

Primjena protonске magnetske rezonancije u predviđanju terapijskog odgovora kod liječenja antidepresivima

Murn, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:400841>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Filip Murn

**Primjena protonске magnetske
rezonancije u predviđanju terapijskog
odgovora kod liječenja antidepresivima**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof.dr.sc
Nevena Henigsberga i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

ATP – adenzin trifosfat

BDI – Beck Depression Inventory

Cho – kolin

Cr – kreatin

DALY – disability adjusted life year

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EKT – elektrokonvulzivna terapija

fMRI – funkcijska magnetska rezonancija

Glu – glutamat

Glx – ukupni glutamin s glutamatom

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

Ino – inozitol

LPS – lipopolisaharid

MI – mioinozitol

MDD – major depressive disorder

NAA – N acetil aspartat

PET – pozitronska emisijska tomografija

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

rTMS – ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija

SERT – serotoniniski transporter

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SPECT – monofotonska kompjutorizirana emisijska tomografija

T – mjerna jedinica Tesla

TNF alfa – tumor necrosis factor alpha

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod..... 1

3.1 Afektivni poremećaji ili poremećaji raspoloženja..... 1

3.2 Velika depresivna epizoda..... 2

3.2.1 Velika depresivna epizoda i PTSP..... 3

3.2.2 Etiologija..... 3

3.2.3 Klinička slika..... 4

3.2.4 Liječenje..... 5

3.2.5 Protonska magnetska rezonancija i područja snimanja mozga..... 6

4. Rasprava..... 9

4.1 Promjene metabolita u prefrontalnom korteksu u osoba s velikom depresivnom epizodom nakon terapije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina..... 9

4.2 Promjene metabolita u anteriornom cingulumu i cerebellumu i uloga cerebelluma u velikoj depresivnoj epizodi..... 13

4.3 Promjene metabolita u mozgu nakon terapije u osoba s velikom depresivnom epizodom i PTSP-om..... 19

4.4 Uloga glija stanica.....	22
5. Zaključak.....	25
6. Zahvala.....	27
7. Literatura.....	28
8. Životopis.....	30

1. SAŽETAK

PRIMJENA PROTONSKE MAGNETSKE REZONANCIJE U PREDVIĐANJU TERAPIJSKOG ODGOVORA KOD LIJEČENJA ANTIDEPRESIVIMA

Filip Murn

Ključne riječi: protonska magnetska rezonancija, antidepresivi, depresija, velika depresivna epizoda, neurološki biomarkeri

Velika depresivna epizoda je izrazito rasprostranjen psihijatrijski poremećaj sa značajnim ekonomskim utjecajem u društvu. Iako je razumijevanje prirode i uzroka depresije napredovalo tijekom stoljeća, ono je i dalje nepotpuno te su mnogi aspekti depresije i terapije predmet rasprave i istraživanja. Glavni pristup liječenju depresije je farmakološki. Istraživanje neuroloških biomarkera za dijagnozu i liječenje velike depresivne epizode, kao što je protonska magnetska rezonancijska spektroskopija, ima potencijal predvidjeti odgovor na liječenje kod bolesnika s depresijom.

Protonska magnetska rezonancijska spektroskopija je neinvazivna tehnika za proučavanje razine metabolita mozga *in vivo*, koja se može koristiti za mjerenje biokemijskih spojeva ili koncentracije metabolita u određenim područjima mozga. Prethodna istraživanja su naglasila ulogu glija stanica u bijeloj tvari mozga. Pretpostavlja se da liječenje primjenom SIPPS antidepresiva ne utječe samo na neurone već aktivira i glija stanice. Pregledom literature, pronađeno je nekoliko istraživanja o primjeni protonske magnetske rezonancije u predviđanju terapijskog odgovora pri liječenju antidepresivima. Promjena koncentracije metabolita u bijeloj

tvori ventralnog prefrontalnog korteksa vjerojatno sudjeluje u patofiziologiji velike depresivne epizode te podrazumijeva ključnu ulogu bijele tvari u velikoj depresivnoj epizodi. Studije opisane u pregledu pokazuju obećavajuće rezultate koji bi mogli rasvijetliti molekularne mehanizme velike depresivne epizode. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi bolje razumjeli taj psihijatrijski poremećaj, kao i promicanje razvoja novih strategija liječenja.

2. SUMMARY

USE OF PROTON MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PREDICTION OF THERAPEUTIC RESPONSE TO ANTIDEPRESSANT TREATMENT

Filip Murn

Keywords: proton magnetic resonance, antidepressant, depression, major depressive disorder, neurological biomarkers

Major depressive disorder (MDD) is a highly prevalent psychiatric disorder with a significant economic influence in society. The understanding of the nature and causes of depression has evolved over the centuries, although this understanding is incomplete and has left many aspects of depression and therapy as the subject of discussion and research. The main method of antidepressant treatment is pharmacological. Exploration of neurological biomarkers for diagnosis and treatment of MDD, such as proton magnetic resonance spectroscopy, has the potential to predict the response to treatment in patients with depression.

Proton magnetic resonance spectroscopy provides a non-invasive technology to study brain metabolite levels in vivo, which can be used to measure biochemical compounds or metabolite concentrations in circumscribed brain regions. Previous research has highlighted the role of glial cells in brain white matter. It has been assumed that antidepressant treatment with SSRIs not only affects neurons but also activates glial cells. In a review of the literature, several studies were found on the use of proton magnetic resonance imaging in the prediction of the

therapeutic response to antidepressant therapy. The alteration of ventral prefrontal white matter metabolite levels are likely involved in MDD pathophysiology and imply a crucial role of white matter in MDD. The studies presented in the review show promising results that could shed light on the molecular mechanisms of MDD. However, more work needs to be done to better understand this psychiatric disorder and promote the development of new treatment strategies.

3.UVOD

3.1 Afektivni poremećaji ili poremećaji raspoloženja

Afektivni poremećaji ili poremećaji raspoloženja, danas su na samome vrhu najčešćih psihijatrijskih entiteta. Smatra se da će oko četvrtina svih ljudi tijekom života imati neki oblik poremećaja raspoloženja. Simptomi poremećaja raspoloženja dijele se na primarne i sekundarne. Pod primarne simptome glavnu ulogu zauzima promjena raspoloženja, dok pod sekundarne simptome najčešće se javljaju poremećaji kognicije i nagona. Etiologija depresije ima niz čimbenika kao što su nasljedni, neuroanatomski, metabolički, endokrinološki i neurotransitorski. U etiologiji depresije, nasljedni čimbenici čine oko 30 %, a to se ponajprije očituje time da najbliži srodnici depresivnog bolesnika imaju 1,5 do 3 puta veći rizik od obolijevanja od depresije nego osoba koja nije u bližem srodstvu s depresivnom osobom. Depresija se prenosi poligenski, te se smatra da su brojni geni koji sudjeluju u mehanizmu nastanka ove bolesti još uvijek neotkriveni. Do sada je utvrđeno da mnogi polimorfizmi gena koji sudjeluju u metabolizmu dopamina i serotonina imaju jednu od ključnih uloga u mehanizmu ove bolesti. U brojnim istraživanjima koja su analizirala metabolizam i prokrvljenost pojedinih neuroanatomskih regija mozga, otkriveno je da u depresiji postoji smanjenje metaboličke aktivnosti u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. U nekim regijama kao što su amigdale i prefrontalni korteks uočeno je povećanje prokrvljenosti. Noradrenergični, dopaminergični i serotoninergički neurotransitorski sustavi najviše su zahvaćeni u depresiji. Smatra se da mehanizam nastanka depresije, na sinaptičkoj razini, objašnjava manjak noradrenalina u samoj sinapsi, kao i smanjenje prijenosa noradrenalina u postsinaptičkom neuronu koji uz manjak adrenergičnih receptora pridonosi nastanku bolesti. Također, vrlo bitnu ulogu u patofiziološkom procesu imaju neurotransitori serotonin i dopamin, te je dokazano da smanjenje njihove funkcije pridonosi nastanku depresije. Učinak antidepresiva, lijekova koji

se koriste za liječenje ove bolesti, potvrđuje ovu neurobiokemijsku hipotezu jer antidepresivi povećavaju razinu sva tri neurotransmitora (noradrenalina, dopamina i serotonina). U zdravih ljudi sva tri neurotransmitora su povećana u odnosu na bolesnike koji pate od depresije. Vrlo bitna je i neuroendokrinološka podloga nastanka depresije koja uključuje osovinu hipotalamus-pituitarna žlijezda-adrenalna žlijezda. Uslijed pojačane aktivnosti te osi, depresivni bolesnici imaju povećanu koncentraciju kortizola. U nekim istraživanjima još su zamijećene veze između depresije i funkcije štitne žlijezde te promjene u koncentraciji lipida (Begić 2014).

3.2 Velika depresivna epizoda

Od svih mentalnih i neuroloških poremećaja, uključujući i poremećaje povezane sa zluporabom psihoaktivnih tvari, velika depresivna epizoda je najčešća bolest među tim skupinama. Prema globalnom opterećenju bolestima, točnije prema mjernoj jedinici DALY (eng. disability-adjusted life year), Svjetska zdravstvena organizacija je veliki depresivni poremećaj uvrstila među vodeće zdravstvene probleme u visokorazvijenim i niskorazvijenim državama svijeta (Blier, El Mansari 2013). Ovim mentalnim poremećajem zahvaćeno je oko 10 % svjetske populacije, a posljedično tome, ovaj poremećaj ima veliki ekonomski teret na zdravstveni sustav. Glavni simptomi velike depresivne epizode su loše raspoloženje, poremećaji sna, osjećaj nezainteresiranosti, gubitak apetita i općenito stanje gubitka energije (Benedetto, Rupprecht 2013). Analizirajući radove na temu velike depresivne epizode, rezultati su pokazali kako ovaj poremećaj češće pogađa žene nego muškarce, poglavito nakon velikih stresnih događaja kao što su pobačaj, razvod, neprijateljsko obiteljsko okruženje te smrt roditelja (Fakhoury 2015). Najviše zabrinjava i činjenica, kada se uz najčešće kronične bolesti kao što su astma, šećerna bolest i epilepsija, javi velika depresivna epizoda, tada se povećava morbiditet tih kroničnih bolesti. Uz poznate sve te činjenice, danas se još više treba usmjeriti

na istraživanje depresije koja postaje prioritet na području medicinske problematike (Blier, El Mansari 2013).

3.2.1 Velika depresivna epizoda i PTSP

Odnos između posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i velike depresivne epizode kao komorbiditeta također je izrazito bitna tema za istraživanje. Vodeći uzrok hospitalizacije 2010. godine u skupini mentalnih/duševnih poremećaja za sve dobi je reakcija na teški stres uključujući PTSP s udjelom 10.2%, s kojom PTSP čini jednu od najvažnijih dijagnostičkih kategorija u bolničkom pobolu (Silobrčić Radić, Jelavić 2011).

3.2.2 Etiologija

Velika depresivna epizoda može zahvatiti bilo koju dobnu skupinu, međutim najvišu incidenciju ima u osoba između 20. i 30. godine života, s većom prevalencijom u osoba ženskog spola (Fakhoury 2015). Bolest je posljedica disfunkcije nekoliko neuronskih krugova koji povezuju limbički sustav s prefrontalnim korteksom, moždanim deblom i hipotalamusom (Caverzasi i sur. 2012). Liječniku nije jednostavno dijagnosticirati bolest, jer bolest vrlo rijetko ima vidljive somatske simptome. Dijagnoza se zato temelji na razgovoru s pacijentom slušajući njegovo iskustvo i na psihološkim testovima koji utvrđuju mentalni status. Prema „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*“, koje izdaje Američko društvo psihijatara, barem jedan od dva glavna simptoma (depresivno raspoloženje i anhedonija) mora biti prisutan kako bi se postavila dijagnoza (Fakhoury 2015).

3.2.3 Klinička slika

Velika depresivna epizoda se javlja u osoba koje pokazuju tešku kliničku sliku depresije, koja ih bitno ometa u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i funkcija. Takve osobe su izrazito psihomotorički usporene, a u starijih osoba se katkada može pojaviti stanje agitiranosti. Takvo stanje se opisuje kao nemirno premještanje na stolici, kadšto takve osobe i čupaju vlastitu kosu. U većine osoba je prisutna uočljiva slika depresije, ali gotovo polovica osoba ima negiranje depresivnih osjećaja, a još je zanimljive da one ni izgledom ne odaju sliku teške depresije. U takvih osoba bitni su podaci iz okoline te osobe, jer okolina ipak zamjećuje njihovo smanjenje razine aktivnosti i općenito njihovo socijalno povlačenje. Depresivne osobe sebe doživljavaju izrazito negativno, uključujući i svoju okolinu. Njihove misli su stalno zaokupljene idejama krivnje, smrti, suicida, patnje i gubitka. Velika većina ima jako površnu komunikaciju sa svojom okolinom, poznanicima često odgovaraju samo s klimanjem glave ili im se odgovor sastoji od jednosložnih riječi. U 10 % depresivnih osoba može nastupiti stanje izrazitog poremećaja mišljenja. U tim situacijama, osoba se ne može prisjetiti uobičajenih svakodnevnih događaja te se često može dogoditi da takve situacije mogu oponašati demenciju. Primjer takve situacije, u žena se može pojaviti nesposobnost za kuhanje i spremanje. Ozbiljan problem depresivnih osoba je i podatak da gotovo 75 % takvih osoba razmišlja o suicidu, a da taj čin posljedično i izvrši 10-15 % osoba. Ako znamo da većina depresivnih osoba za vrijeme depresije je klonula i pokazuje gubitak energije i volje za svakodnevnim aktivnostima, a isto tako nema dovoljno motivacije i snage za nasilno ponašanje, izrazito je osjetljiv trenutak kada osoba počne s terapijom i kad se takvim osobama krene vraćati energija i snaga, a još se im se nisu riješili suicidalni nagoni. Izvanbolničko liječenje takvih osoba treba biti izuzetno oprezno, jer npr. triciklički antidepressivi često predstavljaju lijek izbora za pokušaj suicida. Ako i liječnik procijeni da osoba nije sklona suicidu, a liječi se izvanbolnički, ipak vrijedi pravilo da im se nikada ne propisuje terapije samo za jednotjednu uporabu, jer ako se i osoba naglo odluči za

pokušaj suicida, onda bi se tako i rizik pokušao svesti na minimum. Gotovo 50 % osoba s depresijom, javlja se s prvom epizodom depresije prije 40. godine života. Ako se prva epizoda ne liječi, ona u prosjeku traje od 6 do 13 mjeseci, a ako se odmah krene s terapijom većina epizoda traje od 2 do 3 mjeseca. Dob osobe ima utjecaj na trajanje depresivne epizode, u takvih osoba epizode traju duže i imaju tendenciju da su sve češće. Neke osobe mogu imati i samo jednu depresivnu epizodu u životu koja se više nikad ne ponavlja, ipak statistika pokazuje kako 50 do 80 % osoba doživi više od jedne epizode (Hotujac i sur. 2006).

3.2.4 Liječenje

Liječenje može biti farmakološko, psihoterapijsko, dok u pacijenata čija je bolest refraktorna na antidepresivnu terapiju ili imaju tešku depresiju postoje stimulacijske tehnike kao što su elektrokonvulzivna terapija (EKT) te ponavljajuće transkranijalne magnetske stimulacije (rTMS) (Caverzasi i sur. 2012).

Glavni pristup liječenju depresije je onaj farmakološki (Zhang i sur. 2015). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) su podskupina antidepresiva, koja se danas najviše koristi za liječenje velike depresivne epizode. Mehanizam djelovanja te podskupine antidepresiva, temelji se na vezanju za serotoninski transporter (SERT), te tako inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, što posljedično dovodi do porasta koncentracije serotonina u ekstracelularnom prostoru. Iako nam je ovaj neurokemijski mehanizma jasan, još ostaje nejasno kako selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) umanjuju simptome depresije, poglavito zbog toga što se to poboljšanje očituje s latencijom od nekoliko tjedana, te svi pacijenti ne reagiraju jednako na prvu terapiji SIPPS-a (James i sur. 2017). Nepoznanica je i točna funkcionalna lokalizacija serotoninskih receptora i serotoninskog transportera na staničnoj i unutarstaničnoj razini za vrijeme velike depresivne epizode i za vrijeme terapije

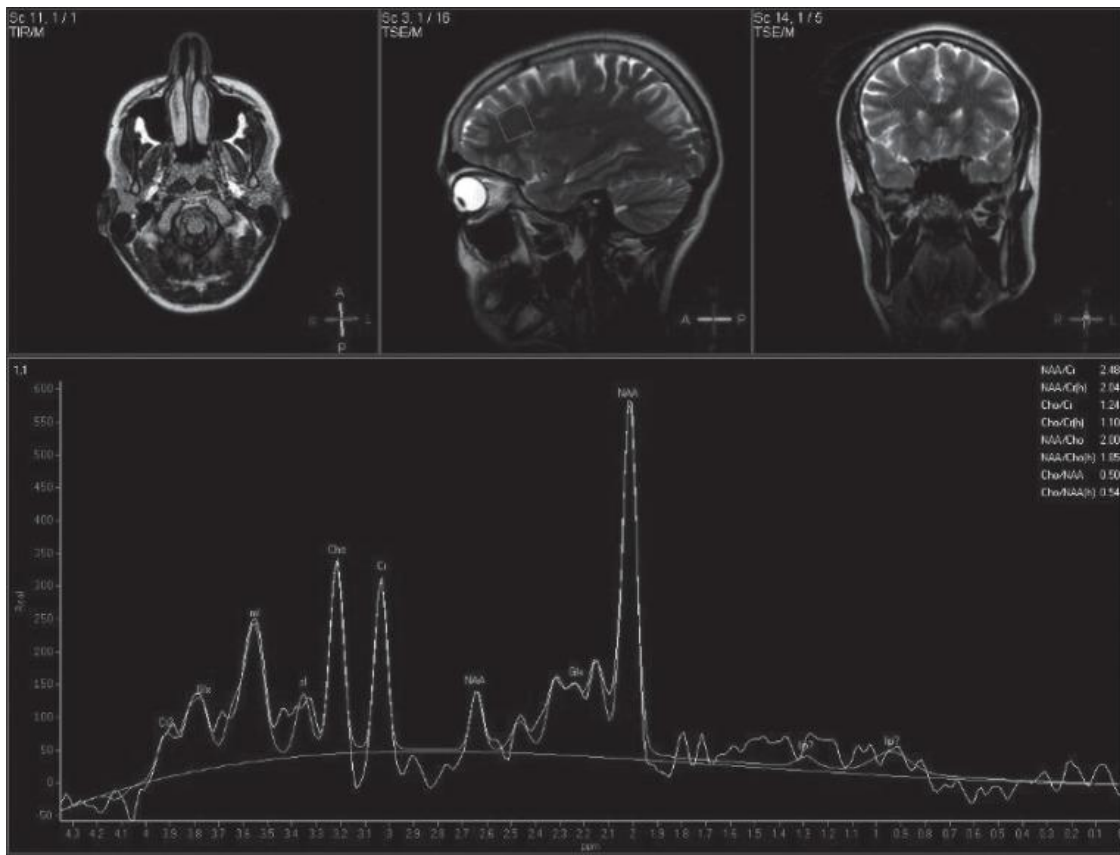
SIPPS-om što može imati veliki utjecaj na ishod remisije naspram relapsa bolesti (Fakhoury 2015). U nekim istraživanjima je također uočeno da se kod pacijenata koji uz jedan mentalni poremećaj (npr. PTSP) imaju kao komorbiditet još i veliku depresivnu epizodu, ti pacijenti nemaju isti odgovor na terapiju SIPPS-om ili psihoterapijom kao oni pacijenti koji imaju samo jedan od ta dva poremećaja (Henigsberg i sur. 2011).

3.2.5 Protonska magnetska rezonancija i područja snimanja mozga

Zbog svih navedenih nepoznanica koje su prisutne u samom mehanizmu nastanka depresije kao bolesti, ali i u još nepotpuno razjašnjenim mehanizmima djelovanja antidepresiva (najviše onih iz prve linije SIPPS), potrebno je fokus istraživanja usmjeriti na mogućnost pronalaženja neuronskih biomarkera kako bismo poboljšali dijagnostiku i liječenje depresije (velike depresivne epizode).

Jedan od mogućih dijagnostičkih pristupa kojima se pokušavaju shvatiti nedovoljno istraženi mehanizmi je primjena protonske magnetske rezonancije. Protonska magnetska rezonancija je neinvazivna tehnika kojom se mogu kvantificirati razine metabolita kao što su N-acetil aspartat (NAA), kolin (Cho) i kreatin (Cr). N-acetil aspartat (NAA) je poznat kao metabolit koji prikazuje denzitet i vitalnost neuralnih stanica, a posljedični manjak tog metabolita ukazuje nam na gubitak neuralne funkcije. Kolin (Cho) je metabolit čija je uloga da kao marker oslikava stanje neuralne stanične membrane, a ako je njegova koncentracija povišena, to nam govori u prilog nekom neurobiološkom poremećaju u nastajanju. Kreatin (Cr) je metabolit koji je odraz metabolizma adenozin trifosfata (ATP) u svim dijelovima mozga. On se uglavnom koristi kao referentni metabolit, pa se svi drugi metaboliti uspoređuju s njegovom koncentracijom (Zhang i sur. 2015). Neka istraživanja još mjere i glutamat (Glu) koji je

ekscitacijski neurotransmitor, zatim mioinozitol koji služi kao marker astrocita te laktat koji je krajnji produkt anaerobne glikolize (Slika 1) (Caverzasi i sur. 2012).



Slika 1: Snimka frontalne bijele tvari mozga s pomoću protonske magnetske rezonancije s koncentracijama NAA, Cr, Cho (Prema Caverzasi i sur. 2012)

U uporabi protonske magnetske rezonancije glavni fokus nisu, kao kod ostalih tehnika magnetske rezonancije, signali dobiveni iz masti i iz vode, nego znatno slabiji signali dobiveni od raznih metabolita. Kako bi se ti slabiji signali mogli zabilježiti, potrebna je određena jačina magnetskog polja. Danas se u većini kliničkih istraživanja koristi polje jakosti 1.5 T ili više, iako u svijetu već postoje i koriste se i uređaji sa znatno jačim magnetskim poljima, čak i 8 T, najviše se ipak koriste polja jakosti 3 T. Pri mjerenjima *in vivo* jako je važno točno odrediti područje snimanja, kako bi se izbjeglo snimanje signala izvan područja našeg interesa te kako

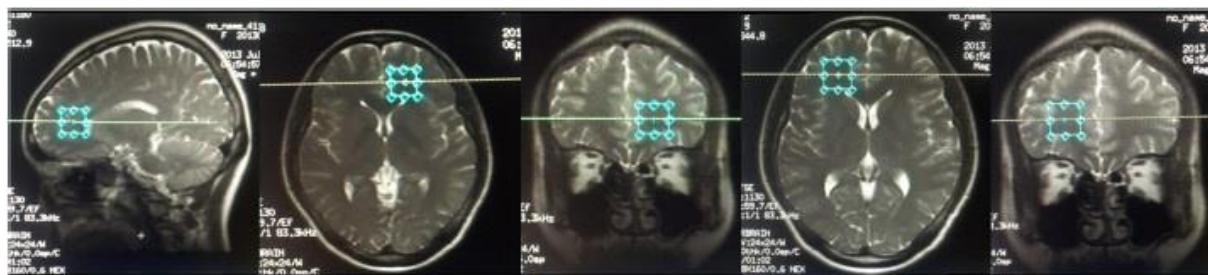
bismo mogli bez ometanja što specifičnije snimiti jasni signal metabolita kojeg istražujemo (Fountas 2013).

Istraživanja protonskom magnetskom rezonancijom su otkrila kako bitnu ulogu uz neurone imaju i glija stanice u bijeloj tvari mozga. Pretpostavlja se kako SIPPS ne djeluju samo na neurone, nego da i aktiviraju glija stanice. Ovom tehnikom se istražuju i koncentracije metabolita u bijeloj tvari ventralnog prefrontalnog korteksa, koji također sudjeluju u patofiziologiji velike depresivne epizode. Prefrontalno područje mozga ima veliki utjecaj na raspoloženje osobe. To se područje mozga sastoji od ventralnog prefrontalnog režnja uključujući medijalni prefrontalni korteks, orbitofrontalni korteks, subgenualni prefrontalni korteks, dio prednjeg cingulatnog korteksa i strukture bijele tvari. Glavna funkcija ovih dijelova mozga je u povezivanju misli, sjećanja i iskustva s odgovarajućim visceralnim i emotivnim stanjem, pa se to područje još naziva i paralimbičko područje. Ova područja mozga su vrlo bitna u patofiziologiji velike depresivne epizode, jer tvore put prijenosa živčanog signala, putem živčanih vlakana u bijeloj tvari, iz prefrontalnog korteksa u limbički sustav uključujući amigdale i cingularni gyrus (Zhang i sur. 2015).

4. RASPRAVA

4.1 Promjene metabolita u prefrontalnom korteksu u osoba s velikom depresivnom epizodom nakon terapije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina

U istraživanju u kojem su mjerene razine metabolita NAA/Cr i Cho/Cr bilateralno u ventralnoj prefrontalnoj regiji mozga (Slika 2), u osoba s dijagnozom velike depresivne epizode, razina metabolita Cho/Cr bila je značajno povišena nakon terapije nego prije terapije, dok kod razine NAA/Cr prije i poslije terapije nije uočena značajna razlika.



Slika 2: Prikaz magnetskih snimki bijele tvari bilateralno u ventralnom prefrontalnom korteksu u sagitalnoj, koronarnoj i aksijalnoj projekciji (Prema Zhang i sur. 2015)

Subjekti ovog istraživanja bile su osobe ženskog spola, točnije njih 17 (medijan 43 ± 10 godina), koje su imale 18 ili više bodova prema *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*, uzimajući u obzir kriterije za dijagnozu velike depresivne epizode prema *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Kao kontrolna skupina uzeta je skupina od 19 zdravih ženskih osoba (medijan 41 ± 10 godina). Kontrolna skupina je ispitana prema *Structured Clinical Interview for DSM-IV Non-patient Edition*, kako bi se isključilo postojanje psihijatrijskog poremećaja i za vrijeme

razgovora i u prošlosti. Osobe s dijagnozom velike depresivne epizode nisu uzimale antidepresive najmanje 8 tjedana prije istraživanja, pa je bolest trajala više od 2 godine.

Protonskom magnetskom rezonancijom snimane su obje skupine na samom početku istraživanja, kako bi se usporedile razine metabolita zdravih osoba i osoba s velikom depresivnom epizodom prije početka uzimanja terapije. Rezultati su pokazali kako nema značajne razlike u razini NAA/Cr metabolita, ali kako postoji značajno niža razina Cho/Cr metabolita ($p < 0.05$) u osoba s dijagnozom velike depresivne epizode nego u usporedbi s kontrolnom skupinom (Tablica 1).

Tablica 1: Razina metabolita u osoba s dijagnozom velike depresivne epizode prije terapije i kontrolne skupine

	Left frontal white matter regions		Right frontal white matter regions	
	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
Patient (n = 17)	1.51 (0.17)	0.99 (0.09)	1.61 (0.16)	0.97 (0.11)
Controls (n = 19)	1.59 (0.15)	1.08 (0.11)	1.63 (0.13)	1.10 (0.15)
t value	0.91	2.45	0.31	2.53
P value	0.31	0.03	0.20	0.04

(Prema Zhang i sur. 2015)

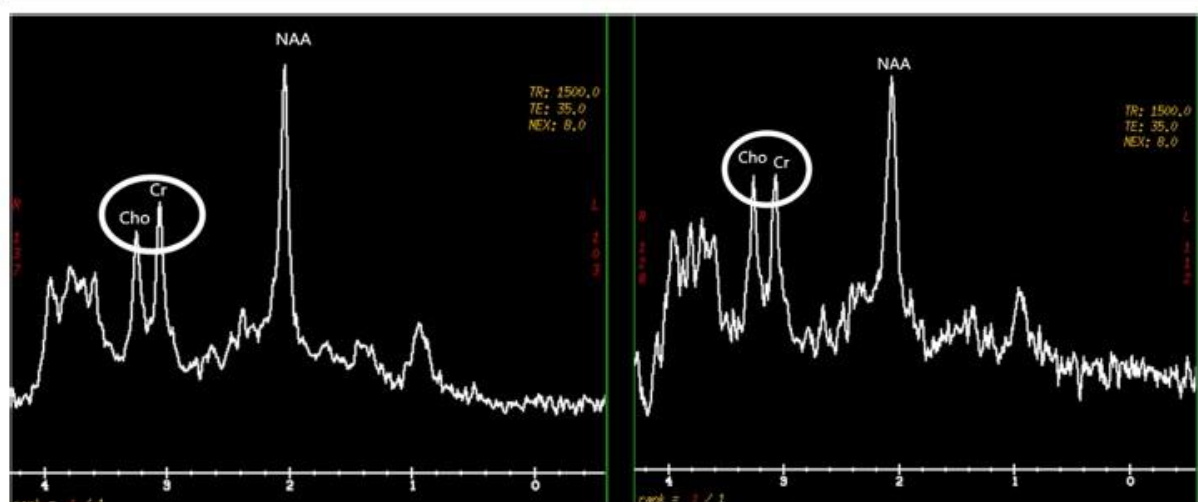
U osoba s dijagnozom velike depresivne epizode napravljeno je još jedno snimanje nakon 12 tjedana terapije paroksetinom 20 mg/ dan. Rezultati razine Cho/Cr metabolita nakon 12 tjedana terapije, pokazali su značajno povećanje, dok su razine NAA/Cr metabolita bile beznačajne (Tablica 2) (Slika 3).

Tablica 2: Usporedba razine Cho/Cr metabolita u pacijenata prije terapije i nakon nje

bilateralno u ventralnoj prefrontalnoj bijeloj tvari mozga

	Left Cho/Cr		Right Cho/Cr	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
1	0.83	0.92	0.99	1.11
2	0.91	0.92	0.95	1.09
3	0.91	0.98	0.80	1.01
4	0.93	0.98	0.98	1.05
5	0.93	1.12	1.04	1.19
6	0.95	1.00	0.86	1.04
7	0.96	0.98	1.01	0.95
8	0.99	1.04	1.12	1.09
9	0.99	1.05	1.14	1.15
10	1.02	1.04	1.04	1.05
11	1.03	1.13	0.97	1.04
12	1.03	0.98	1.15	1.08
13	1.03	1.07	0.8	0.87
14	1.06	1.03	1.16	1.01
15	1.07	1.11	0.97	1.04
16	1.12	1.13	0.49	0.95
17	1.23	1.22	0.99	1.01

(Prema Zhang i sur. 2015)



Slika 3: Usporedba razine Cho/Cr metabolita u pacijenta prije (lijevo) i nakon (desno) terapije

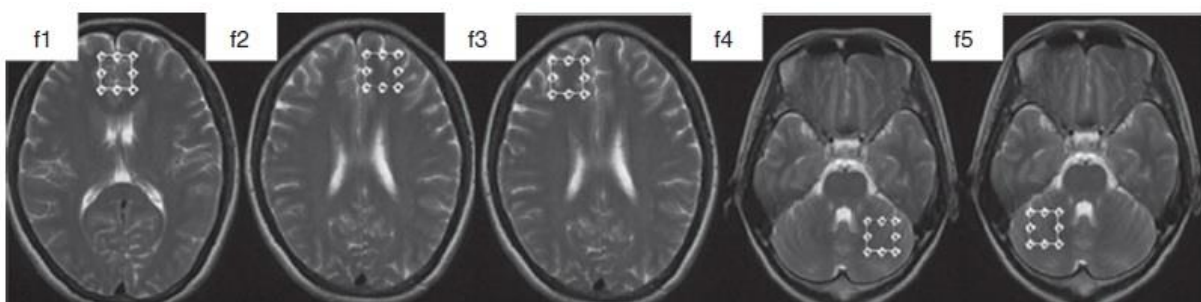
(Prema Zhang i sur. 2015)

Beznačajna razlika u razini NAA/Cr metabolita može se objasniti time što je N - acetil aspartat (NAA) marker neurona, dok je područje snimanja u ovom istraživanju ipak bila prefrontalna bijela tvar mozga, koja se većinom sastoji od glija stanica, dok je glavno mjesto sinteze NAA u korteksu. S druge pak strane, niža razina Cho/Cr metabolita u osoba s dijagnozom velike depresivne epizode nego u zdrave skupine, može se objasniti time što kolin služi kao biomarker za stanje i funkciju stanične membrane glija stanica i mijelina. Uzimajući u obzir područje snimanja i razinu Cho/Cr metabolita, vjerojatni razlog niže razine Cho/Cr je da prefrontalna regija mozga ima ulogu u patofiziologiji nastanka velike depresivne epizode.

Prefrontalno područje bijele tvari mozga, koje je i bilo područje snimanja u ovom istraživanju, sastoji se prvenstveno od glija stanica i mijeliniziranih aksona koji prenose signale u različita područja mozga. Razina Cho/Cr metabolita u skupini pacijenata nakon 12 tjedana terapije, pokazuje značajno povećanje razine u usporedbi s razinom prije početka terapije, što se može povezati s djelovanjem selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i glija stanica. Istraživanja provedena na životinjskim modelima pokazala su kako su antidepresivi imali djelovanje i na glija stanice, a ne samo na neurone. Nađeni su dokazi kako antidepresivi imaju stimulacijski učinak na pojedine trofičke faktore, a da SIPPS mogu promijeniti fiziologiju glije i promijeniti njihovu morfologiju putem gliogeneze. Uzimajući u obzir dobivene rezultate i ulogu pojedinih biomarkera, može se izvući zaključak kako terapija antidepresivima, svojim neurotrofnim i neuroplastičnim učincima ima ulogu u obnovi integriteta neurona i glija stanica (Zhang i sur. 2015).

4.2 Promjene metabolita u anteriornom cingulumu i cerebellumu i uloga cerebelluma u velikoj depresivnoj epizodi

Većina istraživanja proučava ulogu cerebralnog korteksa u patofiziologiji velike depresivne epizode, međutim sve veću pažnju privlače nove spoznaje o ulozi cerebelluma u kontroli osjećaja i kognitivnih procesa. Uz već poznate činjenice o ulozi cerebelluma u koordinaciji motorike, nedavne studije meta analize velike depresivne epizode pokazuju, kako je cerebellum bio jedan od najčešće opaženih područja mozga koji sudjeluje u patofiziologiji navedene bolesti. Neuroanatomska istraživanja pokazala su i povezanost cerebelluma i dorzolateralno prefrontalnog korteksa, točnije, projekcije iz hemisfere cerebelluma u kontralateralni dorzolateralni prefrontalni korteks putem dentalno-talamičkih veza. Područja korteksa šalju i povratne informacije u cerebellum, tako da to tvori zatvoreni prefrontalno-cerebelarni krug. U ovom istraživanju cilj je bio izmjeriti promjene metabolita u mladim osoba s dijagnozom velike depresivne epizode, ne samo u cerebellumu nego i bilateralno u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu te anteriornom cingulumu (Slika 4).



Slika 4: Prikaz područja snimanja f1 (anteriorni cingulum), f2 (lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks), f3 (desni dorzolateralni prefrontalni korteks), f4 (lijeva hemisfera cerebelluma), f5 (desna hemisfera cerebelluma) (Prema Chen i sur. 2014)

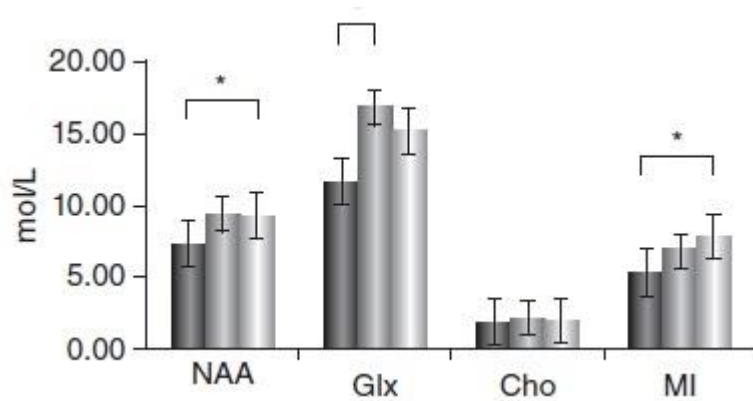
Sudjelovalo je 15 osoba s dijagnozom velike depresivne epizode, od 18. do 50. godine života (9 ženskih osoba, 6 muških osoba, medijan 26.2 ± 10.1 godina). Sve osobe su imale dijagnozu velike depresivne epizode po DSM-IV kriterijima, a za ocjenu za težinu bolesti korištena je *17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)*, te su sve osobe imale minimalno 17 bodova. Dio pacijenata nikada nije uzimao antidepresivnu terapiju ili imao elektrokonvulzivnu terapiju, a dio njih koji su u prošlosti uzimali antidepresivnu terapiju, za ovo istraživanje nisu smjeli biti na terapiji najmanje 2 tjedna prije početka snimanja. Odabrana je i zdrava skupina od također 15 osoba (medijan 27.6 ± 12.3 godina), koja se podudarala po spolu i po godinama sa skupinom osoba s velikom depresivnom epizodom. Ukupno trajanje bolesti bilo je najmanje 2 godine. Skupina ljudi s depresijom imala je dva snimanja, prvi put na početku sa zdravom skupinom, a nakon terapije SIPPS-om u trajanju od 8 tjedana ponovljeno je snimanje. Terapija je bila individualizirana, tako da je osoba broj 2 ($n = 2$) uzimala 50 mg/dan sertralina, osoba broj 6 ($n = 6$) je uzimala 10 mg/dan escitaloprama, osoba broj 5 ($n = 5$) je uzimala 20 mg/dan paroksetina, a osoba broj 2 ($n = 2$) 20 mg/dan fluoksetina. Nakon 8 tjedana terapije, tri osobe na terapiji escitalopramom je odustalo, tako da je drugo snimanje provedeno na 12 osoba. Pred drugo snimanje, ponovljeno je ispitivanje za ocjenu težine bolesti *17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)*, te je 50 % osoba imalo smanjenje bodova (medijan 10.17 ± 4.69). Osoba koja je bila na terapiji fluoksetinom 20mg/dan nije pokazala poboljšanje simptoma, a mogući uzrok je što je ta osoba imala na prvoj procjeni HAMD-a čak 29 bodova.

Mjerenje su apsolutne koncentracije N-acetil aspartata (NAA), kolina (Cho), mioinozitola (MI) i ukupni glutamin s glutamatom (Glx). Razine NAA ($p = 0.004$), Glx ($p =$

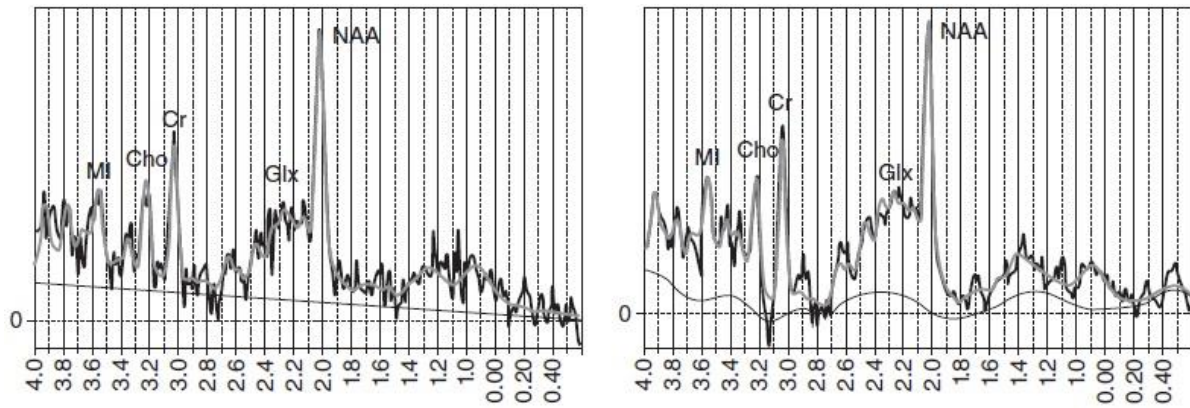
0.000) i MI ($p = 0.006$) u cingulumu, bile su znatno niže u skupini osoba s depresijom u usporedbi sa zdravom skupinom (Tablica 3) (Slika 5).

Tablica 3: Apsolutne koncentracije metabolita u anteriornom cingulumu

(Tamnosiva boja označuje osobe s velikom depresivnom epizodom prije terapije, siva boja iste osobe nakon terapije, a svijetlo siva boja označava zdravu skupinu)



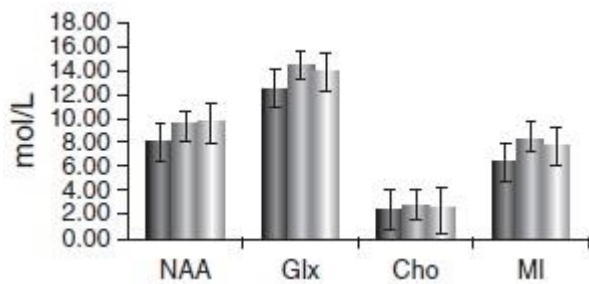
(Prema Chen i sur. 2014)



Slika 5: Prikaz spektruma metabolita u anteriornom cingulumu (lijevo osobe s velikom depresivnom epizodom prije terapije, desno nakon terapije) (Prema Chen i sur. 2014)

U oba dorzolateralna prefrontalna korteksa nije bilo značajne razlike ni u jednom metabolitu ($p > 0.05$) između osoba s depresijom prije uzimanja terapije i zdrave skupine. Nakon terapije, niže vrijednosti NAA ($p = 0.932$), MI ($p = 0.384$) i Glx ($p = 0.259$) u anteriornom cingulatnom korteksu u osoba s velikom depresivnom epizodom su se normalizirale, te nije bilo statistički značajne razlike između zdrave skupine i skupine poslije terapije. Razina Glx u anteriornom cingulatnom korteksu ($p = 0.017$) značajno je porasla u usporedbi s razinom prije terapije, a i razina NAA je pokazala trend povećavanja (Tablica 3). Uočeno je i povećanje Cho ($p = 0.036$) i MI ($p = 0.026$) u desnoj cerebelarnoj hemisferi u usporedbi s razinom prije terapije (Tablica 4).

Tablica 4: Apsolutne koncentracije metabolita u desnoj hemisferi cerebelluma



(Prema Chen i sur. 2014)

U dorzolateralnom prefrontalnom korteksu nije zamijećena značajna razlika u razini metabolita prije i poslije terapije.

U meta analizi radova na ovu temu, kada su se uzela sva snimana područja mozga, i to raznim metodama od pozitronske emisijske tomografije (PET), funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI), monofotonske kompjutorizirane emisijske tomografije (SPECT), podatci su pokazali kako je područje anteriornoga cingulatnog korteksa najviše funkcionalno promijenjeno u osoba s velikom depresivnom epizodom u usporedbi sa zdravom skupinom. Normalizacija vrijednosti Glx u anteriornom cingulatnom korteksu nakon terapije antidepresivima govori o ulozi glutamatnog sustavu u neurobiologiji nastanka ali i liječenja velike depresivne epizode. Uočena smanjenja koncentracija NAA u svih pacijenata prije tretmana u usporedbi sa zdravom skupinom u području anteriornog cingulatnog korteksa, pokazuje važnost tog dijela mozga u mehanizmu velike depresivne epizode, naročito ako se zna da je NAA biomarker koji među ostalim govori i o vitalnosti živčanih stanica. U nekim radovima koji su istraživali volumni denzitet anteriornog cingulatnog korteksa u osoba s velikom depresivnom epizodom, rezultati su pokazali kako je u tom području mozga volumni denzitet znatno smanjen. Ako se prouče koncentracije NAA u anteriornom cingulatnom korteksu u ovom istraživanju, vide se promjene nakon terapije antidepresivima, što se može

tumačiti da terapija poboljšava vitalnost živčanih stanica. Gledajući koncentracije mioinozitola (MI), posebice u anteriornom cingulatnom korteksu, niže razine tog metabolita su se normalizirale nakon 8 tjedana terapije. Ako znamo da je mioinozitol marker astrocita, a neka istraživanja su pokazala povezanost glija stanica s mehanizmom depresije, a rezultati ovog istraživanja govore u prilog toj tezi, jer se u anteriornom cingulatnom korteksu razina mioinozitola povećala nakon terapije. U prvom snimanju prije terapije koncentracija mioinozitola je bila značajno niža u usporedbi sa zdravom skupinom. Za razliku od drugih istraživanja, u ovom istraživanju nije nađena značajna razlika u koncentracijama metabolita bilateralno u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. Mogući razlozi ovakvih rezultata leži u činjenici da je među svim istraživanja različita dobna skupina zastupljena, a u ovom istraživanju je relativno mlada dobna skupina s početnim stadijem depresije i s toliko neizraženim simptomima bolesti. Cerebellum se po nedavnim istraživanjima povezuje s mehanizmom kontrole emocija, posebice gledajući rezultate PET studija, koje su zabilježile odgovor hemisfera cerebelluma u zdravih osoba tijekom provokacijskih testova na različita emocionalna stanja kao npr. sreću, tugu i gađenje. U ovom istraživanju rezultati su pokazali kako je koncentracija MI u osoba s velikom depresivnom epizodom bila niža prije terapije u obje hemisfere cerebelluma u usporedbi sa zdravom skupinom, dok se koncentracija MI nakon terapije normalizirala. To sve govori o mogućoj povezanosti velike depresivne epizode i cerebelluma.

Nedostatak ovog istraživanja je u tome da nisu svi sudionici imali istu terapiju, nego je terapija ipak bila individualizirana; nedostatak je i mali uzorak osoba koje su snimane, kao i mogućnost pogrešaka u protokolu snimanja. Rezultati jednog eksperimentalnog istraživanja u kojem je napravljen lažni zahvat na kontrolnoj skupini, kako bi se istražila uloga cerebelarnog vermisa na emocionalne odgovore, pokazali su da nakon stimulacije medijalnog cerebelluma osobe pokazuju značajno povećan emocionalni odgovor kada ugledaju lice sretne osobe. To

istraživanje je koristilo visokofrekventnu ponavljajuću transkranijску stimulaciju kako bi se snimale promjene u cerebellumu (Chen i sur. 2014).

4.3 Promjene metabolita u mozgu nakon terapije u osoba s velikom depresivnom epizodom i PTSP-om

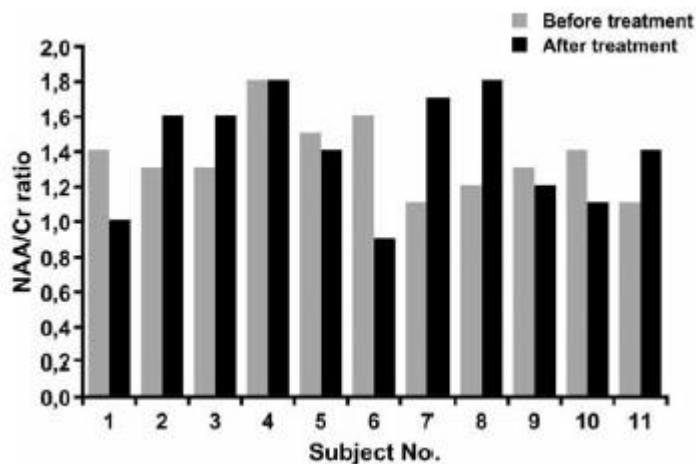
Radi istraživanja načina učinka antidepresiva i objektivizacije njihove primjene u pacijenata napravljeno je više znanstvenih radova s različitim uzorcima ispitanika. U pregledu literature nađena su istraživanja u kojima su opisane promjene u metabolizmu mozga izmjerene magnetskom rezonancijom nakon primjene SIPPS antidepresiva, kao i radovi u kojima tijekom istraživanja nisu nađene značajne promjene prije i nakon primjene lijeka. U većini istraživanja ispitanici su se liječili od depresije SIPPS antidepresivima, dok je jedan rad uzeo uzorke pacijenata koji su uz veliki depresivni poremećaj imali i komorbiditet PTSP-a.

U istraživanju provedenom na 28 ispitanika koji su imali dijagnozu teške rekurentne depresije u komorbiditetu s posttraumatskim stresnim događajem (PTSP), protonskom magnetskom rezonancijom snimano je područje dorzolateralnog prefrontalnog korteksa kako bi se utvrdila koncentracija neuronskih metabolita N- acetil aspartata (NAA), kolina (Cho) i kreatina (Cr) (Slika 6).



Slika 6: Prikaz područja snimanja u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (Prema Henigsberg i sur. 2011)

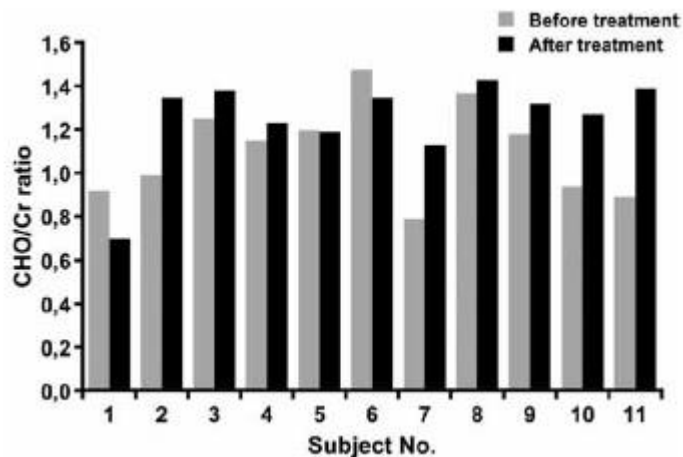
Osobe su prvotno liječenje selektivnim inhibitorima ponovno pohrane serotonina (SIPPS), te je nakon provedene inicijalne terapije od 3 do 6 tjedana (srednji medijan od 34,7 dana; standardna devijacija od 6,62 dana) , izabrano 11 osoba koje su pokazale inicijalni odgovor na tu terapiju mjereno ljestvicom *Beck Depression Inventory (BDI)*. Izabrane osobe snimane su u dva navrata kako bi se usporedili odnosi NAA/Cr i Cho/Cr. Pokazalo se da su vrijednosti NAA/Cr mjerene prije liječenja i nakon liječenja skoro jednake (Slika 7).



Slika 7: Prikaz razine NAA/Cr metabolita u svake od 11 osoba koje su pokazale odgovor na terapiju (Svijetlo siva boja označuje razinu prije, a crna boja označuje razinu metabolita nakon terapije) (Prema Henigsberg i sur. 2011)

U osoba 1, 5, 6, 9 i 10 vrijednosti nakon prvog snimanja su bila veća nego nakon drugog, dok u osoba 2, 3, 7, 8 i 11 pokazano je obratno. Između prvog i drugog spektroskopskog mjerenja nije bilo statistički značajnih razlika u omjeru NAA/Cr ($p = 0,751$). Pri mjerenju

vrijednosti Cho/Cr pokazan je drugičiji trend, te su vrijednosti Cho/Cr omjera bile značajno veće nego kod prvog snimanja (Slika 8).



Slika 8: Prikaz razine Cho/Cr metabolita kod svake od 11 osoba koje su pokazale odgovor na terapiju (Prema Henigsberg i sur. 2011)

Od 11 osoba, jedino je u osobe 1 taj omjer bio veći pri prvom snimanju, dok je u ostalih deset osoba taj omjer bio veći pri drugom snimanju. Izmjerena je statistički značajna razlika u dva mjerenja Cho/Cr i iznosila je $p = 0,015$. Iz statističkih podataka može se zaključiti da je u pacijenata s velikom depresivnom epizodom uz komorbiditet PTSP-om, nije došlo do statistički značajnog porasta u omjeru NAA/Cr pri liječenju antidepresivima, dok je kod omjera Cho/Cr zamijećen statistički značajan porast vrijednosti s istom terapijom, u istom razdoblju.

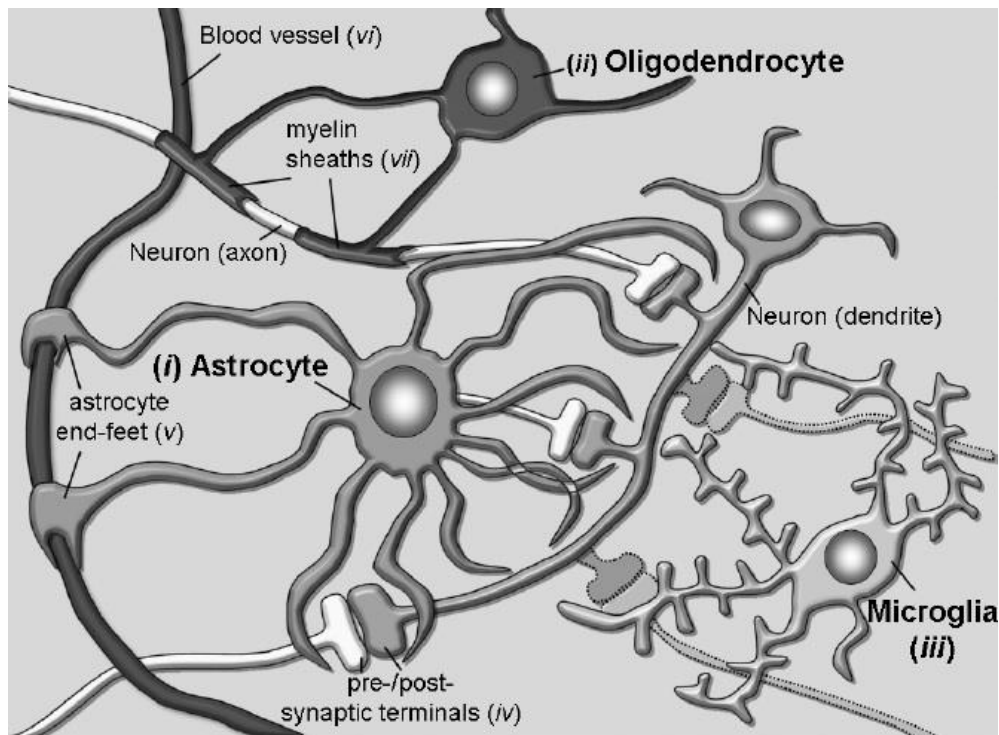
Statistički beznačajna razlika u omjeru NAA/Cr u dva mjerenja podupire mišljenje da taj omjer ima obrnut odnos u uspoređivanju s trajanjem bolesti, pa se u ovom vremenski kratkom istraživanju, nisu mogle očekivati značajne promjene u NAA/Cr omjeru. Iz drugih

istraživanja je poznato da omjer Cho/Cr može biti povećan ili smanjen, ali da većini istraživanja taj omjer bude statistički neznačajan. Poznato je i da je omjer Cho/Cr u starijih osoba prediktor Alzheimerove bolesti, a u nekim istraživanjima među pedijatrijskom populacijom, nađena je statistički značajno povećanje kolina u lijevom dorzolateralnom dijelu prefrontalnog korteksa u usporedbi s kontrolnom skupinom, a u tom istraživanju također nije nađena razlika u omjeru NAA/Cr.

U ovom istraživanju se spominje i rad Kaymak et al., gdje se isto u dorzolateralnom dijelu prefrontalnog korteksa mjerila koncentracija Cho/Cr na osobama ženskog spola s velikom depresivnom epizodom, te nije nađena statistički značajna razlika u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. U tom radu je nađena promjena Ino/Cr nakon liječenja, a to govori u prilog povezanosti glijalnih stanica s depresivnim poremećajima, jer je inozitol biomarker glijalnih stanica. Navodi se da bi i u budućim istraživanjima trebalo i taj metabolit istraživati te tako bolje shvatiti mehanizme glijalnih stanica u depresivnim poremećajima i njihovom odgovoru na terapiju antidepresivima (Henigsberg i sur. 2011).

4.4 Uloga glija stanica

Glija stanice su najrasprostranjenije stanice u središnjem živčanom sustavu, međutim tek se unazad 15-ak godina, počela istraživati njihova aktivna uloga u mozgu. Na temelju morfoloških i imunohistokemijskih istraživanja glija stanice se dijele na makrogliju i na mikrogliju. Makroglija se sastoji od astrocita i oligodendrocita, dok stanice mikroglije predstavljaju imunološki sustav mozga, točnije njihova uloga je slična funkciji makrofaga u krvi (Slika 9).



Slika 9: Slikovni prikaz različitih skupina glija stanica u mozgu (Prema Benedetto, Rupprecht 2013)

Na mnogim obdukcijским nalazima mozga, u pacijenata koji su imali psihijatrijske dijagnoze, uočene su promjene u obujmu pojedinih stanica glije. Promjene su analizirane funkcijskom magnetskom rezonancijom (fMRI), međutim problem je bio što se analiza izvodila *post mortem*, a svrha uočenih promjena glije bi bila od koristi da možemo promjene u tim stanicama prepoznati prije početka bolesti. Povezanost astrocita s velikom depresivnom epizodom nađeno je u nekoliko studija, a uočeno je i smanjene ekspresije gena povezanih s oligodendrocitima u temporalnim režnjevima pacijenata s depresijom. Istraživana je i uloga gena povezanih s upalnim i imunološkim odgovorom u mozgu u pacijenata s velikom depresivnom epizodom. Pronađen je poremećaj TNF-alfa (tumor necrosis factor alpha) sustava u osoba s velikom depresivnom epizodom, a uz TNF-alfa i interleukini su glavni medijatori u upalnim procesima koji zahvaćaju mozak, te se i ti mehanizmi mogu proučavati u kontekstu uzročnika različitih neuropsihijatrijskih i neuroloških bolesti. Citokin TNF-alfa je važan, jer

njegova povećana ili smanjena funkcija utječe na aktivaciju glija stanica, a ako znamo da su glija stanice ključne u stvaranju neuronskih krugova, tada poremećaj u njihovoj aktivaciji može utjecati na pravilnom oblikovanje sinapsi, što posljedično može dovesti do rane ili kasne pojave velike depresivne epizode. Citokin TNF-alfa nije samo važan u sklopu aktivacije glija stanica, nego je istraživana i njegova uloga u mehanizmu djelovanja antidepresivnih lijekova. Nakon što je induciran upalni odgovor pomoću lipopolisaharida (LPS), dokazano je da je TNF-alfa molekularna meta nekih antidepresiva (paroksetina, citaloprana, venlafaksina, fluoksetina, sertralina) (Benedetto, Rupprecht 2013).

5. ZAKLJUČAK

Depresija zajedno s velikom depresivnom epizodom ima izniman utjecaj na današnje društvo s velikim ekonomskim posljedicama, zahvaćajući više od 10 % ukupne populacije. Velika depresivna epizoda velik je uzrok mentalne, emocionalne, fizičke i socijalne patnje u mnogih pacijenata, te se često javlja u sklopu komorbiditeta zajedno sa širokim spektrom somatskim i psihičkih bolesti. Farmakološka terapija koja je dostupna još uvijek nema dovoljnu učinkovitost pa djeluje veoma varijabilno i nepredvidivo, što može uzrokovati frustraciju i bespomoćnost i u pacijenata i u liječnika. Zbog iznimno velike zahvaćenosti populacije i nedovoljne istraženosti poremećaja, ovo područje zahtijeva posebnu pažnju znanstvene zajednice koja bi trebala uložiti svoje napore u dodatna istraživanja mehanizama nastanka depresije u mozgu i njezina farmakološkog liječenja. Protonska magnetska rezonancija nudi mogućnost odgovora na pitanja utjecaja depresije na metabolizam mozga, otvarajući novi put istraživanja načina funkcioniranja neurona i glija stanica u određenim područjima mozga.

Opisana istraživanja predstavljaju vrijedan korak naprijed u razumijevanju metaboličkih procesa u određenim područjima mozga, u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. Smatram kako su daljnja istraživanja potrebna kako bi se dodatno razjasnila otkrića prezentirana u pregledu literature pri čemu rezultati koji su ovdje prezentirani mogu poslužiti kao inspiracija i vodič u kreiranju istraživanja. Pri tome posebnu pažnju treba obratiti na uzorak ispitanika, te pokušati postići konsenzus u metodologiji istraživanja kako bi rezultati bili komparabilni i proširili dosadašnje spoznaje na odgovarajući način. S obzirom na različitosti studija kadkad je teško donijeti valjani zaključak s jasnim obrascem promjena na mozgu zbog kontradiktornosti rezultata. Ta nekonzistentnost koja se nekada može naći u rezultatima istraživanja učinka antidepressiva protonskom magnetskom rezonancijom istraživače može

potaknuti na kreativnost u planiranju budućih studija, a kliničare na razumijevanje individualnosti svakog pacijenta s velikim depresivnim poremećajem.

Smatram da suvremene metode oslikavanja mozga mogu pomoći kreirati budućnost psihijatrije. Razumijevanje neuronskim krugova, glija stanica, te poremećaja na metaboličkoj i neurotransmitorskoj razini mogu biti korak ne samo u razvoju novih, učinkovitijih lijekova nego i personalizirane terapiji svakog pojedinog bolesnika, čiji će učinak moći biti izmjeren i objektiviziran. Ideja individualizirane terapije je suvremen koncept u neuroznanosti i psihijatriji kojem poticaj mogu dati daljnja istraživanja na područjima opisanim u ovom radu. Uistinu, ovo vrlo veliko područje je još uvijek nedovoljno istraženo i puno izazova i pitanja na koja ne treba prestati tražiti odgovore.

6. ZAHVALA

Hvala poštovanom mentoru g. prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu na pomoći, trudu i uloženom vremenu. Hvala mojoj obitelji: ocu koji je uvijek uspio pronaći rješenje kad god je sve izgledalo nemoguće; bratu Luki na naizgled nevidljivoj, ali za mene neopisivoj bratskoj potpori; didi Anti za razgovore i duge šetnje, za koje ne postoje slova da se opišu i, konačno, hvala Lei za potporu i ljubav, za ohrabrivanje kako ništa nije nemoguće učiniti ako to čvrsto želiš.

7. POPIS LITERATURE

1. Begić D. Psihopatologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
2. Benedetto B, Rupprecht R. Targeting Glia Cells: Novel Perspectives for the Treatment of Neuropsychiatric Diseases. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(2):171-185.
3. Blier P, El Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2013;368(1615):20120536-20120536.
4. Caverzasi E, Pichiecchio A, Poloni G, Calligaro A, Pasin M, Palesi F et al. Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of treatment efficacy in unipolar major depressive disorder: a review of the literature. *Functional Neurology*. 2012;27(1):13-22.
5. Chen L, Dai H, Dai Z, Xu C, Wu R. Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A1H magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014;68(5):357-364.
6. Fakhoury M. New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *General Hospital Psychiatry*. 2015;37(2):172-177.

7. Fountas K. Novel frontiers of advanced neuroimaging. 1. izdanje. Rijeka: InTech, 2013.
8. Henigsberg N, Bajš M, Kalember P, Hrbač P, Radonić E, Radoš M et al. Changes in Brain Metabolites Measured with Magnetic Resonance Spectroscopy in Antidepressant Responders with Comorbid Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder. Collegium antropologicum. 2011;35(2011):145-148.
9. Hotujac Lj. i sur.. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
10. James G, Baldinger-Melich P, Philippe C, Kranz G, Vanicek T, Hahn A et al. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Interregional Relation of Serotonin Transporter Availability in Major Depression. Frontiers in Human Neuroscience. 2017;11.
11. Silobrčić Radić M, Jelavić M. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, 2011.
12. Zhang Y, Han Y, Wang Y, Zhang Y, Li L, Jin E et al. A MRS study of metabolic alterations in the frontal white matter of major depressive disorder patients with the treatment of SSRIs. BMC Psychiatry 2015;15(1).

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zadru, gdje sam završio Osnovnu školu „Šime Budinić“ i Opću gimnaziju „Juraj Baraković“. Upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu, član sam studentske sekcije CroMSIC. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2017. godine. Aktivno govorim engleski jezik, pasivno talijanski i njemački jezik.