in the Frontal Brain of Depressive Patients and Controls Obtained by ¹H-MRS at 3 Tesla. *Investigative Radiology,* 2003;38:7.
- 141 Agarwal N, Renshaw PF. Proton MR spectroscopy-detectable major neurotransmitters of the brain: biology and possible clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):595-602.
- 142 Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3: 5-43.
- 143 Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1960; 12: 56-62.
- 144 Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-9.
- 145 Beck's depression inventory. Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh. 1961.
- 146 Lam RW, Michalek EE, Swinson RP (ed). *Assessment Scales in Depression and Anxiety.* Informa UK Ltd 2006.

-
- 147 Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the BDI-II. 1996. San Antonio, TX, The Psychological Corporation.
- 148 Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):663-5.
- 149 de Graaf RA. In Vivo NMR Spectroscopy – 2nd Edition: Principles and Techniques. 2007 John Wiley & Sons, Ltd.
- 150 Sanacora G. Cortical Inhibition, Gamma_aminobutyric Acid and Major Depression: There Is Plenty of Smoke but Is There Fire? *Biol Psychiatry*. 2010;67:397-398.
- 151 Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med*. 2003;33(7):1277-84.
- 152 Tunnicliff G, Malatynska E. Central GABAergic Systems and Depressive Illness. *Neurochemical Research*, 2003;28:965-976.
- 153 Roy A, Dejong J, Ferraro T. CSF GABA in depressed patients and normal controls. *Psychol Med*. 1991; 21:613-618.
- 154 Gold B, Bowers MB, Roth RH, Sweeney DW. GABA levels in CFS of patients with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 1980;137:362-364.
- 155 Berrettini WH, Umberkoman-Wiita B, Nurnberger JI Jr, Vogel WH, Gershon ES, Post RM. Platelet GABA-transaminase in affective illness. *Psychiatry Res*. 1982;7(2):255-60.
- 156 Kaiya H, Namba M, Yoshida H, Nakamura S. Plasma glutamate decarboxylase activity in neuropsychiatry. *Psychiatry Res*. 1982;6(3):335-43.
- 157 Maciag D, Hughes J, O'Dwyer G, Pride Y, Stockheimer CA, Sanacora G, Rajkowska G. Reduced Density of Calbindin Immunoreactive GABAergic Neurons in Occipital Cortex in Major Depression: Relevance to Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry* 2010;67:465-470.
- 158 Unschuld PG, Ising M, Specht M, Erhardt A, Ripke S, Heck A, et al. Polymorphisms in the GAD2 gene-region are associated with susceptibility for unipolar depression and

-
- with a risk factor for anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B:1100-1109.
- 159 Hettrema JM, An SS, Neale MC, Bukszar J, van den Oord EJ, Kendler KS, Chen X. Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Mol Psychiatry.*
- 160 Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PloS ONE* 4:e6585.
- 161 Alcaro A, Panksepp J, Witzcak J, Hayes DJ, Northoff G. Is subcortical-cortical midline activity in depression mediated by glutamate and GABA? A cross-species translational approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(4):592-605.
- 162 Edden RA, Muthukumaraswamy SD, Freeman TC, Singh KD. Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex. *J Neurosci.* 2009 Dec 16;29(50):15721-6.
- 163 Muthukumaraswamy SD, Evans CJ, Edden RA, Wise RG, Singh KD. Individual variability in the shape and amplitude of the BOLD-HRF correlates with endogenous GABAergic inhibition. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(2):455-65.
- 164 Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry.* 2000;177:169-73.
- 165 Levinston AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence of Cortical Inhibitory Deficits in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:458-464.
- 166 Bogner W, Gruber S, Doelken M, Stadlbauer A, Ganslandt O, Boettcher U, Trattinig S, Doerfler A, Stefan H, Hammen T. In vivo quantification of intracerebral GABA by single-voxel (1)H-MRS-How reproducible are the results? *Eur J Radiol.* 2010;73(3):526-31.

-
- 167 Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, Berman RM, Krystal JH. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):577-9.
- 168 Sanacora G, Fenton LR, Fasula MK, Rothman DL, Levin Y, Krystal JH, Mason GF. cortical gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients receiving cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*. 2006 Feb 1;59(3):284-6.
- 169 Streeter CC, Jensen JE, Perlmutter RM, Cabral HJ, Tian H, Terhune DB, Ciraulo DA, Renshaw PF. Yoga Asana sessions increase brain GABA levels: a pilot study. *J Altern Complement Med*. 2007 May;13(4):419-26.
- 170 Lloyd KG, Thuret F, Pilc A. Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;235(1):191-9.
- 171 Suzdak PD, Gianutsos G. GABA-noradrenergic interaction: evidence for differential sites of action for GABA-A and GABA-B receptors. *J Neural Transm*. 1985;64(3-4):163-72.
- 172 Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sciences*. 1998;63(15):1289-1303.
- 173 François-Bellan AM, Héry M, Faudon M, Héry F. Evidence for GABA control of serotonin metabolism in the rat suprachiasmatic area. *Neurochem Int*. 1988;13(4):455-62.
- 174 Gray JA, Metz A, Goodwin GM, Green AR. The effects of the GABA-mimetic drugs, proGABAde and baclofen, on the biochemistry and function of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Neuropharmacology*. 1986;25(7):711-6.
- 175 Metz A, Goodwin GM, Green AR. The administration of baclofen to mice increases 5-HT₂-mediated head-twitch behaviour and 5-HT₂ receptor number in frontal cortex. *Neuropharmacology*. 1985;24(4):357-60.
- 176 Gonul AS, Kitis O, Ozan E, Akdeniz F, Eker C, Eker OD, Vahip S. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-

-
- free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jan;30(1):120-5.
- 177 Kaymak SU, Demir B, Oğuz KK, Sentürk S, Uluğ B. Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naïve female patients with first-episode major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):350-6
- 178 Block W, Träber F, von Widdern O, Metten M, Schild H, Maier W, Zobel A, Jessen F. Proton MR spectroscopy of the hippocampus at 3 T in patients with unipolar major depressive disorder: correlates and predictors of treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(3):415-22.
- 179 Taylor MJ, Godlewska BR, Norbury R, Selvaraj S, Near J, Cowen PJ. Early increase in marker of neuronal integrity with antidepressant treatment of major depression: ¹H-magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl-aspartate. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 1-6.
- 180 Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:193-200.
- 181 Bettendorff L, Sallanon-Moulin M, Touret M, Wins P, Margineanu I, Schoffeniels E. Paradoxical sleep deprivation increases the content of glutamate and glutamine in rat cerebral cortex. *Sleep* 1996;19:65–71.
- 182 Binesh N, Kumar A, Hwang S, Mintz J, Thomas MA. Neurochemistry of late-life depression: a pilot two dimensional MR spectroscopic study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004; 20:1039–1045.
- 183 Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2000;47:305-313.
- 184 Mirza Y, Tang J, Russell A, Banerjee SP, Bhandari R, Ivey J, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:341-348.

-
- 185 Pfleiderer B, N. Michael, A. Erfurth, P. Ohrmann, U. Hohmann, M. Wolgast, M. Fiebich, V. Arolt and W. Heindel, Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 2003;1(122):185–192.
- 186 Benedetti F, Calabrese G, Bernasconi A, Cadioli M, Colombo C, Dallaspezia S, Falini A, Radaelli D, Scotti G, Smeraldi E. Spectroscopic correlates of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy: a 3.0 Tesla study of bipolar depression. *Psychiatry Res.* 2009 Sep 30;173(3):238-42.
- 187 Murck H, Schubert MI, Schmid D, Schussler P, Steiger A, Auer DP. The glutamatergic system and its relation to the clinical effect of therapeutic-sleep deprivation in depression – An MRspectroscopy study. *J Psychiatr. Res.* 2009; 43(3):175-80.
- 188 Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, Epperson CN, Goddard A, Mason GF. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecul. Psychiatr.* 2002;7:71–80.
- 189 Chen CS, Chiang IC, Li CW, Lin WC, Lu CY, Hsieh TJ, Liu GC, Lin HF, Kuo YT. Proton magnetic resonance spectroscopy of late-life major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2009 Jun 30;172(3):210-4.
- 190 Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, Itoh H, Wada Y. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Dec;16(12):1129-35.
- 191 Taylor C, Fricker AD, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal.* 2005;17(5):549-57.
- 192 Mulder RT, Watkins WG, Joyce PR, Luty SE. Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. *J Affect Disord.* 2003;76(1-3):143-9.
- 193 Jessen F, Traeber F, Freymann K, Maier W, Schild HH, Block W. Treatment monitoring and response prediction with proton MR spectroscopy in AD. *Neurology.* 2006;67(3):528-30.

-
- 194 Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29 (5): 952–959.
- 195 Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):69-77.
- 196 Walter M, Henning A, Grimm S, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Schnepf B, Boeker H, Boesiger P, Northoff G. The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(5):478-86.
- 197 Honig A, Bartlett JR, Bouras N, Bridges PK. Amino acid levels in depression: a preliminary investigation. *J Psychiatr Res.* 1988;22(3):159-64.
- 198 Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opinion in Neurobiology.* 2001;11:240-249.
- 199 Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatr.* 1998;44:1239-47.
- 200 Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 1992;12:3628-3641.
- 201 Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46:243-259.
- 202 Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 2007;62(5):407-14.
- 203 Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:631–640.

-
- 204 Kado H, Kimura H, Murata T, Nagata K, Kanno I. Depressive psychosis: clinical usefulness of MR spectroscopy data in predicting prognosis. *Radiology*. 2006;238(1):248-55.
- 205 Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:877–889.
- 206 Peluso MA, Glahn DC, Matsuo K, Monkul ES, Najt P, Zamarripa F, Li J, Lancaster JL, Fox PT, Gao JH, Soares JC. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res*. 2009 Aug 30;173(2):158-61.
- 207 Drevets WC, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cognit Emotion*. 1998;12:353-358.
- 208 Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Sobanski T, Reichenbach JR, Sauer H, Schlosser RGM. Differential effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on brain activity during a cognitive control task and neurofunctional prediction of treatment outcome in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(4):247-57.
- 209 Tedlow J, Fava M, Uebelacker L, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum J. Outcome definitions and predictors in depression. *Psychother Psychosom*. 1998;67(4-5):266-70.
- 210 Blom MB, Spinhoven P, Hoffman T, Jonker K, Hoencamp E, Haffmans PM, van Dyck R. Severity and duration of depression, not personality factors, predict short term outcome in the treatment of major depression. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):119-26.
- 211 Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, Nierenberg AA. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009;23(8):627-47.
- 212 Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Kronmüller K, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Schennach-Wolff R, Henkel V, Seemüller F. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J Affect Disord*. 2011;133(1-2):137-49.

-
- 213 Lutz W, Stulz N, Köck K. Patterns of early change and their relationship to outcome and follow-up among patients with major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):60-8.
- 214 Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Mayr A, Möller HJ, Riedel M. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord.* 2009;115(3):439-49.
- 215 Papakostas GI, Clain A, Ameral VE, Baer L, Brintz C, Smith WT, Lønborg PD, Glaudin V, Painter JR, Fava M. Fluoxetine-clonazepam cotherapy for anxious depression: an exploratory, post-hoc analysis of a randomized, double blind study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(1):17-21.
- 216 Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Kronmüller K, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Schennach-Wolff R, Henkel V, Seemüller F. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):137-49.
- 217 Stassen H, Anghelescu IG, Angst J, Böker H, Lötscher K, Rujescu D, Szegedi A, Scharfetter C. Predicting response to psychopharmacological treatment: survey of recent results. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(6):263-72.
- 218 Kado H, Kimura H, Murata T, Nagata K, Kanno I. Depressive psychosis: clinical usefulness of MR spectroscopy data in predicting prognosis. *Radiology.* 2006;238(1):248-55.
- 219 Caverzasi E, Pichiecchio A, Calligaro A, Pasin M, Giugni E, Pasquini M, Biondi M, Barale F, Bastianello S. Complications in major depressive disorder therapy: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Funct Neurol.* 2008;23(3):129-32.
- 220 Sailasuta N, LeRoux P, Hurd R, Wang P, Sachs N, Ketter N. Detection of cerebral gamma-aminobutyric acid (GABA) in bipolar disorder patients and healthy volunteers at 3T. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2001;9:101-11.
- 221 Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2003;715:8721-737.

-
- 222 Chang L, Cloak CC, Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64Suppl3:7-14.
- 223 Ke Y, Cohen BM, Bang JY, Yang M, Renshaw PF. Assessment of GABA concentration in human brain using two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 2000;100:169-178.
- 224 Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: A potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8:1057–1061.
- 225 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;156:675–682.
- 226 Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002;7:255–268.
- 227 Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48:830–843.
- 228 Walsh A, McDowall J, Grimshaw GM. Hemispheric specialization for emotional word processing is a function of SSRI responsiveness. *Brain Cogn*. 2010;74(3):332-40.
- 229 Anand A, Li Y, Wang Y et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1079-88.
- 230 Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):407-14.
- 231 MacQueen GM. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Neurosci*. 2009;34(5):343-349.
- 232 Brockmann H, Zobel A, Joe A, Biermann K, Scheef L, Schuhmacher A, von Widdern O, Metten M, Biersack HJ, Maier W, Boecker H. The value of HMPAO SPECT in predicting treatment response to citalopram in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 2009;173(2):107-12.

-
- 233 Milak MS, Parsey RV, Lee L, Oquendo MA, Olvet DM, Eipper F, Malone K, Mann JJ. Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three months of treatment. *Psychiatry Res.* 2009;173(1):63-70.
- 234 Ising M, Lucae S, Binder EB, Bettecken T, Uhr M, Ripke S, Kohli MA, Hennings JM, Horstmann S, Kloiber S, Menke A, Bondy B, Rupperecht R, Domschke K, Baune BT, Arolt V, Rush AJ, Holsboer F, Müller-Myhsok B. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(9):966-75.
- 235 Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, Henigsberg N, Mendlewicz J, Aitchison KJ, Farmer A, McGuffin P. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1478-84.
- 236 Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol.* 2007;21(6):650-6.
- 237 Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, Fava M. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(11):772-7.
- 238 Cook IA, Hunter AM, Abrams M, Siegman B, Leuchter AF. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression. *Psychiatry Res.* 2009;174(2):152-7.
- 239 Leuchter AF, Cook IA, Marangell LB, Gilmer WS, Burgoyne KS, Howland RH, Trivedi MH, Zisook S, Jain R, McCracken JT, Fava M, Iosifescu D, Greenwald S. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res.* 2009;169(2):124-31.

240 Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Rostral anterior cingulate cortex activity and early symptom improvement during treatment for major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2011;192(3):188-94.

241 Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Kozeny J, Sos P, Krajca V, Höschl C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2008;23(5):350-5.