

# Suvremeni pristup liječenju depresije

---

Maslić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:105:883235>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Maja Maslić**

**Suvremeni pristup liječenju depresije**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za psihotične poremećaje, Klinike za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom doc.dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

5-HT	5-hidroksitriptamin, serotonin
5-HT1A; 1B	Serotoninski receptor tip 1A; 1B
5-HT1D; 7	Serotoninski receptor tip 1D; 7
5-HT2 (C); 3	Serotoninski receptor tip 2(C); 3
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina
AP-7	Antagonist NMDA receptora
BDNF	Moždani neurotrofni čimbenik (eng. brain-derived neurotrophic factor)
cAMP	Ciklički adenozin monofosfat
COVID-19	Bolest uzrokovaná koronavírusom 2019 (eng. Coronavirus disease 2019)
CREB1	cAMP-odgovor-vežući protein 1 (eng. cAMP responsive element binding protein 1)
CRP	C reaktivni protein
DMS/DBS	Duboka mozgovna stimulacija (eng. deep brain stimulation)
DSEA	Dualni serotoninski antidepresivi
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition)
EEG	Elektroencefalogram
ENaC	Amilorid-osjetljiv natrijski kanal
FDA	Food and Drug Administration

FKBP5	FK506 vezajući protein 5 (eng. FK506 binding protein 5)
FOXO	„O“ podklasa FOX (eng. forkhead box) skupine transkripcijskih čimbenika
GABA	Gama-aminomaslačna kiselina (eng. gamma-aminobutyric acid)
HNK	Hidroksinoretamin (eng. hydroxynorketamine)
IGF	Čimbenik rasta nalik inzulinu (eng. insulin-like growth factor)
IL-1; 2; 6	Interleukin 1; 2; 6
MADRS	Montgomery-Åsberg skala za depresiju (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)
MAO-A; B	Monoaminoooksidaza A; B
MAOI	Inhibitori monoaminoooksidaze
MAP	Mitogenom aktivirani protein
miRNA	Mikro-ribonukleinska kiselina
MK-801	Dizolcipin, antagonist NMDA receptora
MKB-10; 11	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, revizija 10; 11
mTOR	Ciljna molekula rapamicina u sisavaca (eng. mammalian target of rapamycin)
Na/K-ATPaza	Natrij-kalijeva pumpa
NASSA	Noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi (eng. noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)
NF-kapaB	Nuklearni faktor-kapa B
NMDA	N-metil-D-aspartat
p75NTR	p75 neurotrofin receptor

REM	Brzi pokreti očiju (eng. rapid eye movement)
SCG	Subkalozalni cingularni girus
SERT	Serotoninski transporter
SGK1	Serum i glukokortioid-regulirana kinaza 1 ili serin/treonin kinaza 1
SGLT	Prijenosnik natrija i glukoze (eng. sodium-glucose transport protein)
SIPPS/SSRI	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (eng. selective serotonin reuptake inhibitor)
SNRI	Inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (eng. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
T3	Trijodtironin
TCA	Triciklički antidepresivi
TGF $\beta$	Transformacijski faktor rasta $\beta$ (eng. transforming growth factor $\beta$ )
TNF	Čimbenik tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor)
TrkB	Tropomiozin receptor kinaza B

## Sadržaj

I.	SAŽETAK .....	
II.	SUMMARY .....	
1.	DEPRESIJA .....	1
1.1.	Povijest .....	1
1.2.	Epidemiologija .....	1
1.3.	Etiologija i patofiziologija .....	2
1.4.	Klinička slika i dijagnoza .....	5
2.	METODE LIJEČENJA KLASIČNIM ANTIDEPRESIVIMA .....	7
2.1.	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) .....	7
2.2.	Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) .....	8
2.3.	Triciklički antidepresivi (TCA) .....	8
2.4.	Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) .....	9
2.5.	Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina .....	9
2.6.	Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina .....	9
2.7.	Antagonisti 5-HT2/α2 receptora .....	10
2.8.	Dualni serotoninski antidepresivi (DSEA) .....	10
2.9.	Melatoninsko-serotoninski antidepresivi .....	10
2.10.	Noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi (NASSA) .....	11
2.11.	Multimodalni antidepresivi .....	11
3.	SUVREMENE METODE LIJEČENJA DEPRESIJE .....	12
3.1.	Ketamin .....	12
3.1.1.	Uvod .....	12
3.1.2.	Mehanizam djelovanja .....	12
3.1.3.	Dokazi antidepresivnog kliničkog učinka jednostrukе doze intravenoznog ketamina .....	16
3.1.4.	Intranazalni esketamin .....	17
3.1.5.	Esketamin i suicidalnost vezana uz depresiju .....	18
3.2.	Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) .....	19
3.3.	Mikro-RNA (miRNA) .....	20
3.4.	Serum i glukokortikoid-regulirana kinaza 1 (SGK1) .....	21
3.5.	Hormonska terapija .....	23
3.6.	Duboka mozgovna stimulacija (DMS/DBS) .....	24
4.	ZAKLJUČAK .....	26
5.	ZAHVALE .....	27
6.	LITERATURA .....	28
7.	ŽIVOTOPIS .....	45

## SAŽETAK

### Suvremenii pristup liječenju depresije

Maja Maslić

Depresija, bolest kompleksne etiologije i različitih simptoma, danas je globalni zdravstveni problem i najveći uzrok onesposobljenosti u svijetu. Antidepresivi su raznovrsna skupina lijekova pozitivnog učinka na simptome depresije. Klasifikacijske skupine klasičnih antidepresiva su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SIPPS/SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA), inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, antagonisti 5-HT2/α2 receptora, dualni serotoninski antidepresivi (DSEA), melatoninsko-serotoninski antidepresivi, noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi (NASSA) te multimodalni antidepresivi. Osim ovih dobro poznatih antidepresiva, veliki značaj imaju nove metode liječenja, osobito za pacijente kod kojih se do sada dostupne metode nisu ili su se tek djelomično pokazale korisnima. Suvremene metode liječenja depresije opisane u ovom radu uključuju primjenu ketamina i esketamina, moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF), mikro-RNA (miRNA), serum i glukokortikoid-regulirane-kinaze 1 (SGK1), hormonske terapije te duboke mozgovne stimulacije (DMS/DBS). Većinom su to farmakološke metode u fazi kliničkih istraživanja s pokazanim velikim potencijalom uspješnog liječenja depresije. To potvrđuju dobri rezultati primjene duboke mozgovne stimulacije te bioloških biljega, mikro-RNA i molekule SKG1. Trenutno se najveći uspjeh od do sada odobrenih metoda liječenja očekuje od farmakološkog liječenja esketaminom.

Ključne riječi: depresija, antidepresivi, ketamin, esketamin, SGK1

## SUMMARY

Modern approach to treating depression

Maja Maslić

Depression, a disease of complex etiology and various symptoms, is nowadays a global health problem and the biggest cause of disability in the world. Antidepressants are a group of diverse medications with a positive effect on depression symptoms. Classification groups of traditional antidepressants are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants (TCA), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), selective norepinephrine reuptake inhibitors, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, 5-HT<sub>2α</sub> receptor antagonists, dual serotonin antidepressants (DSEA), melatonin-serotonin antidepressants, noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSA), and multimodal antidepressants. Beside these well-known antidepressants, new treatment approaches have a great significance, especially for patients with treatment resistant depression. Modern approaches to treating depression described in this paper include usage of ketamine and esketamine, brain derived neurotrophic factor (BDNF), micro-RNA (miRNA), serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1), hormone therapy and deep brain stimulation (DBS). Most of these are clinical trial phased pharmacological treatments with a great potential of a successful depression treatment based on good results of DBS administration and biological markers micro-RNA and SGK1 administration. The biggest success of so far approved treatments is expected from esketamine usage.

Key words: depression, antidepressants, ketamine, esketamine, SGK1

## 1. DEPRESIJA

### 1.1. Povijest

Iz antičkog doba datiraju prvi opisi depresije. Među prvima je o njoj pisao Hipokrat, a Aretej iz Kapadokije prvi je opisao izmjenu maničnih i depresivnih stanja. Dalje tu bolest u svojim knjigama „O melankoliji“ i „Anatomija melankolije“ opisuju Celsus i, u 17. stoljeću, Robert Burton. Izrazom *la folie circulaire* Jean Falret 1854. naziva ciklički način mijenjanja depresivnog i povišenog raspoloženja, a Karl Ludwig Kahlbaum 1882. je opisao različite stadije bolesti naziva *cyclothymia*. 1921. godine Emil Kraepelin uvodi naziv manično depresivna psihoza kao jedinstveni koncept, dok sredinom 20. stoljeća veći broj autora zaključuje da su depresija i manično-depresivna psihoza različiti entiteti u okviru poremećaja raspoloženja. Zatim Sigmund Freud razrađuje pojam gubitka čime objašnjava tipične depresivne simptome, a osnovom njegova koncepta depresija se klasificirala na endogenu (izazvanu gubitkom) i egzogenu (biološki uvjetovanu). Koncept gubitka, doduše puno širi od Freudovog, danas se smatra temeljem većine psihosocijalnih tumačenja nastanka depresije (1).

### 1.2. Epidemiologija

Psihički poremećaji su među vodećim uzrocima globalnog opterećenja zdravstva. Sustavni pregled i meta-analiza *Global Burden of Disease* iz 2019., analizirajući podatke u razdoblju od 1990. do 2019. godine, pokazao je da su dva najonesposobljavajuća psihička poremećaja depresivni i anksiozni poremećaj, a oba su se našla među prvih 25 vodećih uzroka globalnog zdravstvenog opterećenja u 2019. godini (2,3). Dodatno, od 1990. nije zapaženo smanjenje prevalencije niti jednog od poremećaja (4). Prevalencija depresivnog poremećaja 2019. godine je

iznosila sveukupno 3440,1 na 100000, u muškaraca 2713,3 na 100000 a u žena 4158,4 na 100000 (3). Iz navedenih brojki postoji očita razlika u pojavnosti depresije među spolovima – depresija se gotovo dvostruko češće pojavljuje u žena nego u muškaraca, a pretpostavlja se da su uzrok tome hormonalne varijacije koje utječu na metabolizam, u prvoj redu, serotonina (1).

Aktualna pandemija COVID-19 svojom pojavom 2019. godine te posljedično novonastalim uvjetima života koji uključuju socijalne restrikcije, karantene, zatvaranje škola i poslova, smanjenje ekonomskih aktivnosti, imala je, i ostvarila, potencijal značajnog utjecaja na mentalno zdravlje populacije (5). U sustavnom pregledu literature o prevalenciji velikog depresivnog poremećaja i anksioznih poremećaja tijekom COVID-19 pandemije 2020. godine primjećen je značajan porast u prevalenciji oba poremećaja, povezan sa porastom broja novozaraženih i smanjenjem mobilnosti ljudi. Porast u prevalenciji velikog depresivnog poremećaja, kao rezultat utjecaja navedenih faktora povezanih s pandemijom COVID-19, iznosio je 27,6 %. Veći porast u prevalenciji velikog depresivnog poremećaja zapažen je u žena (29,8 %) nego u muškaraca (24,0 %), što je rezultiralo još većom razlikom među spolovima nego prije pandemije (5).

### 1.3. Etiologija i patofiziologija

Etiologija i patofiziologija poremećaja raspoloženja vrlo su kompleksne te se nastoje objasniti brojnim biološkim i psihosocijalnim teorijama. Prva od njih je teorija genske predispozicije, podržana podatcima iz literature koji navode rizik razvoja poremećaja raspoloženja od 10 do 25 % ako jedan roditelj boluje od istog, a ako su oba roditelja bolesna, rizik se otprilike dvostruko povećava; također, rizik je veći ako je bolest prisutna kod bližih srodnika u usporedbi s daljima te ako je bolest prisutna kod većeg broja srodnika; dodatno, mapiranjem gena pronađena je jaka povezanost razvoja

depresije s lokusom CREB1 (cAMP response-binding) proteina na drugom kromosomu (6).

Sljedeće, promjene u metabolizmu određenih neurotransmitora te osjetljivosti i broju njihovih receptora uključeni su u nastanak simptoma depresije. U depresivnih bolesnika nalazi se hipoaktivnost serotoninergičnog, noradrenergičnog i dopaminergičnog te hipersenzitivnost receptora (*up-regulacija*). Smanjena koncentracija serotoninu rezultira gubitkom zadovoljstva i osjećaja sreće, poremećajem spavanja i pesimizmom; posljedica smanjene koncentracije noradrenalina su tjelesni simptomi poput anoreksije, gubitka energije i libida te smanjena neurovegetativna funkcija i pad koncentracije; smanjena aktivnost dopamina potvrđena je kao etiološki faktor depresije otkrićem povezanosti lijekova i bolesti koje dovode do tog stanja (primjerice rezerpin i Parkinsonova bolest) sa sniženim raspoloženjem i suprotno, otkrićem povezanosti lijekova koji povećavaju koncentraciju dopamina (primjerice amfetamin i bupropion) sa smanjenjem depresivnih simptoma. *Up-regulacija* receptora podrazumijeva povećan broj α<sub>2</sub> adrenergičnih receptora na trombocitima ili β adrenergičnih receptora u središnjem živčanom sustavu u depresivnih bolesnika (1,6).

U depresivnih bolesnika poremećen je cirkadijani ritam, endogeni 24-satni ciklus koji modulira biološke, fiziološke i ponašajne parametre, a posljedično tome poremećen je ciklus budnost – spavanje. Poremećaji spavanja uključuju povećanu učestalost buđenja po noći, reducirano ukupno vrijeme spavanja, povećanu zastupljenost REM faze u odnosu na ostale faze spavanja, skraćenu REM latenciju (razdoblje do pojave REM faze) – sve to bolesniku stvara osjećaj stalnog sanjanja i poluspavanja. Dodatna posljedica poremećenog cirkadijanog ritma je osciliranje raspoloženja – lošije ujutru, bolje predvečer (1,6).

Nadalje, novija istraživanja ukazuju na povezanost ranije doživljene traume i povećane aktivnosti osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žljezda, praćene strukturalnim promjenama moždane kore, poput atrofije i smanjenja volumena. Povećana aktivnost osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žljezda, kao poznat fiziološki odgovor na stres, najjasnija je veza depresije i kroničnog stresa. Konačni produkt te aktivnosti je hiperkortizolemija, a neke od njenih posljedica u patofiziologiji depresije su smanjena inhibicija serotoninina, povećana pobuda noradrenalina, acetilkolina ili kortikotropin-otpuštajućeg hormona, ili smanjena povratna inhibicija hipokampa. Dokazana povećana aktivnost osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žljezda pronađena je u oko 20 do 40 % vanbolnički liječenih pacijenata s depresijom te 40 do 60 % hospitaliziranih depresivnih bolesnika. Osim strukturalnih posljedica povećanih koncentracija kortizola i glutamata u vidu smanjenja hipokampalnog volumena, to smanjenje povezano je i sa smanjenjem BDNF-a (moždani neurotrofni čimbenik), moždanog proteina koji sprječava apoptozu, oblikuje nove sinapse i podržava neuroplastičnost (1,6).

Prema narednoj teoriji etiologije depresije, ona se može smatrati psihoneuroimunosnom bolešću, zbog lučenja povećanih koncentracija medijatora upale koji su odgovorni za simptome. Tako u depresivnih bolesnika nalazimo povećanu koncentraciju citokina IL-1 i IL-6, C reaktivnog proteina (CRP), čimbenika tumorske nekroze (TNF), gama-interferona i prostaglandina. Oni djeluju mehanizmom pospješenja otpuštanja serotoninina i noradrenalina u mozgu te stimuliranjem aktivnosti osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žljezda. Dodatno tome, depresivni poremećaj povezan je sa poremećajem imunološkog sustava koji uključuje smanjenu proliferaciju limfocita u odgovoru na mitogene te ostale oblike oštećene stanične imunosti (1,6).

Neuroradiološkim metodama u depresivnih je bolesnika dokazana redukcija volumena prefrontalnog korteksa i medijalnoga orbitofrontalnog korteksa, a funkcionalnim pretragama smanjenje metaboličke aktivnosti u inzuli, lijevom lentiformnom nukleusu i putamenu te desnom kaudatusu i girusu cinguli (1). Difuzna i fokalna područja atrofije povezana su sa težinom bolesti i povišenom koncentracijom kortizola (6).

Freud je začetnik psihanalitičkih teorija o depresiji, a on je tu bolest objasnio kao patološkog analoga žalovanja obzirom na zajednički proizlazak iz gubitka objekta. U 20. stoljeću psihanaliza promatra depresiju kao očajnički krik za ljubavlju, agresiju prema *selfu*, konflikt *ega*, fiksaciju na iskustva bespomoćnosti te izraz neurotične i narcistične strukture ličnosti. Krajem 20. stoljeća psihanalitičke teorije dijele depresiju na anaklitičku i introjektivnu, s razlikom u primarnoj instinktivnoj usredotočenosti, prirodi konflikata, vrstama obrambene organizacije te karakteru (1,7).

Bihevioralna teorija objašnjava nastanak depresije manjkom socijalnih vještina, nerazvijenim međuljudskim odnosima i izazivanjem negativne reakcije okoline svojim ponašanjem (1).

Posljednje, prema kognitivnoj teoriji, depresija je posljedica određenih kognitivnih iskrivljenja u osoba podložnih depresiji. Ta iskrivljenja podrazumijevaju doživljaj podražaja promijenjen ranijim iskustvima. Aaron Beck, jedan od tvoraca kognitivnih teorija, opisao je kognitivnu trijadu depresije koja se sastoji od negativnog razmišljanja o sebi, negativnog razmišljanja o okolini te negativnog razmišljanja o budućnosti (1,6).

#### 1.4. Klinička slika i dijagnoza

Tipični simptomi depresije (A-simptomi) su depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstava te smanjena životna energija. Drugi česti simptomi (B-simptomi) su poremećaj spavanja, poremećaj teka, poremećaj koncentracije i pažnje, smanjeno

samopoštovanje i samopouzdanje, ideje krivnje i bezvrijednosti, pesimističan pogled na budućnost te ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Tjelesni simptomi su smanjena reaktivnost na okolinu, rano buđenje, jutarnje pogoršanje simptoma, psihomotorička usporenost ili nemir, znatan gubitak teka, gubitak tjelesne mase te smanjenje libida (1).

U najnovijoj klasifikaciji bolesti, MKB-11, depresivna epizoda definirana je istodobnom prisutnošću najmanje pet od deset simptoma, koji su prisutni većinu vremena u danu, skoro svaki dan, tijekom najmanje dva tjedna. Jedan od tih simptoma mora biti depresivno raspoloženje ili značajan gubitak interesa i zadovoljstva u aktivnostima. Također, za postavljanje dijagnoze, poremećaj raspoloženja mora imati značajan utjecaj na oštećenje funkcioniranja te mora biti uklonjena mogućnost drugih bolesti kao uzroka. Popis tih deset simptoma uključuje gore navedene sve A- i B-simptome te, dodatno, psihomotoričku usporenost ili nemir, a uključuje i jedan simptom (očaj, beznađe, engl. *hopelessness*) kojeg nema u DSM-5 kriterijima, a dokazano ima jače djelovanje u diferencijaciji depresivnih od nedepresivnih subjekata nego otprilike polovica DSM-simptoma. Ograničavanjem mogućnosti dijagnoze na minimalno pet simptoma, MKB-11 klasifikacija se brojčano usuglasila s DSM-5 klasifikacijom, dok su u MKB-10 za dijagnozu bila potrebna najmanje četiri simptoma. Velika razlika MKB-11 i DSM-5 klasifikacije nalazi se u isključenju žalovanja; u MKB-11, podržano provedenim istraživanjima (8), dijagnoza depresije nije isključena u osobe koja je u žalovanju, samo je drugačije ograničenje broja simptoma – potrebno je dulje trajanje simptoma (najmanje jedan mjesec) i prisutnost simptoma koji nisu vjerojatni za pojavljivanje u uobičajenom žalovanju (izraženo vjerovanje o bezvrijednosti i krivnji nepovezanoj sa izgubljenom voljenom osobom, prisutnost psihotičnih simptoma, suicidalnih ideja ili psihomotorne usporenosti) (9).

## 2. METODE LIJEČENJA KLASIČNIM ANTIDEPRESIVIMA

Antidepresivi su skupina lijekova različite kemijske strukture, mehanizama djelovanja i kliničkih učinaka, a zajednički im je pozitivni učinak na simptome depresije – podižu raspoloženje i stimuliraju bolesnika. Uvjet uvrštenja lijeka u tu skupinu je učinkovitost u liječenju depresivnog poremećaja barem umjerenog stupnja izraženosti (1). Jedan od razloga stalnog porasta korištenja antidepresiva je njihova široka terapijska primjena – primjerice, američka FDA odobrila je primjenu antidepresiva u liječenju paničnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja te opsesivno-kompulzivnog poremećaja, a antidepresivi se često koriste i u terapiji neuropatske boli, premenstrualnog disforičnog poremećaja te stres urinarne inkontinencije; unatoč tome primarna im je namjena liječenje depresije (10). U sljedećim odlomcima navest ću osnovne klasifikacijske skupine antidepresiva prema navedenom izvoru (1).

### 2.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

SIPPS predstavljaju grupu lijekova različite kemijske strukture, primarno djelovanje im je inhibicija serotoninskog transportera, a neki od predstavnika su fluvoksamin (monociklička struktura), fluoksetin (biciklička struktura), sertralin i citalopram (triciklička struktura) te paroksetin (tetraciklička struktura) (1,10). Anidepresivi su prve linije, propisuju ih i liječnici primarne zdravstvene zaštite, a razlog tome leži u njihovoj jednostavnosti uporabe, sigurnosti pri predoziranju, relativnoj tolerantnosti, prihvatljivoj cijeni i širokom terapijskom spektru (1,10). Zahvaljujući selektivnom 5-HT djelovanju lišeni su brojnih nuspojava i intrinzične toksičnosti, odsutnost antikolinergičkog učinka (iznimka – paroksetin) čini ih prihvatljivima i za depresivne

bolesnike s glaukomom i hipertrofijom prostate, a zanemarive kardiovaskularne nuspojave sigurnima u liječenju srčanih bolesnika (1).

## 2.2. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

SNRI uključuju venlafaksin, njegov metabolit desvenlafaksin, duloksetin i levomilnacipran (aktivni enantiomer racemičkog SNRI-a milnaciprana). Venlafaksin u manjim dozama inhibira serotoninski transporter, u većima i noradrenalinski, a duloksetin uravnoteženo utječe i na serotoninergični i noradrenergični sustav. Riječ je o antidepresivima velike učinkovitosti, dobre podnošljivosti i široke primjene koju, osim u liječenju depresije, možemo naći i u liječenju neuropatija i fibromijalgije, anksioznog poremećaja, stres urinarne inkontinencije i vazomotornih simptoma menopauze. Nemaju antikolinergični ni antihistaminski učinak, a u visokim dozama mogu uzrokovati povišenje krvnog tlaka (1,10).

## 2.3. Triciklički antidepresivi (TCA)

Triciklički antidepresivi obilježeni su neselektivnim djelovanjem na različite sustave pa tako neki TCA djeluju primarno na sprječavanje ponovne pohrane noradrenalina (dezipramin, lofepramin), drugi zaustavljaju pohranu 5-HT-a (klomipramin), dok ostali djeluju na oba sustava (amitriptilin, imipramin, doksepin, amoksapin). Unatoč prilično različitom farmakološkom profilu, strukturom su pripadnici ove skupine vrlo slični sadržavajući iminodibenzilsku (tricikličku) jezgru. Zbog brojnih nuspojava, znatne intrinzične toksičnosti, kardiotoksičnog djelovanja i relativno velikog fatalnog indeksa toksičnosti, lijekovi su drugog izbora, nakon neuspješne SSRI- ili SNRI-terapije, te se smiju primjenjivati samo pod strogim nadzorom (1,10).

#### 2.4. Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI)

Prva grupa modernih antidepresiva, predstavljeni su 1950-ih, a danas rijetko korišteni u kliničkoj praksi zbog svoje toksičnosti i potencijalno smrtonosnih interakcija s hranom, tek u slučajevima depresije rezistentne na ostale dostupne antidepresive. Povijesno su se upotrebljavali u liječenju anksioznih stanja i paničnog poremećaja, a selegilin se i danas koristi u terapiji Parkinsonove bolesti. Predstavnici grupe MAO-inhibitora uključuju derivate hidrazina, fenelzin i izokarboksazid te nehidrazine, tranylcipromin, selegilin i moklobemid. Derivati hidrazina i tranylcipromin vežu se ireverzibilno i neselektivno za oba oblika enzima monoaminoooksidaze, MAO-A i MAO-B, dok ostali mogu imati selektivnije i reverzibilnije djelovanje, primjerice, moklobemid reverzibilno i selektivno blokira MAO-A. Određeni MAO-inhibitori, poput tranylcipromina, kemijskom su strukturom slični amfetaminu, dok primjerice selegilin ima metabolite nalik amfetaminu, što rezultira značajnim stimulativnim učinkom tih lijekova na središnji živčani sustav (1,10).

#### 2.5. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

U ovu grupu se, zbog zajedničkog mehanizma djelovanja, ubrajaju maprotilin i reboksetin. Maprotilin je strukturno i po nuspojavama sličan tricikličkim antidepresivima, zbog čega nije uobičajeno korišten u kliničkoj praksi, no zbog svog sedativno-anksiolitičkog učinka pogodan je u liječenju agitiranih i anksioznih depresija s poremećajem spavanja; dok reboksetin, posljedično stimulativnom učinku, ima prednost u liječenju kočenih depresija (1,10).

#### 2.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

Najpoznatiji predstavnik ove skupine adrenergičnih modulatora je bupropion, unikličke aminoketonske strukture koja uzrokuje drugačiji spektar nuspojava od

ostalih antidepresiva (moguća agitacija, anoreksija i nesanica), a po strukturi je sličan amfetaminu pa tako bupropion pokazuje opće aktivirajuće te stimulirajuće djelovanje; koristi se kao antidepresiv drugog izbora u bolesnika koji ne reagiraju na SIPPSS-e ili ih ne podnose (1,10).

## 2.7. Antagonisti 5-HT2/α2 receptora

Najpoznatiji predstavnik ove skupine je mianserin, antidepresiv izraženog sedativnog učinka zbog kojeg je pogodan za liječenje agitiranih depresija i depresija s teškoćama u održavanju spavanja (1).

## 2.8. Dualni serotonininski antidepresivi (DSEA)

Pripadnici ove skupine su antagonisti 5-HT2 receptora te slabi inhibitori ponovne pohrane serotoninina, a najpoznatiji predstavnici su trazodon i nefazodon. Primarni metabolit trazodona, m-klorofenilpiperazin, je potentni antagonist 5-HT2 receptora. Trazodon je, prije no što su ga zamijenili SIPPSS-i 1980-ih, bio među najčešće prepisivanim antidepresivima, a današnja uporaba se, zbog izraženog sedativnog učinka koji ne izaziva toleranciju ni ovisnost, svodi na hipnotičke svrhe te liječenje anksioznih i agitiranih depresija. Nefazodon, kemijskom strukturom sličan trazodonu, iako još uvijek dostupan, nakon otkrića mogućeg heptotoksičnog djelovanja s jetrenim zatajenjem i smrtnim slučajevima 2001. godine, nije više uobičajeno prepisivan (1,10).

## 2.9. Melatoninsko-serotonininski antidepresivi

Radi se o agonistima melatoninskih M1 i M2 receptora te antagonistima serotonininskih 5-HT2C receptora, a predstavnik je agomelatin. Putem melatoninskih receptora učinak mu je stabilizacija cirkadijanog ritma, a antagoniziranjem 5-HT2C receptora pojačava aktivnost dopamina i noradrenalina u prefrontalnom korteksu (1).

## 2.10. Noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi (NASSA)

Predstavnik ove skupine, mirtazapin, tetracikličke strukture, antagonist je α2 autoreceptora na noradrenergičnim završetcima i α2 heteroreceptora na završetcima serotoninskih neurona koji kontroliraju otpuštanje 5-HT-a, što za posljedicu ima pojačanje noradrenergične i serotoninergične neurotransmisije, te antagonist 5-HT2 i 5-HT3 receptora – učinak blokade 5-HT2 je prevencija agitacije, nemira i seksualne disfunkcije, sedativni i anksiolitički učinak, a blokade 5-HT3 prevencija glavobolje, mučnine i povraćanja (1,10).

## 2.11. Multimodalni antidepresivi

U ovoj skupini spomenut će vortioxetin koji multimodalno djeluje kao inhibitor serotoninskog transportera (SERT), agonist 5-HT1A receptora, parcijalni agonist 5-HT1B receptora te antagonist 5-HT3, 5-HT7 i 5-HT1D receptora. Unatoč tome što inhibira serotoninски transporter, to mu nije primarno djelovanje, stoga nije svrstan u skupinu SSSP-a. Vortioxetin je, prema nekoliko kliničkih istraživanja, efikasan lijek u terapiji depresije, a zbog dokazanog dobrog prokognitivnog učinka odobren je u Europi i SAD-u za liječenje kognitivne disfunkcije povezane s depresijom (1,10).

### 3. SUVREMENE METODE LIJEČENJA DEPRESIJE

#### 3.1. Ketamin

##### 3.1.1. Uvod

Ketamin, antagonist N-metil-D-aspartat receptora, nakon otkrića 1964. široko korišten kao anestetik, posljednjih godina budi veliki interes u psihijatrijskom liječenju zbog otkrića njegovog brzog antidepresivnog učinka (11). Za razliku od klasičnih antidepresiva čije terapijsko djelovanje nastupa s odmakom od tri do četiri tjedna te otprilike trećina pacijenata ne pokazuje odgovor na terapiju, nekoliko kliničkih istraživanja je pokazalo da jednostruka, intravenski kroz 40 minuta data, doza ketamina rezultira brzim smanjenjem depresivnih simptoma u trajanju od nekoliko sati do četrnaest dana (12,13). Prepoznavanje potencijala njegovog korištenja u svrhu liječenja psihijatrijskih poremećaja datira iz 1970-ih godina (14), a prvo odobrenje američke FDA dolazi 2019. godine za intranasalno primijenjen esketamin (S-enantiomer ketamina) kao terapiju rezistentne depresije u odraslih (15) te 2020. godine kao terapiju velikog depresivnog poremećaja sa suicidalnim mislima i ponašanjem u odraslih (16).

##### 3.1.2. Mehanizam djelovanja

Prikazat će pregled mehanizama djelovanja ketamina kao brzodjelujućeg antidepresiva, a oni su antagoniziranje NMDA-receptora, inhibicija NMDA-receptora GABA-ergičkih interneurona te uloga metabolita ketamina (2R,6R)-HNK. Bitno je napomenuti da navedeni mehanizmi nisu međusobno isključivi te mogu djelovati zajedno u svrhu postizanja antidepresivnog učinka (17).

NMDA-receptori su glutamatergični, ligand-vezujući ionski kanali strukture heterotetramera, a do danas je poznato sedam podjedinica: GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A i GluN3B (18). Uobičajena struktura NMDA-receptora uključuje dvije GluN1 ili dvije GluN2 ili kombinaciju GluN2/GluN3 podjedinica, a njegova aktivacija podrazumijeva vezanje L-glutamata i glicin/D-serina za GluN1 i GluN2 podjedinicu te ulazak kalcija u stanicu posljedično depolarizaciji membrane (18,19). Autori Trullas i Skolnick su 1990. godine prvi zaključili da MK-801, nekompetitivni blokator NMDA-receptor-kanala te AP-7, kompetitivni blokator, smanjuju vrijeme nepokretnosti miša u *forced-swim* testu (bihevioralni test koji se koristi u evaluaciji antidepresivnih lijekova), što je mjera antidepresivne efikasnosti (20). Dodatna istraživanja pokazuju da kronična primjena klasičnih antidepresiva u miševa smanjuje vezanje radioaktivno obilježenog liganda za NMDA-receptore čime onemogućuje njihovu aktivaciju (21,22). Konačno, 1996. godine Skolnick i suradnici donose zaključak da direktna inhibicija NMDA-receptora može predstavljati metu brzodjelujućih antidepresiva (23).

Slijedeći mehanizam djelovanja je inhibicija NMDA-receptora izraženih na GABA-ergičnim interneuronima (hipoteza dezinhicije). Istraživanja su pokazala da primjena ketamina, unatoč očekivane smanjene ekscitacije zbog blokiranja otpuštanja ekscitacijskog glutamata putem inhibicije NMDA-receptora, rezultira povećanjem sveukupne aktivnosti u prefrontalnom korteksu zdravih pojedinaca, vjerojatno zbog sklonosti inhibiciji NMDA-receptora izraženih na GABA-ergičnim interneuronima (24–27). Ovu sklonost objašnjavaju Homayun i suradnici (26) dokazujući da NMDA-receptor antagonist MK-801 inicijalno inhibira otpuštanje interneurona, a naknadno povećava otpuštanje piridalnih neurona u štakora, što je, pretpostavlja se (28), slučaj zbog veće učestalosti interneuronskog otpuštanja neurotransmitora u usporedbi

s onim piramidalnih neurona. Dodatno podržavajući ovu teoriju, ketamin ima veći afinitet za podjedinice NDMA-receptora GluN2D (29,30), većinom izražene na inhibitornim interneuronima (31,32). Jedno istraživanje povezuje inhibiciju NMDA-receptora GABA-ergičkih interneurona sa smanjenjem sveopće inhibicije te povećanjem ekscitacijske glutamatergične neurotransmisije u medijalnom prefrontalnom korteksu i potencijalno drugim regijama mozga povezanim s raspoloženjem (25). Dodatno, to istraživanje (25) navodi da primjena subanestetičkih doza ketamina uzrokuje povećanje razine izvanstaničnog glutamata. Nadalje, primjena ketamina povećava gama EEG aktivnost, što se prepostavlja da je povezano s kortikalnom dezinhibicijom (33–36), podupirujući navedenu ulogu dezinhibicije u brzom antidepresivnom djelovanju. S druge strane, postoje i dokazi koji opovrgavaju ovu teoriju uloge supresije GABA-ergične interneuronske inhibitorne aktivnosti u ketaminskom antidepresivnom djelovanju, prije svega opisani u primjeni ketamina na miševima s globalnim smanjenjem funkcije GABA receptora te selektivnom pojačanom GABA-ergičnom sinaptičkom inhibicijom unutar medijalnog prefrontalnog korteksa (34).

Istraživanja su pokazala da dodatni mehanizmi vrlo vjerojatno imaju ulogu u posredovanju antidepresivnog učinka ketamina, a oni uključuju metabolite ketamina. Zanos i suradnici u svom su članku 2016. objavili da ketamin uzrokujući antidepresivne efekte neovisne o NMDA-receptor-inhibiciji metabolizira u (2S,6S;2R,6R)-HNK metabolit (37). U istom članku objavljeno je da (2R,6R)-HNK metabolit, osim sposobnosti samostalnog izazivanja antidepresivnog učinka, izaziva i vidljive elektrofiziološke, elektroencefalografske te molekularne promjene koje bi mogле objasniti antidepresivno djelovanje ketamina.

Još jedan mehanizam, posljednji koji će ovdje opisati, a ističe se kao suglasje brojnih pretkliničkih istraživanja je aktivnost AMPA-receptora potrebna za antidepresivni učinak ketamina. Receptori  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionske kiseline (AMPA-receptori) su ionotropni transmembranski receptori odgovorni za brzu sinaptičku neurotransmisiju u mozgu tj. mete signalnih puteva koji reguliraju sinaptičku plastičnost (38). Ranije spomenuta hipoteza dezinhibicije predlaže da povećanje sinaptičke ekscitacijske glutamatergične neurotransmisije uzrokuje aktivaciju postsinaptičkih AMPA-receptora, a osim njih vjerojatno i NMDA-receptora (39). Unatoč tome što sinaptička aktivacija NMDA-receptora nije potvrđeno dio antidepresivnog učinka ketamina, Zanos i suradnici u svojem preglednom radu navode da vrlo vjerojatno pridonosi navedenom učinku (17). Potvrđeno tome, istraživanja su pokazala da je aktivacija i AMPA-receptora i NMDA-receptora potrebna za sinaptičku potencijaciju i plastičnost (40), a za oba se smatra da su podloga antidepresivnom učinku ketamina (41).

Dodatni mehanizmi djelovanja ketamina kao brzodjelujućeg antidepresiva koje će samo nabrojati su: inhibicija spontane NMDA-receptor-posredovane transmisije koja posljedično regulira snagu sinapse i sintezu proteina (42–45); direktna inhibicija izvansinaptičkih GluN2B-NMDA-receptora koji nisu locirani u postsinaptičkom prostoru sa konačnim učinkom ekscitacije piridalnih neurona (46–49); redukcija o NMDA-receptor-ovisne aktivnosti otpuštanja neurona lateralne habenule direktno povezana s antidepresivnim učinkom (50–54); povećanje koncentracije proteina BDNF, koji dokazano samostalno primijenjen, sistemski ili intrahipokampalno, pokazuje antidepresivni učinak (55–59); uključena signalizacija mTOR (49,60,61); učinci ketamina na monoaminergički sustav (62,63) i njegov protuupalni učinak (64), prepostavljeni povezani s antidepresivnim učinkom.

### 3.1.3. Dokazi antidepresivnog kliničkog učinka jednostrukе doze intravenoznog ketamina

Berman, Cappiello i suradnici su 2000. godine objavili rezultate svog kliničkog istraživanja u kojem je prvi put dokazan antidepresivni učinak postignut unutar četiri sata od primjene ketamina u subanestetičkoj dozi od 0,5 mg/kg u obliku 40-minutne kontinuirane intravenske infuzije (11). Govori se o subanestetičkoj dozi pošto je tipična doza ketamina koja se koristi u anesteziji do 2 mg/kg (65). Nadalje, Zarate, Singh i suradnici su 2006. godine u dvostrukoslijepom, randomiziranom kliničkom pokusu dokazali efikasnost ketamina u liječenju rezistentne depresije izostalog terapijskog odgovora na bar dva klasična antidepresiva. A antidepresivni učinak nakon primjene ketamina bio je vidljiv unutar dva sata nakon infuzije te je 35 % pacijenata taj učinak zadržalo sedam dana (12). Nakon ovih početnih, brojna su daljnja istraživanja dokazala spomenute učinke ketamina (66,67). Primjerice, meta-analiza devet randomiziranih, placebo-kontroliranih istraživanja navodi da je ketamin pokazao antidepresivni učinak s početkom 40 minuta nakon infuzije, vrškom nakon 24 sata te gubitkom superiornosti placebou nakon desetak dana (68). Dodatne daljnje meta-analize potvrdile su ove rezultate (69–72). Značajan doprinos svojim su istraživanjem 2013. godine dali Murrough, Iosifescu i suradnici koji su, imajući u vidu akutni disocijativni učinak ketamina, na pacijentima s depresivnim simptomima u istraživačkoj grupi primijenili ketamin, a u kontrolnoj psihoaktivni placebo, midazolam, te dokazali antidepresivni terapijski učinak u 64 % pacijenata koji su primali ketamin u usporedbi s 28 % pacijenata sa smanjenjem depresivnih simptoma u placebo grupi (73).

### 3.1.4. Intranazalni esketamin

Kao što je već navedeno, prvo odobrenje američke FDA dolazi 2019. godine za intranazalno primijenjen esketamin (S-enantiomer ketamina) kao terapiju rezistentne depresije u odraslih (15) te 2020. godine kao terapiju velikog depresivnog poremećaja sa suicidalnim mislima i ponašanjem u odraslih (16).

Dvije randomizirane, placebo-kontrolirane, dvostruko slijepo studije pokazale su antidepresivnu efikasnost esketamina. Prva je studija TRANSFORM-1, u kojoj su 346 ispitanika s rezistentnom depresijom primali dva puta tjedno intranazalnu terapiju esketaminom u dozi 56 mg ili 84 mg u kombinaciji s jednim oralnim antidepresivom odnosno placebo s oralnim antidepresivom. U usporedbi grupe koja je dobivala esketamin u dozi 84 mg i oralni antidepresiv s grupom koja je dobivala placebo i oralni antidepresiv nije bilo statistički značajne razlike, a analogno uspoređena grupa 56 mg esketamina, zbog tehničkih ograničenja prethodno određenih značajki testiranja, nije mogla dati statistički značajan rezultat (MADRS score od -4.1) koji bi bio formalno prihvaćen (74). Druga, TRANSFORM-2 studija, kao treća faza kliničkog pokusa, trajala je četiri tjedna te je uključila 223 sudionika koji su primali ili dva puta tjedno intranazalno esketamin doze 56 ili 84 mg ili placebo nazalni sprej, oboje u kombinaciji s oralnim antidepresivom; krajnja točka efikasnosti bila je promjena u MADRS-score-u; rezultat od četiri boda na MADRS-score-u pokazao je značajno poboljšanje simptoma u grupi koja je primala intranazalni esketamin u kombinaciji s oralnim antidepresivom u usporedbi sa placebom u kombinaciji s oralnim antidepresivom (75). Rezultati ove studije bili su temelj FDA-odobrenja korištenja esketamina u terapiji depresije (16).

Još jedno istraživanje (TRANSFORM-3) provedeno je sa sličnim postavkama kao prethodna dva (pacijenti s rezistentnom depresijom podijeljeni u dvije grupe, jedna dobivala intranasalni esketamin doze 28, 56 ili 84 mg u kombinaciji s oralnim antidepresivom, a druga placebo s oralnim antidepresivom), no 138 sudionika je bilo godina 65 i stariji te u toj skupini nije dobiven statistički značajan rezultat u korist terapije esketaminom, ali zanimljivo je da je isti dobiven u podskupini sudionika, godina od 65 do 74, iz čega se zaključuje da su dodatna istraživanja potrebna da bi se potvrdila efikasnost esketamina kao antidepresiva u starijih pacijenata s rezistentnom depresijom (76).

Posljednje istraživanje koje će navesti, randomizirano, dvostruko slijepo, uključivalo je 297 ispitanika s rezistentnom depresijom u stabilnoj remisiji koji su primarno primili 16-tjednu terapiju intranasalnim esketaminom nakon čega su, za fazu održavanja, nasumično podijeljeni u dvije grupe – jedna je dobivala intranasalni esketamin u kombinaciji s oralnim antidepresivom, a druga placebo s oralnim antidepresivom (77). Tijekom faze održavanja, relaps se dogodio u 26,7 % sudionika u grupi koja je primala esketamin te u 45,3 % sudionika u placebo grupi; sekundarnom analizom, promijenjenih kriterija, dobiveni su postotci relapsa od 25,8 % u grupi esketamina te 57,6 % u placebo grupi, sa medijanom vremena nastupa relapsa od 635 dana u grupi esketamina te 88 dana u placebo grupi. Ova je studija pokazala da su pacijenti s rezistentnom depresijom u remisiji, nakon dodatne terapije esketaminom u kombinaciji s oralnim antidepresivom, pokazali klinički značajnu odgodu nastupa relapsa bolesti.

### 3.1.5. Esketamin i suicidalnost vezana uz depresiju

Istraživanja su pokazala da jednostruka subanestetička doza ketamina brzo smanjuje suicidalne ideje u pacijenata s rezistentnom depresijom (78,79). Uz to, sustavni

pregled i meta-analiza deset istraživanja primjene jednostrukе intravenske doze ketamina nasuprot placebo ili midazolamu u kontroli pokazao je da ketamin unutar 24 sata smanjuje suicidalne ideje (80); no, drugi sistematski pregled 25 izvještaja 15 istraživanja navodi tek srednji do niski antisuicidalni učinak ketamina (81).

Govoreći o intranasalnom esketaminu, niti jedna od dvije randomizirane, placebo-kontrolirane, dvostruko slijepе studije koje su uspoređivale intranasalni ketamin (56 ili 84 mg) i placebo kod pacijenata s velikim depresivnim poremećajem, nije pokazala superiornost intranasalnog esketamina nad placebom u smislu smanjenja suicidalnih misli (82).

### 3.2. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF)

Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) član je obitelji faktora rasta živaca (NGF), koja uključuje i NGF, neurotrofin-3 i neurotrofin-4. Uloga neurotrofina je regulacija stanične proliferacije i migracije te sudjelovanje u sinaptičkoj plastičnosti i funkciji i preživljenuju neurona (83).

Izloženost kroničnom stresu uzrokuje atrofiju hipokampalnih piramidalnih neurona i piramidalnih neurona prefrontalnog korteksa (84–86). Također, istraživanja su pokazala da izloženost kroničnom stresu uzrokuje smanjenu ekspresiju BDNF-a u hipokampusu i prefrontalnom korteksu (87,88).

S druge strane, istraživanja na miševima s delecijom BDNF gena ne pokazuju jasne depresivne fenotipe (89), a miševi s BDNF Val66Met polimorfizmom, koji smanjuje transport transkripta BDNF-a do dendrita, ne ispoljavaju jasno depresivno ponašanje već smanjenu duljinu i grananje dendrita te smanjeni broj i funkciju hipokampalnih sinapsi (90,91). Ovaj izostanak učinka delecije i polimorfizma gena BDNF može biti zbog suprotnih učinaka BDNF-a u različitim moždanim regijama; podržavajući tu

teoriju, istraživanje (92) je selektivno isključenje ekspresije BDNF-a u području hipokampa pokazalo dostatnim za izazivanje depresivnog ponašanja.

Postmortalna istraživanja potvrdila su smanjenu razinu BDNF-a u moždanoj kori depresivnih bolesnika te onih koji su počinili samoubojstvo (41,93). Uz to, brojna istraživanja govore o povezanosti molekula signalnog puta BDNF-a i simptoma depresije; pokazuju primjerice smanjenu razinu TrkB te povećanu razinu p75NTR u prefrontalnom korteksu osoba koje su počinile samoubojstvo, što moguće pridonosi atrofiji neurona; razina MAP-kinaza-fosfataze-1, negativnog regulatora signalnog puta BDNF-a, je povećana u stresu i u depresivnih bolesnika. Dodatna istraživanja, dosljedna prethodno spomenutima, objašnjavaju moguć doprinos smanjene BDNF-TrkB signalizacije smanjenom volumenu prefrontalnog korteksa i hipokampa te gubitku sinapsi u depresivnih bolesnika (94–96).

BDNF ima ulogu u mehanizmu djelovanja raznih antidepresivnih lijekova. Tako monoaminergični agensi povećavaju ekspresiju BDNF-a (97,98), a brzodjelujući antidepresivi poput ketamina uzrokuju brzo otpuštanje BDNF-a (97,99–102). Povećana ekspresija i otpuštanje BDNF-a ima utjecaj na oštećenja uzrokovana stresom i depresijom poništavajući atrofiju i gubitak sinapsi. Navedena otkrića naglašavaju mogućnost korištenja BDNF-a ili neke od molekula njegovog signalnog puta kao ciljne molekule u terapiji depresije (83).

### 3.3. Mikro-RNA (miRNA)

Mikro-RNA su epigenetski modulatori sa širokom raznolikošću funkcija u mozgu te ulogom u patogenezi velikog depresivnog poremećaja, a obećavajući su dijagnostički, prognostički i prediktivni markeri depresije (103).

Istraživanja postmortalnih moždanih tkiva depresivnih bolesnika otkrila su specifičnost razine miRNA u njih. Smalheiser i suradnici su 2012. godine analizirali ekspresiju miRNA u prefrontalnom korteksu depresivnih pacijenata koji su počinili samoubojstvo i pronašli su značajnu *down-regulaciju* 21 miRNA te *down-regulaciju* 24 miRNA za 30 %, što sugerira globalnu *down-regulaciju* razina miRNA u depresivnih osoba. Dalnjom analizom su zaključili da je barem dio te smanjene ekspresije miRNA rezultat smanjene transkripcije, obzirom na blizinu kromosomskih lokusa i ostale genske sličnosti (104). U istraživanju Hea i suradnika iste godine dokazana je povezanost različitih varijanti gena miRNA s različitim rizikom razvoja depresije i njenim različitim simptomima što implicira moguć utjecaj polimorfizma gena miRNA na rizik nastanka i liječenje depresije (105).

Veliki interes u istraživanjima posljednjih godina budi terapija bazirana na miRNA u širokom spektru bolesti, uključujući depresivni poremećaj. Većina tih istraživanja je tek u pretkliničkoj fazi, a strategije korištenja miRNA u terapijske svrhe podrazumijevaju *up-* ili *down-regulaciju* određene miRNA, inhibiciju miRNA ekspresije ili korištenje molekula koje bi povećale supresiju funkcije miRNA (103,106).

### 3.4. Serum i glukokortikoid-regulirana kinaza 1 (SGK1)

SGK1 je serin/treonin kinaza, dio obitelji acilglicerol kinaza (AGK), a regulirana je mehanizmima inzulina, cAMP-a, IGF-a, steroida, IL2 i TGF $\beta$ . SGK1 kontrolira EnaC (amilorid-osjetljiv natrijski kanal) te druge ionske kanale, prijenosnike (npr. SGLT1), Na/K-ATP-azu, enzime (uključujući glikogen-sintaza kinazu-3) i transkripcijske faktore i regulatore (uključujući FOXO3a,  $\beta$ -katenin, NF-kapaB) (107). Od brojnih mehanizama djelovanja SGK1, posebice važnih za onkološke bolesti, za depresiju je

važan mehanizam reguliranja nukleocitoplazmatskog prijenosa pre-miRNA, procesa neophodnog za sazrijevanje miRNA, čime utječe na epigenomski okvir stanice; a u okviru psihijatrijskih bolesti odnosno depresije, kao što je ranije spomenuto, danas se uvelike raspravlja o neuronskoj epigenetičkoj i epigenomskoj reorganizaciji (107,108).

Brojna istraživanja su pokazala da mehanizam antidepresivnog djelovanja nekih lijekova uključuje smanjenje tj. *down-regulaciju SGK1*, u nastavku ću navesti tek neka od njih. U prvom, baikalin, flavonoid ekstrahiran iz suhog korijena biljke *Scutellaria baicalensis*, je bio aktivna tvar, a prema pronalascima je zaključeno da on vjerojatno antidepresivni učinak ostvaruje potpomažući hipokampalnu neurogenezu putem regulacije SGK1- i FKBP5-ovisne fosforilacije glukokortikoidnog receptora (109). Sljedeće istraživanje pokazalo je sličan mehanizam djelovanja ikarina, flavonoida izoliranog iz biljke *Herba Epimedii*, koji je spustio početno povišene razine citosolnog glukokortikoidnog receptora i SGK1 u hipokampusu i prefrontalnom korteksu, gdje je i obrnuo povišenu koncentraciju FKBP5-a i jezgrenu lokalizaciju glukokortikoidnog receptora (110). Nadalje, oleanolinska kiselina ostvarila je također antidepresivni učinak putem smanjenja SGK1-a i ekspresije glukokortikoidnog receptora uz *up-regulaciju* hipokampalnog BDNF-AKT/mTOR signalnog puta (111). Još jedna potvrda teoriji je leonurin, kemijski sintetizirana tvar bazirana na bioaktivnom alkaloidu biljke *Leonurus cardiaca*, koji je u navedenom istraživanju imao učinak stanične proliferacije i produženja neurita poticanjem ekspresije glukokortikoidnog receptora i BDNF-a te inhibiranjem ekspresije SGK1-a (112).

Moore i suradnici su 2018. godine predstavili dokaze da rezveratrol, polifenol antioksidativnih i protuupalnih svojstava prisutan u grožđu i crnom vinu, uklanja depresivne simptome i neuroinflamatorni odgovor te potiče hipokampalnu

neurogenezu u životinjskim modelima depresije, a *in vitro* je dokazana inhibitorna aktivnost na SGK1 u ljudskim stanicama jetre (113). Antidepresivni učinak rezveratrola istražuje se i na ljudima, 2020. godine je u četvrtoj fazi bilo kliničko istraživanje na 60 pacijenata s depresijom, a temeljem dosadašnjih saznanja, od kojih su neka gore navedena, bar je dio učinka rezveratrola na središnji živčani sustav posredovan djelovanjem na SGK1 (107).

Svi ovi dokazi, imajući u vidu povezanost oksidativnog stresa s napredovanjem depresije, ukazuju na moguću korist nekih hranjivih tvari u vidu suplemenata u svrhu smanjenja depresivnih simptoma, upravo zbog njihove antioksidativne i antiinflamatorne prirode. Ono što se još može primijetiti iz navedenih istraživanja je postojanje povezanosti antidepresivnog učinka antioksidativnih tvari sa normalizacijom razine SGK1-a, „stres proteina,“ uz istodobnu neurogenezu (107).

Iz svega navedenog jasno je da se SKG1 nameće kao ciljna molekula moderne terapije depresivnog poremećaja.

### 3.5. Hormonska terapija

Dwyer i suradnici u svome su članku 2020. godine, unatoč nedostatku uvjerljivih dokaza, predstavili hormonsku terapiju depresije. Relativno dobro ustanovljene intervencije uključuju primjenu T3 (trijodtironina) u kombinaciji sa TCA-ima za ubrzanje i povećanje učinka te primjenu T3 u kombinaciji sa SIPPSS-ima u terapiji rezistentne depresije za povećanje učinka. Obećavajuća istraživanja uključuju mifepriston (antagonist glukokortikoidnog receptora) u terapiji depresivnog poremećaja sa psihotičnim elementima. Nadalje, estogenska nadomjesna terapija ili kombinirana nadomjesna hormonska terapija za postmenopausalne žene s depresivnim

poremećajem slabo je djelotvorna kao monoterapija, a postoje početni dokazi o djelotvornosti u obliku dopune SIPPSS-ima u terapiji depresije gerijatrijske populacije. Jaki dokazi efikasnosti postoje za primjenu testosteronske nadomjesne terapije za lijeчење depresivnih simptoma nastalih u sekundarnom hipogonadizmu (114).

### 3.6. Duboka mozgovna stimulacija (DMS/DBS)

Duboka mozgovna stimulacija oblik je neuromodulacijske terapije s antidepresivnim učinkom na inače rezistentnu depresiju. Sastoji se u odašiljanju električnih impulsa u svrhu modulacije neuronske aktivnosti i disfunkcionalnih neuronskih krugova, čime je potencijalno korisna u terapiji raznih neuroloških poremećaja, poput poremećaja pokreta, epilepsije i boli te psihijatrijskih poremećaja, poput depresije. Prvi put je u kliničkom okviru testirana kao terapijska opcija za depresiju 2005. godine, od kada su učinjeni brojni klinički pokusi, no danas je i dalje terapijska metoda za depresiju u fazi istraživanja (115). Najnovija istraživanja pokazuju da vlakna bijele tvari u mozgu imaju glavnu ulogu u dubokoj mozgovnoj stimulaciji za depresiju (116).

2005. godine prvi put je klinički testirana DMS za depresiju, a primijenjena je na subkalozalni cingularni girus (SCG), sa rezultatom četiri od šest pacijenata u remisiji za šest mjeseci (117). Nastavljeno je sa pokusima koji su također dokazali efektivnost stimulacije subkalozalnog cingularnog girusa (118–120). 2015. godine je u randomiziranom, dvostrukom-slijepom, kontroliranom istraživanju dobivena, nakon šest mjeseci stimulacije, remisija u četiri od pet pacijenata, te nitko nije doživio relaps (121). Dalje su rezultati istraživanja pokazali opaženu remisiju čak tri do šest godina nakon DMS-a (122) te održavajući antidepresivni odgovor u 28 sudionika tijekom dvo do osmogodišnje opservacije nakon stimulacije subkalozalnog cingularnog girusa (123). S druge strane, postoje i istraživanja s rezultatom statistički neznačajne

razlike u efektivnosti DMS i kontrole, zatim s rezultatom neuspješnog dokazivanja značajnijeg antidepresivnog učinka DMS-a na SCG i slično (124). Zaključno, ovi podatci ukazuju na potencijalnu efikasnost terapije depresivnog poremećaja DMS-om, ali još treba utvrditi kako poboljšati odgovor na istu.

Ostale moždane strukture, osim subkalozalnog cingularnog girusa, koje su mete DMS-a su medijalni snop prednjeg mozga, *nucelus accumbens*, ventralni striatum, *stria terminalis*, *pedunculus thalami inferior*, *habenula lateralis* (115).

#### 4. ZAKLJUČAK

Depresiju karakteriziraju različiti simptomi, ali najčešće je prisutan prolongiran osjećaj tuge koji je izrazitiji nego što bismo očekivali za datu životnu situaciju, nemogućnost uživanja u stvarima koje su nas prije veselile, nedostatak motivacije i energije, osjećaj umora, teškoće sa spavanjem i apetitom, problemi s koncentracijom, osjećaj krivnje i sniženo samopouzdanje. Danas je depresija globalni zdravstveni problem i najveći uzrok dizabiliteta u svijetu. Obzirom na značaj depresije, kao poremećaja koji postaje sve češći i predstavlja značajan uzrok onesposobljenosti, gubitka funkcionalnosti i pada kvalitete, ali i trajanja života, vrlo je važan svaki novi doprinos u njenom liječenju. Tim više što se u određenom broju terapijski rezistentnih slučajeva depresiju ne uspijeva učinkovito liječiti dostupnim psihoterapijskim i farmakoterapijskim metodama. Veliki značaj imaju nove metode liječenja koje uspiju pomoći pacijentima kod kojih se do sada dostupne metode nisu pokazale učinkovitim, ili su se pokazale samo djelomično učinkovitim. Tu svakako spadaju i dobri rezultati duboke mozgovne stimulacije. Pronalazak bioloških biljega koji pomažu identificirati određenu bolest, ali i one osobe sa specifičnim tijekom bolesti te osobe koje će lošije ili bolje odgovoriti na specifičnu terapiju, je nešto čemu suvremena psihijatrija teži. Mikro-RNA su epigenetski modulatori sa širokom raznolikošću funkcija u mozgu te ulogom u patogenezi velikog depresivnog poremećaja, a obećavajući su dijagnostički, prognostički i prediktivni markeri depresije. Također, i molekula SKG1 se nameće kao ciljna molekula moderne terapije depresivnog poremećaja. Trenutno se najveći uspjeh od do sada odobrenih metoda liječenja očekuje od farmakološkog liječenja esketaminom.

## **5. ZAHVALE**

Na kraju ovog diplomskog rada zahvaljujem svojoj obitelji i priateljima na potpori, razumijevanju i pomoći tijekom cijelog školovanja. Posebno zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. Miroslavu Hercegu na pomoći u izradi ovog rada.

## 6. LITERATURA

1. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10258):1204–22.
3. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(2):137–50.
4. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10028):1672–85.
5. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2021;398(10312):1700–12.
6. Sadock BJ, Sadock Alcott V, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. eleventh. Wolters Kluwer; 2015.
7. Kušević Z, Friščić T, Babić G, Jurić Vukelić D. Depresija u svjetlu nekih psihanalitičkih teorija. *Soc Psihijatr.* 2020;48(1):72–103.

8. Mojtabai R. Bereavement-Related Depressive Episodes: Characteristics, 3-Year Course, and Implications for the DSM-5. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(9):920–8.
9. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med*. 2020;18(1):21.
10. Katzung BG. *Basic&Clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw Hill; 2018.
11. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351–4.
12. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856–64.
13. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):139–45.
14. Khorramzadeh E, Lotfy AO. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics*. 1973;14(6):344–6.
15. Walsh Z, Mollaahmetoglu OM, Rootman J, Golsof S, Keeler J, Marsh B, et al. Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych Open*. 2021;8(1):e19.
16. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9.

17. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. Mol Psychiatry. 2018;23(4):801–11.
18. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. Physiol Res. 2014;63(Suppl 1):S191-203.
19. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacol Rev. 2010;62(3):405–96.
20. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. Eur J Pharmacol. 1990;185(1):1–10.
21. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. J Pharmacol Exp Ther. 1994;269(1):95–102.
22. Nowak G, Li Y, Paul IA. Adaptation of cortical but not hippocampal NMDA receptors after chronic citalopram treatment. Eur J Pharmacol. 1996;295(1):75–85.
23. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. Pharmacopsychiatry. 1996;29(1):23–6.
24. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. Am J Psychiatry. 1997 Jun;154(6):805–11.

25. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1997;17(8):2921–7.
26. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007;27(43):11496–500.
27. Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1998;116:421–37.
28. Neske GT, Patrick SL, Connors BW. Contributions of diverse excitatory and inhibitory neurons to recurrent network activity in cerebral cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015;35(3):1089–105.
29. Kotermanski SE, Johnson JW. Mg<sup>2+</sup> imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009;29(9):2774–9.
30. Khlestova E, Johnson JW, Krystal JH, Lisman J. The Role of GluN2C-Containing NMDA Receptors in Ketamine's Psychotogenic Action and in Schizophrenia Models. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2016;36(44):11151–7.
31. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seuberg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*. 1994;12(3):529–40.

32. Perszyk RE, DiRaddo JO, Strong KL, Low CM, Ogden KK, Khatri A, et al. GluN2D-Containing N-methyl-d-Aspartate Receptors Mediate Synaptic Transmission in Hippocampal Interneurons and Regulate Interneuron Activity. *Mol Pharmacol.* 2016;90(6):689–702.
33. Pinault D. N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biol Psychiatry.* 2008;63(8):730–5.
34. Hong LE, Summerfelt A, Buchanan RW, O'Donnell P, Thaker GK, Weiler MA, et al. Gamma and delta neural oscillations and association with clinical symptoms under subanesthetic ketamine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2010;35(3):632–40.
35. Ehrlichman RS, Gandal MJ, Maxwell CR, Lazarewicz MT, Finkel LH, Contreras D, et al. N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist-induced frequency oscillations in mice recreate pattern of electrophysiological deficits in schizophrenia. *Neuroscience.* 2009;158(2):705–12.
36. Caixeta FV, Cornélio AM, Scheffer-Teixeira R, Ribeiro S, Tort ABL. Ketamine alters oscillatory coupling in the hippocampus. *Sci Rep.* 2013;3:2348.
37. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016;533(7604):481–6.
38. Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(2):101–13.

39. Henley JM, Wilkinson KA. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(6):337–50.
40. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008;33(1):18–41.
41. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–49.
42. Sutton MA, Wall NR, Aakalu GN, Schuman EM. Regulation of dendritic protein synthesis by miniature synaptic events. *Science*. 2004;304(5679):1979–83.
43. Sutton MA, Ito HT, Cressy P, Kempf C, Woo JC, Schuman EM. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis. *Cell*. 2006;125(4):785–99.
44. Sutton MA, Taylor AM, Ito HT, Pham A, Schuman EM. Postsynaptic decoding of neural activity: eEF2 as a biochemical sensor coupling miniature synaptic transmission to local protein synthesis. *Neuron*. 2007;55(4):648–61.
45. Nosyreva E, Szabla K, Autry AE, Ryazanov AG, Monteggia LM, Kavalali ET. Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013;33(16):6990–7002.
46. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(10):682–96.

47. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*. 1996;16(3):675–86.
48. Guo H, Lai L, Butchbach MER, Stockinger MP, Shan X, Bishop GA, et al. Increased expression of the glial glutamate transporter EAAT2 modulates excitotoxicity and delays the onset but not the outcome of ALS in mice. *Hum Mol Genet*. 2003;12(19):2519–32.
49. Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife*. 2014;3:e03581.
50. Yang Y, Wang H, Hu J, Hu H. Lateral habenula in the pathophysiology of depression. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;48:90–6.
51. Cui Y, Yang Y, Ni Z, Dong Y, Cai G, Foncelle A, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*. 2018;554(7692):323–7.
52. Li B, Piriz J, Mirrione M, Chung C, Proulx CD, Schulz D, et al. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature*. 2011;470(7335):535–9.
53. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. 2018;554(7692):317–22.
54. Lawson RP, Nord CL, Seymour B, Thomas DL, Dayan P, Pilling S, et al. Disrupted habenula function in major depression. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):202–8.

55. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005;1037(1–2):204–8.
56. Shirayama Y, Chen ACH, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002;22(8):3251–61.
57. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2010;35(12):2378–91.
58. Garcia LSB, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Barbosa LM, Andreazza AC, et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):140–4.
59. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P fei, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature.* 2011;475(7354):91–5.
60. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010;329(5994):959–64.
61. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545–64.
62. Witkin JM, Monn JA, Schoepp DD, Li X, Overshiner C, Mitchell SN, et al. The Rapidly Acting Antidepressant Ketamine and the mGlu2/3 Receptor Antagonist

LY341495 Rapidly Engage Dopaminergic Mood Circuits. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(1):71–82.

63. Li Y, Zhu ZR, Ou BC, Wang YQ, Tan ZB, Deng CM, et al. Dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> but not dopamine D<sub>1</sub> receptors are involved in the rapid antidepressant-like effects of ketamine in the forced swim test. *Behav Brain Res.* 2015;279:100–5.
64. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47–58.
65. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2006;27(5):760–2.
66. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2014;76(12):970–6.
67. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry.* 2016;80(6):424–31.
68. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med.* 2016;46(7):1459–72.
69. Caddy C, Giaroli G, White TP, Shergill SS, Tracy DK. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4(2):75–99.

70. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med.* 2015;45(4):693–704.
71. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry.* 2015;172(10):950–66.
72. Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, Levine SP, Katz RB, Sanacora G. A Survey of the Clinical, Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry.* 2017;174(7):695–6.
73. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jundi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2013;170(10):1134–42.
74. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616–30.
75. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428–38.
76. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly

Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2020;28(2):121–41.

77. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893–903.
78. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2019;176(5):401–9.
79. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jundi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2014;31(4):335–43.
80. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2018;175(2):150–8.
81. Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. Aust N Z J Psychiatry. 2020;54(1):29–45.
82. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a

Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*.  
2018;175(7):620–30.

83. Duman R, Deyama S, Fogaca M. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity dependent effects distinguish rapid acting antidepressants. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):126–39.
84. Liu RJ, Aghajanian GK. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: Role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1):359–64.
85. Popoli M, Yan Z, McEwen B, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 2011;13(1):22–37.
86. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):3–12.
87. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894–902.
88. Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem*. 2014;5(4):409–28.
89. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238–58.

90. Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, et al. Genetic Variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. *Science*. 2006;314(5796):140–3.
91. Liu RJ, Lee FS, Li XY, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. BDNF Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):996–1005.
92. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):80–92.
93. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:433–49.
94. Duric V, Banasr M, Licznerski P, Schmidt HD, Stockmeier CA, Simen AA, et al. Negative Regulator of MAP Kinase is Increased in Depression and Is Necessary and Sufficient for Expression of Depressive Behavior. *Nat Med*. 2010;16(11):1328–32.
95. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1):93–118.
96. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier C, Licznerski P, et al. Decreased Expression of Synapse-Related Genes and Loss of Synapses in Major Depressive Disorder. *Nat Med*. 2012;18(9):1413–7.

97. Lepack AE, Bang E, Lee B, Dwyer JM, Duman RS. Fast-Acting Antidepressants Rapidly Stimulate ERK Signaling and BDNF Release in Primary Neuronal Cultures. *Neuropharmacology*. 2016;111:242–52.
98. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409–18.
99. Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, Banasr M, Duman RS. BDNF Release Is Required for the Behavioral Actions of Ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1):pyu033.
100. Ghosal S, Bang E, Yue W, Hare BD, Lepack AE, Girgenti MJ, et al. Activity-Dependent BDNF Release is Required for the Rapid Antidepressant Actions of Scopolamine. *Biol Psychiatry*. 2018;83(1):29–37.
101. Kato T, Fogaça MV, Deyama S, Li XY, Fukumoto K, Duman RS. BDNF Release and Signaling are Required for the Antidepressant Actions of GLYX-13. *Mol Psychiatry*. 2018;23(10):2007–17.
102. Fukumoto K, Fogaça MV, Liu RJ, Duman C, Kato T, Li XY, et al. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(1):297–302.
103. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Lahera G, Monserrat J, et al. MicroRNAs as Critical Biomarkers of Major Depressive Disorder: A Comprehensive Perspective. *Biomedicines*. 2021;9(11):1659.

104. Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA Expression Is Down-Regulated and Reorganized in Prefrontal Cortex of Depressed Suicide Subjects. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33201.
105. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(1):43–61.
106. Hansen KF, Obrietan K. MicroRNA as therapeutic targets for treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1011–21.
107. Dattilo V, Amato R, Perrotti N, Gennarelli M. The Emerging Role of SGK1 (Serum- and Glucocorticoid-Regulated Kinase 1) in Major Depressive Disorder: Hypothesis and Mechanisms. *Front Genet*. 2020;11:826.
108. Dattilo V, D'Antona L, Talarico C, Capula M, Catalogna G, Iuliano R, et al. SGK1 affects RAN/RANBP1/RANGAP1 via SP1 to play a critical role in pre-miRNA nuclear export: a new route of epigenomic regulation. *Sci Rep*. 2017;7:45361.
109. Zhang K, Pan X, Wang F, Ma J, Su G, Dong Y, et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via SGK1- and FKBP5-mediated glucocorticoid receptor phosphorylation in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Sci Rep*. 2016;6:30951.
110. Wei K, Xu Y, Zhao Z, Wu X, Du Y, Sun J, et al. Icariin alters the expression of glucocorticoid receptor, FKBP5 and SGK1 in rat brains following exposure to chronic mild stress. *Int J Mol Med*. 2016;38(1):337–44.
111. Lin K, Zhang Z, Zhang Z, Zhu P, Jiang X, Wang Y, et al. Oleanolic Acid Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via Regulation of the GSK-3 $\beta$ /HO-1 Signaling Pathway. *Pharmaceuticals*. 2022;15(1):1.

112. Meng P, Zhu Q, Yang H, Liu D, Lin X, Liu J, et al. Leonurine promotes neurite outgrowth and neurotrophic activity by modulating the GR/SGK1 signaling pathway in cultured PC12 cells. *Neuroreport*. 2019;30(4):247–54.
113. Moore A, Beidler J, Hong MY. Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*. 2018;23(9):2197.
114. Dwyer JB, Aftab A, Radhakrishnan R, Widge A, Rodriguez CI, Carpenter LL, et al. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art. *Am J Psychiatry*. 2020;177(8):686–705.
115. Yu Q, Guo X, Zhu Z, Feng C, Jiang H, Zheng Z, et al. White Matter Tracts Associated With Deep Brain Stimulation Targets in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2022;13:806916.
116. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, et al. Defining Critical White Matter Pathways Mediating Successful Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76(12):963–9.
117. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*. 2005;45(5):651–60.
118. Funayama M, Kato M, Mimura M. Disappearance of treatment-resistant depression after damage to the orbitofrontal cortex and subgenual cingulate area: a case study. *BMC Neurol*. 2016;16:198.

119. Guinjoan SM, Mayberg HS, Costanzo EY, Fahrer RD, Tenca E, Antico J, et al. Asymmetrical Contribution of Brain Structures to Treatment-Resistant Depression As Illustrated by Effects of Right Subgenual Cingulum Stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(3):265–77.
120. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2010;167(12):1437–44.
121. Puigdemont D, Portella MJ, Pérez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adeliño J, et al. A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2015;40(4):224–31.
122. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):502–10.
123. Crowell AL, Riva-Posse P, Holtzheimer PE, Garlow SJ, Kelley ME, Gross RE, et al. Long-Term Outcomes of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2019;176(11):949–56.
124. Sobstyl M, Kupryjaniuk A, Prokopienko M, Rylski M. Subcallosal Cingulate Cortex Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022;13:780481.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zagrebu 03.11.1997. godine. Pohađala sam Osnovnu školu braće Radić te V. gimnaziju u Zagrebu, uz to i osnovnoškolsko te srednjoškolsko glazbeno obrazovanje u Glazbenoj školi Vatroslava Lisinskog u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2016. godine, a 2018. sam, kao paralelni studij, upisala studij klavira na Muzičkoj akademiji u Zagrebu, gdje trenutno završavam četvrtu godinu studija.