

UNIVERZITET U BEOGRADU

BIOLOŠKI FAKULTET

Dr med Jelena D. Krstić

**EFEKTI KOMBINOVANE
TRANSKRANIJALNE MAGNETNE
STIMULACIJE I DEPRIVACIJE
SPAVANJA U TRETMANU MAJOR
DEPRESIJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF BIOLOGY

Dr Jelena D. Krstić, MD

**EFFECTS OF COMBINED
TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION AND SLEEP
DEPRIVATION IN THE TREATMENT OF
MAJOR DEPRESSION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

MENTORI:

Prof. dr Tihomir V. Ilić, Medicinski Fakultet Vojnomedicinske akademije,
Univerzitet odbrane, Beograd

Prof. dr Nadežda Nedeljković, Biološki Fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLAN KOMISIJE:

Prof. dr Željko Špirić, Medicinski Fakultet Vojnomedicinske akademije,
Univerzitet odbrane, Beograd

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentoru, Prof. dr Tihomiru Iliću, istaknutom neurofiziologu koji je pionirski krenuo sa istraživanjima iz oblasti transkranijalne magnetne stimulacije, a koji je i pored nebrojenih drugih akademskih obaveza nalazio vreme da bi mi pomogao u izradi ove disertacije. Njegov način razmišljanja otvorio mi je druge vidike, bio uvek inspirativan i komplementaran mojim idejama.

Želim da se zahvalim i mentoru, Prof. dr Nadeždi Nedeljković, koja je prepoznala vrednosti multidisciplinarnе saradnje, i radujem se daljem radu sa njom u širokoj oblasti istraživanja iz biološke psihijatrije.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Željku Špiriću, koji je sa psihijatrijske stručne strane dao dragocene komentare kao i nekoliko sugestija, zahvaljujući kojima su nastale dve publikacije kao i ideje za dalja istraživanja u oblasti transkranijalne magnetne stimulacije.

Takođe se zahvaljujem dipl.mol.biologu Ivani Buzadžić na nesebičnoj pomoći i sugestijama u izradi genetičkog dela ovog rada, a naša zajednička energija i entuzijazam pokrenuli su i nekoliko drugih istraživanja iz oblasti farmakogenetike.

Veliku zahvalnost dugujem i dr Slađanu Milanoviću, višem naučnom saradniku, Instituta za medicinska istraživanja, koji mi je bio od najveće pomoći u završnoj izradi disertacije.

Svojoj porodici i prijateljima koji me bodrili sa svih strana sveta ne mogu se nikada dovoljno zahvaliti.

Jelena Krstić

NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:

EFEKTI KOMBINOVANE TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE I DEPRIVACIJE SPAVANJA U TRETMANU MAJOR DEPRESIJA

REZIME

Cilj rada. Cilj ovog rada je procena efekata kombinovane primene repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS) niske frekvencije (1 Hz) i parcijalne deprivacije spavanja (PDS) kod osoba obolelih od major depresije, koje prethodno pokazuju nezadovoljavajući odgovor na dva različita antidepresiva (ispunjavaju kriterijume terapijske rezistencije). Uporedo sa dugoročnim praćenjem (do 6 meseci) efekata ovog tretmana, analiziran je i genetički BDNF Val66Met polimorfizam, kao mogući permissivni faktor plasticiteta odgovoran za predikciju efikasnosti primenjenih terapijskih strategija.

Ispitanici i metode. Ukupno 20 osoba obolelih od major depresije, koje su ispunjavale kriterijume terapijske rezistencije tretirano je na navedeni način kombinacijom rTMS i PDS, uporedo sa njihovom prethodnom medikamentoznom terapijom. Kombinovani protokol rTMS i PDS sprovodio se tokom dve uzastopne nedelje, i za to vreme su ispitanici svakog dana, izuzev pauze za vikend dobijali stimulaciju rTMS (frekvencija 1 Hz, intenzitet 110% praga izazivanja motornog odgovora) primenjivanu iznad desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFK), u jutarnjim časovima. U svakoj nedelji po jednom, opisanoj rTMS, prethodila je redukcija noćnog spavanja uz buđenje u pola 2. Ispitanici su randomski podeljeni u grupu koja je primala rTMS+PDS i grupu koja je primala placebo (*sham*) rTMS stimulaciju + PDS. Procene efekta vršene su standardnim instrumentima kliničke procene (modifikovana Hamiltonova skala za procenu depresivnosti - HDRS-24; Montgomery-Asberg skala za procenu depresivnosti - MADRS, i skala opšteg kliničkog utiska), i to: pre početka primene protokola, neposredno po završetku, jednu nedelju kasnije, tri i šest meseci kasnije (dugoročna praćenja sprovedena su isključivo kod ispitanika koji su bili podvrgnuti aktivnom tretmanu).

Rezultati. Primenjeni protokol stimulacije pokazao je antidepresivni efekat, kod osoba obolelih od unipolarne depresije na nepromenjenoj dozi antidepresivnih lekova koji se održavao tokom čitavog šestomesečnog perioda praćenja. Neposredno nakon 2 nedelje protokola ispitanici koji su primali aktivni rTMS imali su prosečno poboljšanje od 39%

(mereno HDRS-om). Međutim, relevantno poboljšanje (arbitrarno definisano kao smanjenje HDRS \geq 50%) imalo je 36% ispitanika tretiranih rTMSom. Dodatnih 45% ispitanika pokazalo je manje značajan, odnosno delimičan odgovor (definisano kao smanjenje HDRS \geq 25%). Međutim, analizom efekata, nakon tri meseca od započinjanja stimulacije, značajno poboljšanje postojalo je kod 64% ispitanika, a čak i nakon šest meseci praćenja, ovaj efekat se održavao kod 55%. Takođe, tzv. potpuna remisija (povlačenje simptoma bolesti, definisano kao HDRS \leq 10 poena) postignuto je kod 5 od 11 ispitanika. Poštujući ograničenja procene koja se zasniva na malom uzorku, ipak je zanimljivo navesti da su svi aktivnom rTMS stimulacijom tretirani pacijenti sa Val66Val BDNF genotipom postigli kriterijum značajnog poboljšanja, a sa jednim izuzetkom i kriterijum remisije. Suprotno ovome, samo jedan od njih sa Val66Met BDNF genotipom, postigao je značajno poboljšanje, a kod jednog stimulacija u potpunosti nije imala efikasnost, nakon čega je preveden na drugu terapiju.

Zaključak. Primena kombinovane terapije rTMS i PSD kod obolelih od terapijski rezistentne unipolarne depresije, pokazuje visoku efikasnost, kako neposredno, tako i nakon dugoročnog praćenja. Genetički BDNF polimorfizam Val66Met mogući je prediktor nezadovoljavajućeg odgovora na primenu ove metode.

KLJUČNE REČI: major depresija, repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija, deprivacija spavanja, BDNFVal66Met genetički polimorfizam.

NAUČNA OBLAST: Biologija

UŽA NAUČNA OBLAST: Neuronauke

UDK broj 575.22::[615.85::616.454](043.3)

TITLE OF DOCTORAL DISSERTATION

EFFECTS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND SLEEP DEPRIVATION IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION

ABSTRACT

Objectives. The main aim of this study was to evaluate potential synergistic antidepressant effect of two therapies: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied at 1 Hz associated with partial sleep deprivation (PSD) in patients with treatment resistant major depression.

Besides the long-term (during the next 6 months) evaluation of efficacy of this treatment, potential predictive role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genetic polymorphism in rTMS treatment response was analysed, as a factor of neuronal plasticity, also involved in pathogenesis of major depression

Subjects and methods Twenty patients with diagnoses of treatment resistant major depression, at fixed doses of antidepressants, were treated with combination of rTMS and PSD. rTMS was applied during two consecutive weeks (5 days/week) with frequency of 1Hz, at 110% intensity of resting motor threshold, over the right dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC), in the morning hours.

Partial sleep deprivation was applied once during every week, as late partial sleep deprivation (patients were woke up at 01.30 a.m.). Patients were randomly assigned to receive rTMS+PSD, or sham+PSD.

Clinical evaluation was done using the following rating scales: the modified Hamilton depression rating scale (HDRS-24), Montgomery-Asberg rating scale (MADRS) and Clinical global impression scale (CGI-S), at baseline, after 2 weeks of treatment and one week after treatment, as well as long-term follow-up (only patients treated with active rTMS).

Results. Study results suggest clinically relevant response, lasted up to 6 months in patients with unipolar major depression at fixed doses of antidepressants.

After 2 weeks of treatment, patients treated with active rTMS had the average improvement of 39% score reduction on HDRS. Total antidepressant response (defined as HDRS score reduction $\geq 50\%$) had 36% of patients treated with active arm. Another 45% of patients showed only partial clinical response (HDRS score reduction $\geq 25\%$).

However, in 3 months follow-up period 64% of patients had significant improvement, and was sustained in 55% of patients after 6 months. Total clinical remission (defined as HDRS \leq 10) was achieved in 5 of 11 patients treated with active rTMS.

Taking into account the obvious drawback of this study related to the small number of patients in the active treatment arm, it's still interesting to point out that all BDNF Val66Val patients treated with active rTMS had significant improvement, but also criteria of remission, with only one exception. In contrast, only one of BDNF Val66Met patients had significant improvement and in another one with this genotype rTMS was totally unsuccessful, and patient was excluded from this study and treated with another therapies.

Conclusions. This study suggest high antidepressant efficacy of combined rTMS and PSD in patient with treatment resistant major depression. Antidepressant effect was obvious immediately after treatment and was sustained during the long-term follow-up. BDNF Val66Met genetic polymorphism is possible predictor of unsuccessful treatment response.

KEYWORDS: major depression, repetitive transcranial magnetic stimulation, sleep deprivation, BDNF Val66Met genetic polymorphism.

SCIENTIFIC TOPIC: Biology

SCIENTIFIC SUBTOPIC: Neuroscience

UDC number 575.22::[615.85::616.454](043.3)

SADRŽAJ

ZAHVALNICA	4
SADRŽAJ	9
UVOD	1
DEPRESIJA	1
<i>Definicija depresija</i>	1
<i>Klasifikacija depresija</i>	1
<i>Epidemiologija</i>	3
NEUROBIOLOGIJA DEPRESIJE	4
<i>Uloga monoamina u depresiji</i>	4
<i>Uloga serotonina u depresiji</i>	6
<i>Neuroplasticitet – veza između stresa i depresije</i>	8
<i>BDNF</i>	13
<i>Strukturne promene mozga u depresiji</i>	15
<i>Funkcionalne promene kod depresije-funkcionalna asimetrija mozga</i>	19
LEČENJE DEPRESIJE	21
TRANSKRANIJALANA MAGNETNA STIMULACIJA	23
<i>Biofički principi stimulacije magnetnim poljem</i>	23
<i>rTMS istraživanja na animalnim modelima</i>	29
<i>Dejstvo rTMS na funkcionalnu reorganizaciju mozga kod ljudi</i>	35
<i>Istraživanja primene rTMS u lečenju depresije</i>	36
<i>rTMS u spektrumu afektivnih poremećaja</i>	37
<i>Primena niskofrekventne rTMS u terapiji depresije</i>	42
<i>Bezbednost primene rTMS u kliničkoj praksi i istraživanjima</i>	49
DEPRIVACIJA SPAVANJA.....	53
<i>REM spavanje u depresiji</i>	53
<i>NREM spavanje u depresiji</i>	54
<i>Deprivacija spavanja u terapiji depresije</i>	55
<i>Terapijska procedura i terapijski odgovor</i>	56
<i>Studije neurooslikavanja i deprivacija spavanja kod depresije</i>	57
<i>Potencijalni mehanizmi antidepresivnog efekta deprivacije spavanja</i>	58
BDNF I 5HTTLPR GENETIČKI POLIMORFIZMI U DEPRESIJI.....	61
<i>BDNF i genetički rizik za depresiju</i>	61
<i>Značaj genetičkog polimorfizma za serotoniniski transporter u depresiji</i>	64
RADNA HIPOTEZA	67
CILJEVI RADA	69
ISPITANICI I METODE	70
PACIJENTI.....	70
INSTRUMENTI KLINIČKE PROCENE EFIKASNOSTI	71
TRANSKRANIJALANA MAGNETNA STIMULACIJA	73
EKSPERIMENTALNI DIZAJN.....	74
BDNF GENOTIPIZACIJA	75

SERT (HTTLPR) GENOTIPIZACIJA.....	75
ANALIZA PODATAKA	76
REZULTATI	77
NEŽELJENA DEJSTVA	87
DISKUSIJA	89
ZAKLJUČCI.....	101
BUDUĆI NAUČNI DOPRINOS	102
REFERENCE	104
BIOGRAFIJA	127

DEPRESIJA

Definicija depresija

Pojam depresije u psihijatriji odnosi se na patološko neraspoloženje i značajno se razlikuje od stanja prolaznog, slabije ili jače izraženog neraspoloženja koje postoji ponekad kod svih ljudi. Ta stanja su izazvana razumljivim razlogom i nazivaju se tugom ili žalošću. Osećanje tuge ili nesreće predstavlja uobičajenu ljudsku reakciju na nepovoljne okolnosti, a kada ova osećanja traju dugo, intenzivna su i nesrazmerna okolnostima koje su je izazvale, radi se o depresivnom poremećaju.

U psihijatriji se termin depresija koristi za klinička stanja u kojima pored patološkog neraspoloženja kao dominantnog poremećaja, postoje i drugi psihički simptomi i znaci.

Klasifikacija depresija

Do sada još nisu razrešene razlike u stavovima kada je u pitanju klasifikacija depresija. Postoji više različitih klasifikacija i one su ranije uglavnom nastajale u okviru dihotomija endogene – reaktivne depresije, neurotične i psihotične, inhibovane i agitirane, unipolarne i bipolarne, primarne i sekundarne (u sklopu nekih drugih psihičkih ili somatskih oboljenja).

Savremeni klasifikacioni sistemi psihijatrijskih poremećaja u osnovi razlikuju dva osnovna tipa poremećaja raspoloženja:

- poremećaje raspoloženja koji su u odnosu na tok, hronični, a u odnosu na intenzitet ispoljavanja, blagi, gde spadaju distimija i ciklotimija
- poremećaje raspoloženja koji su u odnosu na tok, epizodični, a u odnosu na intenzitet ispoljavanja, jaki, gde spadaju unipolarna depresija i bipolarni afektivni poremećaj

Podela na unipolarni i bipolarni tip zapravo obuhvata primarne depresije. U sekundarne depresije se ubrajaju depresivni sindromi koji prate druge psihičke poremećaje (postpsihotična depresija, depresija kod alkoholizma i toksikomanije), ali i organske psihosindrome koji su izazvani somatskim poremećajima i lezijama centralnog nervnog sistema a ispoljavaju se kliničkom slikom depresije (poremećaji funkcije štitne i nadbubrežne žlezde, reumatoidni artritis, dijabetes, anemija, tumori mozga, demencije, multipla skleroza, epilepsija).

Klinička slika major depresije je često heterogena uz prisustvo osnovnih i pridruženih simptoma.

Dijagnostičko-statistički priručnik za mentalne poremećaje IV izdanje (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV edition, DSM-IV-TR*) (American Psychiatric Association, 2000), opisuje major depresiju (*Major depressive disorder -MDD*), čija je dijagnoza bazirana na prisustvu određenog broja simptoma kao i tačno određenim njihovim trajanjem. Primarni simptomi su: depresivno raspoloženje ili gubitak interesovanja a dodatno mora da postoji najmanje pet (5) drugih simptoma, kao što su: oslabljeno funkcionisanje, promene apetita, nesanica ili hipersomnija, psihomotorna retardacija ili agitacija, umor ili gubitak energije, osećanje bezvrednosti ili neprimerene krivice, gubitak koncentracije, suicidalne misli i tendencije, a navedeni simptomi treba da traju minimum dve nedelje da bi se postavila dijagnoza MDD.

DSM–IV-TR opisuje i distimični poremećaj kao hronični ali sa blažim simptomima u odnosu na *MDD*, koji moraju da budu prisutni 2 godine za postavljanje dijagnoze. Osim distimičnog poremećaja, *DSM-IV-TR* opisuje i druge posebne oblike depresija: depresiju sa simptomima melanholije (dominira gubitak interesovanja ili zadovoljstva – anhedonija), atipičnu (sa izraženom hipersomnijom i povećanjem apetita), sezonsku depresiju (sa početkom u jesen i završetkom u proleće, vezano za smanjene količine svetlosti u zimskom periodu, što se odražava na promenu koncentracije melatonina), kao i postporođajnu depresiju.

Međunarodna klasifikacija bolesti i poremećaja (*International Classification for Diseases and Related Disorders, ICD-10*) kao kriterijume za depresivnu epizodu postavlja prisustvo najmanje 4 od sledećih simptoma: gubitak interesovanja,

nedostatak emocionalnih reakcija na događaje, nesanica, jutarnje neraspoloženje, psihomotorna retardacija ili agitacija, gubitak apetita, izražen gubitak libida; simptomi takođe treba da postoje u kontinuitetu minimum 2 nedelje, a depresivna epizoda se rangira kao blaga, srednje teška, teška, ili psihotična.

Epidemiologija

Depresija predstavlja jedan od vodećih problema u medicini. Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da će 2020. god. depresija postati drugi najveći uzročnik oboljevanja i gubitka sposobnosti, odmah iza kardiovaskularnih bolesti. Uprkos značaju ove problematike, ona je i dalje često neprepoznata i nelečena.

Tačna prevalenca depresije još uvek nije precizno utvrđena zbog velikih varijacija u definciji ovog oboljenja, kao i dijagnostičkim kriterijumima koji su korišćeni u različitim epidemiološkim studijama. Postoji i mišljenje da je i korišćenje jednostavnog izraza "depresija" konceptualna greška koja implicira jedan određeni poremećaj, a zapravo se radi o depresivnom poremećaju koji uključuje spektar psiholoških stanja sa različitim kliničkim ispoljavanjima.

Životna prevalenca depresivnog poremećaja je kod muškaraca 5-12% , a kod žena 12-20%. Razlozi dvostruko veće prevalence kod žena još uvek nisu jasni. Depresivni poremećaji mogu da se jave u bilo kom životnom dobu (sa izvesnim specifičnostima koje nose npr. adolescencija, porođaj, menopauza, senijum), ali su češći posle 40. godine života. Novija istraživanja pokazuju rastuću incidencu depresije u mlađem životnom dobu. Major depresija u detinjstvu se više ne smatra tako retkom pojavom, a njena prevalenca kod dece se kreće u rasponu od 0.5-2.5%, a kod adolescenata 2.0-8.0%. Depresija kod dece i adolescenata obično je kombinacija genetske predispozicije, poremećaja u razvoju, kao i izloženosti stresu. Teška depresija u ovom životnom dobu često prethodi kasnijem dijagnostikovanju bipolarnog afektivnog poremećaja.

Prema epidemiološkim podacima Američkog istraživanja o komorbiditetu (*National Comorbidity Survey*), procenjuje se da životna prevalenca depresije iznosi 16,2% (Kessler i sar., 2003). U tom izveštaju, kod polovine pacijenata stepen težine depresije klasifikovan kao teška depresije postojao je kod 38% pacijenata, veoma

teška depresija kod 12,9%, a samo kod 10% pacijenata se radilo o blagoj depresiji (Kessler i sar., 2003).

Istraživanja takođe pokazuju da 19% stanovnika SAD pati od depresivnog poremećaja u nekom periodu svog života, i to kako u periodu detinjstva i adolescencije, tako i u odraslom i starijem životnom dobu. Oko 50% dece i adolescenata i 20% odraslih imaju neke od simptoma depresivnog poremećaja, koji iako nisu uvek dovoljni za postavljanje dijagnoze takođe dovode do visokog subjektivnog stepena patnje i smanjenja kvaliteta života.

Mnoga od ove dece razvijaju depresivni poremećaj u odraslom dobu, a taj trend je u snažnom porastu posle 1960. godine; rođeni narednih decenija značajno češće imaju depresivne smetnje u periodu detinjstva i adolescencije u odnosu na one rođene pre 1960.godine (Klearman & Weissman, 1989).

Često se zaboravlja da je major depresija takođe i potencijalno letalno oboljenje. Prema podacima Američkog udruženja za istraživanje suicida (*The American Suicide Foundation*) (American Foundation for Suicide Prevention, 2004), oko 30% pacijenata koji boluju od depresije ima životnu prevalencu pokušaja samoubistva, a polovina njih i realizuje samoubistvo.

Iako se opisuje kao epizodična bolest, kod major depresije rekurentnost je češće pravilo, nego izuzetak. U studiji koja je tokom 15 godina prospektivno pratila uzorak od 380 pacijenata koji su imali epizodu major depresije, 73% je imalo rekurentnu epizodu (Mueller i sar., 1999), a svaka sledeća je povećavala verovatnoću narednih epizoda (Solomon i sar., 2000).

Slično tome, STAR*D studija (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) u kojoj je učestvovalo 1500 pacijenata sa major depresijom, 74% je imalo više od jedne epizode (Hollon i sar., 2006), a izgleda da rekurenca podrazumeva neurobiološku vulnerabilnost.

NEUROBIOLOGIJA DEPRESIJE

Uloga monoamina u depresiji

Patofiziologija depresije već dugo predstavlja predmet brojnih istraživanja. Prva biološka teorije depresije nastala je na osnovu eksperimenata koji su ukazali na

to da bi depresija mogla biti uslovljena smanjenjem aktivnosti monoaminskih sistema, kateholamina i serotonina. Naime, supstance koje utiču na aktivnost monoamina, kakav je rezerpin, koji sprečava pakovanje kateholamina u sinaptičke vezikule, dovodi do depresivnog raspoloženja, dok inhibitori monoamino-oksidge, koji sprečavaju razgradnju kateholamina i imipramin, koji sprečava preuzimanje kateholamina iz sinapse, dovode do poboljšanja raspoloženja. Monoaminsku teoriju depresije podržavaju i klinički nalazi i terapijska efikasnost lekova koja se zasniva na modulaciji monoaminskog sistema; lekovi koji povećavaju sinaptički nivo NA i 5-HT ispoljavaju antidepresivno dejstvo, bilo tako što inhibiraju monoamino-oksidge (MAO) ili blokiraju membranske transportere NA i 5-HT i tako usporavaju njihovo preuzimanje iz sinapse (Wong i sar., 2009).

Triciklični antidepresivi (TCA) su prvi lekovi korišćeni u lečenju depresije, čiji se mehanizam delovanja zasniva na inhibiciji preuzimanja monoamina, što je primarni mehanizam dejstva i većine savremenih antidepresiva. Mehanizam delovanja sledeće generacije antidepresiva zasniva se na selektivnoj inhibiciji preuzimanja NA ili 5-HT, usled čega ovi lekovi ispoljavaju manje neželjenih dejstava u odnosu na TCA. Noviji lekovi efikasno blokiraju preuzimanje NA i 5-HT, kao i dopamina, uz smanjenje neželjenih dejstava u odnosu na ranije, neselektivne inhibitore preuzimanja.

Nakon istraživanja koja su se bavila disregulacijom moždanih monoamina, usledila su istraživanja β -adrenoreceptora, α 2-adrenoreceptora, α 1 adrenoreceptora, dopaminskog sistema, CRF sistema, hipotalamus – hipofiza - adrenalne (HHA) osovine i kortikosteroida, citokina, neutrofina, neuronalne atrofije i neurogeneze (Stone i sar., 2008).

Međutim, danas se smatra da je depresija poremećaj uzrokovan brojnim faktorima koji karakteriše fenotipska heterogenost kao i kompleksni genetski, razvojni i iskustveni činioci. Sve manje je verovatno da je u njenoj osnovi jedan uzrok, kao npr. nedostatak jednog monoamina, a sve više se razmatraju alteracije pojedinih neuronskih mreža koje uključuju različite neurotransmitere (Stone i sar., 2008).

Uloga serotonina u depresiji

Ćelijska tela serotoninskih neurona nalaze se u *nu.raphe*, a aksoni se šire preko celog neokorteksa, talamusa, hipotalamusa, limbičkih struktura, retikularne formacije, locus ceruleusa, cerebeluma i kičmene moždine, u kojima serotonin (5HT) ima više različitih uloga. Osim svoje uloge u održavanju raspoloženja, uključen je i u kontrolu apetita, spavanja, cirkardijalnog ritma, seksualnog ponašanja, kao i neuro-endokrinih funkcija, a što sve predstavlja funkcije izmenjene u poremećajima raspoloženja. Nivo serotonergičke transmisije u prednjem mozgu ključan je za raspoloženje: visoki nivoi su prisutni kod stanja euforije a niska serotonergička aktivnost prati disforiju.

Noradrenergičke i serotonergičke projekcije delimično se preklapaju, a postoji i povezanost locusa ceruleusa i *nu.raphe*.

Nivo 5-hidroksiindolsirćetne kiseline (5-HIAA), metabolita serotonina, snižen je u likvoru i urinu nekih depresivnih bolesnika, kao i kod pacijenata koji su izvršili suicid (Stockmeier, 2003). Nađeno je veće sniženje kod pacijenata sa unipolarnom nego sa bipolarnom depresijom, kao i niže vrednosti u psihotičnim depresijama; pacijenti sa atipičnom depresijom bolje reaguju na SSRI nego TCA, što sugeriše serotoninski deficit posebno kod ovog tipa depresije. Medjutim, postojeći rezultati nisu dovoljno konzistentni, tako da postoje i istraživanja u kojima nije nađeno to sniženje, čak su se niski nivoi 5-HIAA održavali u likvoru i nakon uspostavljanja remisije. Sa druge strane, u urinu i likvoru bolesnika u fazi manije nađene su povećane ili normalne vrednosti ovog metabolita, ali i kod depresivnih koji su forsirano vežbali (simulirana manija) (Berman i sar., 2002).

Značaj niskog nivoa serotonina u patofiziologiji depresije takođe potvrđuje i činjenica da L-triptofan, prekursor u sintezi serotonina pokazuje izvesnu efikasnost u lečenju nekih oblika depresije.

Serotoninski sistem je glavni supstrat dejstva sve veće grupe savremenih antidepresiva, selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRI*) koji spadaju u najpropisivanije antidepresive današnjice.

5-HT_{1A} receptorska teorija antidepresivnog dejstva

5-HT_{1A} receptori locirani su na postsinaptičkim koritikalnim i limbičkim neuronima i presinaptičkim 5-HT neuronima, gde funkcionišu kao autoreceptori, sprečavajući nagomilavanje 5-HT mehanizmom negativne povratne sprege.

Primena različitih antidepresiva dovodi do povećanja senzitivnosti funkcije 5-HT_{1A} receptora, ali preko različitih mehanizama (Duman i sar., 1997). Inhibitori monoamino oksidaze (MAO), ili SSRI nakon ponovljenog uzimanja dovode do povećanja funkcije 5-HT_{1A} receptora tako što dovode do desenzitizacije presinaptičkih autoreceptora. Autoreceptori kontrolišu oslobađanje 5-HT i desenzitizacija uzrokuje povećanje 5-HT neurotransmisije. Nasuprot tome, hronična upotreba TCA ili elektrokonvulzivna terapija (EKT), dovode do povećanja senzitivnosti postsinaptičkih 5-HT_{1A} receptora u hipokampusu.

Međutim, kliničko isustvo pokazuje da lekovi sa direktnim 5-HT_{1A} agonističkim dejstvom (buspiron, gepiron), i nisu visoko efikasni antidepresivi, u odnosu na SSRI. Novije studije pokazuju da se ushodna regulacija neurogeneze u hipokampusu odraslih tokom terapije SSRI odvija preko 5-HT_{1A} receptora, a izmena funkcija ovih receptora može biti prvi korak u kaskadi događaja koji dovode do delovanja antidepresivne terapije.

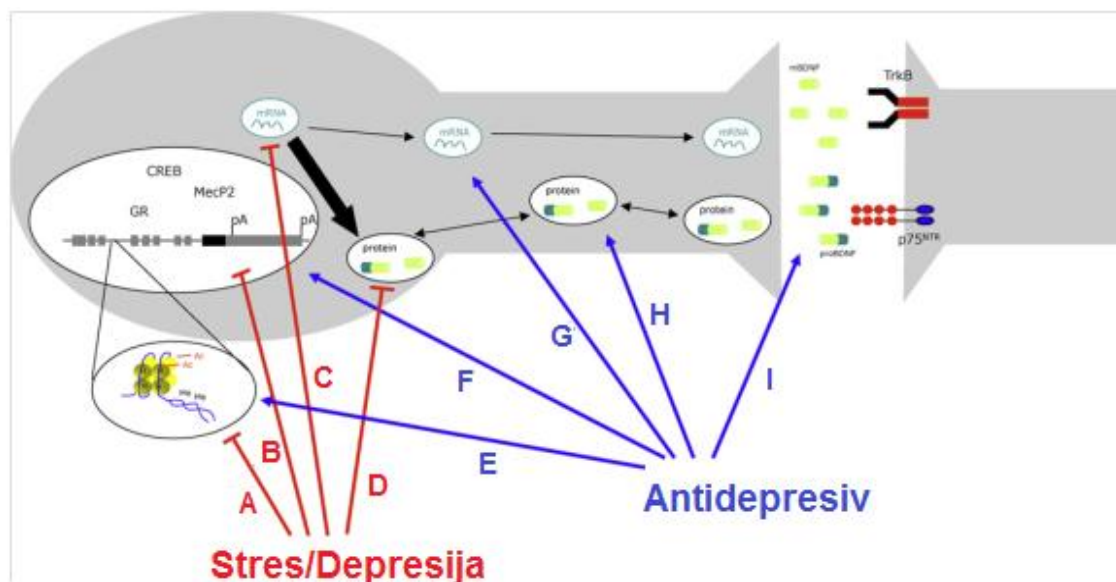
SSRI antidepresivi utiču na aktivnost serotoninskog transportera (SERT), molekula koji učestvuje u ponovnom preuzimanju serotonina iz sinaptičke pukotine. Smatra se da SSRI antidepresivi svoju aktivnost ne ostvaruju samo efektima na akutnu serotonergičku transmisiju, već i dugotrajnim adaptivnim promenama u monoaminskoj transmisiji koja proizilazi iz hronične inhibicije preuzimanja serotonina. Zapravo, dok se njihova akutna aktivnost pripisuje inhibiciji ponovnog preuzimanja serotonina u *nu. dorsalis raphe*, aktivaciji somatodendritskog autoreceptora 5-HT_{1A} i smanjenju oslobađanja serotonina, njihov dugotrajan efekat odnosi se na desenzitizaciju istih 5-HT_{1A} autoreceptora, porast oslobađanja serotonina, i posledično veću koncentraciju serotonina na terminalnim aksonima (Artigas i sar., 1996).

Neuroplasticitet – veza između stresa i depresije

HHA osovina u depresiji

Poznato je da glukokortikoidi regulišu preživljavanje neurona, neurogenezu i veličinu hipokampusa, pamćenje i emocionalno prosuđivanje (Brooks & Robles, 2009). S obzirom na njihovu ulogu u stresu, nisu iznenađujuće abnormalnosti hipotalamus-hipofiza-adrenalne (HHA) osovine kod psihijatrijskih poremećaja, posebno kod major depresije. Značajan procenat obolelih od depresije ima povišene nivoe kortizola u pljuvački, plazmi i urinu, i povećanu veličinu i aktivnost hipofize i adrenalne žlezde (Markopolou i sar., 2009).

HHA osovina predstavlja glavni činilac neuroendokrinog odgovora na stres sa ciljem adaptacije organizma u odnosu na zatheve okoline i na taj način učestvuje u održavanju homeostaze (Slika 1).

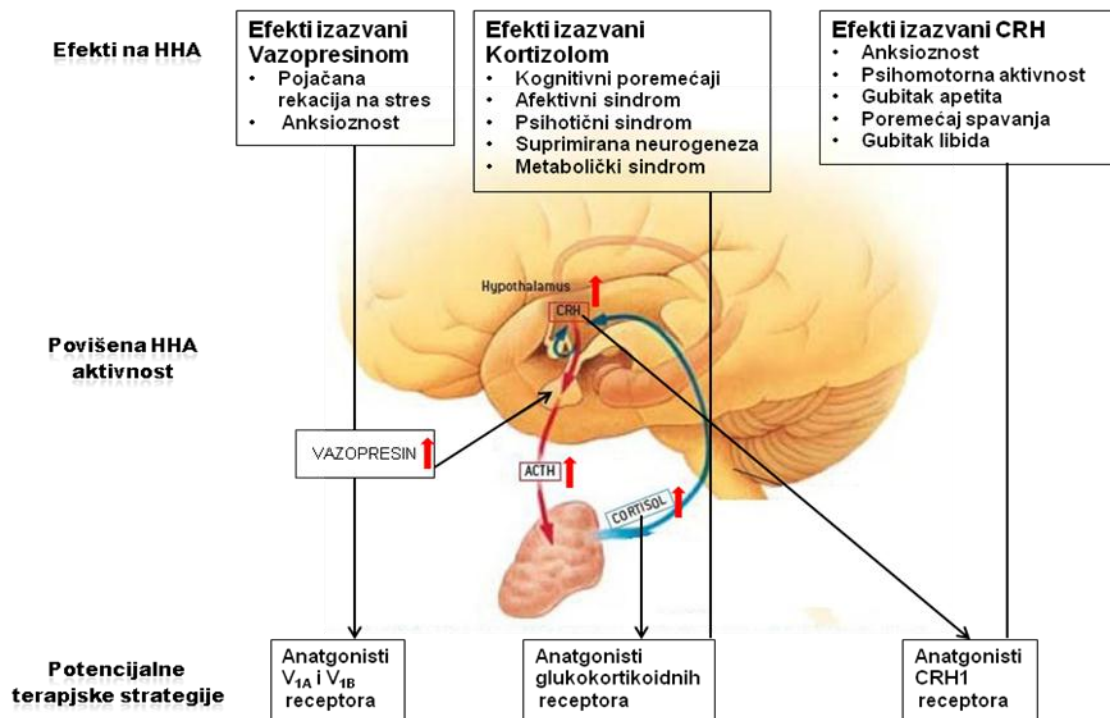


Slika 1 - Mehanizmi uticaja stresa ili depresije na BDNF sistem i potencijalni efekat antidepresiva. Stres dovodi do smanjenje ekspresije neurofina putem epigenetskih (A), transkripcionih (B,C) i translacionih (D) mehanizama. Sa druge strane, antidepresivna terapija uspostavlja normalan nivo neurofina putem različitih mehanizama, kao povećanjem acetilacije histona, ili smanjenjem DNK metilacije (E) na BDNF promotorima; povećanjem transkripcije eksona (F,G); povećanjem sinteze BDNF (H); stimulacijom oslobađanja proteina (I). Modifikovano prema Calabrese i sar., 2009

Stres često prethodi depresivnoj epizodi, a promene u okviru HHA osovine utiču na nastanak depresivnih simptoma. Međutim, neće svaka osoba izložena stresu da razvije depresiju. Epidemiološka istraživanja su pokazala da povišena aktivnost

HHA osovine odražava preosetljivost koja je nastala tokom ranog razvoja, u detinjstvu, tako da su iskustva gubitka, zlostavljanja ili odbacivanja u tom dobu udružena sa porastom rizika od razvoja depresije u stresnim situacijama (Brown & Harris, 2011). Međutim, da li će osoba sa ovakvim iskustvima reagovati depresivno u odgovoru na stres, zavisi i od genetičke predispozicije, odnosno, genskog konteksta koji određuje aktivnost nekoliko neurotransmiterskih sistema. Nekoliko studija pokazalo je pojava depresije kod osoba koje su iskusile stresne događaje u detinjstvu korelira sa prisustvom polimorfizma gena za serotoninški transporter 5HTT-vezujućeg polimorfnog regiona (*5HTT-linked polymorphic region- 5HTTLPR*) (Heim & Nemeroff, 2002; Brown & Harris, 2011). Osobe nosioci kratkog alela sa slabijom ekspresijom (S) sa traumatskim iskustvima u detinjstvu, imaju veću verovatnoću da izloženi stresu obole od depresije, u poređenju sa onima koji su takođe imali traumatsko iskustvo u detinjstvu, ali su homozigoti za dugi visoko ekspresivni alel (L) (Heim&Nemeroff, 2002).

Glukokortikoidni receptori (GR) imaju ključnu ulogu u patofiziologiji HHA hiperaktivnosti u depresiji (Chourbaji i sar., 2008) i smatraju se ‘najslabijom karikom’ HHA osovine u depresiji. Podaci koji ukazuju da je GR-posredovana povratna inhibicija oštećena kod depresije potiču iz studija koje pokazuju promene u funkciji i ekspresiji GR kod osoba obolelih od depresije: izostanak supresije sekrecije kortizola nakon davanja deksametazona, i smanjenu GR ekspresiju nađenu u post mortem studijama humanog mozga (Miller & Raison, 2006; Hortsman & Binder, 2009). U skladu sa ovim, otkriveno je da antidepresivi povećavaju GR ekspresiju, funkciju i GR- posredovanu povratnu HHA inhibiciju kod životinja i ljudi, dovodeći do smanjenja i bazične i stimulisane HHA aktivnosti (Chourbaji i sar., 2008). Takođe je nađeno da normalizacija GR funkcije nakon antidepresivne terapije predstavlja značajan prediktor dugotrajnog kliničkog oporavka (Chourbaji i sar., 2008; Miller&Raison, 2006), a najnovija istraživanja antidepresiva, još uvek u kliničkoj fazi, obuhvataju i antagoniste GR receptora koji za sada pokazuju izvanredan antidepresivni efekat (Slika 2).



Slika 2 - Aktivacija HHA osovine dovodi do elevacije CRH, vazopresina i kortizola, što dovodi do simptoma depresije i anksioznosti. Blokada njihove aktivnosti na nivou receptora je ciljani mehanizam u razvoju novih antidepresiva Modifikovano prema Holsboer &, Ising, 2008

Neuroplasticitet, neurogeneza i neurotoksična teorija depresije

Teorija neuroplasticiteta predstavlja novi doprinos razumevanju patofiziologije depresije, objedinjujući skorija saznanja (morfološke promene u pojedinim delovima mozga, smanjenje neurogeneze, alteracije u citotoksičnosti, smanjenu sintezu faktora rasta), sa od ranije poznatim podacima (promenama monoamina i kortizola).

Pojam neuroplasticiteta podrazumeva kaskade procesa u preživljavanju neurona i omogućavanju stalne adaptacije mozga na promene. Savremena definicija kortikalnog plasticiteta obuhvata niz adaptivnih promena funkcionalnih ili morfoloških svojstava moždane kore u procesima interakcije sa spoljašnjom sredinom i/ili nakon patoloških procesa i oštećenja mozga (Ilić, 2010). U tom svetlu, depresija može biti rezultat ne samo promena u koncentraciji neurotransmitera ili aktivnosti receptora, nego i oslabljene sposobnosti adaptacije neurona, sinaptičkih veza i neurogeneze (Drzyzga i sar., 2009). Neurotoksična teorija depresije podržana je rezultatima istraživanja na animalnim modelima depresije koji pokazuju da su

molekuli ključni u neurotrofnim procesima i neuronalnom preživljavanju glavni cilj antidepresivne terapije (Schmidt i sar., 2008; Fossati i sar., 2004).

Rezultati *post mortem* studija humanog mozga, kao i PET i fMRI kod obolelih od depresije, ukazuju na oštećenja strukturalnog i funkcionalnog plasticiteta u oblastima prefrontalnog korteksa (dorzolateralni, medijalni, orbitofrontalni), cingulatnog korteksa, amigdala i hipokampusa (Lorenzetti i sar., 2009). Ova istraživanja takođe nalaze da je se sa brojem depresivnih epizoda, tj. rekurentnošću, povećava i uticaj depresije na smanjenje strukturne i funkcionalne plastičnosti, što predstavlja neurotoksičnu teoriju o nastanku depresije.

Na ćelijskom nivou, neuroplasticitet u mozgu odraslih podrazumeva modifikaciju rasta dendrita, grananja aksona, remodelovanje sinapsi i stvaranje novih sinapsi i usko je povezan sa neurogenezom (Castren i sar., 2007).

Remodeliranje sinapsi i sinaptogeneza su u velikoj meri zavisni od neurotrofnih faktora, koje čini grupa proteina (neurotrofina) kojoj pripadaju nervni faktor rasta (*Neural Growth Factor- NGF*), neurotrofni faktor poreklom iz mozga (*Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF*), neurotrofin 3 (NT-3), neurotrofin 4 (NT-4), neurotrofni faktor poreklom iz glijalnih ćelija (*Glial Cell –line Derived Neurotrophic Factor- GDNF*) (Schaaf i sar., 2000). BDNF predstavlja ključni fiziološki faktor preživljavanja neurona (mada postoji uticaj i drugih faktora rasta na preživljavanje neurona), uključen u različite psihopatološke procese, posebno depresiju, delovanje antidepresiva ali i stres, i o njemu će posebno biti reči kasnije.

U *gyrus dentatus*-u, CA1 i CA3 regionima hipokampusa kortikosteron i stres dovode do smanjenja ekspresije BDNF mRNA, a primena BDNF-a dovodi do povlačenja reagovanja prema obrascu "naučene bespomoćnosti" na testu plivanja kod pacova, što upućuje na povezanost stresa, ponašanja nalik depresiji i BDNF-a (Schaaf i sar., 2000).

Iako promene na hipokampusu same ne mogu objasniti afektivne simptome u depresiji, one predstavljaju ćelijsku osnovu strukturalnih promena u ovom, ali i drugim delovima mozga kod obolelih od depresije. Jedan od mogućih mehanizama stresom indukovane nishodne regulacije BDNF-a je sprečavanje transkripcije promotora gena za BDNF koje nastaje aktivacijom kortikosteroidnih receptora (Blendy, 2006).

Disfunkcija cAMP-CREB signalnog puta može biti u osnovi stresom izazvane nishodne regulacije BDNF-a (Kempermann i sar., 2003).

Moguća povezanost adultne neurogeneze i depresije je u smanjenoj sposobnosti adaptacije hipokampusu u novim i kompleksnim situacijama, što dovodi do neadekvatnog procesuiranja informacija između učenja i regulacije afekta (Kempermann, 2002). Neadekvatna reakcija na promene spoljne sredine može preko limbičkih veza dovesti do afektivnih simptoma depresije. Izostanak neurogeneze može direktno uticati na neuronske krugove uključene u regulaciju afekta, ili afektivan odgovor može biti sekundaran u odnosu na kognitivni poremećaj (Kempermann i sar., 2003). Maladaptivni plasticitet i simptomi depresije, prema ovom modelu, mogu se obostrano pospešivati dovodeći do tipičnog *curiculus vicousus*-a kod depresije (Kempermann, 2002).

Iako depresivna psihopatologija uključuje "hipokampalne" simptome, depresija se ne smatra hipokampalnim poremećajem (Kempermann, 2002), već u njoj glavnu ulogu ima prefrontalni korteks.

Naime, kao ključni region limbičkog sistema, hipokampus ima ulogu ne samo u kognitivnim funkcijama, kao što su učenje i pamćenje (koji su oslabljene kod depresivnih pacijenata), već i u regulaciji motivacije i emocija. Preko neuronskih veza sa različitim regionima, uključujući prefrontalni korteks (PFK), talamus, amigdale, bazalne ganglije i hipotalamus, hipokampus je deo neuroanatomske mreže koja reguliše raspoloženje, odnosno kortiko-limbičko-stijato-talamičkog kruga. Na taj način posmatrano, pojedninačni simptomi depresije mogu se hipotetički pripisati izmenama u neuronskoj aktivnosti u pojedinim stukturama koje su deo ove neuronske mreže. Otuda napred navedeni termin "hipokampalni simptomi" kod depresije, a na sličan način mogu se i drugi simptomi u okviru depresivne psihopatologije povezati sa ostalim anatomskim stukturama u okviru ove mreže. Npr., gubitak koncentracije, zamor, nedostatak energije, anhedonija – promene na PFK, promene apetita i regulacije spavanja – "simptomi hipotalamusa", depresivno raspoloženje, osećanje bezvrednosti, krivice i suicidalnost – promene u amigdalama.

BDNF

Fiziologija BDNF-a

BDNF, kao i ostali neurotrofini, koristi dvostruki receptorski sistem u modulaciji različitih, i ponekad, suprotnih bioloških aktivnosti, a čine ga specifični receptor visokog afiniteta tirozin-kinaza receptor (Trk) i zajednički receptor niskog afiniteta p75 neurotrofinski receptor (p75NTR). Kada se BDNF veže za TrkB receptor, dolazi do dimerizacije receptora, autofosforilacije i aktivacije nekoliko signalnih kaskada, kao intracelularne fosfatidil-inozitol 3-kinaze (PI3K)-Akt i ekstracelularne signal-regulisane kinaze 1/2 (ERK 1/2). Oba ova mehanizma reguliše transkripcioni faktor koji kontroliše gensku ekspresiju i stvaranje CREB-a, koji je glavni medijator BDNF-om izazvane genske ekspresije (Tapia-Arancibia i sar., 2004).

BDNF takođe učestvuje u regulaciji oslobađanja mnogih neurotransmitera, kao i obratno - različiti neurotransmiteri regulišu BDNF ekspresiju, što je ukratko predstavljeno u tekstu koji sledi.

- *In vivo* aktivacija NMDA receptora povećava BDNF mRNK ekspresiju u hipokampusu, što znači da glutamat kao neurotransmiter učestvuje u regulaciji BDNF ekspresije (Caldeira i sar., 2007).
- Bikukulin, antagonist GABA-A receptora, snažno povećava nivo BDNF mRNK, što znači da GABA ima inhibitorni efekat na BDNF (Zafra i sar., 1991). Znači, postoji i ravnoteža između GABA i glutamatne neurotransmisije i njihov uticaj na BDNF u hipokampusu.
- Selektivni inhibitori preuzimanja 5HT dovode do povećanja BDNF-a u hipokampusu i neokorteksu pacova što upućuje na interakciju serotonina i BDNF-a, a o čemu će biti više reči u narednom tekstu (Molteni i sar., 2010).
- Holinergička aktivacija u medijalnim septalnim jedrima takođe utiče na BDNF ekspresiju u hipokampusu a stimulacija ovog holinergičkog puta povećava BDNF i NGF mRNK (Massey i sar., 2006).

- Dopamin je takođe uključen u regulaciju BDNF mRNK ekspresije, i to putem aktivacije D1 receptora (Ohta i sar., 2010).

Sintezu svih neurotransmitera koji regulišu stvaranje BDNF-a reguliše BDNF, takođe. BDNF i NGF kontrolišu sintezu acetyl-holina u hipokampusu, sintezu GABA-e i glutamata u hipokampusu, serotonina u neokorteksu i hipokampusu, dopamina u strijatumu. Značaj ovih recipročnih regulacija je u neurotrofinskoj modulaciji sinaptičkog plasticiteta.

Uloga BDNF-a u depresiji

Tri različita pravca istraživanja kod ljudi pronalaze ulogu BDNF-a u patofiziologiji i terapiji depresije. Prvo, nivoi BDNF-a u serumu su niži kod depresivnih u odnosu na zdrave kontrole, a farmakoterapija antidepresivima dovodi do normalizacije nivoa BDNF-a u serumu (Matrisciano i sar., 2009); i dalje, pronađena je negativna korelacija između nivoa BDNF-a i težine kliničke slike depresije (Gonul i sar., 2005). Drugo, *post mortem* istraživanja osoba koje su bile depresivne u vreme smrti nalaze značajnu razliku u koncentraciji BDNF-a kod antidepresivima lečenih i nelečenih osoba, što je u vezi sa smanjenim volumenom hipokampusa kod depresije (Karege i sar., 2005). Treće, postoje dokazi da varijacije u BDNF genu mogu biti udružene sa depresijom povezanim crtama ličnosti. Međutim, rezultati ovih istraživanja nisu dovoljno konzistentni, tako da je definitivno razumevanje uticaja varijacije BDNF gena kod depresije još uvek predmet istraživanja.

Na animalnim modelima depresije, hronični stres i rana separacija od majke dovode do smanjenja BDNF mRNK u hipokampusu, a antidepresivi dovode do normalizacije istog. Više različitih istraživanja na animalnim modelima je pokazalo da različite vrste antidepresivne terapije dovode do povećanja BDNF ekspresije u hipokampusu i korteksu (Tsai, 2007). Infuzija inhibitora tirozin-kinaze blokira antidepresivni efekat BDNF-a, što ukazuje na značajnu ulogu TrkB kaskade u mehanizmu antidepresivnog efekta BDNF-a (Tsai, 2007). Iz svega navedenog proizilazi da je nedostatak BDNF-a najverovatnije u vezi sa razvojem major depresije i da je aktivacija BDNF-TrkB kaskade neophodna u uspostavljanju terapijskog efekta antidepresiva.

Iako su dosadašnja istraživanja ukazala na ulogu smanjene BDNF aktivnosti posebno u hipokampusu u patofiziologiji depresije, novija istraživanja ukazuju da povišena BDNF aktivnost u mezolimbickom regionu može uzrokovati depresiju (Eisch i sar., 2003). Nedavno su u ranim fazama prekliničkih studija sintetisani mali peptidi koji deluju kao TrkB parcijalni agonisti (Tsai, 2007). Pošto BDNF može biti imati pro-depresivno u mezolimbickom i antidepresivno dejstvo u regionu hipokampusa, smatra se da parcijalni TrkB agonisti mogu predstavljati novu strategiju u terapiji depresije, koja je, moguće, povezana sa BDNF hipofunkcijom u hipokampusu i hiperfunkcijom u mezolimbickom sistemu (Tsai, 2007).

Karege i sar. (2007) pronašli su smanjenje BDNF-a i neurotrofina-3 (NT-3) u hipokampusu i prefrontalnom korteksu kod nelečenih žrtava suicida. Druga grupa istraživača takođe nalazi da su mRNK i nivo BDNF-a sniženi u prefrontalnom korteksu i hipokampusu kod žrtava suicida, bez obzira na vrstu psihijatrijskog oboljenja (Dwivedi i sar., 2003). Ovi rezultati ukazuju da BDNF ima važnu ulogu u neurobiologiji suicidalnog ponašanja, uopšte, a ne samo kod depresije.

Jedno od mogućih objašnjenja za niske nivoe BDNF-a kod suicidalnih osoba obolelih od depresije je da smanjena serotoninska funkcija kod suicidalnih depresija može dovesti do nishodne regulacije BDNF ekspresije (Molteni i sar., 2010). Od ranije je poznato da osobe sa suicidalnom depresijom imaju niske nivoe 5-HIAA, glavnog metabolita serotonina u likvoru, za koji je takođe nađeno da ima prediktivni značaj za suicid (Roggenbach i sar., 2002). Drugo moguće objašnjenje niskih nivoa BDNF-a kod suicidalne depresije je da težak stres koji prati pokušaj suicida može abruptno sniziti nivo BDNF-a nakon pokušaja suicida, delujući na BDNF ekspresiju, i BDNF kao odbrambeni činilac protiv stresa. Osim toga, stresni događaji kao što je pokušaj suicida mogu da izmene aktivnost HHA sistema i stresom izazvano povećanje glukokortikoida takođe dovodi do redukcije BDNF ekspresije, što znači da je HHA sistem različito regulisan kod suicidalnih depresija (Pfening i sar., 2005).

Stukturne promene mozga u depresiji

Tokom poslednjih desetak godina, više istraživačkih grupa potvrdilo je postojanje strukturnih promena u nekoliko moždanih struktura kod pacijenata sa depresijom. Istraživanja u kojima je korišćena magnetna rezonanca visoke rezolucije (*magnetic resonance imaging-MRI*), kao i studije funkcionalnog neurooslikavanja –

pozitronska emisiona tomografija (PET) i *jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT)*, najčešće su ukazivale na promene zapremine hipokampusa, amigdala, entorinalnog korteksa, delova čeonog režnja i bazalnih ganglija, kao i na izmene moždanog krvotoka i metaboličke aktivnosti u ovim strukturama kod depresivnih pacijenata. Budući da depresija ne samo što prati neurološka oboljenja, kao što su moždani udar, Parkinsonova bolest, epilepsija i Alchajmerova demencija, već predstavlja i faktor rizika za njihov nastanak, ova dvosmerna povezanost navela je neke istraživače da postave kontroverzno pitanje: da li je depresija možda neurološka bolest sa psihijatrijskim simptomima (Kanner, 2004) ?

Slepoočni režanj. Istraživanja u kojima su MRI tehnikom ispitivane pojedine strukture kao gornja slepoočna vijuga i bazolateralna slepoočna oblast, imale su različite rezultate. U studiji Shah i sar. (2002) nađene su volumetrijske promene na gornjoj slepoočnoj vijuzi, dok u studiji Monkul i sar. nisu nađene (2008). U nekoliko istraživanja je utvrđeno da je volumen gornje slepoočne vijuge u obrnutoj korelaciji sa brojem depresivnih epizoda i ukupnom dužinom bolesti (Caetano i sar., 2006), što navodi na zaključak da volumetrijske promene postaju jasne samo kod hroničnih pacijenata sa rekurentnom depresijom.

Hipokampus. Nekoliko studija ukazuje na promenu zapremine hipokampusa kod pacijenata obolelih od depresije (Frodl i sar., 2006), mada u MRI studiji visokodimenzionog mapiranja (Posener i sar., 2003) nisu uočene promene zapremine hipokampusa, ali su primećene značajne promene njegovog oblika, koje ukazuju na diskretne subregionalne promene, kao i na njihov značaj u neurobiologiji depresije.

Zapremina hipokampusa u vezi je i sa težinom bolesti i ishodom farmakoterapije. Naime, jedna studija je potvrdila da su težina simptoma, kao i broj depresivnih epizoda u obrnutoj su korelaciji sa veličinom hipokampusa (Neumeister i sar., 2005). Pokazano je, takođe, da je, posebno kod žena, pozitivan odgovor na terapiju antidepresivima u direktnoj korelaciji sa veličinom hipokampusa (Neumeister i sar., 2005).

Smatra se da su smanjenje zapremine i atrofija hipokampusa uslovljeni prekomernom izloženošću glukokortikoidima. Preterana aktivacija HHA osovine, najčešće usled hroničnog stresa, uočava se kod polovine osoba obolelih od depresije a

u kliničkim uslovima dokazuje se prisustvom "pozitivnog" testa supresije deksametazonom. Disregulacija HHA osovine je reverzibilna i reguliše se nakon uspešne antidepresivne terapije. Smatra se da hronično povišene vrednosti glukokortikoida dovode najpre do prolaznog povlačenja trnolikih izraštaja neurona CA3 sektora hipokampusa, a zatim i do izražene neurodegeneracije i smrti neurona, što rezultira smanjenjem zapremine hipokampusa (Sapolsky, 2000). Navedeni scenario je osnov nasledno-stresne hipoteze nastanka depresije (*Diathesis-stress theory of depression*).

Nu. Amygdala (Bademasta jedra). U velikom broju animalnih i humanih istraživanja potvrđena je centralna uloga amigdala u procesiranju različitih emocija, posebno straha, kao i u formiranju odbrambenog stava prema potencijalnoj spoljnoj pretnji. Studije funkcionalnog neurooslikavanja pokazuju aktivaciju ovih struktura tokom negativnih afektivnih stanja kao što su tuga i anksioznost (Davidson & Irwin, 1999). Stoga ne čudi da su promene zapremine amidgala, iako manje konzistentne od onih u hipokampusu, uočene kod obolelih od depresije.

Kod obolelih od depresije, veličina amigdala može da varira u zavisnosti od dužine bolesti, u smislu da osobe sa dužim trajanjem bolesti imaju smanjen volumen amigdala (Monkul i sar., 2007; Caetano i sar., 2006), mada postoje istraživanja u kojima nije pronađena nikakva korelacija između trajanja depresije, životnog doba kada je bolest počela i težine oboljenja (Frodl i sar., 2006). Zbirni podaci ovih istraživanja ukazuju da volumen amigdala može da zavisi od faze oboljenja i pola, u smislu da je njihov volumen povišen tokom ranih faza major depresije i da se smanjuje sa progresijom oboljenja, posebno kod obolelih žena (Weniger i sar., 2006).

Lobus frontalis (Čeoni režanj). Promene u nivou čeonog režnja u celini ili njegovih pojedinih delova uočene su u velikom broju studija kod obolelih od depresije. Te promene su posebno značajane, imajući u vidu uloge čeone kore u obradi kognitivnih i emotivnih sadržaja, kao i neuroanatomske veze sa drugim moždanim strukturama uključenim u patofiziologiju depresije.

Procene smanjenja zapremine čeone kore kod major depresije kreću se od 7% (ukupno smanjanje volumena čeonog režnja) do 48% u subgenualnem prefrontalnom korteksu (Drevets i sar., 1997). Smanjenje zapremine čeonog režnja u celini uočeno je

u više istraživanja (Shah i sar., 2002; Frodl i sar., 2006; Monkul i sar., 2007), a uočeno je i smanjenje orbito-frontalnog korteksa (OFK) kod težih oblika bolesti (Lacerda i sar., 2004). Štaviše, u jednoj studiji (Lacerda i sar., 2004) uočena je obrnuta korelacija između starosnog doba i OFK kod pacijenata obolelih od depresije, ali ne i zdravih kontrola, što ukazuje da hronična depresija dovodi do progresivnog smanjenja OFK. U istoj studiji postojalo je izrazitije smanjenje kod obolelih muškaraca.

Post-mortem neuropatološka istraživanja kod osoba obolelih od depresije koje su izvršile samoubistvo ukazuju na gubitak glijskih ćelija u subgenualnog prefrontalnog korteksu, na smanjenje veličine i gustine neurona u slojevima II,III i IV OFK (Monkul i sar., 2007).

Cortex cingulatus anterior (prednja pojasna kora). Smanjene zapremine pojasne vijuge (osim subgenualnog područja) ili leve prednje pojasne kore (ACK) utvrđeno je MRI istraživanjima kod obolelih od depresije u fazi aktivnog oboljenja (Caetano i sar., 2006), u odnosu na obolele osobe u fazi remisije. Suprotno tome, u drugim istraživanjima primenom iste metodologije nije pronađena korelacija između ovakvih strukturnih promena i životnog doba pojave bolesti, dužine trajanja i težine oboljenja, kao i broja epizoda (Caetano i sar., 2006). Faktor koji komplikuje pokušaj procene promena ACK u depresiji je varijabilnost njegove anatomije, koja se razlikuje kod žena i muškaraca i koja utiče na regionalnu citoarhitekturu i volumen (Fornito i sar., 2006). Međutim do sada nije bilo istraživanja koja su se bavile uticajem ove varijabilnosti.

Nu. basalis (Bazalne ganglije). Samo su se tri istraživanja do sada bavila volumetrijskim studijama bazalnih ganglija u depresiji., a njihovi rezultati variraju, tako da ih je teško sumirati (Shah i sar., 2002; Lacerda i sar., 2003; Bremner i sar., 2000). Kod terapijski rezistentnih pacijenata uočeno je smanjenje *Nu. caudatusa* i *putamena*, u odnosu na one koji su povoljno odgovorili na terapiju (Shah i sar., 2002), što znači da su ove strukture posebno zahvaćene kod perzistentnijih subtipova depresije. U dve studije . zaključeno je da progresija bolesti može zahvatiti *globus palidus* i *putamen* (Lacerda i sar., 2003; Bremner i sar., 2000), a negativni nalazi drugih istraživanja mogu nastati i zbog selekcije manje teških pacijenata (Lorenzetti i

sar., 2009). Takođe su ove promene primećene kod obolelih kod kojih je depresija počela u kasnijem životnom dobu (Lacerda i sar., 2003).

Funkcionalne promene kod depresije-funkcionalna asimetrija mozga

U regulaciji raspoloženja posebnu ulogu imaju pojedine prefrontalne i limbičke strukture. Ove neuroanatomske zone uključuju ventromedijalni prefrontalni korteks (VMPFK), lateralni orbitalni prefrontalni korteks (LOPFK), dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFK), anteriorni cingulatni korteks (ACK), ventralni strijatum (uključujući *nu.accumbens*), amigdale i hipokampus. Abnormalnosti ovih struktura dokazane su kod osoba obolelih od depresije (Stone i sar., 2008).

fMRI istraživanja su potvrdila Maybergov model depresije (Mayberg i sar., 1999), koji predstavlja pomeranje (*shift*) neuronalne aktivnosti od dorzalnih regiona korteksa koji kontrolišu egzekutivne funkcije, pažnju, kognitivne procese i motivisano ponašanje, prema regionima ventralnog limbičkog sistema koji su uključeni u emocionalnu ekspresiju, averzivno ponašanje, stres, anksioznost i depresivne ruminacije. Dorzalni ili regioni "pozitivne motivacije" obuhvataju dorzalni frontalni, premotorni, orbitalni, parijetalni i temporalni neokorteks, dorzalni anteriorni i posteriorni gyrus cinguli i putamen, dok ventralni "stres" regioni obuhvataju subgenualni anteriorni g.cinguli, insulu, centralna jedra amigdala, ventralni strijatum i paraventrikularna jedra hipotalamusa (Mayberg i sar., 1999).

Mayberg i saradnici, kao i drugi istraživači u PET istraživanjima (Mayberg i sar., 1999; Weiss i sar., 2005), su pokazali da je u depresiji smanjena neuronska aktivnost u regionima mozga uključenim u pozitivnu motivaciju, merena protokom krvi ili metabolizmom glukoze, dok je u limbičkim regionima uključenim u emocionalne reakcije na stress povećana. Ove promene mogu biti normalizovane antidepresivnim medikamentima, kognitivno-bihejvioralnom terapijom (Goldapple i sar., 2004), ili dubokom stimulacijom subgenualnog ACK (Mayberg i sar., 2005), ključnog u interakciji stesa i pozitivnih motivacionih mreža. Na osnovu ovih nalaza, pomenuti autori predlažu navedeni model kao krajnji zajednički substrat depresivnih simptoma.

Prema dosadašnjim saznanjima, funkcionalna asimetrija mozga ima značajan doprinos u patofiziologiji afektivnih poremećaja. Više istraživanja je potvrdilo

(Rotenberg, 2004; Cerqueira i sar., 2008) da kod stanja negativnog afekta postoji povećana aktivacija desne u odnosu na levu hemisferu. Hiperaktivacija frontalnog pola desne hemisfere, međutim, karakteriše osim depresije i distimiju, kao i depresivno raspoloženje indukovano kod normalnih osoba (Henriques i sar., 1990), tako da predstavlja karakteristiku stanja, nezavisno od nozologije.

Aktivacija leve hemisfere je veća tokom doživljavanja osećanja sreće i nagrade.

Mnoga istraživanja su, takođe, dokazala da organsko oštećenje leve hemisfere karakteriše depresivno raspoloženje i katastrofično mišljenje, dok je oštećenje desne hemisfere praćeno euforijom ili indiferentnim reakcijama. Što je lezija mozga bliža levom frontalnom polu, veća je incidenca i težina depresije (Starkstein & Robinson, 1988).

Postoje mišljenja i da emocionalno stanje nastalo oštećenjem pojedine hemisfere predstavlja posledicu dezinhibicije ipsilateralnog subkortikalnog područja (Rotenberg, 2004), odnosno da negativan afekt nastaje dezinhibicijom leve subkortikalne regije, a pozitivan afekt dezinhibicijom desne subkortikalne regije.

Depresija je gotovo isključivo povezana sa aktivacijom frontalnih regiona desne hemisfere. U centralnim, temporalnim i posteriornim regionima oboleli od depresije imaju relativno višu EEG aktivnost na levoj strani u odnosu na desnu (Hagemann i sar., 1999).

Postoji mišljenje da je funkcionalna insuficijencija desne hemisfere u depresiji (nesposobnost stvaranja polisemantičkog konteksta) udružena sa povišenom fiziološkom aktivnošću, posebno desnog DLPFK, kao neuspešnim pokušajem kompenzacije ove insuficijencije (Rotenberg, 2004). Istraživanje Fingelkurts-a i sar. (2007), takođe podržava ovaj zaključak pokazujući povećanje broja i dužine funkcionalnih veza desne hemisfere kao znak pokušaja kompenzacije funkcionalne slabosti

Iako je desni frontalni režanj fiziološki hiperaktivan u depresiji, funkcije desne hemisfere su narušene (Rotenberg, 2004). Osobe obolele od depresije otežano rešavaju probleme, što je u vezi sa smanjenjem kognitivnih funkcija desne hemisfere

(Mc Dermott i sar., 2009). Prema ovoj hipotezi, negativna osećanja koja postoje kod fiziološke hiperaktivnosti anteriornih regiona prevazilaze kognitivni kapacitet procesuiranja desne hemisfere.

Depresivne osobe nemaju fleksibilnost mentalnih veština i manje su kreativne u odnosu na normalne, a epizodično pamćenje im je oslabljeno. Sve ove funkcije su narušene povišenom fiziološkom aktivnošću desne hemisfere, koja istovremeno znači i smanjenu funkcionalnu aktivnost, što je pokazano fMRI istraživanjem kod obolelih od teške depresivne epizode (Grimm i sar., 2008).

PET istraživanja depresije takodje su pokazala smanjeni moždani protok krvi i metabolizam u levom DLPFK i hipermetabolizam u desnom DLPFK (Smith & Jacobsen, 2009). Razlika između levog i desnog DLPFK tokom emocionalne stimulacije potvrđena je i fMRI studijama (Fitzgerald i sar., 2006). Smanjena aktivnost levog DLPFK je povezana sa emocionalnim prosuđivanjem više nego sa emocionalnom percepcijom, dok je povećana aktivnost desne hemisfere je u vezi sa pažnjom ka emocionalnom prosuđivanju (Nakamura i sar., 1999).

LEČENJE DEPRESIJE

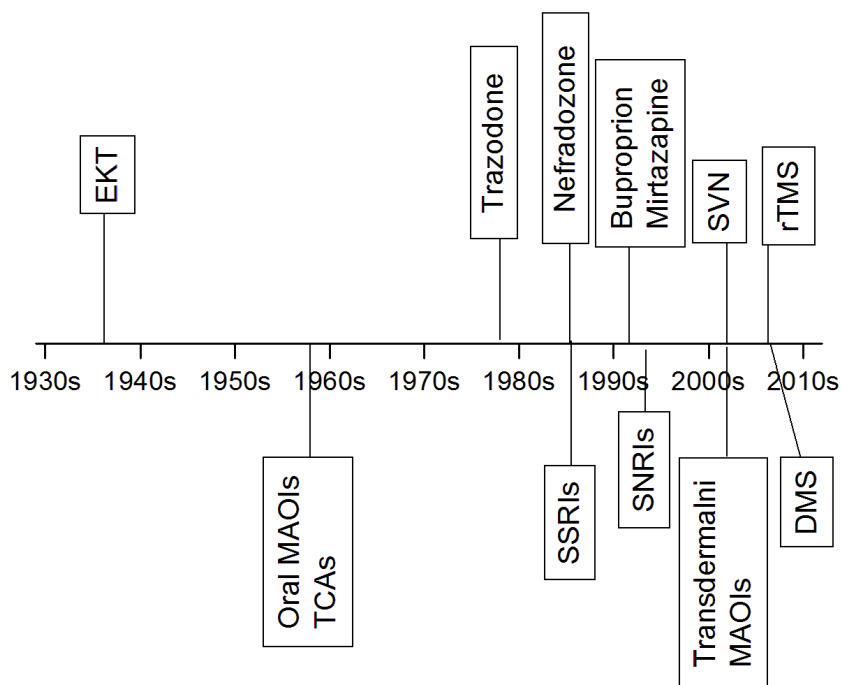
Savremena terapija major depresije uključuje obaveznu primenu farmakoterapije, i to antidepresiva, psihostabilizatora, anksiolitika, hipnotika, a kod psihotičnih depresija i atipičnih antipsihotika.

Terapija depresije često je kompleksna, zahtevajući primenu kombinacija u farmakoterapiji, kombinacija farmakoterapije i drugih bioloških, nefarmakoloških metoda, uz primenu različitih vrsta psihoterapije. Od savremenih psihoterapijskih metoda, u terapiji depresije najviše se koriste kognitivno-bihejvioralna kao i interpersonalna psihoterapija.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT), iako najstarija u savremenoj istoriji lečenja depresije, i dalje ima značajno mesto zbog visoke efikasnosti, posebno kod teških, psihotičnih depresivnih epizoda, koje su često i terapijski rezistentne.

Razvoj antidepresivnih terapija prikazan je na Slici 3.

Tokom poslednje decenije, u terapiji depresije počinju da se koriste i druge metode stimulacije moždanog korteksa, za sada sa kontroverznim rezultatima o efikasnosti, ali i manje invazivne i bez značajnijih neželjenih efekata za pacijenta, posebno u odnosu na EKT.



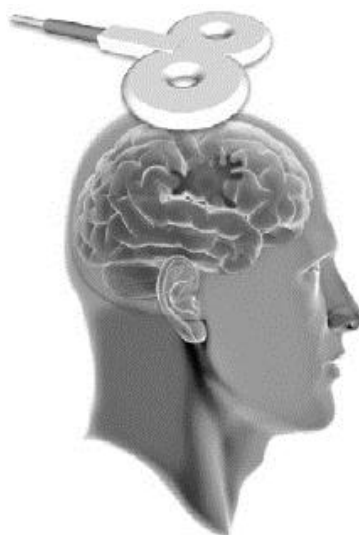
Slika 3 - RAZVOJ ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE Modifikovano prema Haddad & Jane Gunn, 2011, str.22

EKT-elektrokonvulzivna terapija, IMAO-inhibitori monoamino oksidaze, TCA-triciklični antidepresivi, SSRI-selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, SNRI-inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina, SVN-stimulacija nervusa vagusa, DMS-duboka moždana stimulacija

TRANSKRANIJALANA MAGNETNA STIMULACIJA

Biofički principi stimulacije magnetnim poljem

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) (Slika 4) predstavlja neurofiziološku tehniku originalno namenjenu neinvazivnom testiranju integriteta kortikospinalnih projekcija i ekscitabilnosti motornog korteksa, kojom je omogućena ekspanzija saznanja vezanih uz funkcionalnu organizaciju motornog korteksa i obrasce patofizioloških promena u različitim oboljenjima CNS-a (Ilić, 2010).



Slika 4 - Transkranijalna magnetna stimulacija

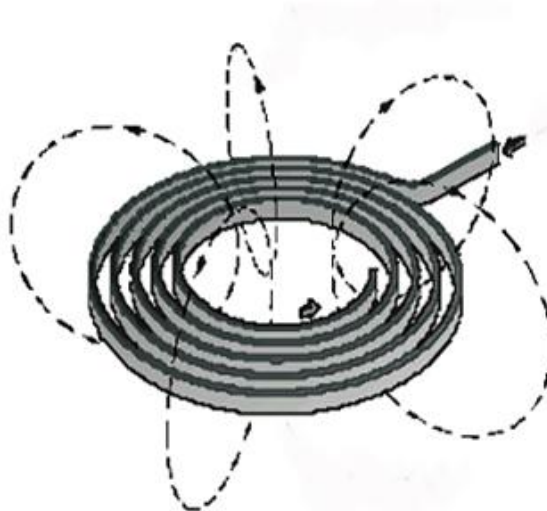
Savremeni princip transkranijalne magnetne stimulacije, na uvođenje je čekao do trenutka kada je 1985 god Prof. Anthony Barker (Sheffield, V.Britanija) obavio javnu demonstraciju tehnike, opremom vlastite proizvodnje, na XI Internacionalnom kongresu EEG i kliničke neurofiziologije u Londonu, a potom i pred Društvom fiziologa (*Physiological Society*) u Oxfordu (Barker i sar., 1985).

Iz kliničke i metodološke perspektive, upotreba rTMS kao metode koja dovodi do električne stimulacije mozga je posebno značajna pošto za razliku od direktne aplikacije električne struje koja se dešava kod EKT-a, magnetno polje prolazi relativno neizmenjeno kroz skalp i lobanju, dostavljajući korteksu indukovanu električnu struju na mnogo diskretniji način nego u EKT. Ovo takodje omogućava usmereniju aplikaciju električne stimulacije na pojedine delove mozga i promenu funkcije nervnih ćelija bez indukcije epileptičnih pražnjenja, što rTMS čini primenljivom u lečenju psihijatrijskih oboljenja.

Princip dejstva podrazumeva sposobnost snažnog magnetnog polja da indukuje električnu struju, što proizilazi iz fundamentalnih principa fizike, definisanih Faradejevim zakonom elektromagnetne indukcije (1831); promenljivo magnetno polje u provodniku indukuje električnu struju čije su linije sile normalne u odnosu na ravan magnetnog polja.

Kod TMS, električna struja se oslobađa kroz stimulatorni kalem proizvodeći strujni tok u njemu, koji generiše magnetno polje. Prema Faradejevom zakonu elektromagnetne indukcije, ovo promenljivo magnetno polje indukuje električno polje čija veličina je proporcionalna promeni magnetnog polja u jedinici vremena, koja je u slučaju TMS određena promenom struje u kalemu (Slika 5). Kod TMS, magnetno polje prolazi kroz skalp i lobanju i indukuje električno polje u mozgu; indukovano električno polje dovodi do protoka jona u moždanom tkivu, bez potrebe da električna struja prolazi kroz skalp. Suprotno tome, kod transkranijalne električne stimulacije (TES), električna struja prolazi kroz skalp preko elektroda i zbog male provodljivosti lobanje, kod TES se mora promeniti velika razlika potencijala između elektroda da bi se postigla gustina struje dovoljna da stimuliše neurone. Zbog toga je odnos maksimalne gustine struje na skalpu i u moždanom tkivu mnogo niži kod TMS u odnosu na TES, omogućavajući da se primenom TMS stimulišu neuroni bez osećaja bola kao kod TES.

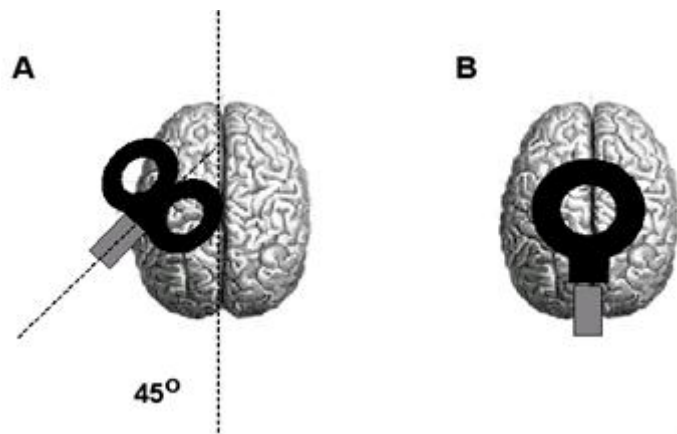
TMS se može primeniti u vidu pojedinačnih pulseva, tehnikom sparenih pulseva ili rapidno ponovljenih serija pulseva (rTMS). Tehnika pojedinačnih pulseva može se koristiti, npr. u mapiranju motornih kortikalnih izlaza, ispitujući vreme centralnog motornog provođenja i uzročne hronometrije u moždano-bihevioralnim studijama. Tehnika sparenih pulseva TMS stimulacija može biti primenjena na pojedini kortikalni region koristeći isti kalem ili dva različita regiona koristeći dva različita kalema; ova tehnika može se koristiti u merenju intrakortikalne fascilitacije i inhibicije, kao i ispitivanju kortiko-kortikalnih interakcija. Kada se višestruka stimulacija dešava u serijama (*trains*) koja može biti visoko ili niskofrekventna sa kratkim pauzama bez stimulacije, govorimo o repetitivnoj TMS (Ilić, 2010).



Slika 5 - Smer pružanja magnetnog polja u odnosu na kalem magnetnog stimulatora

Tipovi kalemova i prostorna orijentacija magnetnog polja

Veličina, oblik, geometrijska svojstva kalema za magnetnu stimulaciju, kao i njegova prostorna orijentacija značajno utiču na lokalizaciju i dubinu stimulacije (Cadwell, 1991). Prostorne orijentacije kalema određuju se u zavisnosti od položaja ručke stimulativnog kalema (Slika 6).

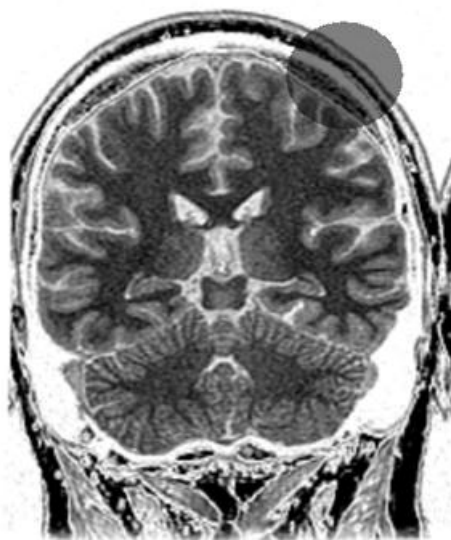


Slika 6 - Najšire primenjivani tipovi kalemova; fokalni kalem (A) i kružni kalem (B)

Kalem oblika osmice ili leptir-kalemovi (spoljašnji dijametar oko 140 mm) stvara znatno usmerenije fokusirano magnetno polje (oko 2 cm²), ali slabijeg intenziteta, sa maksimumom stimulacije na mestu neposredno ispod ukrštanja krakova osmice. Upravo iz razloga poboljšanja prostorne rezolucije tehnike, ova vrsta se još i naziva fokalni TMS (fTMS), i nezaobilazna je u istraživačkim protokolima, i evaluaciji stepena nadražljivosti motorne kore. Orijentacija kalema kod ove vrste kalema je standardno P-A 45°, budući da se na taj način postiže usmerenje indukovane struje mozgu aproksimativno upravno na pretpostavljenu liniju pružanja

centralnog sulkusa. Ovo se smatra optimalnom orijentacijom za predominantno trans-sinaptičku aktivaciju kortikospinalnih neurona (Kaneko, 1996)

U pogledu dubine stimulacije mozga koja se može postići primenom konvencionalnih TMS kalema, već je pomenuto da intenzitet stimulacije rapidno opada sa kvadratom udaljenosti, što u praktičnim razmerama odgovara dubini od oko 2 cm od površine glave (Cukić i sar., 2009). Potreba za stimulacijom dubljih moždanih struktura donela je u skorije vreme nove tipove kalemova složenih konstrukcija, kao npr. Hsed-kalem ili H-kalem, čija se dubina aktivacije procenjuje na osnovu matematičkih modela i prvih kliničkih primena na oko 5-6 cm (Zangen i sar., 2005) (Slika 7). Prva istraživanja koja su se bavile bezbednošću primene H-kalema iznad prefrontalnog korteksa pri niskim i visokim frekvencijama (do 20 Hz), kao i karakterizacijom kognitivnih efekata pri ovoj vrsti stimulacije, već su publikovana (Roth i sar., 2007; Levkovitz i sar., 2007).



Slika 7 - Ilustracija dubine aktivacije neuralnih elemenata primenom konvencionalnih TMS kalemova.

Primena neuronavigacije u rTMS

Do sada je dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFK) najčešće bio stimulisan u terapiji depresije. S obzirom da je raspoloženje reguisano mrežom moždanih regiona (uključujući prefrontalni korteks, cingulum, parijetalni i temporalni korteks, kao i delove strijatuma, talamusa i hipotalamusa), pojedinačne lezije u ovim strukturama mogu rezultirati promenama raspoloženja (Yugelun i sar., 2007) .Takođe, kod obolelih od depresije postoje alteracije cerebralnog krvotoka i metabolizma u

dorzolateralnom, ventrolateralnom, orbitofrontalnom i medijalnom frontalnom regionu, kao i anteriornom cingularnom korteksu (Speer i sar., 2009). U prvom rTMS istraživanju kod osoba obolelih od depresije iz ove mreže je DLPFK odabran kao region koji je dostupan primeni rTMS i visoko povezan sa ostalim ključnim regionima u mreži, kao što su suprotni prefrontalni i anteriorni cingularni korteks (Stern i sar., 2007).

Metod koji se uobičajeno koristi u lokalizaciji DLPFK prvi je opisao Pascual-Leone (1996). U ovom istraživanju efekat implicitnog motornog učenja, funkcije za koju se znalo da je zadužen DLPFK, postignut je primenom rTMS na mestu 5cm anteriorno od optimalne lokacije za nastanak MEP-a u mišiću šake ABP (*abductor policis brevis*).

Međutim, postoje i mišljenja da, za sada nema zadovoljavajuće potvrde da je DLPFK optimalno mesto primene rTMS za postizanje antidepresivnog efekta, niti da se DLPFK efikasno stimuliše korišćenjem ove procedure lokalizacije (Fitzgerald i sar., 2006). Istraživanja u kojima je korišćena *post hoc* MRI lokalizacija pozicije kalema pokazala su veliku varijabilnost u udaljenosti kalema od sredine prefrontalnog girusa (Kozel & George, 2000); ova udaljenost može da korelira sa kliničkom efikasnošću (Mc Kennell i sar., 2001), što definitivno ističe potrebu za preciznijom metodom pozicioniranja kalema i selekcijom intenziteta stimulacije.

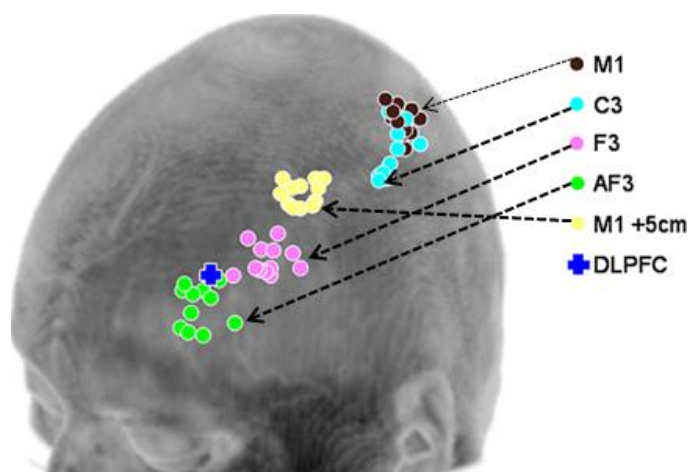
Kod pojedinih ljudi, posebno onih sa velikom lobanjom, ili kod kojih je motorno polje postavljeno posteriornije, primena "pravila 5 cm" dovodi do stimulacije premotornog, a ne prefrontalnog korteksa. Takvo pozicioniranje koristi se kao standardizacija TMS primene, ali je dobro poznato da postoje velike individualne razlike u veličini i morfologiji mozga; osim toga, funkcionalna lokalizacija ponašanja varira i više, tako da je po mišljenju nekih istraživača, neophodno pronaći preciznije načine pozicioniranja kalema (Herwig i sar., 2007).

U mnogim TMS istraživanjima pozicija kalema je određivana u odnosu na udaljenost od funkcionalno određenog mesta, izborom anatomske razgraničenja, ili korišćenjem EEG načina pozicioniranja elektroda (Kahkonen i sar., 2005).

U veoma važnom radu koji je predstavljalo "potvrdu koncepta", (Fitzgerald i sar., 2009) objavljuju prvi da TMS usmerena ka mestu između centra Brodmanovog

područja (*Brodman area - BA*) 9 i granice BA 9 i 46 predstavlja ključni region DLPFK čijom stimulacijom se postiže bolja antidepresivna efikasnost u poređenju sa standardnim pozicioniranjem kalema. Međutim, pitanje je koliko je ovakvo pozicioniranje kalema zaista neophodno u mnogim TMS istraživanjima i kliničkoj primeni. Kao što je već navedeno, anatomija i morfologija girusa je veoma varijabilna, kao i lokalizacija funkcija u različitim delovima mozga, tako da i kada se stimuliše isto anatomsko mesto, to nije garancija da se stimuliše i isti ili funkcionalno ekvivalentni region (Padberg i sar., 2009).

U već pomenutom radu Fitzgerald i sar., (2009) polaze od ideje da je jedan od potencijalnih razloga za nedovoljan terapijski efekat rTMS primena standardne procedure pozicioniranja kalema koja ne dovodi do stimulacije adekvatnog regiona kod svih pacijenata, što je bazirano na podacima prethodnog istraživanja (Herwig i sar., 2001) u kojem je standardnom procedurom, prema MRI, BA9 stimulisana samo kod 7 od 22 pacijenata. Glavni zaključak Fizgeralda je da je DLPFK lociran više anteriorno u odnosu na mesto koje se stimuliše standardnim "5cm pravilom", i da se DLPFK zapravo nalazi na središnjoj tački između AF3 i F3 EEG kordinati, i predlaže korišćenje EEG 10-20 sistema kao jednostavne metode u pozicioniranju kalema u lokaizaciji DLPFK, kako u terapijske, tako i u istraživačke svrhe. DLPFK u ovom uzorku koji je obuhvatao 12 osoba obolelih od depresije nalazio se u opsegu od 8-12 cm (Slika 8).



Slika 8 - Rezultati pri pozicioniranju elektroda za svakog pojedinog pacijenta u odnosu na levi DLPFK. Modifikovano prema Fitzgerald i sar., 2009

Schonfeldt i sar., (2010) smatraju da je, prema preliminarnim podacima kliničkih istraživanja, primena neuronavigacije superiornija u primeni rTMS u terapiji

depresije u odnosu na standardnu proceduru ("pravilo 5cm") i da nove strategije pozicioniranja kalema uzimajući u obzir individualne neuroanatomske razlike mogu značajno poboljšati terapijski odgovor.

Jedna od novih strategija podrazumeva korišćenje jednostavnog metoda – internacionalni 10-20 sistem pozicioniranja EEG elektroda (Kahkonen i sar., 2005). U drugoj studiji (Grossenrich i sar., 2009) ispitivan je efekat novog modaliteta rTMS, stimulacije teta-pražnjenjima (*theta-burst stimulation-TBS*) koja je u ovom cilju primenjena nad medijalnim i dorzolateralnim regionima prefrontalnog korteksa, i pokazano je da je ova strategija pouzdanija u preciziranju mesta stimulacije – DLPFK. Ostale strategije su koristile MRI tehnike, npr. mesta na lobanji koja odgovaraju određenim kortikalnim regionima određivana su davanjem odgovarajućih markera kontrasta tokom MRI (vitamin E, nifedipin). Najnovija strategija podrazumeva primenu *neinvazivnog stereotaksičnog usmeravanja (frameless stereotaxic navigation-FSN)*, razvijenog 1997. godine u cilju mapiranja kortikalnih motornih područja, koje omogućava pozicioniranje kalema nad određenim kortikalnim regionima u virtuelnom prostoru, koristeći MRI podatke (Schonfeldt i sar., 2010).

Može se zaključiti da se primena rTMS u terapiji depresije može značajno unaprediti više koristeći strukturalne MRI podatke, nego PET podatke o izmenjenom metabolizmu pojedinih regiona mozga, mada fMRI nije do sada testiran u ovoj oblasti. Glavni nedostatak procedure navigacije i FSN sistema za sada je visoka cena.

rTMS istraživanja na animalnim modelima

Jedna od glavnih poteškoća u istraživanjima depresije je nedostatak validnih životinjskih modela. Mnogi od ključnih simptoma depresije (depresivno raspoloženje, osećanje krivice i bezvrednosti, suicidalna ideacija) ne mogu se objektivizovati kod laboratorijskih životinja. Takođe, nedovoljna su saznanja o genima uključenim u depresiju, a to znači da se genetski etiološki faktori depresije ne mogu replicirati kod životinja. Zbog toga se svi animalni modeli depresije zasnivaju samo na jednom od dva principa: dejstvu antidepresiva i odgovoru na stres. Još jedan od nedostataka postojećih animalnih modela depresije je da se u njima koriste `normalne` životinje, dok depresija verovatno u većini slučajeva podrazumeva genetsku vulnerabilnost (Nestler i sar., 2002).

Ima apsurdna u saznanju da su nam potrebni animalni modeli da bi bolje razumeli depresiju kao poremećaj, ali da takvi modeli mogu biti razvijeni tek kada budemo bolje razumeli depresiju u humanoj populaciji.

Uprkos brojnim nedostacima animalnih modela depresije, oni su omogućili formulaciju nekoliko hipoteza o nastanku depresije, kao i dejstvu antidepressivne terapije.

Najčešće korišćeni animalni modeli depresije su: model rane separacije, model naučene bespomoćnosti i model hroničnog psihosocijalnog stresa.

Dokazano je da svaki od ovih modela smanjuje pozitivno motivisanu aktivnost kod miševa (Stone i sar., 2006), što je delimično ekvivalent "gubitku motivacije" ,jednom od ključnih simptoma depresije.

Istraživanja na validnim animalnim modelima i bazična istaživanja na ćelijskom i molekularnom nivou neophodni su u razumevanju mehanizama dejstva intracerebralno indukovane struje tokom primene rTMS. Rezultati rTMS istraživanja na animalnim modelima imaju različitu prediktivnu validnost, s obzirom na ograničenja uslovljena geometrijom magnetnog kalema i problemom preciznije lokalizacije stimulacije koja dovodi do direktne stimulacije većih delova mozga na animalnim modelima, u poređenju sa fokusiranom stimulacijom u humanoj primeni. Takođe, postoji i problem placebo stimulacije, koja nekada može imati biološku aktivnost, preko alternativnih puteva provođenja (Luft i sar., 2001).

Glavni problem je ekvivalentnost ekstrapolisanih rezultata dobijenih u istraživanjima na životinjama na humani mozak, tj., konstruktivna i prediktivna validnost animalnog modela. Jedno od mogućih rešenja je kalkulacija prostorne distribucije strujnog toka indukovanog u humanom i animalnom mozgu, i odgovarajuće prilagođavanje parametara stimulacije.

U poređenju sa rastućim brojem rTMS kliničkih istraživanja, broj istraživanja na animalnim modelima koja se bave bazičnim mehanizmima dejstva rTMS još uvek je iznenađujuće mali, ograničavajući mogućnost sprovođenja na hipotezama zasnovanih rTMS kliničkih istraživanja.

U do sada objavljenim rTMS istraživanjima korišćeni su različiti animalni modeli stresa i naučene bespomoćnosti, kao i bihevioralni modeli depresije. U nekoliko istraživanja na pacovima pokazano je da rTMS, EKT i antidepresivi dovode do sličnih bihevioralnih i biohemijskih promena (Sachdev i sar., 2002; Lisanby & Belmaker, 2000; Zagnen & Hyodo, 2002). Bihevioralne promene uključuju antidepresivima sličan efekat na Porsoltovom testu plivanja (Kim i sar., 2006), apomorfinom indukovanu stereotipiju (Keck i sar., 2001), kao i potencijalni antimanični efekat na amfetaminskom modelu manije (Belmaker i sar., 2000). U većini istraživanja na animalnim modelima opisan je antikonvulzivni efekat rTMS, ali, primenjena u visokim dozama, rTMS može imati i prokonvulzivno dejstvo kod životinja (Lisanby i sar., 2001), ali i ljudi, anegdotalno čak i prilikom primene frekvencije od 1 Hz (Epstein i sar., 2006). Razvoj odgovarajućeg animalnog modela u ispitivanju prokonvulzivne aktivnosti rTMS bio bi od koristi u razjašnjenju veze između parametara stimulacije i konvulzivnog rizika, što je od posebne važnosti pri kliničkoj aplikaciji rTMS.

Hronična primena rTMS na animalnom modelu dovodi do promena u regulaciji HHA osovine, aktivnijeg stres-copinga i antidepresivima sličnog efekta na Porsolt testu forsiranog plivanja (Keck, 2005). Hronična primena rTMS (20 Hz) nije imala efekat na sa anksioznošću povezanim ponašanjem kod pacova (Hargeaves i sar., 2005), ali primena stimulacije od 25 Hz na animalnom modelu pokazala je izvestan anksiolitički efekat (Kanno i sar., 2003), što ukazuje na uticaj frekvencije stimulacije na anksiolitički efekat rTMS kod životinja. Bilo bi od izuzetne važnosti ukoliko bi rTMS istraživanja kod ljudi pokazala da li ova metoda ima efekta na anksioznost (često visoko izraženu u okviru depresije), ali i na anksiozne poremećaje.

rTMS na animalnom modelu depresije i neurobiološke promene

Iako monoaminska sinapsa definitivno gubi relevantnost i svoju dugogodišnju poziciju u objašnjenju patofiziologije i strategijama poboljšanja antidepresivne terapije, povećanje raspoloživih biogenih amina u sinapsi zaslužno je za terapijski efekat većine antidepresivnih terapija (Holtzheimer & Nemeroff, 2008).

Istraživanja pokazuju da, kako visokofrekventna rTMS (20 Hz) (Keck i sar., 2002), tako i stimulacija nižim frekvencijama (2 Hz) (Zagnen & Hyodo, 2002), dovode do selektivne stimulacije oslobađanja hipokampalnog dopamina, ali ne i

serotonina ili noradrenalina (Keck i sar., 2000), što čini dopaminski sistem jednim od glavnih neurotransmiterskih sistema direktno i selektivno modulisanim primenom rTMS nad frontalnim regionima. Primenom *in vivo* tehnika mikrodijalize nakon rTMS je dokazano oslobađanje dopamina u hipokampusu, strijatumu i *nu.accumbens septi* pacova (Zangen & Hyodo, 2002; Keck i sar., 2002). Neuroanatomski putevi mogu objasniti kako stimulacija frontalnih regiona mozga povećava oslobađanje dopamina sa aksonskih terminala koji potiču od mezencefaličkih dopaminergičkih neurona (prefrontalni korteks šalje eferentne projekcije u ventralno tegmentalno područje i substanciju nigru, tj. polazna područja mezolimbickih i mezostrijatalnih dopaminergičkih puteva). *Nucleus accumbens septi* je od posebnog interesa kao glavna komponenta neuronskih krugova značajnih za nagradu i motivaciju, koji su u velikom stepenu disfunkcionalni kod depresije (Di Chiara, 2002). Takodje, ove strukture su disfunkcionalne i kod negativnih formi shizofrenije, gde rTMS pokazuje izvesno terapijsko dejstvo (Fitzgerald & Daskalakis, 2008), ali i u terapiji stanja disforije i anhedonije tokom perioda apstinencije kod morfniskih zavisnika, što je, do sada pokazano na animalnom modelu (Erdhart i sar., 2004) i u malobrojnim humanim istraživanjima (Feil & Zangen, 2010).

Povećanje dopamina u *nu. accumbens septi* je udruženo sa povećanjem ekstracelularnog glutamata u ovom regionu (Zangen & Hyodo, 2002). Efekat dopamina mogao bi se dešavati kako direktno, preko glutamatergičkih, kortikostrijatalnih projekcija (Taber & Fibiger, 1995), tako i indirektno delovanjem na mezolimbicke dopaminergičke neurone (Karreman i sar., 1996). Simultano povećanje nivoa dopamina i glutamata pokazuje da rTMS dovodi do delovanja glutamata na susedne dopaminske neuronske terminale preko jonotropnih ili metabotropnih glutamatnih receptora, a glutamatergički neuroni iz prefrontalnog korteksa i dopaminergički iz VTA formiraju sinapse na spinovima *nu.accumbens septi* (Sesack & Pickel, 1992). Povećanje dopamina slično je kao nakon EKT-a (Yoshida i sar., 1998), osim što kod primene ove terapije postoji i povećanje hipokampalnog noradrenalina (Keck i sar., 2000).

Tehnikom *in vivo* mikrodijalize kod pacova je pokazano da fokalna električna stimulacija medijalnog prefrontalnog korteksa dovodi do oslobađanja serotonina u hipokampusu i amigdalama (Juckel i sar., 1999), što nije primećeno u istraživanju u

kojem je korišćena mikrodijaliza nakon visokofrekventne rTMS (20 Hz) (Keck i sar., 2000), ali je postepeno povećanje serotoninskog metabolita 5HIAA primećeno u *nu.accumbens* nakon frontalno i kaudalno primenjene rTMS frekvencije od 2 Hz (Zangen & Hyodo, 2002). Dok je povećanje dopamina u ovoj studiji postojalo samo tokom same primene rTMS, nivo 5HIAA je kontinuirano nastavljaao da raste i nakon 60 min.

Međutim, postoje i istraživanja koja pokazuju selektivno povećanje 5-HT_{1A} vezujućih mesta u hipokampusu u odgovoru na hroničnu primenu rTMS (Gur i sar., 2004), kao i u frontalnom regionu, uz nishodnu regulaciju 5HT_{2A} receptora u frontalnom korteksu i strijatumu, i sa rTMS-om povezano smanjenje 5HT_{1A} i 5HT_{2A} autoreceptorske senzitivnosti, što se razlikuje od većine ostalih istraživanja (Gur i sar., 2004). Kako kortikosteroidi inhibitorno deluju na 5-HT_{1A} mRNK i ekspresiju proteina, ovaj podatak potvrđuje observaciju da rTMS dovodi do atenuisanja stresom indukovane hiperaktivnosti HPA (Zwanzanger i sar., 2003).

Hronična primena rTMS na animalnom modelu dovodi do promena sličnih dejstvu antidepresiva, uključujući modulaciju kortikalnih β-receptora (Ben-Shachar i sar., 1999), redukciju 5-HT₂ receptora u frontalnom korteksu (Ben-Shachar i sar., 1997), porast 5-HT_{1A} receptora u frontalnom korteksu i cingulumu, kao i porast NMDA receptora u ventromedijalnom hipotalamusu, bazolateralim amigdalama i parijetalnom korteksu (Kole i sar., 1999).

Najverovatnije je da rTMS izaziva promene i u neuroendokrinoj regulaciji koje se dešavaju na hipotalamičkom nivou; otkriće ekspresije ranih gena (*c-fos*) u paraventricularnom jedru hipotalamusa, a u manjoj meri i u frontalnom i cingularnom korteksu nakon akutne primene rTMS, podržava ovu ideju (Aydin-Abidin i sar., 2008). Činjenica da rTMS dovodi do slabljenja HPA aktivnosti takođe sugeriše da prefrontalni korteks učestvuje u regulaciji neuro-endokrinog odgovora na stres, putem eferentnih projekcija u hipotalamičko paraventrikularno jedro (Furay, 2008).

Neurotrofni faktor rasta poreklom iz mozga (*brain – derived neurotrophic factor-BDNF*), pripada familiji neurotrofina i dokazano je da učestvuje u diferencijaciji specifičnih regiona centralnog nervnog sistema tokom embrionskog razvića, kao i u regulaciji sinaptičke plastičnosti. BDNF je visoko ekspimiran u

hipokampusu odraslih, značajan je za hipokampalnu dugotrajnu potencijaciju (*long-term potentiation-LTP*), i dugotrajno povećanje sinaptičke efikasnosti u učenju i memoriji, a električna stimulacija korteksa dovodi do njegove ushodne regulacije. Na animalnom modelu je dokazano da rTMS poboljšava hipokampalni LTP (Kim i sar., 2006), verovatno delujući na sintezu BDNF-a.

Dokazano je takođe da hronična primena rTMS povećava BDNF mRNK u CA3 regionu piramidnih ćelija hipokampusa, kao i granularnim ćelijama girusa dentatusa (Muller i sar., 2000). Na taj način, rTMS zapravo deluje kao stimulus za oslobađanje endogenog BDNF-a, slično efektu direktne električne stimulacije neurona. Posle hronične primene rTMS BDNF mRNK i ekspresija proteina povišeni su u istim regionima mozga kao posle primene elektrokonvulzivne terapije i antidepresiva (Thakker-Varia & Alder, 2009). Ova otkrića sugerišu da je moguće da isti molekularni mehanizam postoji u osnovi različitih vrsta antidepresivne terapije. Sa druge strane, efekat rTMS se može odvijati i mehanizmima slabljenja hiperaktivne HHA osovine koje se dešava i nakon terapije antidepresivima i nakon rTMS-a, pošto je poznato da glukokortikoidni i mineralokortikoidni receptori učestvuju u kontroli ekspresije gena za neurotrofine (Chang i sar., 2008).

Suprotno tome, Czeh i sar. (2002) objavljuju rezultate istraživanja u kojem dugotrajna primena rTMS nije imala pozitivne efekte na hipokampalnu neurogenezu u psihosocijalnom modelu stresa; ovaj autor, razmatrajući višestruku ulogu BDNF-a u različitim fazama sinaptičke plastičnosti i na animalnom modelu depresije, smatra da je moguće da antidepresivno dejstvo rTMS uključuje oslobađanje BDNF-a, ali ne uvek i hipokampalnu neurogenezu i da su potrebna dalja istraživanja u objašnjenju tačnog mehanizma delovanja BDNF-a u poboljšanju hipokampalnog LTP-a nakon antidepresivne terapije.

U velikom broju istraživanja dokazana je uloga hipokampalne neurogeneze u patofiziologiji depresije (Perera i sar., 2008; Sahay i sar., 2008; Lucassen i sar., 2010; Surget i sar., 2008). Stresom indukovane promene u adultnom hipokampusu predstavljaju ćelijske osnove za razumevanje slabljenja neuronalne plastičnosti kod depresije (Frodl i sar., 2008), a obnavljanje mehanizama plastičnosti predstavlja cilj antidepresivne terapije. Na animalnom modelu rTMS (20Hz) dovela je do normalizacije stresom izazvanog povećanja ACTH i kortikosterona u plazmi pacova,

ali nije bilo konzistentnog efekta na stresom izazvanu supresiju hipokampalne neurogeneze (Czeh i sar., 2002).

Dejstvo rTMS na funkcionalnu reorganizaciju mozga kod ljudi

Kao što je već navedeno, istraživanja u kojima su korišćene metode neurooslikavanja mozga su kod depresivnih osoba pronašla strukturne abnormalnosti prefrontalnog korteksa, cingulatnog girusa, orbitofrontalnog korteksa, ili dubljih limbičkih regiona-amigdala, insula i hipokampusu, koje su često reverzibilne nakon oporavka (Steele i sar., 2007).

Wasserman i sar. (1997) nalaze da niskofrekventna (NF) (1 Hz) stimulacija motornog korteksa u području palca dovodi do smanjenog preuzimanja glukoze na strani stimulacije, ali i na kontralateralnoj strani motornog korteksa, a ovaj paradoksalni nalaz je potvrđen i elektrofiziološkim studijama (Chae i sar., 2004). U sličnom istraživanju primena rTMS iste frekvencije nad prefrontalnim korteksom bila je praćena smanjenjem krvnog protoka kao i lokalizovanim smanjenjem aktivnosti levog DLPFK (strana stimulacije), ali i drugih regiona sa kojim postoji povezanost, kao kaudatusa, bilateralnih orbitofrontalnih korteksa i cerebeluma (Kimbrell i sar., 2002), što pokazuje da NF rTMS nad prefrontalnom korteksom ostvaruje duboke efekte na lokanim i udaljenim područjima u odnosu na mesto stimulacije.

Koristeći FDG i H₂O–PET kod osoba obolelih od depresije, pre i nakon prefrontalne primene rTMS tokom 10 dana, (Speer i sar., 2009), nalaze različitu individualnu efikasnost; postojala je jasna inverzna povezanost između stepena efikasnosti tokom primene 1Hz ili 20 Hz kod većine pacijenata, a ukupni klinički značaj promena tokom ovog istraživanja u kojem je korišćena stimulacija od 100% RMT nije bio veći u odnosu na istraživanje u kojem je intenzitet stimulacije iznosio 80% (Kimbrell i sar., 1999). U prethodnom istraživanju (Speer i sar., 2000) ispitivane su promene u regionalnom moždanom krvotoku (*regional cerebral blood flow -rCBF*) tokom primene rTMS i pronašli značajno povećanje *rCBF* u prefrontalnom korteksu, *g.cynguli*, levoj amigdali, ali i insulama bilateralno, bazalnim ganglijama, hipokampusu, parahipokampusu, talamusu i cerebelumu, tokom primene 20 Hz, a tokom primene stimulacije od 1 Hz postojalo je smanjenje *rCBF*; značajno smanjenje je primećeno u desnom prefrontalnom korteksu, levom medijalnom temporalnom korteksu, levoj amigdali i bazalnim ganglijama, levo. Promene u raspoloženju nakon

stimulacije jednom od dve frekvencije bile su inverzne- osobe kod kojih je postojalo poboljšanje nakon primene jedne od frekvencija, imale su pogoršanje sa drugom. Ovi podaci pokazuju da primena rTMS, frekvencije 20 Hz, intenziteta 100 %RMT nad levim DLPFK tokom 2 nedelje dovodi do perzistentnog povećanja *rCBF* bilateralno u frontalnim, limbičkim i paralimbičkim regionima povezanim sa depresijom, dok stimulacija od 1 Hz dovodi više do lokalizovanih promena (uključujući i levu amigdalnu) (Speer i sar., 2009), a sve ukupno ukazuje na od frekvencije zavisne, suprotne efekte visokofrekventne (VF) i NF rTMS na lokalna i udaljena područja mozga, što može biti značajno u kliničkoj primeni rTMS.

Istraživanja primene rTMS u lečenju depresije

Tokom devedesetih godina prošlog veka nekoliko nezavisnih istraživačkih grupa iz SAD, Nemačke, Austrije i Izraela počelo je simultana ispitivanja rTMS u terapiji depresije (Conca i sar., 1996; George i sar., 1995; Grisaru i sar., 1994; Hoefflich i sar., 1993; Kolbinger i sar., 1995). U većini ovih istraživanja korišćena je stimulacija pojedinačnim pulsevima, uglavnom NF (oko 0.3 Hz), i to stimulacija velikim kružnim kalemom, pozicioniranim iznad verteksa, i na taj način stimulišući veliki deo frontalnih i parijetalnih regija, bilateralno. Tretman je trajao 5 dana i samo jedna od ovih studija bila je placebo-kontrolisana, upoređujući natpragovne i potpragovne stimulacije (Kolbinger i sar., 1995). U većini ovih pilot- studija primećen je antidepresivni efekat, ali efikasnost nije bila tako impresivna.

Depresija je prva psihijatrijska bolest kod koje je u terapiji primenjena rTMS, i do danas je objavljeno više od 35 randomizovanih, placebo kontrolisanih istraživanja u ispitivanju sigurnosti i efikasnosti rTMS, u kojima je učestvovalo oko 1200 osoba obolelih od depresije. U većini ovih studija, postojale su značajne razlike u efikasnosti ove metode u odnosu na placebo, a antidepresivni rTMS efekat je varirao od srednjeg do izrazitog. Uzimajući u obzir metodološka ograničenja mnogih istraživanja koja su imale mali uzorak, problem u kontroli placebo stimulacije ili kratak period opservacije, sadašnja procena njene efikasnosti nosi manje entuzijazma u odnosu na početak i prva saznanja o njenom terapijskom potencijalu.

U primeni rTMS kod različitih poremećaja, a posebno u studijama depresije, veliki značaj ima izbor odgovarajućih kontrola, tj. placebo, s obzirom na visok procenat (do 50%) placebo pozitivnih studija depresije (Rihmer & Gonda,

2008). Optimalna primena placebo stimulacije ostaje i dalje otvoreno pitanje. Fizičke senzacije pri *sham* (placebo) i aktivnoj stimulaciji mogu se suštinski razlikovati i zapravo mogu dovesti do jasnog razlikovanja pacijenata u dvostruko-slepim *cross-over* istraživanjima (Rossi i sar., 2007). U toku je razvoj *sham* kalemova koji bi izazivali auditorne artefakte i senzacije na skalpu slične aktivnoj stimulaciji. Takođe, aktivna stimulacija koja utiče na moždanu funkciju na bilo kakav način, može imati jači placebo efekat od inaktivne *sham* stimulacije, ma kako realistična ona bila (Rossi i sar., 2007).

rTMS u spektrumu afektivnih poremećaja

rTMS u kombinaciji sa antidepresivnom farmakoterapijom kao prva linija intervencije

Nove strategije u terapiji depresije imaju za cilj postizanje bržeg antidepresivnog efekta u odnosu na klasičnu farmakoterapiju. Nekoliko placebo-kontrolisanih istraživanja se bavilo ovim problem i u njima je kombinovana VF rTMS sa različitim kategorijama antidepresivnih lekova - SSRI, TCA i SNRI, sa idejom da rTMS može da dovede do uspostavljanja bržeg i intenzivnijeg antidepresivnog efekta primenjene farmakoterapije. Garcia-Toro i sar. (2001), kao i Lisanby i sar. (2002) nisu uspeli da dobiju značajnu razliku između primene aktivne stimulacije u odnosu na *sham* rTMS, obe kombinovane sa sertralinom u terapijskom periodu od dve nedelje. Slično tome, u drugom istraživanju (Hausmann i sar., 2004) nije bilo značajne raliike između različitih modaliteta primene rTMS i *sham* stimulacije kombinovanih sa citalopramom, mitrazapinom i reboksetinom tokom dve nedelje primene. Za razliku od njih, Rumi i sar., (2005) su pokazali terapijsku uspešnost kombinacije 5Hz nad levim PFK sa amitriptilinom, ali je ukupno trajanje tretmana bilo duže od do tada uobičajenih -4 nedelje. Rossini i sar. (2005) su dobili takođe superiornu efikasnost primene 15 Hz rTMS levo prefrontalno u kombinaciji sa venlafaksinom, sertralinom ili citalopramom, u poređenju sa *sham* stimulacijom.

Muticentrična studija podržana od Nemačkog istraživačkog fonda (*German Research Foundation*) imala je drugačiji terapijski protokol (Herwig i sar., 2007); pacijenti su započinjali istovremeno terapiju mitrazapinom ili venlafaksinom i aktivnu rTMS (10 Hz, 110% RMT, 2000 stimulusa/danu), ili *sham* stimulaciju tokom 3 terapijske nedelje i praćeni i naredne 3 nedelje. Nakon 3 nedelje, terapijski odgovori u

obe grupe su bili slični (smanjenje skora na HDRS oko 30%) i tek nakon naredne 3 nedelje praćenja, došlo je do nešto boljeg odgovora u grupi koja je dobijala aktivnu stimualciju (58% vs. 47%), što nije imalo statističku značajnost.

Stoga, usled ograničenja koja proizilaze iz velikih razlika u parametrima stimulacije primenjivanih protokola, još uvek nemamo jasan odgovor na pitanje da li je rTMS korisna u kombinaciji sa antidepressivima, posebno kao terapija prvog izbora.

rTMS kod terapijski rezistentne depresije

Najviše istraživačkih i terapijskih istraživanja rTMS uopšte sprovedeno je u oblasti akutne terapije depresije. Bilo bi intresantno spekulirati zbog čega je toliko napora uloženo baš na istraživanja u oblasti depresije, kad postoje druga oboljenja koja su jasnije neuroanatomski i patofiziološki definisana. Takođe, postoje mišljenja da bi TMS tretman prvo trebalo da bude testiran kod drugih bolesti, a tek onda primenjen kod obolelih od depresije. Jedan od razloga koji je doprineo entuzijazmu vezano za primenu rTMS kod depresije je primer EKT-a, koja predstavlja intermitentnu fokalnu stimulaciju koja je najefikasnija postojeća terapija depresije, posebno njenih rezistentnih formi.

Iako su konvulzije u odgovarajućem regionu mozga ključne u EKT kod depresije, rane rTMS studije su razmatrale mogućnost fokalne stimulacije regiona mozga uključenih u regulaciju raspoloženja, bez nastanka konvulzija (George, 1994). Istovremeno su se pojavljivala otkrića studija vizuelizacije mozga da postoji disregulacija PFK kod depresije, a poznato je da je PFK neaktivan nakon EKT-a; tako su rane TMS studije pokušavale da se usmere na kortikolimbicke strukture. U inicijalnim studijama korišćene su stimulacije manjeg intenziteta i trajanja, dok u novijim istraživanjima rTMS počinje da se koristi na način sličan EKT-u i antidepressivima, primenjujući se svakodnevno u periodu 4-6 nedelja.

rTMS je prvobitno razmatrana i kao potencijalna zamena za EKT, tako da su mnoga prethodna istraživanja bila sprovedena pre svega kod terapijski rezistentnih depresija (Pascual-Leone i sar., 1996; Padberg i sar., 2002; Fitzgerald i sar., 2006; Avery i sar., 2006). Pošto terapijski rezistentni pacijenti pokazuju slabiji odgovor na bilo koju antidepressivnu terapiju u poređenju sa onima koji nisu terapijski rezistentni, kontrolisana istraživanja u ovoj grupi pacijenata imaju prednost pošto su i placebo

odgovori takođe slabiji. Nekoliko istraživačkih grupa se bavilo pitanjem da li rTMS može da dostigne visoku efikasnost koju ima EKT (terapijski odgovor 60-90%) (Rosenberg i sar., 2009; Zeeuws i sar., 2011; Knapp i sar., 2008) a dobijeni rezultati bili su kontradiktorni. U jednom istraživanju (Grunhaus i sar., 2003) EKT je bio značajno superioran u odnosu na rTMS, posebno kod pacijenata sa psihotičnom depresijom, ali rTMS je dostigla istu efikasnost kao i EKT kod nepsihotičnih pacijenata. U skladu sa ovim su i neurobiološka saznanja da rTMS svoju aktivnost ostvaruje vezano za dopaminergički sistem (oslobađanje dopamina u mezolimbickom i mezostrijatalnom regionu), kao i sa ulogom dopamina u major depresiji i efikasnošću dopaminergičkih antidepresiva (bupropion, amineptin), posebno kod terapijski rezistentnih formi.

Dannon i sar. (2002) nalaze jednaku efikasnost rTMS i EKT-a i kod obolelih sa psihotičnom i nepsihotičnom depresijom, kao i jednaku učestalost relapsa tokom šestomesečnog perioda praćenja. U ovom trenutku saznanja o efikasnosti rTMS nisu dovoljna da bi se mogao biti zamena za EKT, koja se ubraja u najefikasnije tretmane depresije. Međutim, rTMS pokazuje definitivne prednosti u odnosu na EKT, koja zahteva uvođenje pacijenta u anesteziju i veće troškove lečenja (Knapp i sar., 2008), kao i prisustvo značajnih neželjenih efekata na kognitivne funkcije (Schulze i sar., 2005).

Dok je u većini istraživanja rTMS primenjivana kao dodatna terapija uz terapiju antidepresivima u stabilnoj dozi najmanje 4-6 nedelja, nekoliko istraživanja se fokusiralo na osobe obolele od depresije koje nisu dobijale antidepresive, već samo rTMS monoterapiju (O' Reardon i sar., 2007; Brekemeier i sar., 2008; Baeken i sar., 2010), ali i ovde rezultati nisu bili dovoljno konzistentni; generalno, terapijski rezistentni pacijenti imaju nizak stepen odgovora na bilo koju antidepresivnu terapiju u poređenju sa onima koji nisu terapijski rezistentni, ali oni takođe imaju i manji procenat placebo odgovora, što predstavlja prednost u istraživanju, posebno kod istraživanja u oblasti terapije depresije u kojima je inače visok stepen placebo pozitivnih.

rTMS kod bipolarnе depresije

Terapija depresije u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja često predstavlja veliki klinički problem. U nekoliko istraživanja koja su se bavila

efikasnošću rTMS kod major depresije, takođe su sporadično učestvovala i osobe sa bipolarnom depresijom. Međutim, do sada se mali broj istraživanja bavio primenom rTMS u terapiji bipolarne depresije, a tokom njih su se povremeno dešavali manični preokreti (*switch*) (Ella i sar., 2002). Prvo istraživanje u kojem je rTMS primenjena kod bipolarne depresije (Dolberg i sar., 2002) pokazalo je značajnu efikasnost rTMS u poređenju sa *sham* stimulacijom koja je bila evidentna nakon 2 nedelje primene i trajala oko 4 nedelje. Za razliku od ovog istraživanja, Nahas i sar. (2003) nisu postigli značajnu efikasnost rTMS kod 23 bipolarna pacijenta. Li i sar. (2004) prvi objavljuju studiju dugotrajnog praćenja pacijenata koja je podrazumevala rTMS terapiju održavanja jednom nedeljno tokom godinu dana (od 7 pacijenata 3 je završilo jednogodišnje praćenje, što podrazumeva stanje stabilne remisije). U nekoliko istraživanja je rTMS primenjena na malom uzorku i kod maničnih stanja, sa promenljivim uspehom (Praharaj i sar., 2009; Del'Osso, i sar., 2009; Fountoulakis i sar., 2008), kao i kod brzo ciklirajućih stanja- za sada jedna studija (Papadimitriou i sar., 2007). Nedavno objavljeni podaci (Zeeuws i sar., 2011) ukazuju na visoku efikasnost i sigurnost kod jednog od terapijski najkomplikovanijih stanja u psihijatriji – mešovitoj fazi bipolarnog afektivnog poremećaja, čak i kod pacijenata rezistentnih na EKT.

rTMS u komorbidnoj depresiji

Osim kod major depresije, primena rTMS može biti efikasna i kod depresija udruženih sa neurološkim oboljenjima, kao što su Parkinsonova bolest i moždani udar. Iako je depresija kod neuroloških oboljenja komplikovana i značajnim smanjenjem kvaliteta života, često je neprepoznata i nedovoljno lečena, a jedan od razloga izostanka adekvatnog terapijskog efekta su neželjena dejstva antidepressiva i brojne interakcije lekova. Dve su glavne prednosti primene rTMS u terapiji depresije kod neuroloških poremećaja 1) primena rTMS ima manje neželjenih efekata (Machii i sar., 2006) u odnosu na farmakoterapiju i za razliku od antidepressiva, nema interakcija sa lekovima koji se koriste u terapiji Parkinsonove bolesti 2) rTMS može simultano dovesti do poboljšanja osnovnog neurološkog oboljenja i psihijatrijskih simptoma, takođe; kao što, npr. rTMS terapija depresije kod Parkinsonove bolesti istovremeno dovodi do poboljšanja raspoloženja ali i motornih funkcija (Dragašević i sar., 2002; Epstein i sar., 2007).

Prva *open – label* studija u ovoj populaciji (Dragašević i sar., 2002) pokazala je da bilateralna niskofrekventna rTMS nad PFK dovodi do značajnog poboljšanja raspoloženja i motornih funkcija kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Nakon ove studije Fregni i sar. (2004) sprovode randomizovanu, duplo-slepu, placebo kontrolisanu studiju u cilju evaluacije efekata VF rTMS kod depresivnih pacijenata sa Parkinsonovom bolešću; ova studija je pokazala da 10 konsekutivnih sesija rTMS ima isti antidepresivni efekat kao i terapija fluoksetinom, uz kognitivno poboljšanje, što je potvrđeno u još jednom kasnijem istraživanju (Boggio i sar., 2005).

Meta-analiza 16 narednih istraživanja (Helmich i sar., 2006) ukazuje na definitivnu efiksnost i bezbednost primene rTMS u terapiji depresije kod Parkinsonove bolesti, iako njena rutinska primena u kliničkoj praksi još uvek nije preporučena.

Rezultati istraživanja u oblasti terapije depresije nakon moždanog udara su takođe obećavajući. Jorge i sar., (2004) su pokazali da 10 sesija aktivne rTMS (10 Hz, 110%RMT) ima značajan antidepresivan efekat u odnosu na *sham*, uz tendenciju ka poboljšanju kognitivnih simptoma, takođe. Ista grupa istraživača nekoliko godina kasnije (Jorge i sar., 2008) objavljuje rezultate placebo-kontrolisanog replikacionog istraživanja 92 pacijenta sa klinički potvrđenom vaskularnom depresijom. Nakon prekida antidepresivne terapije pacijenti su randomizovani u grupe koje su dobijale aktivnu rTMS levog DLPFK ili *sham*, a aktivna stimulacija je bila značajno superiornija u odnosu na placebo.

Kistsen i sar. (2008) u istraživanju kod 112 osoba sa moždanim udarom nalazi prisustvo depresije u 76% slučajeva; pacijenti su zatim dobijali podpragovnu rTMS frekvencije 10Hz koja je bila efikasna i u fazi rane, i u fazi kasne rehabilitacije.

Antidepresivni efekat rTMS je ispitivan i u depresiji kod drugih neuroloških oboljenja (Fregni & Pascual-Leone, 2005; Fregni i sar., 2006); nakon što je dokazano da dovodi do smanjenja učestalosti epileptičnih napada (Fregni & Pascual-Leone, 2005), i takođe dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija kod obolelih od major depresije (Kuroda i sar., 2006), započeta su istraživanja u pravcu njene primene u depresiji kod epilepsije i demencijama, kao npr. Alchajmerovoj demenciji (Inghilleri i sar., 2006).

U populaciji starijih osoba obolelih od depresije često postoji terapijska rezistencija i intolerancija medikamenata, kao i složene interakcije brojnih medikamenata koje ova kategorija pacijenata često dobija. rTMS može biti efikasna kod ovih osoba takodje (Kuroda i sar., 2006), nema neželjenih dejstva na kogniciju, čak je moguće i poboljšanje kognitivnog funkcionisanja u ovoj populaciji (Sole-Padulles i sar., 2006).

Primena niskofrekventne rTMS u terapiji depresije

U većini kliničkih istraživanja koja su se bavila primenom rTMS u terapiji depresije korišćene su VF stimulacije levog PFK (5-20 Hz), počevši sa pilot-studijom (George i sar., 1995), zasnovanom na povezanosti između sinaptičke hipoaktivnosti levog PFK kod depresije i observacije da VF rTMS aplikovana nad motornim korteksom ima ekscitatorne efekte (Pascual-Leone i sar., 1994). Sa druge strane, manji broj istraživanja pokazao je terapijsku efikasnost NF rTMS (< 1 Hz) nad desnim PFK kod depresije (Klein i sar., 1999; Hoppner i sar., 2003; Kauffmann i sar., 2004; Fitzgerald i sar., 2006).

Pošto NF rTMS pokazuje inhibitorne efekte na motorni korteks, smatra se inhibicija desnog PFK ima isti terapijski efekat kao ekscitacija levog PFK. U nekoliko meta-analiza (Burt i sar., 2002; Kozel i sar., 2002; Schutter, 2009) dosadašnjih kontrolisanih istraživanja zaključeno je da obe tehnike rTMS verovatno imaju izvestan antidepresivan efekat. Uprkos nekonzistentnim nalazima, Američka agencija za hranu i lekove (*U.S. Food and Drug Administration-FDA*) odobrila je primenu rTMS u terapiji depresije, a posle objavljivanja rezultata randomizovanog, multicentričnog kontrolisanog istraživanja koje je organizovao jedan od proizvođača TMS opreme (*Neuronetics*) (O'Reardon i sar., 2007). U navednom istraživanju učestvovao je 301 pacijent (nisu dobijali antidepresive tokom studije), a TMS je primenjivana 5 puta nedeljno, 10 pulseva/sec, 120% MT, 3000 pulseva/sesiji, ukupno 4-6 nedelja; aktivna stimulacija je nakon tog perioda bila značajno superiornija u odnosu na *sham*. Tokom ovog istraživanja aktivnu stimulaciju nisu pratila značajnija neželjena dejstva (4,5% *pacijenata je isključeno tokom trajanja studije*, uglavnom zbog subjektivnih blago izraženih neprijatnih senzacija na mestu stimulacije). Veličina efekta ('*effect size*') iznosila je 0,55 na HAMD-17, što je slično kao i za

FDA odobrene antidepresivne medikamente, ali niže u poređenju procentom terapijskog odgovora na EKT koji iznosi 60-90%.

Primena rTMS od nedavno je uvrštena u Nacionalni vodič za lečenje depresije (2011) u našoj zemlji i time je preporučena njena primena "kod umerene terapijski rezistentne depresije u akutnoj fazi, bilo sama, ili kao dodatak medikamentoznoj terapiji".

Pascual-Leone i sar. (1996), u istraživanju *cross-over* dizajna poredio je rTMS nad levim i desnim PFK kod pacijenata sa rezistentnom depresijom psihotičnog subtipa; postojalo je dramatično poboljšanje u grupi koja je stimulirana nad levim PFK, u odnosu na placebo i desni PFK. Od objavljivanja ovog istraživanja, brojni istraživači su koristili stimulaciju levog PFK u terapiji depresije, ali stimulacija levog i desnog PFK nije kasnije bila direktno upoređivana a nikada nije ispitivana u paralelnom dizajnu (Triggs i sar., 2010).

Triggs i sar. (2010) su prvi koji su ispitivali rTMS kod depresije u paralelnom dizajnu; rTMS nije bio značajno efikasniji od placeba, ali pacijenti koji su dobijali desnostranu stimulaciju ili *sham* imali su tendenciju izraženijeg poboljšanja u odnosu na one koji su primali levo rTMS ili *sham*; ova lateralizacija efekta bila je neočekivana i neobjašnjiva polaznim hipotezama, a autori predlažu *post-hoc* hipotezu koja se odnosi na aktivnost hemisfera i alteraciju u pražnjenju neurona, potvrđenu brojnim istraživanjima nakon povrede mozga (veća aktivnost očuvane hemisfere), a u ovom slučaju bi značila da desnostrana rTMS postiže efekat poboljšanjem aktivnosti leve hemisfere. Još jedna specifičnost ovog istraživanja je primena intenzivne suportivne socijalne intervencije (što je u ostalim izostajalo zbog tendencije ka smanjenju placebo-odgovora na rTMS), tako da su rezultati verovatno kompleksna mešavina placeba, socijalnih intervencija i rTMS stimulacije.

Postoje podaci iz nekoliko istraživanja da rTMS terapija depresije u kojoj se koriste visok intenzitet stimulacije i stimulacija tokom dužeg vremenskog perioda daje bolje terapijske efekte u poređenju sa istraživanjima u kojoj parametri stimulacije nisu tako intenzivni (Padberg i sar., 2002; Rossini i sar., 2005; O'Reardon i sar., 2007).

Istraživanja u kojima je kombinovana primena VF rTMS nad levim PFK sa NF rTMS nad desnim PFK pokazale su značajno bolje efekte u odnosu na placebo stimulaciju u dva istraživanja (Garcia-Toro i sar., 2006; Fitzgerald i sar., 2006), ali ne i u ostalima (Conca i sar., 2002).

U već pomenutom istraživanju (Kibrell i sar., 1999), kod pojedinih pacijenata je primećen suprotan efekat stimulacije od 1Hz ili 20 Hz (80% RMT), tj. kod pacijenata koji su imali poboljšanje sa jednom frekvencijom, dolazilo je do pogoršanja pri stimulaciji drugom. U drugom, takođe već pomenutom istraživanju (Speer i sar., 2000), suprotan efekat na regionalnu moždanu aktivnost je postojao 48h nakon tretmana; krvni protok se povećavao pri stimulaciji od 20Hz i smanjivao pri stimulaciji sa 1 Hz. Kod pacijenata koji na PET pokazuju niži metabolizam, bolji efekat se postiže stimulacijom od 20Hz dok oni sa višim metabolizmom bolje reaguju na NF stimulaciju.

U narednom istraživanju istog autora (Speer i sar., 2009) ponovo je korišćen *cross-over* dizajn sa istim frekvencijama; oni koji su primali aktivnu rTMS tokom dve nedelje zatim su naredne dve nedelje stimulisani drugom frekvencijom, a zatim bi nastavljali fazu održavanja sa frekvencijom na kojoj su imali bolji efekat; važno je napomenuti da su u ovom istraživanju pacijenti bili sve vreme bez psihofarmakoterapije, kao i da je stimulacija obema frekvencijama vršena nad levim PFK. Garcia-Toro i sar., (2006) nalaze da nema posebnih prednosti usmeravanje VF stimulacije levo i NF desno. U ovom istraživanju je, kao što je napomenuto, nadjena jaka inverzna povezanost intenziteta stimulacije različitim frekvencijama i terapijskog efekta.

Hausmann i sar. (2004) a zatim i Kito i sar. (2008) pokazuju da NF rTMS primenjena nad desnim DLDPFK dovodi do popravljavanja depresivne simptomatologije i rezultuje smanjenjem rCBF ne samo na strani stimulacije, već bilateralno u PFK i limbičko-paralimbičkim regionima, kao što su ipsilateralni sugenualni cingulum, bilateralni OFC i levi parijetalni korteks, i autori zaključuju da povišen rCBF u levoj hemisferi može takođe biti uključen u odgovor na NF rTMS nad desnim DLDPFK.

Aoyama i sar. (2009) su ispitivali NF rTMS različitog intenziteta nad desnim DLDPFK primenom spektroskopske tehnike kojom se meri *rCBF* (*near infrared*

spectroscopy-NIRS) tokom i neposredno nakon rTMS kod zdravih ljudi; postojalo je smanjenje koncentracije oksigenisanog hemoglobina (oxy-Hb) i povećanje tokom i posle rTMS u levom PFK pri stimulaciji desnog PFK, a autori takođe predlažu upotrebu NIRS u određivanju kliničkih parametara stimulacije, s obzirom na neinvazivnost tehnike. Deaktivacija pojedinih moždanih funkcija tokom rTMS je u skladu sa nalazima prethodnih istraživanja. Smanjenje koncentracije oxy-Hb postojalo je pri stimulaciji primarnog motornog korteksa kako VF (2 Hz), tako i NF (0,5 Hz) (Hada i sar., 2006), kao tokom i neposredno posle stimulacije motornog korteksa NF rTMS (0,25 Hz) intenziteta motornog praga (Aoyama i sar., 2009). Međutim, kontralateralni inhibitorni ili disfascilitatorni efekat rTMS može da se generalizuje na druga područja, kao primarni motorni korteks i vizuelni korteks (Kosslyn i sar., 1999); NF rTMS nad desnim PFK povećava rCBF u ipsilateralnom cingulatnom korteksu, kontralateralnom VLPFK i kontralateralnom ventralnom stigmatumu (Ohnishi i sar., 2004), a prema rezultatima SPECT istraživanja, ista vrsta stimulacije primenjena nad levim PFK kod obolelih od depresije dovodi do povećanja rCBF u desnom anteriornom cingulumu, bilateralnom parijetalnom korteksu i insulama (Loo i sar., 2003).

U novijem istraživanju (Bares i sar., 2009) primenjena je NF rTMS (1 Hz) nad desnim DLPFK tokom 4 nedelje kod 60 pacijenata sa terapijski rezistentnom depresijom i pokazala je jednaku efikasnost kao i venlafaksin – kod 33% rezistentnih pacijenata koji su primali rTMS postignuto je kliničko poboljšanje. Relativno niski nivoi remisije u obe grupe nisu iznenađujući u ovom istraživanju s obzirom da se radilo o terapijski rezistentnim pacijentima koji prethodno nisu odgovorili ni na jedan tretman.

Generalno, nema jasno uspostavljenog i prihvaćenog protokola rTMS kod depresije, a posebno ne postoji konsenzus za NF stimulacije (intenzitet stimulacije, broj sesija, broj serija i pojedinačnih pulseva po sesiji). Bares i sar. (2009) predlažu veći broj sesija (ukupni broj pulseva) a drugi istraživači i stimulaciju intenziteta najmanje 100% RMT da bi se postigao bolji terapijski efekat (Daskalakis i sar., 2008, Gross 2007). Bares i sar. (2009) su koristili slične parametre stimulacije kao i Fitzgerald i sar. (2006) sa ukupnim brojem pulseva tokom studije 12000 vs. 6000. Povezanost efikasnosti i intenziteta stimulacije ili broja pulseva ostaje nejasna za NF

rTMS i postoji mogućnost da veći intenzitet stimulacije povećava efikasnost terapije (Daskalakis i sar., 2008). Nekoliko autora je takođe pokazalo da je duže trajanje tretmana (4 do 6 nedelja) značajno efikasnije od kraćeg (Fitzgerald i sar., 2006; O'Reardon i sar., 2007). Postoje mišljenja da je dužina stimulacije od 4 nedelje verovatno adekvatna (Isenberg i sar., 2005; Fitzgerald i sar., 2006; Gross i sar., 2007), ali može biti prekratka za postizanje terapijskog odgovora na antidepresive, što bi značilo da se u istraživanju ne može isključiti mogućnost daljeg kliničkog odgovora npr. na terapiju venlafaksinom ukoliko bi studijsko praćenje trajalo duže.

Dve nezavisne istraživačke grupe (Stern i sar., 2007; Fitzgerald i sar., 2006) objavile su da i VF i NF rTMS imaju jednak antidepresivan efekat i hipotetički, potencijalni aditivan efekat kao ko-terapija. Fitzgerald i sar. (2006) prvi koriste kombinovanu primenu ove dve vrste stimulacije i naziva je "sekvencijalnom bilateralnom rTMS". Nedostatak ovog istraživanja (koje je pokazalo antidepresivnu efikasnost) je poređenje sa placeboom umesto sa unilateralnom stimulacijom, tako da hipoteza o aditivnom dejstvu zbog toga ostaje neistražena do jednog od narednih istraživanja (Pallanti i sar., 2010). U navednom istraživanju, pacijenti sa rezistentnom depresijom (većina je prethodno primala i EKT) randomizovani su u grupe koje su primale NF rTMS (1 Hz) nad desnim DLPFK a zatim kontralateralni *sham*, ili, NF rTMS desno a zatim VF (10Hz) nad levim DLPFK, ili *sham* bilateralno; pri tome su NF stimulacija desne strane i sekvencijalna bilateralna stimulacija pokazale različitu efikasnost tokom 3 nedelje primene - samo unilateralni metod je pokazao jasnu kliničku efikasnost u odnosu na *sham* na kraju studijskog praćenja (30% grupe vs. 10% bilateralna vs. 5% placebo) (Pallanti i sar., 2010). Navedeni rezultati sugerišu da desnostrana NF rTMS može biti prva linija u terapiji rezistentnih depresija i ne podržavaju hipotezu o aditivnom efektu sekvencijalne bilateralne stimulacije u poređenju sa unilateralnom; osim toga, rezultati ovog istraživanja ne podržavaju stav da je broj prethodnih tretmana jedan od najpouzdanijih prediktora terapijskog odgovora na rTMS (Lisanby i sar., 2009), pošto su i pacijenti sa većim brojem prethodno neuspešnih terapijskih pokušaja imali kliničko poboljšanje nakon primene rTMS.

Bolja antidepresivna efikasnost NF rTMS, kao što je pokazano u ovom istraživanju, atraktivna je iz više razloga: ona je sigurnija i rizik od pojave konvulzija

je veoma mali (Rossi i sar., 2009); primenjena i sa ovim intenzitetom i brojem stimulusa, takođe se nešto bolje podnosi u odnosu na VF rTMS (manji subjektivni osećaj neprijatnosti); zahteva manje skupu opremu smanjujući tako ukupne troškove lečenja; s obzirom na navedenu efikasnost i bezbednost primene, (Pallanti i sar., 2010) je predlaže kao terapiju prvog izbora u lečenju depresije.

Fitzgerald i sar. (2003) prvi objavljuju antidepresivnu efikasnost NF rTMS kod terapijski rezistentnih pacijenata, u istraživanju koje je trajalo 2 nedelje sa 10 000 stimulusa tokom 10 sesija, što je bilo značajno više u odnosu na protokole prethodnih studija i nameće zaključak da je ovaj parametar stimulacije možda ključan u postizanju optimalnog terapijskog odgovora. Ovaj autor takođe smatra da, s obzirom da su pacijenti bolje podnosili NF od VF rTMS (koja je praćena prisustvom neprijatnih senzacija na mestu primene), NF treba najpre da bude primenjena kod pacijenata koji su terapijski rezistentni, ne tolerišu antidepresive ili EKT, a da VF rTMS dolazi u obzir tek ako NF nije dovoljno efikasna; prema ovom autoru, malo je verovatno da bi obnuta strategija bila efikasna.

Prediktori terapijskog odgovora na rTMS

Jedno od veoma važnih pitanja je pokušaj identifikacije prediktora terapijskog odgovora na rTMS. Nekoliko manjih studija se bavilo sekundarnom analizom potencijalnih faktora predikcije terapijskog odgovora (Conca i sar., 2000; Holtzheimer i sar., 2004; Bajbouj i sar., 2005), a nekoliko se eksplicitno fokusiralo na ispitivanje istih na osnovu individualnih karakteristika pacijenata i specifičnosti protokola rTMS terapije. Velika multicentrična analiza (Fregni i sar., 2006) podataka iz 6 kliničkih istraživanja na uzorku od 195 osoba obolelih od depresije analizirala je demografske karakteristike, stepen depresivnosti i karakteristike terapije, kao i psihijatrijski istorijat i prethodne terapijske procedure; multivarijantna analiza je pokazala da su jedino starosno doba i terapijska rezistencija bili značajni negativni prediktori poboljšanja na rTMS.

Fitzgerald (2003) je, ispitujući prediktivnu vrednost kriterijuma psihomotornih promena kao - agitacija, koje je definisao Angst (1993) (HAMD itemi 9, 10, 11, 12, 13, 15) i retardacija (HAMD itemi 1, 2, 3, 4, 7, 8), našao veći stepen inicijalno prisutne agitacije kod pacijenata koji su imali bolji antidepresivni odgovor na rTMS.

U drugom istraživanju potencijalnih psiholoških faktora predikcije (Brakemeier i sar., 2007) analizirani su prediktori antidepresivnog efekta kod 70 osoba obolelih od depresije procenjujući prediktivnu vrednost HAMD faktora (Milak, 2005), kriterijuma psihomotornih promena, ukupan broj antidepresivnih terapijskih pokušaja i dužinu trenutne depresivne epizode (granična vrednost iznosila je 5 meseci). Poredeći pacijente koji su imali zadovoljavajući terapijski odgovor sa onima koji to nisu na osnovu 5 HAMD faktora, pacijenti koji imali zadovoljavajući terapijski odgovor na primenu rTMS su pre početka terapije imali manje anksioznih simptoma (faktor 4) i kod njih je poremećaj spavanja bio nešto izraženiji; glavni prediktivni faktori pozitivnog terapijskog odgovora bili su trajanje aktuelne depresivne epizode kraće od 5 meseci, manji broj prethodnih antidepresivnih terapijskih pokušaja i izražen poremećaj spavanja pre uključenja u terapijsku proceduru. Ovi podaci po prvi put opisuju poremećaj spavanja kao klinički prediktor ranog pozitivnog terapijskog odgovora na primenu rTMS kod depresije. U skladu sa ovim su i otkrića farmakološkog istraživanja (Rush i sar., 2005) da je inicijalno prisutna izrazita insomnija udružena sa ranijim početkom dejstva antidepresiva.

Naredno istraživanje iste grupe (Brakemeier i sar., 2008) obuhvatilo je 79 osoba obolelih od depresije; iako rezultati prethodnih istraživanja (Fregni i sar., 2006; Brakemeier i sar., 2007) nisu u potpunosti replicirani, u ovom radu istraživački model potvrđuje da je manje verovatno da će pacijenti sa visokim stepenom terapijske rezistencije i depresivnog raspoloženja uz izraženo osećanje krivice imati pozitivan terapijski odgovor na rTMS (prvi put se osećanje krivice pojavljuje kao prediktivni faktor), dok je verovatnije da pacijenti sa izraženom psihomotorom retardacijom imaju bolji odgovor. Bolji terapijski odgovor pacijenata sa visokim stepenom psihomotorne retardacije odgovara otkrićima na animalnim modelima i humanim istraživanja da prefrontalno primenjena rTMS dovodi do povećanja dopaminergičke neurotransmisije u mezostrijatalnim i mezolimbickim regionima (Keck i sar., 2002; Pogarell i sar., 2006).

Ova grupa istraživača takođe nalazi da inicijalno manje anksiozni pacijenti imaju bolji terapijski odgovor, za razliku od prethodnog istraživanja (Eschweiler i sar., 2000) u kojem je prisustvo izraženije somatske anksioznosti postojalo kod pacijenata kod kojih je postignut bolji antidepresivni efekat. Mnoge od ovih

kontroverzi verovatno su u velikoj meri nastale zbog velikih razlika u broju pacijenata u pojedinim studijama, kao i različite metodologije istraživanja tako da je podatke teško upoređivati.

U istraživanju Brakemeiera i sar., (2008) nije pronađen uticaj starosnog doba na efekat rTMS, koje je bilo značajan negativni prediktor u prethodnim istraživanjima (Huang i sar., 2005; Su i sar., 2005). Naime, hipotetiše se da udaljenost između prefrontalnog korteksa i površine lobanje raste sa godinama i time limitira efekat rTMS kod starijih osoba. Nahas i sar. (2004) su demonstrirali da povećanoj udaljenosti skalp-korteks prilagođena stimulacija višeg intenziteta daje bolji antidepresivni efekat i u ovoj populaciji. Naravno, slabiji terapijski odgovor kod starijih osoba može biti i zbog generalno lošijeg odgovora na antidepresive, češćih atipičnih simptoma depresije, udruženosti depresije sa drugim organskim promenama na mozgu i generalno lošijeg odgovora ovih osoba na bilo koji antidepresivni tretman (Fregni i sar., 2006).

Istraživanje zasnovano na analizi podataka internacionalnog multicentričnog protokola rTMS terapije kod obolelih od depresije (O'Reardon i sar., 2007) je pokazalo da je rTMS značajno efikasnija kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapijski pokušaj samo jednim antidepresivom tokom aktuelne depresivne epizode. Za razliku od ovih pacijenata, oni koji prethodno nisu odgovorili na 2-4 terapijska pokušaja različitim antidepresivima, imaju lošiji odgovor i na rTMS (Lisanby i sar., 2009).

Tako, uzimajući napred navedeno u obzir, za sada je jedino niži stepen terapijske rezistencije u svim istraživanjima dokazan pozitivni prediktor odgovora na rTMS kod depresije.

Bezbednost primene rTMS u kliničkoj praksi i istraživanjima

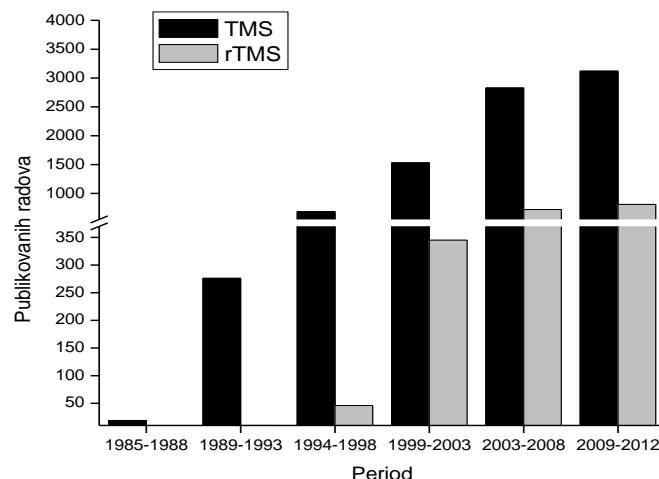
U prethodnoj deceniji naučni i medicinski krugovi imali su mogućnost evaluacije bezbednosti primene rTMS, kako u istraživanjima, tako i u kliničkoj praksi. Pregled dosadašnjih istraživanja prikazan je na Slici 9. Tokom ovog perioda, primena konvencionalne TMS je u impresivnom porastu, razvijene su i nove paradigme stimulacije, a tehnički napredak doveo je do novog dizajna aparata i do "real time" integracije TMS sa EEG-om, PET-om i fMRI. Hiljade zdravih

dobrovoljaca i osoba sa različitim neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima primilo je različite modalitete ove stimulacije. Na konsenzus-konferenciji Internacionalnog udruženja kliničke neurofiziologije u Sieni, Italija u martu 2008.god., obnovljene su i dopunjene smernice primene rTMS, uključujući pitanja propratnih neželjenih efekata i rizika primene (Rossi i sar., 2009).

rTMS se pokazala kao obećavajuća, neinvazivna terapija različitih neuropsihijatrijskih oboljenja a broj različitih kliničkih indikacija u kojima se primenjuje je u stalnom porastu. Najveći broj do sada objavljenih psihijatrijskih istraživanja je u oblasti depresije, ali u porastu su i ispitivanja njene primene kod akutne manije, shizofrenije, paničnog poremećaja, obsesivno-kompulsivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i opijatske zavisnosti.

Objavljeni su i rezultati velikog industrijski podržanog istraživanja primene rTMS u terapiji rezistentne depresije (O' Reardon i sar., 2007), kao i multicentrična studija u Nemačkoj (Herwig i sar., 2008), a primena rTMS je već odobrena u ovoj indikaciji u nekim zemaljama (npr. Kanada i Izrael, a od 2011.god. i u Srbiji). U oktobru 2008.god aparat jednog proizvođača je odobren u Americi od strane FDA za terapiju rezistentne unipolarne depresije kod pacijenata kod kojih nije bilo uspeha samo sa jednim farmakološkim tretmanom. Broj laboratorija koje koriste TMS u svrhu istraživanja u oblasti neuronauka je takođe u stalnom porastu u poslednjih 20 godina, što je dovelo do potrebe za novim i jasnim smernicama u vezi sa bezbednošću njene primene.

Pretodne mere predostrožnosti u primeni rTMS zasnivale su se na zaključcima i preporukama konsenzus-konferencije američkog Nacionalnog Instituta za zdravlje 1996. god. (*National Institutes of Health*) i sumirane u *Clinical Neuropsychology* (Wasserman i sar., 1998).



Slika 9 Broj objavljenih članaka po godini o TMS (Medline do kraja septembra 2012)- ključne reči "Transcranial magnetic stimulation" (levi stubići) i "Repetitive TMS" (desni stubići). Modifikovano prema. Rossi i sar., 2009

Etička pitanja primene TMS kod zdravih ljudi i bolesnika prvi put su sistematizovana od strane Green-a 1997, tokom ranog perioda testiranja TMS, a zatim u drugim publikacijama (Illes i sar., 2006; Steven & Pascual-Leone, 2006). Sigurnost primene TMS i dalje podržavaju rezultati novijih meta-analiza (Loo i sar., 2008; Janicak i sar., 2008).

Pitanja bezbednosti često se odnose za medicinsko osoblje operativno uključeno u primenu TMS i izloženo magnetnom polju nekoliko sati svakoga dana. Smernice koje se odnose na izloženost elektromagnetnom polju izdala je 2003.godine Međunarodna komisija za zaštitu od nejonizujućih zračenja (*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection*) i podržana je Direktivom Evropskog parlamenta 2007.godine (Riches i sar., 2007). Ova direktiva uključuje granice izlaganja magnetnom polju za radnike ;profesionalna izloženost magnetnom polju meri se MRI jedinicama i ona je oko 100 puta manja od dozvoljene osim u slučaju intervencionih procedura (Riches i sar., 2007).

Do sada je samo u jednom istraživanju ispitivana izloženost magnetnom polju osoba koje aplikuju rTMS, i to, koristeći kalem oblika osmice, frekvenciju od 5 Hz i intenzitet stimulacije 60-80%; u ovim uslovima limit izloženosti magnetnom polju opada sa distancom od oko 0,7 m od površine kalema (Kalstrom i sar., 2006). Ova observacija čini neophodnim dalja istraživanja da bi se utvrdila granična udaljenost od kalema vezano za tip mašine, tip kalema, frekvenciju i intenzitet stimulacije i ukupno

vreme izlaganja. Potencijalni rizik od dugotrajnog, dugogodišnjeg izlaganja čak i slabom magnetnom polju je još uvek otvoreno pitanje.

Kod pacijenata i zdravih ispitanika, generalno, neželjena dejstva su veoma retka i blaga i to najčešće u vidu glavobolja, subjektivnog osećaja neprijatnih senzacija na mestu stimulacije, a slučajevi konvulzija, sinkopa različitih psihičkih izmena postoje samo anegdotalno. Iz tih razloga, u većini studija gde je rTMS primenjivana u terapiji depresije, izuzeti su pacijenti sa epilepsijom, kohlearnim implantima i pace- makerom.

Važno je naglasiti da se postojeći vodiči primene rTMS po pitanju bezbednosti fokusiraju uglavnom na prevenciju pojave konvulzija, i ne razmatraju prevenciju i terapijske postupke u slučaju nastanka maničnog preokreta.

rTMS je, do sada anegdotalno, primenjivana i kod još jednog od delikatnijih stanja u psihijatriji – major depresije u trudnoći (Klirova i sar., 2008) i postpartalne depresije (Garcia i sar., 2010), anksiozne depresije u trudnoći (1 Hz) (Nahas i sar., 1999), i kod postpartalne manije (Cohen i sar., 2008) i to sa značajnom efikasnošću i uspostavljanjem potpune remisije bez uvođenja psihofarmaka. Kada se uzme u obzir problematika primene psihofarmaka tokom trudnoće i laktacije, dalja sistematska istraživanja bi trebalo da daju sveobuhvatniji odgovor na pitanje bezbednosti i efikasnosti ove terapijske procedure i dragocenu alternativu psihofarmakoterapiji.

DEPRIVACIJA SPAVANJA

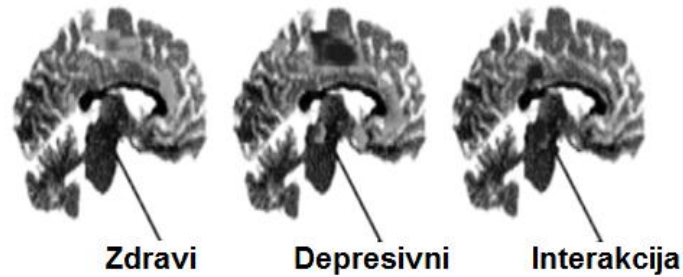
Spavanje predstavlja periodički proces, karakterisan privremenim i reverzibilnim prekidom kontinuiteta svesti, i redukovanom reaktivnošću na podražaje iz spoljašnje sredine. Većina pacijenata sa depresijom ima teškoće pri uspjavanju kao i pri održavanju sna. Takođe, poznato je da se osobe sa depresijom neretko rano izjutra bude, uz činjenicu da su tokom dana često u stanju kontinuiranog umora.

Elektroencefalografska (EEG) istraživanja omogućila su suštinski doprinos razumevanju strukture spavanja, budući da su stadijumi spavanja podeljeni u skladu sa EEG karakteristikama, obuhvatajući ukupno četiri stadijuma NREM spavanja i REM fazu spavanja.

Promene u EEG-u, koje su opisane kod osoba sa depresijom, tokom spavanja, uključuju produženje latenci spavanja, redukciju kontinuiranog spavanja, kao i smanjenje faza 3 i 4 NREM spavanja (Cho i sar., 2008). Takođe, ove osobe, imaju i povećanje količine REM spavanja tokom noći, skraćeno vreme od početka spavanja do prvog REM perioda, skraćenje REM latence i povećanje frekvence očnih pokreta u REM periodu (Nofzinger i sar., 2005).

REM spavanje u depresiji

Budući da se tokom perioda REM spavanja kod zdravih ljudi aktiviraju delovi limbičkog sistema i posebno, prednjeg paralimbičkog korteksa, produženje trajanja REM faze kod osoba koje pate od depresije ukazuje na veću aktivaciju ovih struktura. Istraživanja koja su se do sada bavila ovim pitanjem pokazala su da se u periodu od padanja u san do ulaska u REM fazu spavanja povećava aktivnost i nivo metabolizma u tektalnom području srednjeg mozga, u senzomotornom korteksu, kao i u delovima limbičkog sistema koji učestvuju u modulaciji emocija, donjoj slepoočnoj kori i bademastim jedrima leve hemisfere (Nofzinger i sar., 1999). Uz to, uočeno je povećanje metabolizma i u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, parijetalnom i temporalnom korteksu, uključujući frontalna i parijetalna očna polja (Nofzinger i sar., 2001) (Slika 10).



*Slika 10 Povećanje metabolizma od budnosti do REM spavanja u pojedinom moždanim strukturama kod depresivnih pacijenata u odnosu na zdrave kontrole
Modifikovano na osnovu Nofzinger i sar., 2004*

Slične studije ukazale su na povećanje aktivnosti retikularne formacije moždanog stabla od padanja u san do prve REM faze kod osoba obolelih od depresije, što je u skladu sa modelom izmenjene monaminske ravnoteže kod depresivnih. Povišena aktivnost limbičkih i paralimbičkih struktura kod depresivnih odražava sklonost da doživljavaju stimulse sa više afektivnog intenziteta u negativnom kontekstu. A povišena aktivnost eksekutivnog korteksa u REM spavanju može da odražava promenu modulacije kortikalnih funkcija od monoaminske tokom budnosti, do holinergičke tokom REM spavanja, vezano za monoaminsko-holinergičku neravnotežu kod depresije. Na bihejvioralnom planu, ovo takođe može da znači veću uključenost ekzekutivnih funkcija tokom REM spavanja kod depresivnih, verovarno u odgovoru na povišeno afektivno stanje nastalo abnormalnom aktivacijom limbičkih i paralimbičkih struktura (Nofzinger i sar., 2004).

NREM spavanje u depresiji

Kao što je već rečeno, depresivni imaju poremećaj u kontinuitetu spavanja i smanjenje dubokog, restorativnog NREM spavanja. Ho i sar. (1996) su koristeći (18 F)-FDG PET kod depresivnih osoba pronašli povišenje ukupnog moždanog metabolizma tokom prvog NREM perioda spavanja, u odnosu na zdrave. Ove promene su bile najizraženije u posteriornom cingulumu, amigdalama, hipokampusu, okcipitalnom i temporalnom korteksu i ponsu, uz smanjenje metabolizma u anteriornom cingulumu, caudatusu, i medijalnom talamusu, što je interpretirano kao povišen *arousal* tokom NREM spavanja.

Restorativan učinak spavanja povezan je sa sporotalasnim NREM spavanjem i ovaj period spavanja se regionalno više vezuje za frontalne regione korteksa. Depresivne osobe pokazuju "lako" NREM spavanje i manje smanjenje frontalnog

metabolizma između budnosti i NREM spavanja, što je pokazano u PET istraživanju (Germain i sar., 2004), a posebno se odnosilo na dorzolateralne frontalne giruse, desni medijalni prefrontalni korteks, desni gornji i srednji temporalni girus, levi talamus, što ukazuje na abnormalnosti talamokortikalne mreže koja može da postoji u osnovi ne-restorativnog spavanja kod depresije.

Deprivacija spavanja u terapiji depresije

Nemački psihijatar Walter Schulte u kliničku praksu lečenja depresije uvodi deprivaciju spavanja tokom jedne noći. Mnoge osobe obolele od depresije su imale iskustvo da je nakon neprospavane noći sledilo značajno poboljšanje ili kompletno povlačenje depresivnih simptoma tokom narednog dana (Schulte, 1966), a doprinos ovog autora je u ozbiljnom sagledavanju fenomena koji je doveo do daljih sistematskih istraživanja. Pre ovog otkrića smatralo se deprivacija spavanja može provocirati depresiju, mada čak i depresivne osobe u remisiji koje su posebno vulnerabilne na depresogene stresore nisu imale relaps nakon jedne noći deprivacije spavanja; suprotno tome, ona je čak imala profilaktički efekat kod pacijenata sa rekurentnom depresijom (Papadimitriou i sar., 1993).

Sa druge strane, poznato je da skraćenje spavanja ili deprivacija mogu dovesti do indukcije manične ili hipomanične epizode (Benedetti i sar., 2008), posebno kod predisponiranih osoba, a pošto maniju karakteriše izrazita insomnija, nekad može biti teško razlikovati nesanicu kao uzrok od nesaničice kao ranog simptoma manije.

Glavna indikacija za terapijsku primenu deprivacije spavanja su svi oblici primarne depresije, a malo je iskustva sa njenom primenom kod sekundarne depresije. Međutim, dokazano je da je ima pozitivan efekat i na depresivne sindrome kod shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, sličan onom kod primarne depresije (Koranyi & Lehmann, 1960).

Uprkos ovim zapažanjima, rezultati dosadašnjih istraživanja o antidepresivnom efektu deprivacije spavanja su kontradiktorni. Skorašnje istraživanje (Babson i sar., 2010) je pokazalo da deprivacija spavanja kod zdravih ima izrazito stresogeno dejstvo i dovodi do pojave intenzivnih simptoma anksioznosti i depresije.

Istraživači kao i kliničari podjednako smatraju antidepresivni efekat deprivacije spavanja jednim od najfascinantnijih u biološkoj psihijatriji uopšte (Clark i sar., 2006). Brzi razvoj i jednako tako brzi prestanak efekta čine DS zanimljivim eksperimentalnim modelom u antidepresivnoj terapiji.

Nekoliko kliničkih observacija sugerise mogućnost postizanja rapidnog antidepresivnog efekta: preokret (*switch*) bipolarnih pacijenata u roku od nekoliko sati iz depresije u maničnu fazu; diurnalne varijacije raspoloženja kod osoba obolelih od depresije do nivoa eutimije u pojedinim delovima dana; i najubedljiviji dokaz su podaci iz studija deprivacije spavanja koje pokazuju da oko 50% osoba obolelih od depresije pozitivno reaguje nakon samo jedne noći deprivacije spavanja (Clark i sar., 2006). Mogući prigovor na ovakav antidepresivni efekat je da je on samo prolazan i time ne pravi antidepresivni odgovor, ali takođe se ne održava efekat i ni jedanog drugog biološkog tretmana, ukoliko se isti prekine ubrzo nakon primene (npr. elektrokonvulzivna terapija). Efekat deprivacije spavanja se može održati ukoliko se kombinuje sa primenom antidepresiva, litijuma i drugih bioloških, nefarmakoloških metoda.

Terapijska procedura i terapijski odgovor

Kod standardne procedure totalne deprivacije spavanja, pacijent ostaje budan tokom jedne cele noći i tokom narednog dana, i tokom ovih 40h stalne budnosti treba da se uzdrži i od kratkotrajnog sna. Oko 60% pacijenata sa major depresijom pokazuje kliničko poboljšanje odmah narednog dana (Clark i sar., 2007).

Poboljšanje postoji za sve znake i simptome depresije, uključujući i suicidalnost (Clark i sar., 2007), posebno kod pacijenata sa upadljivom diurnalnom varijacijom raspoloženja (većina se bolje oseća uveče nego izjutra). Oko 10-15% njih reaguje pozitivno tek nakon spavanja naredne noći (Giedke i sar., 1992).

Terapijski efekat može prestati isto tako brzo kao što je i nastao – kod nekih osoba je ograničen na nekoliko sati, akod većine tokom celog dana, do nakon narednog spavanja; redje može trajati 4-7 dana. Oko 50-80% pacijenata ima relaps (uglavnom nekompletni), dok 20-50% nema; uglavnom oni koji su konkomitantno lečeni antidepresivima ređe doživljavaju relaps (Smith & Jacobsen, 2009).

Depresivni relaps i spavanje

Dokazano je da, ukoliko pacijent spava sledećeg dana nakon deprivacije u periodu između 17h i 24h, ne dolazi do relapsa i pozitivan efekat deprivacije je stabilniji, u poređenju sa normalnim periodom spavanja. Depresivni relaps je često dešava ukoliko posle deprivacije dođe do spavanja u jutarnjim satima, ili tokom naredne noći.

Pozitivan antidepresivni efekat selektivne REM deprivacije spavanja se razlikuje od efekta neselektivne deprivacije spavanja, ali zahteva više vremena i više tehničkih procedura za pozitivan ishod, koji je pritom stabilniji. Selektivno buđenje pacijenta u REM fazama bez prekidanja sporo-talasnog spavanja (*slow wave sleep*) dovodi do postepenog ali uspešnog i trajnijeg antidepresivnog efekta. Istovremeno, pozitivan efekat REM deprivacije ne ide u prilog hipotezi o pomeranju cirkardijalnog ritma kao glavnom uzroku depresije, pošto REM deprivacija spavanja ne utiče na cirkardijalni ritam.

S obzirom da deprivacija spavanja obuhvata i REM deprivaciju takođe, njen efekat je makar delimično povezan sa REM deprivacijom, i u skladu je sa činjenicom da je depresivni relaps nakon dnevnog spavanja nastao zbog inkorporacije REM faza tokom ovih perioda – što su duži ovi periodi, relapsi su češći, pošto duži period dnevnog sna prati i veće prisustvo REM faza (Wiegand i sar., 1987).

Postoje mišljenja i da je deteriorativni efekat REM spavanja tokom noći i čak kratkotrajnog dnevnog spavanja povezan sa specifičnim odlikama snova. REM faza inače je vezana za snove, ali je dokazano da i posle totalne ili parcijalne deprivacije spavanja dolazi do pomeranja snivanja u NREM fazu, posebno ukoliko pacijent zaspi u ranim jutarnjim satima. U tim slučajevima, prisustvo snova tokom dnevnog spavanja može da znači skoriji relaps, čak i u odsustvu REM faza.

Studije neurooslikavanja i deprivacija spavanja kod depresije

Mada su SPECT i PET istraživanja identifikovala nekoliko regiona prefrontalnog korteksa uključenih u pozitivan antidepresivni odgovor na deprivaciju spavanja, prostorna rezolucija (6-7 mm za PET) ograničava preciziranje regiona. Superiornost prostorne rezolucije fMRI korišćena je u cilju identifikacije ovih regiona, a regione od interesa bazirali su na otkrićima PET istraživanja kod

deprivacije spavanja (Wu i sar., 1999) i ranije pomenutom Maybergovom modelu depresije (Mayberg i sar., 1999).

Najvažnija otkrića u ovom istraživanju su povećana bazalna perfuzija u levom ventralnom AC (LVAC) kod pacijenata koji su pozitivno odgovorili na deprivaciju spavanja i smanjenje perfuzije u desnom dorzalnom AC (DDAC) (Clark i sar., 2006). U istraživanju u kojem je primenjena PET (Wu i sar., 2008), metabolizam glukoze u inferioirnom, vetralnom i orbitalnom frontalnom korteksu bio je smanjen nakon deprivacije spavanja tokom jedne noći i u korelaciji sa poboljšanjem na HDRS, a kod zdravih ljudi metabolizam glukoze bio je povećan u posteriornom orbitalnom korteksu tokom stanja tuge i anksioznosti. Sa druge strane, povećanje metabolizma u DLPFK posle deprivacije spavanja kod pacijenata sa depresijom bilo je praćeno smanjenjem na HDRS, a slične promene su nađene kod pacijenata uspešno lečenih citalopramom i paroksetinom (Kennedy i sar., 2001).

Potencijalni mehanizmi antidepresivnog efekta deprivacije spavanja

Različita fiziološka stanja regulišu komplikovane odnose vremena i mesta genske ekspresije, i jedna od mogućnosti je da su one u osnovi antidepresivnog efekta deprivacije spavanja. Vremenska neusklađenost između ekscitivnog praženjenja NA neurona locusa ceruleusa (LC) i senzitivnosti postsinaptičkih mesta u korteksu mogu imati značajnu ulogu u antidepresivnom efektu deprivacije spavanja (Payne i sar., 2002). Neurofiziološka istraživanja potvrđuju da LC proizvodi relativno konstantna praženjenja u svim bihevioralnim stanjima, osim tokom REM spavanja, kada ovih praženjenja nema; tokom ovih perioda postsinaptička mesta imaju najveću senzitivnost i aktivacija LC noradrenergičkih projekcija tokom REM perioda mogla bi dovesti do interakcije sa senzitivizovanim postsinaptičkim mestima i robustnih molekularno – genetskih promena, što su dokazale i istraživanja genske ekspresije (Guindalini i sar., 2009).

Ekspresija pojedinih gena značajno varira tokom ciklusa spavanja i budnosti (Lee i sar., 2009), što verovatno ima ulogu i u regulaciji neuroplastičnosti. Cirelli & Tononi (2000) su u sistematskoj studiji oko 10.000 gena pokazali da deprivacija spavanja dovodi do robustnog povećanja ekspresije grupa ključnih gena: ranih gena-transkripcionih faktora, gena vezanih za energetske metabolizam, faktora rasta i adhezionih molekula, neurotransmiterskih transportera i enzima. Više istraživanja je

do sada pokazalo da parcijalna deprivacija spavanja dovodi do povećanja nivoa pCREB (aktivne forme transkripcionog faktora), povećane ekspresije BDNF-a i povećanje ekspresije BDNF receptora TrkB (Cirelli i sar., 2009), tj. molekula vezanih za plastičnost čija ekspresija je povećana tokom hronične antidepresivne terapije. Isti autori smatraju da ključni faktor odgovoran za indukciju gena odgovornih za neuroplasticitet može biti neuromodulatorna aktivnost NA i 5HT sistema, koji su široko zastupljeni u mozgu gde regulišu gensku ekspresiju a neaktivni su samo tokom REM spavanja (Cirelli i sar., 2009). Dalje, studije lezija su pokazale da ushodna regulacija ovih gena nije bila izmenjena kod lezije serotoniniskog sistema (deplecija triptofana), i da je NA sistem jedini značajan u njihovoj ushodnoj regulaciji (Cirelli i sar., 2009). I pojačana pražnjenja NA neurona i ushodna regulacija β AR dovode do pojačane genske ekspresije tokom deprivacije spavanja.

Ova teorija predstavlja još jedan hronoterapeutski doprinos u razvoju antidepresivne terapije sa rapidnim početkom dejstva, a osnovna ideja je aktivacija NA neurona farmakološki (recimo $\alpha 2$ antagonistom johimbinom) u LC tokom REM faze kada su inače neaktivni.

Rapidni antidepresivni efekat deprivacije spavanja, BDNF i hipokampalna neurogeneza

Gorgulu i sar. (2009) prvi dokazuju da rapidan antidepresivni efekat deprivacije spavanja korelira sa rapidnom promenom BDNF nivoa u serumu kod depresivnih. U grupi zdravih kontrola, nakon jedne noći deprivacije spavanja nije došlo do promena ni u raspoloženju, niti u nivoima BDNF-a u serumu, za razliku od depresivnih, kod kojih je došlo do porasta BDNF nivoa nakon jednog dana kao i značajne redukcije HDRS skora (40-60%) (Gorgulu i sar., 2009).

Mnoga istraživanja i nedavna meta-analiza (Brunoni i sar., 2008) podržavaju neurotrofinsku teoriju depresije, sugerišući da je poboljšanje kod major depresije povezano sa neuroplasticitetom i da različite vrste antidepresivne terapije vode do povećanja BDNF-a, što bi značilo da je ovaj neuropeptid možda i krajnji zajednički supstrat različitih vrsta antidepresivne terapije.

Na animalnom modelu, deprivacija spavanja kod pacova značajno stimuliše neurogenezu u g. dentatusu hipokampusa, pospešivanjem proliferacije ćelija i

preživljavanja novih neurona (Grassi i sar., 2006), a poznato je da je disregulacija hipokampalne neurogeneze uključena u patogenezu depresije. Povećanje BDNF-a ali i 5HT nakon jedne sesije deprivacije spavanja u skladu je sa teorijom da oboje pozitivno modulišu hipokampalnu neurogenezu. Osim povećane ekspresije BDNF-a u hipokampusu, ovi autori nalaze i povećanje 5HT i iste adaptivne promene na 5TH autoreceptorima posle deprivacije spavanja, slično kao kod hronične antidepressivne terapije.

BDNF I 5HTTLPR GENETIČKI POLIMORFIZMI U DEPRESIJI

BDNF i genetički rizik za depresiju

Novija istraživanja su pokazala da strukturni polimorfizam BDNF gena, koji podrazumeva substituciju aminokiseline valin aminokiselinom metionin na kodonu 66 (Val66Met), kao polimorfizam jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphism-SNP*) ima značajnu ulogu u predispoziciji za depresiju i kognitivne deficite (Duncan i sar., 2009).

Pošto je BDNF u vezi sa memorijom i stresom uzrokovanom atrofijom mozga, genetski polimorfizam BDNF-a može biti važan i u ispitivanju oslabljene memorije i atrofije mozga u depresiji. Jedno istraživanje je pokazalo da kod osoba sa major depresijom BDNF Val66Met polimorfizam ima negativan uticaj na volumen hipokampusa i amigdala, dok heterozigoti za Met-BDNF alel imaju takodje manji volumen hipokampusa u odnosu na one koji su homozigoti za Val-BDNF alel (Frodl i sar. 2007). Takođe je ispitivanje kliničkih karakteristika depresije i BDNF Val66Met polimorfizma, pokazalo značanu povezanost između BDNF Val66Met polimorfizma, težine kliničke slike depresije i memorijskog deficita u depresiji (Egan i sar., 2003).

Sve je više dokaza da BDNF Val66Met polimorfizam predstavlja značajni genetski faktor rizika koji utiče na prefrontalnu i hipokampalnu funkciju, koje zatim imaju negativan uticaj ne samo na kognitivno funkcionisanje, već i povećavaju rizik za razvoj depresije. U okviru otkrića da je sekrecija BDNF-a oslabljena u odgovoru na stres kod nosioca Met alela, može se hipotetisati i da ove osobe imaju manju sposobnost adaptacije na stres, što dovodi do izmenjene strukture i funkcije hipokampusa, što dalje povećava rizik od razvoja depresije. Navedeno dovodi do zaključka da i sistem neutrofina i HHA osovina imaju ključnu ulogu u patofiziologiji depresije.

Val66Met BDNF polimorfizam utiče na unutarćelijski prenos signala i aktivnu sekreciju BDNF-a. Rezultati studija asocijacije do sada su nekonzistentni (Duncan i sar., 2009), ali ima i onih koje ukazuju i na udruženost sa bipolarnim afektivnim poremećajem. Nivo BDNF-a u serumu je snižen tokom depresivnih i maničnih faza, i vraća se na normalne vrednosti tokom faza eutimije (Fernandes i sar., 2009).

Nedavno su Montag i sar. (2008) pokazali na većem uzorku kavkaskе populacije da je potrebno da postoji ne samo jedan, već dva Met alela, što je udruženo sa većom anksioznošću kao karakteristikom ličnosti).

Istraživanje homozigota 66Met alela i njihove povezanosti sa anksioznošću je veoma teško zbog niske prevalencе homozigota 66Met (samo 2-3% u kavkaskoj populaciji), dok se heterozigoti Val-Met u istoj sreću sa prevalencom od 20-30% (Shimizu i sar., 2004). Genetska fMRI studija BDNF Val66Met polimorfizma ispitivala je uticaj ovog SNP-a na radnu memoriju i procesiranje emocionalnih informacija, i iako su dosadašnja otkrića nekonzistentna (osim uticaja BDNF Val 66Met na kognitivne funkcije) (Egan i sar., 2003), izgleda da je 66Met alel uzrok oslabljenje radne memorije i procesa konsolidacije informacija u dugotrajnu memoriju, kao i emocionalne disregulacije koja je ključna kod afektivnih poremećaja.

Kao što je već rečeno, u etiologiji depresije osim genetskih, ulogu imaju i faktori sredine, a zlostavljanje u detinjstvu je posebno značajan faktor za razvoj depresije u kasnijem životnom dobu. Međutim, sva zlostavljana deca ne razvijaju depresiju. Verovatnoća da zlostavljana deca obole od depresije vezana je i za varijaciju gena koji kodira serotoninski transportni protein (SL6A4), a koji je ključan u regulaciji serotoninske funkcije u mozgu, prekidajući aktivnost serotonina putem preuzimanja (Caspi i sar., 2003; Kaufman i sar., 2004).

SLC6A4 ima promenljivo mesto, uobičajeno poznato kao 5-HTTLPR, koje ima dva funkcionalna alela; kratki 's' i dugi, 'l' alel. 's' alel kodira oslabljeni promotor segment i udružen je sa oslabljenim transkripcionim i funkcionalnim kapacitetom serotoninskog transportera, u odnosu na 'l' alel .

Nekoliko nezavisnih istraživanja kod deca (Kaufman i sar., 2004), adolescenata i mlađjih odraslih (Caspi i sar., 2003), pronašlo je povezanost između 5-HTTLPR varijacija i rizika za razvoj depresije nakon traumatskih životnih događaja, a posebno je prisustvo 's' alela bilo udruženo sa pojavom depresije ali samo kod osoba sa istorijom zlostavljanja u detinjstvu ili nedavnih stresnih životnih događaja, a u njihovom odsustvu 's' alel nije bio udružen sa povećanim rizikom za depresiju.

Međutim, smatra se da u etiologiji depresije ulogu ima interakcija više različitih gena. Nedavno je pronađeno i da interakcija BDNF polimorfizma udružena

sa 5-HTTLPR polimorfizmom povećava rizik za depresiju (Kaufman i sar., 2004). Otkriveno da je i da je BDNF polimorfizam, slično 5-HTTLPR polimorfizmu, udružen sa depresijom koja počinje u detinjstvu (Stauss i sar., 2004).

U nedavno objavljenom istraživanju na animalnom modelu je dokazano da zlostavljanje u periodu ranog detinjstva dovodi do perzistentnih promena u metilaciji BDNF DNK što dalje dovodi do izmenjene ekspresije BDNF gena u adultnom prefrontalnom korteksu. Osim toga metilacija BDNF DNK je primećena čak i kod mladunaca ženki koje su prethodno bile izložene zlostavljanju (Roth i sar., 2009).

Stres je udružen sa smanjenjem mRNK serotoninskog transportera u *nu.raphe* i smanjenjem BDNF mRNA u hipokampusu, a na animalnom modelu stresom izazvano smanjenje BDNF mRNA može biti sprečeno 5HT-_{2A} receptorskim antagonistom (Deltheil i sar., 2008). Hronična primena SSRI antidepresiva dovodi do povećane produkcije BDNF-a. Aktivnost ovih lekova posredovana je intraćelijskim prenosom signala, uključujući cAMP sistem sekundarnog glasnika. Hronična SSRI terapija dovodi do ushodne regulacije cAMP-a na nekoliko nivoa, uključujući povećanu ekspresiju CREB-a i BDNF-a, koji je jedan od target gena regulisanih CREB-om. BDNF "knockout" miševi takođe pokazuju abnormalnosti serotonina a dupli mutanti nastali spajanjem serotonin "knockout" miševa sa BDNF heterozigotnim "knockout" miševima pokazuju povišenu anksioznost, povišene vrednosti hormona stresa, kao i poremećaj u raspoloživosti serotonina u hipokampusu i hipotalamusu, u poređenju sa miševima koji su "knockout" u samo jednom od ova dva sistema (Mattson i sar., 2004).

5HT i BDNF često interarguju u regulaciji neuronalnog plasticiteta. Aktivacija 5HT receptora vezanih za proizvodnju cAMP-a i aktivaciju CREB-a može indukovati transkripciju BDNF gena, kao i obratno- BDNF može stimulisati rast i grananje aksona 5HT neurona u korteksu, povećavajući broj serotoninskih sinapsi (Mattson i sar., 2004). 5HT i BDNF često dovode do aktivacije grupe gena zaduženih za neuronalni plasticitet. Na primer, antidepresivi koji deluju inhibicijom ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) dovode do ekspresije od aktivnošću regulisanog citoskeletu pridruženog proteina (*Activity regulated cytoskeletal –associated protein-Arc*), koji dovodi do ekspresije ranih gena značajnih za LTP i druge oblike

neuroplasticiteta, ukazujući na učešće 5TH u pospešivanju učenja i memoriji (Mattson i sar., 2004).

Značaj genetičkog polimorfizma za serotoniniski transporter u depresiji

SERT predstavlja glavno mesto aktivnosti SSRI anidepresiva. Ramamoorthy i sar. (1993) su indentifikovali i umnožili pojedinačni gen koji kodira humani SERT, lokalizovan na hromozomu 17q11.1.-17q12 koji obuhvata 31 kbp i sastoji se od 14 eksona. Heils i sar. (1996) objavljuju polimorfizam regiona koji učestvuje u kontroli transkripcije, iznad 5HTT kodirajuće sekvence (SERTPR). Još su tadašnji eksperimenti pokazali da duža i kraća varijanta ovog 5HTT za gen vezanog polimorfnog regiona, imaju različitu transkripcionu efikasnost. Polimorfizam je lociran oko 1kb iznad mesta na kome počinje transkripcija i sastavljen je od 16 ponovaka. Čini ga 44bp-insercija ili delecija uključujući i ponovljene elemente 6 do 8. Lesch i sar. (1996) nazvali su ga 5-HTTLPR i proučavajući limfoblaste pronašli da je bazalna aktivnost duže varijante dvostruko veća u odnosu na kraću varijantu promotora 5-HTT gena.

5-HTTLPR polimorfizam utiče na sintezu mRNA za serotoniniski transporter, što dovodi do promena u 5-HTT ekspresiji i intraćelijskom preuzimanju 5-HT. U tom smislu, kraća varijanta alela 5-HTTLPR udružena je sa smanjenjem transkripcione aktivnosti i preuzimanja serotonina za oko 50%.

U poglavlju "Neuroplasticitet - veza između stresa i depresije", već su pomenuta istraživanja u kojima je ispitivana udruženost "s" alela, ranog traumatskog iskustva i pojave depresije u odraslom dobu.

Populacione studije pokazuju da učestalost polimorfizma za duži i kraći alel gena za serotoniniski transporter varira između različitih etničkih grupa.

Učestalost dužeg (l) i kraćeg alela (s) u kavkaskoj populaciji su oko 57% i 43% (Lesch i sar., 1996).

Polimorfizam u promotorskom regionu gena za serotoniniski transporter osim što ima značaja u patofiziologiji i terapiji major depresije, moguće je da je uključen i u mehanizam terapijske rezistencije, mada su do sada objavljeni podaci kontradiktorni (Kishida i sar., 2007; Bonvicinni i sar., 2010). Kishida i sar. (2007) u evropskom

uzorku terapijski rezistentnih pacijenata sa major depresijom nalaze značajno manju učestalost "ss" genotipa (10%) nego što je očekivano (21%-28%) na evropskom uzorku. U drugoj studiji, na uzorku od 310 pacijenata sa terapijski rezistentnom depresijom, "ss" genotip postojao je kod 19% pacijenata, a osim toga, to je prva studija u kojoj je ispitan 5-HTTLPR (rs25531) kao nezavisni polimorfizam (Bonvicinni i sar., 2010).

Naime, nedavno je kritički primećeno da je analiza 5-HTTLPR nepotpuna, pošto su nađeni i drugi polimorfizmi u proksimalnom delu Ins-Del lokusa, kao rs25531, rs25532, rs2020933 i 17-bp varijabilni broj ponovaka u drugom intronu (STin2) (Wendland i sar., 2008). Posebno je dokazano da rs25531, polimorfizam najbliži 5-HTTLPR, dovodi do nukleotidne supstitucije adenina (A) u guanin (G) i moduliše uticaj 5-HTTLPR na transkripcionu efikasnost. Dugo su bila podeljena mišljenja gde je lociran ovaj polimorfizam pojedinačnog nukleotida, i jedna grupa istraživača je sugerisala da se nalazi u okviru 5-HTTLPR, a druga da je lociran neposredno izvan 5HTTLPR, što je nedavno i potvrđeno u već pomenutoj studiji kod terapijski rezistentne depresije (Bonvicinni i sar., 2010). Osim toga, rezultati ove studije podržali su hipotezu da LA LA halotip predstavlja protektivni marker za terapijsku rezistenciju kod depresivnih pacijenata.

Osim što je prisustvo ovog polimorfizma povezano sa odgovorom na SSRI antidepresive, pokazalo se da utiče i na odgovor na ostale antidepresive, ako što su TCA i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors – SNRI) (Murphy i sar., 2004), kao i druge biološke, nefarmakološke antidepresivne tretmane, kao što su deprivacija spavanja, terapija svetlom i rTMS (Bocchio-Chiavetto i sar., 2008). Ovi podaci pokazuju da 5-HTTLPR može biti zajednički genetički modulator kod svih navedenih antidepresivnih terapija.

Deprivacija spavanja dovodi do promena u funkciji nekoliko različitih neurotransmiterskih sistema, takođe uključujući i serotoninski. Benedetti i sar. (1999) su kod depresivnih pacijenata tokom jedne noći primenili totalnu deprivaciju spavanja, a genotipizacija je pokazala da je značano bolji antidepresivni odgovor dobijen kod pacijenata koji su bili heterozigoti ili homozigoti za duži alel 5-HTTLPR, slično kao kod primene SSRI antidepresiva.

Kao što je bilo reči u poglavlju koje se odnosi na primenu rTMS u terapiji depresije, mehanizam dejstva ove metode još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Iako je najveći broj istraživanja do sada ukazao na ulogu dopaminskog sistema, smatra se da je uključen i serotoninski sistem. Studije na animalnim modelima su pokazale modulatorni efekat prefrontalne rTMS na serotonergičku transmisiju; porast nivoa 5-HT u hipokampusu i amigdalama, povećanje 5-HT_{1A} vezujućih mesta u amigdalama i frontalnom korteksu, nishodnu regulaciju broja 5-HT_{2A} presinaptičkih receptora u strijatumu i frontalnom korteksu, smanjenje broja 5-HT_{1A} presinaptičkih receptora i smanjenje mRNA za serotoninski transporter u moždanom stablu, velikom i malom mozgu (Ikeda i sar., 2005).

RADNA HIPOTEZA

Principi efekata visoko- (VF-rTMS) i nisko-frekventne rTMS (NF-rTMS) izvedeni su iz istraživanja na motornom korteksu, pri čemu su frekvencije od 5 Hz i više vodile povećanju kortikalne ekscitabilnosti koja je premašivala trajanje perioda stimulacije za više minuta. Suprotno tome, niske frekvencije (1 Hz) proizvodile su inhibitorne promene nadražljivosti motorne kore, relativno robustne i dugotrajne. Suprotno primeru VF-rTMS, NF rTMS je, u teorijskim razmatranjima, namenjena poremećajima gde je kao uzrok pretpostavljena kortikalna hiperekscitabilnost. Korelacione analize terapijskog odgovora na osnovnu promena cerebralnog metabolizma (18 F-Glu PET) pokazale su da pacijenti sa redukovanim metabolizmom bolje odgovaraju na relativno visoke frekvencije stimulacije (10-20 Hz), dok oni sa bazalnim hipermetabolizmom povoljnije reaguju na stimulaciju frekvencije 1 Hz.

Rezultati istraživanja u kojima su korišćene tehnike neurooslikavanja pokazali su da kod depresije postoji funkcionalna asimetrija hemisfera u smislu izmenjene funkcionalne aktivnosti obe hemisfere (kortikalna hiperekscitabilnost desne i hipoekscitabilnost leve hemisfere), a da NF i VF rTMS imaju suprotne efekte na inkrakortikalnu ekscitabilnost, moždani metabolizam i regionalni krvni protok.

U najvećem broju istraživanja primene rTMS u terapiji depresije korišćene su stimulacije visokim frekvencijama (iznad 5Hz), dok je broj istraživanja u kojima je primenjena stimulacijama niskim frekvencijama značajno manji: Dobijeni rezultati u pogledu efikasnosti do danas favorizuju primenu VF rTMS. Međutim, ne manje značajna je mogućnost ‘prekomerne’ aktivacije levog DLPFK uz primenu VF rTMS, izvan raspona poželjne modulacije nadražljivosti kore velikog mozga, što bi se u ekstremnom slučaju manifestovalo epileptičkim napadom. Stoga, postoje mišljenja da je primena NF rTMS nad desnim DLPFK neopravdano zapostavljena u razmatranju protokola tretmana major depresije primenom rTMS.

Parcijalna deprivacija spavanja, prema istraživanjima u kojima je proučavan efekat ove procedure na moždani metabolizam, proizvodi hipermetabolizam orbitalnog medijalnog prefrontalnog korteksa i ventralnih delova anteriornog cingulatnog korteksa.

Polazeći od pretpostavke da metode neinvazivne kortikalne stimualcije (NIKS) i deprivacije spavanja promovišu stimulatvne efekte na moždani metabolizam, pretpostavljeno je sinergističko delovanje ovih nefamakoloških procedura.

S obzirom na prihvaćene analogije između primene NIKS na motorni i prefontalni korteks, smatra se da u osnovi povoljnog terapijskog odgovora leže fenomeni kortikalnog plasticiteta. Stoga je dodatna pažnja, na osnovu novih saznanja proizašlih iz eksperimentalnih manipulacija na motornom korteksu zdravih dobrovoljaca, usmerena ka genskom polimorfizmu za neurotropni faktor poreklom iz mozga (*brain-derived neurotrophic factor* - *BDNF*), za koji se smatra da predstavlja jedan od permisivnih faktora sinaptičkog plasticiteta. Ovo istraživanje kao sekundarni cilj razmatra mogućnost primene genetičkog polimorfizma BDNF kao prediktora terapijskog odgovora.

Na osnovu navedenih činjenica, pretpostavili smo sledeće hipoteze:

- niskofrekventna rTMS u frekvenciji od 1 Hz, primenjena iznad desnog DLPFK, udružena sa parcijalnom deprivacijom spavanja, kao dodatni tretman farmakoterapiji kod osoba sa major depresijom, a koje prethodno ispunjavaju kriterijume terapijske rezistencije,, vodi ka redukciji simptoma depresije
- kombinovana primena rTMS i parcijalne deprivacije spavanja ostvaruju sinergistički efekat na simptome depresije
- da je genetički BDNF polimorfizam povezan sa terapijskom efikasnosti rTMS kod pacijenata sa depresijom

CILJEVI RADA

Zbog provere navedenih hipoteza, definisani su sledeći ciljevi istraživanja

- Utvrditi delotvornost kombinovane primene neinvazivnog oblika stimulacije moždane kore, repetitivne transkranijalne magnetne stimulacije, primenjene iznad desnog dorzo-lateralnog prefrontalnog korteksa, sa parcijalnom deprivacijom spavanja u tretmanu major depresije, kao komplementarnih bioloških i nefarmakoloških metoda lečenja
- Utvrditi trajanje terapijskog efekta protokola kombinovane primene rTMS i parcijalne deprivacije spavanja.
- Utvrditi značenje polimorfizma gena za neurotrofni faktor poreklom iz mozga kao biološkog markera povoljnog terapijskog odgovora na kombinovanu primenu rTMS i parcijalne deprivacije spavanja.

ISPITANICI I METODE

PACIJENTI

Grupu ispitanika činilo je 20 pacijenata sa dijagnozom unipolarne major depresije po kriterijumima DSM IV-TR odabranih koristeći MINI strukturisani neuropsihijatrijski intervju (*MINI International Neuropsychiatric Interview-MINI*), (Sheehan, 1998), a od kojih su 19 bile žene, i 1 muškarac, prosečne starosti 48.3 ± 8.6 godina (srednja vrednost \pm standardna devijacija). Pre uključivanja u istraživanje obezbeđen je informisani pristanak svakog ispitanika, a sve procedure sprovedene su u skladu sa Helsinškom deklaracijom (1975). Sprovođenje istraživanja odobreno je od strane Etičkog komiteta KBC "Dr Dragiša Mišović"-Dedinje.

Dijagnoza nepsihotične major depresije (*major depressive disorder-MDD*) postavljena je od strane specijaliste psihijatrije sa odgovarajućim iskustvom, uz korišćenje polu-strukturisanog kliničkog intervjua u skladu sa DSM-IV-TR i MINI kriterijumima (Sheehan i sar., 1998).

Pre uključivanja u istraživanje, svi pacijenti su potpisali informisani pristanak nakon što su im date sve neophodne informacije i objašnjenja i nakon što su mogli da postave za njih bitna pitanja. U informisanom pristanku za učešće u rTMS studiji opisuje se detaljno terapijska procedura, kao i njena potencijalna i najčešća neželjena dejstva, kao i mogućnost da tokom istraživanja dobijaju placebo stimulaciju.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u ovo istraživanje bili su: starosna dob iznad 18 godina; dijagnoza MDD prema DSM-IV-TR kriterijumima; skor ≥ 20 na modifikovanoj HAMD-24 skali (Hamilton, 1960; Miller i sar., 1985). Pacijenti koji su razmatrani za učešće u istraživanju prethodno su, takođe, ispunjavali kriterijume za terapijski rezistentnu depresiju (Thaase & Rush 1995), tj. nisu odgovorili na konsektivnu primenu najmanje dva antidepresiva primenjenim u adekvatnim dozama i dovoljno dugo da bi se procenio antidepresivni efekat (4-6 nedelja). Kriterijumi

isključivanja bili su: anamnestički podatak o epileptičkim napadima, neurohirurške intervencije, postojanje pacemaker-a, ili metalnih ili magnetnih implantata u mozgu, postojanje drugih medicinskih, neuroloških ili neurohirurških bolesti i stanja koja bi bila kontraindikovana za primenu rTMS (Wassermann, 1998), alkoholna zavisnost, kao i pokušaj samoubistva u poslednjih 6 meseci. Pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za ostale psihijatrijske poremećaje sa prve osovine, takođe nisu uključivani.

Svi pacijenti koji su uključeni u istraživanje nikada ranije nisu bili podvrgnuti stimulaciji rTMS, što je dodatno obezbeđivalo objektivnost placebo procedure stimulacije (tzv. ‘‘sham’’ stimulacija).

Tokom rTMS stimulacije, pacijenti su nastavili da dobijaju nepromenjenu dozu antidepressivnih lekova (doza nije menjana ≥ 6 nedelja pre uključivanja u istraživački protokol), tako da je rTMS bila dodatna terapija. Antidepressivi koje su pacijenti dobijali bili su: sertralin - sedam pacijenata (35%), venlafaksin – pet pacijenata (25%), escitalopram – četiri pacijenta (20%), fluoksetin - tri pacijenta, (15%), i klomipramin - jedan pacijent.

Instrumenti kliničke procene efikasnosti

Kao primarni instrument kliničke procene efikasnosti istraživačkog protokola korišćene su promene na modifikovanoj HDRS-24 skali, tokom šestomesečnog perioda praćenja, a u odnosu na vrednosti koje su utvrđene pre početka stimulacije. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti konstruisana je 1960. godine zbog potrebe standardizovanja fenomenologije depresivnog sindroma i procene stepena izraženosti depresivnog poremećaja. Od kako je uvedena u psihijatrijsku praksu, primenjuje se vrlo široko i postala je nezaobilazni instrument kako u istraživačkom, tako i u kliničkom radu. Takođe je postala standard za procenu vrednosti drugih skala u merenju depresivnosti. Spada u grupu skala koje popunjava obučeni, uvek isti ispitivač. Pokriva sve simptome koji su značajni za procenu depresivnosti.

U odnosu na ishod, odnosno, stepen efikasnosti stimulacije, pacijenti su zatim podeljeni u četiri kategorije:

- Pacijenti koji su postigli potpuni oporavak (remisiju) depresije (HDRS ≤ 10),
- Pacijenti koji su postigli zadovoljavajuće poboljšanje, u skladu sa široko prihvaćenom arbitrarnom merom značajnosti, koja je definisana kao smanjenje zbira na HDRS skali za $\geq 50\%$
- Pacijenti koji su postigli samo delimično poboljšanje, definisano kao smanjenje zbira na HDRS skali između 25 i 50%
- Pacijenti koji nisu odgovorili na primenjeni protokol stimulacije, definisano kao smanjenje zbira na HDRS skali $\leq 25\%$.

Kao sekundarni instrumenti kliničke procene u ovom istraživanju praćene su promene na MADRS skali (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), (Montgomery & Asberg, 1979), kao i Skali opšteg kliničkog utiska o težini bolesti (*Clinical Global Impression Scale-Severity - CGI-S*) (Guy., 2000).

Terapijska efikasnost procenjivana je od strane uvek istog psihijatra sa odgovarajućim kvalifikacijama i višegodišnjim iskustvom u rad sa pomenutim instrumetima (skalama), a koji u isto vreme nije bio upoznat o tipu protokola koji se primenjuje kod pojedinačnog pacijenta, čime je u svakom trenutku omogućena njegova potpuna objektivnost u sprovođenju procedure procene.

Navedene procene sprovedene su pre sprovođenja stimulacije (početna procena, N-0), neposredno po okončanju dve nedelje stimulacije (N-2), posle dodatne nedelje dana, odnosno ukupno tri nedelje od započinjanja stimulacije (N-3), po isteku tri meseca, odnosno, dvanaest nedelja, (N-12) i nakon 6 meseci, odnosno 24 nedelje (N-24).

U okviru HDRS skale, dodatno su analizirane i podskale podskale - depresivno raspoloženje (1), motivacija (2), anksioznost (4), spavanje (5).

Podskala odnosno faktor 3 koji se odnosi na elemente psihotičnosti bio je isključen iz analize pošto je pre sprovođenja istraživanja doneta odluka da se osobe sa major depresijom koje u isto vreme ispoljavaju elemente dubokog duševnog poremećaja karaktera psihotičnosti, ne uključuju u istraživački protokol.

TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA

TMS je primenjavana je nad skalpom u poziciji DLPFK desne hemisfere, primenom stimulativnog kalema oblika "osmice", sa spoljnim dijametrom pojedinačne petlje 70 mm.

Stimulusi su generisani uz pomoć magnetnog stimulatora - Magstim 220 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK), kojim se generisao dvofazni puls magnetnog polja sa vremenom uspona (*increasing time*) 100 µsec i maksimalnim trajanjem do 1 msec.

Proceduri stimulacije desnog DLPFK, prethodilo je utvrđivanje optimalne pozicije stimulacije, a potom i optimalnog intenziteta magnetne stimulacije.

Pozicija stimulacije određivala se polaganjem stimulativnog kalema na pretpostavljenu tačku projekcije primarnog motorog korteksa za kontralateralne mišiće šake. Potom se pomeranjem kalema u malim koracima od po 0.5-1 cm duž anteriorno-posteriorne (A-P) ili medio-lateralne (M-L) dimenzije zamišljenog koordinatnog sistema tražila optimalna pozicija sa koje je bilo moguće najlakše izazvati motorni izazvani odgovor u mišiću tenara. Nakon označavanja optimalne tačke primarnog motornog korteksa, merena je distanca od 5 cm anteriorno duž A-P dimenzije, koja je takođe označavana na skalpu ispitanika, kao orijentir na koji je kasnije u toku stimulacije polagan kalem, budući da prema važećim saznanjima navedeni anatomske pokazatelji mogu biti pouzdano primenjivani u određivanju položaja DLPFK (Pascual-Leone i sar., 1996).

Neposredno nakon određivanja pozicije, vršena je i evaluacija praga motornog podražaja (PMP), ali na poziciji primarnog motornog korteksa, budući da je ovo region moždane kore u kojem magnetna stimulacija izaziva neposredno merljivi odgovor u realnom vremenu. PMP definiše se kao minimalni intenzitet magnetne stimulacije neophodan za izazivanje motornog odgovora u relaksiranom ciljnom mišiću. Određivanje intenziteta je vršeno u odnosu na procenat maksimalne izlazne snage stimulatora, uz primenu pojedinačnih magnetnih stimulusa ponavljanih u intervalima ne kraćim od 10 sekundi. PMP je bio definisan, na uobičajeni način, kao minimalni intenzitet stimulacije koji proizvodi MEP amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$, u 5 od 10 uzastopnih pokušaja uz podešavanje kalibracije pojačala na visoku senzitivnost (50

μV), u skladu sa preporukama Međunarodne federacije za kliničku neurofiziologiju (IFCN) (Rossini i sar., 1995).

Aktivna rTMS podrazumevala je primenu nisko-frekventne stimulacije frekvencije od 1 Hz, intenziteta stimulacije od 110% PMP. Svaka pojedinačna rTMS sesija sastojala se od 5 serija ("trains") od po 60 stimulusa (ukupno 300 stimulusa dnevno), uz pauze između serija po 3 minuta ("inter-train intervals") i ukupnim trajanjem pojedinačne sesije oko 20 minuta.

Suprotno aktivnoj stimulaciji, placebo (*sham*) stimulacija obezbeđena je okretanjem ventralne površina kalema sa koje se oslobađa magnetno polje, pod uglom od 90° u odnosu na skalp, a intenzitet stimulacije bio je smanjivan na 60% PMP, kako bi se proizveo zvuk sličan stimulaciji (auditorni "klik"), nalik onome kod aktivne stimulacije. Modalitet stimulacije kao i doze antidepresiva koje su pacijenti primali bili su nepromenjeni tokom trajanja studije.

EKSPERIMENTALNI DIZAJN

Istraživanje je sprovedeno prema randomizovanom, duplo-slepom dizajnu, a pacijenti sa terapijski rezistentnom depresijom koji prethodno nisu odgovorili na konsektivnu primenu najmanje dva različita antidepresiva u adekvatnim dozama i najmanje 4-6 nedelja, su dobijali aktivnu ili placebo (*sham*) stimulaciju iznad desnog DLPHK.

Nakon početne evaluacije, pacijenti su metodom slučajnog izbora određivani u grupu koja će dobijati aktivnu stimulaciju ili *sham*, i to 10 sesija aktivne ili *sham* stimulacije desnog DLPHK, tokom 2 nedelje (5 dana/ nedelji).

Stimulacija je započinjana ponedeljkom i kod svakog pacijenta je primenjivana u približno isto vreme svakog dana. Tokom vikenda pacijenti su imali pauzu u stimulaciji. Ukupan broj stimulusa koji je svaki pacijent primio tokom dve nedelje stimulacije iznosio je 3000.

Pacijenti i lekar koji je procenjivao terapijsku efikasnost primenom instrumenata kliničke procene nisu bili upućeni da li se radi o aktivnoj ili placebo-stimulaciji, ali je kliničar koji je primenjivao rTMS bio upoznat sa grupom koja je dobijala aktivnu stimulaciju. Pacijentima je u nekoliko navrata skrenuta pažnja da za

sebe zadrže sve informacije vezane za rTMS stimulaciju, posebno u odnosu na lekara koji je vršio procenu efekata terapije, pošto bi, u suprotnom, to moglo da utiče na objektivnost kliničke procene.

Tokom perioda od dve nedelje, primenjena je dva puta parcijalna deprivacija spavanja (4 h/po noći). Pacijenti su odlazili na spavanje u uobičajeno vreme, buđeni su u 01.30 h i ostajali budni narednih 20 sati. Parcijalna deprivacija spavanja (PDS) izabrana je umesto totalne zbog svoje dokazane efikasnosti slične totalnoj deprivaciji spavanja, kao i jednostavnije procedure koja je bila prihvatljivija i komfornija za pacijente, kao i verovatnije da će biti sprovedena od strane pacijenata u odnosu na totalnu deprivaciju spavanja. Član porodice pacijenta učestvovao je u nadgledanju cele procedure deprivacije spavanja.

BDNF GENOTIPIZACIJA

DNK je izolovana iz pune krvi standardnom fenol-fenol-hloroform metodom, kvalitet i koncentracija su proveravani spektrofotometrijski. Val66Met - polimorfizam pojedinačnog nukleotida (*SNP-single nucleotide polymorphism*) BDNF gena određen je korišćenjem lančane reakcije polimeraze (*PCR-polymerase chain reaction*) u ukupnoj zapremini od 25 µl, koja sadrži 50 ng uzorka, 1 µm svakog prajmera, 200 µm deoxiribonukleotid trifosfata (dNTP) i 10 x PCR pufera. Sekvence prajmera su: SBDNF1-AAA GAA GCA AAC ATC CGA GGA CAA G i SBDNF2-ATT CCT CCA GCA GAA AGA GAA GAG G, što rezultira u stvaranju PCR proizvoda od 274bp. Za umnožavanje DNK korišćen je Perkin Elmer 9700 thermal cycler.

BDNF PCR umnožak veličine 274bp podvrgnut je digestiji sa NlaIII.

Prisustvo G alela označavaju trake od 57bp i 217bp – Val; A alela – trake 57, 77 i 140bp – Met; A/G alela – 57, 77, 140 i 217bp – Val/Met.

SERT (HTTLPR) GENOTIPIZACIJA

Za analizu polimorfizama SERTPR l/s primenjena je PCR metoda. Reakciona smeša se sastojala od: 2,5 µl 1x PCR pufera, 0,75 µl MgCl₂, 0,5 µl dNTP-a, 1 µl svakog prajmera, 0,2 µl 1U Taq polimeraze, 5 µl DNK u volumenu od 25 µl.

Uslovi PCR reakcije bili su: inicijalna denaturacija 2 min na 94 °C, 35 ciklusa – 1min na 94 °C, 20s na 66 °C, 3min na 72 °C, finalna elongacija 4 min na 72 °C. Rezultat amplifikacije su fragmenti dužine 529 bp za l i 486 bp za s fragment.

ANALIZA PODATAKA

U analizi podataka pored metoda deskriptivne statistike, u cilju evaluacije primarnog ishoda protokola primenjivana je dvosmerna analiza varijanse (ANOVA) za ponavljana merenja, sa faktorima VREME i INTERVENCIJA. Oba faktora ‘‘između grupa’’ (vrsta intervencije) i ‘‘unutar grupe’’ (vreme) analizirani su kako za HDRS u celini, tako i za podskale HDRS, MADRS i CGI-S vrednosti.

Dodatno, podaci su analizirani i primenom jednofaktorske ANOVA za ponovljena merenja), sa naknadnom *post-hoc* korekcijom kod multiplih poređenja za minimalno značajne razlike po Tukey, za promene na skalama HDSR i MADRS, od početnog merenja kroz period praćenja. Hi kvadrat test sa Yates-ovom korekcijom sproveden je, kad je to bilo opravdano. Rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti \pm standardne devijacije, a statistički značajnom razlikom smatrane su vrednosti $P < 0.05$.

REZULTATI

Svih 20 pacijenata (11 koji su primali aktivnu rTMS i 9 koji su primali placebo (“*sham*”) stimulaciju ispunilo je učešće u istraživačkom protokolu, u trajanju od dve nedelje, u celosti.

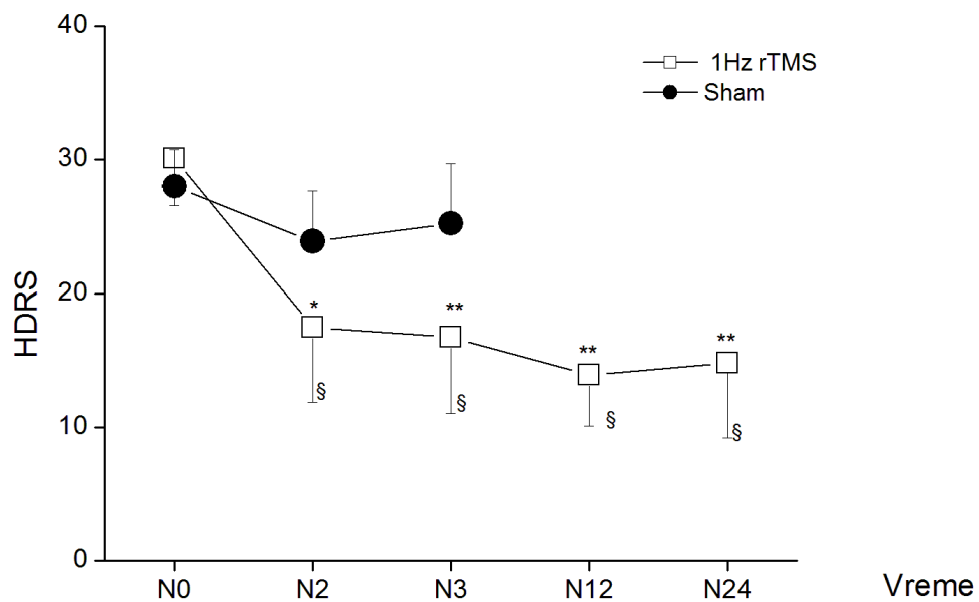
Između grupa pacijenata koje su primale aktivnu ili placebo-stimulaciju nije bilo značajnih razlika u godinama starosti, polu, trajanju aktuelne depresivne epizode, skorovima na HDRS i CGI na početku studije. Uzorak je bio predominantno ženskog pola, s obzirom na specifičnosti organizacione jedinice u kojoj je istraživanje sprovedeno (videti Tabelu 1).

U daljem praćenju, 7 dana po završetku stimulacije (N3), kao i tokom dugoročnog praćenja posle 3 (N12) i 6 meseci (N24), učestvovali su svi pacijenti koji su primali aktivnu stimulaciju, sa izuzetkom jedne pacijentkinje koja je isključena iz daljeg praćenja zbog nedovoljne efikasnosti rTMS i neophodne izmene medikamentozne terapije. Kod ove ispitanice zabeležen je potpuni izostanak antidepressivne efikasnosti (smanjenje skora na HDRS $\leq 10\%$), te je ona morala iti podvrgnuta drugim oblicima lečenja, nakon čega je obustavljeno dalje praćenje u okviru istraživačkog protokola.

Razmatrajući period praćenja u celini, primetno je da se za sve pacijente koji su bili podvrgnuti aktivnoj stimulaciji uz PDS (uz napred navedeni izuzetak) postignut određeni stepen poboljšanja (Slika 11).

Tabela 1. Demografske karakteristike, podaci iz psihijatrijske istorije pacijenata, i vrednosti skorova na HDRS (ukupan skor i skor na subskalama) i CGI na početku studije.

	Ukupni uzorak (n=20)		Aktivna stimualcija (n=11)		Sham stimulacija. (n=9)		P
	n	%	n	%	n	%	
Godine, prosek (S.D)	48.3 (8.6)		50.7 (7.3)		46.1 (8.5)		n.s.
Opseg	32-60		41-60		32-57		
Pol							
Ženski	19	95	11	100	8	88.9	n.s.
Muški	1	5	0	-	1	11.1	
Trajanje aktuelne depresivne epizode u mesecima	6.9 (1.3)		6.8 (1.2)		6.9 (1.5)		n.s.
BDNF genotipizacija							
Val66Val	12	60	6	54.5	7	77.8	n.s.
Val66Met	8	40	5	45.5	2	22.2	<.05
Klinička procena pre uključenja u studiju							
HRSD (x ± s.d.)	29.45 (3.20)		30.09 (3.53)		28.00 (2.74)		n.s.
Opseg	24-37		26-37		24-34		
HRSD – faktor 1	9.40 (2.14)		9.36 (2.42)		9.44 (1.88)		n.s.
Opseg	6-13		6-13		6-12		
HRSD – faktor 2	6.20 (0.89)		6.18 (0.98)		6.00 (0.83)		n.s.
Opseg	4-8		4-7		5-8		
HRSD – faktor 4	7.05 (0.88)		7.27 (1.00)		6.78 (0.67)		n.s.
Opseg	5-8		5-8		6-8		
HRSD – faktor 5	3.70 (1.09)		4.00 (1.09)		3.13 (1.00)		n.s.
Opseg	2-6		2-6		2-5		
HRSD – podskala agitacije	9.95 (0.94)		10.00 (1.18)		9.89 (0.60)		n.s.
Opseg	8-11		9-11		9-11		
HRSD – podskala retardacije	10.05 (1.54)		10.18 (1.66)		9.63 (1.45)		n.s.
Opseg	7-13		7-13		8-12		
CGI-S (s.d.)	4.50 (0.61)		4.64 (0.50)		4.33 (0.71)		n.s.
Opseg	3-5		3-5		4-5		



Slika 11. HDRS-24 skor kod pacijenata sa terapijski rezistentnom depresijom, koji su dobijali aktivnu stimulaciju (□) i pacijenata koji su dobijali sham stimulaciju (●). Podaci predstavljaju srednje vrednosti za svaku grupu pacijenata ± SD.

Oznaka statističke značajnosti; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. § $p < 0,05$ u odnosu na N0

Pored toga, ukoliko se razmatraju trendovi promena, na nivou grupe, može se zapaziti da je kod grupe koja je primala aktivnu stimulaciju, postojao značajan terapijski odgovor (procenjivan promenama skora na kliničkim skalama za procenu depresivnosti) već na N2, koji se i održavao se tokom celog perioda praćenja pacijenata.

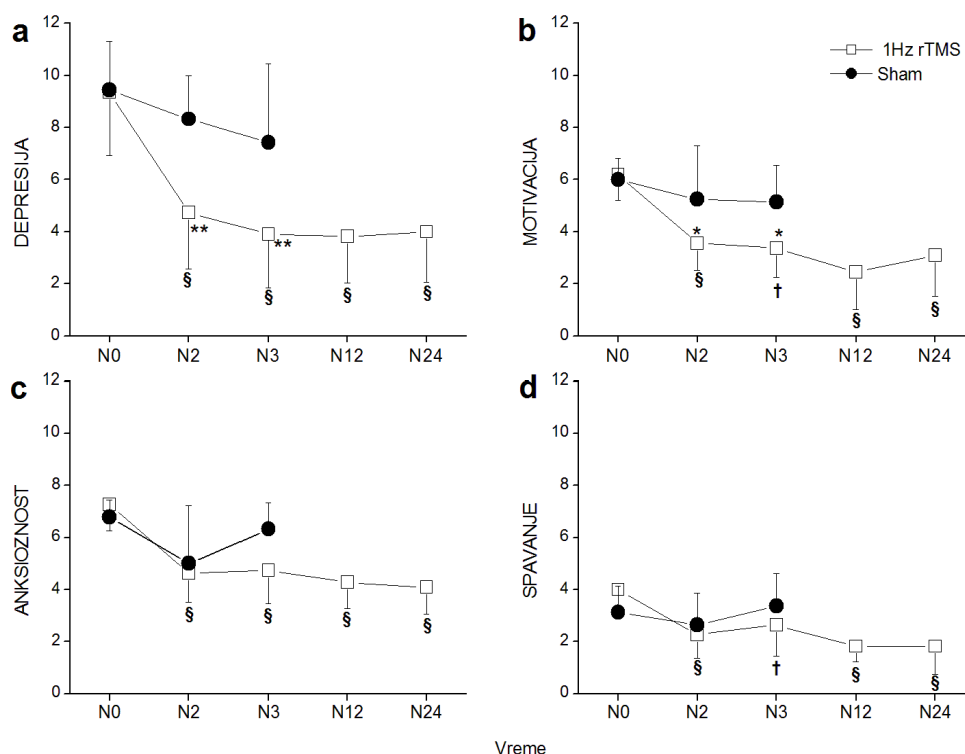
Dvosmerna analiza varijanse za ponavljana merenja sprovedena je u cilju poređenja efekata kombinovane primene rTMS i PSD (INTERVENC IJA) na simptome depresije kroz period praćenja (VREME) Postojalo je značajno smanjenje HDRS skora u grupi koja je primala aktivnu stimulaciju, u sve tri vremenske tačke praćenja pacijenata, ($F(1,19)=12.01$, $p=0.00011$).

Post hoc poređenje primenom Tukey-evog testa minimalno značajnih razlika utvrđeno je da su se na N2 srednje vrednosti sume poena na HDRS skali u grupi

pacijenata koji su primali aktivnu stimulaciju značajno razlikovale u odnosu na srednje vrednosti skora u grupi koja je primala placebo- stimulaciju ($t= 4.822, p<.05$), kao i na N3 ($t= 6.367, p<.01$).

Međutim, primenom dvofaktorijalne ANOVA za ponavljana merenja, analizirani su i pojedinačni faktori u okviru HDRS skale i pokazala je značajno smanjenje na faktor 1 subskoru – DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE ($F(1,19)=5.61, p= 0.007$), *post hoc* Tukey test pokazao je značajnost na N2 ($t= 5.244, p<.01$) i P3 ($t= 5.142, p<.01$) vremenskim presecima, kao i faktor 2 subskoru – MOTIVACIJA za efekat intervencije ($F(1,19)=10.86, p= 0.004$), *post hoc* Tukey test bio je značajan na N2 ($t= 4.319, p<.05$) i P3 ($t= 4.497, p<.05$) vremenima.

Suprotno ovome, dalja analiza subskorova za faktor 4 – ANKSIOZNOST ($F(1,19)=1.33, p= 0.263$) i faktor 5 – SPAVANJE ($F(1,19)=0.05, p= 0.826$) nije imala statističku značajnost (Slika 12).



Slika 12. Efekti NF rTMS kombinovane sa PDS na HDRS subskale kod pacijenata sa terapijski rezistentnom depresijom. Grafikoni a, b, c, i d prikazuju HDRS subskale :faktor 1 – depresivno raspoloženje, faktor 2 - motivacija, faktor 4 – anksioznost, and faktor 5 – spavanje, odgovarajuće. Za ostale oznake videti Sliku 11.

Dalja analiza imala je za cilj procenu trajanja postignutog antidepresivnog efekta i izvršena je putem jednofaktorijalne ANOVE (faktor VREME); pacijenti koji su primali aktivnu stimulaciju imali su značajno smanjenje ukupnog HDRS skora ($F(1,19)=51.88, p=0.0001$), dok je *post hoc* Tukey test pokazao razlike između početnih skorova na svim primenjenim instrumentima kliničke procene ($p<.01$) (Slika 12). Ista analiza primenjena je i na pojedinačne faktore u okviru HDRS i pokazala je značajno smanjenje na N2, N3, N12 i N24 u poređenju sa početnim vrednostima, ali bez razlike između pojedinačnih faktora (subskala) u okviru HDRS i iznosila je za faktor 1-DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE ($F(1,19)=38.95, p=0.0001$), *post hoc* Tukey HSD $t=1.88, p<.01$, faktor 2 MOTIVACIJA ($F(1,19)=22.35, p=0.0001$), *post hoc* Tukey HSD $t=1.5, p<.01$, faktor 4 ANKSIOZNOST ($F(1,19)=22.29, p=0.0001$), *post hoc* Tukey HSD $t=1.36, p<.01$ i faktor 5 SPAVANJE ($F(1,19)=12.47, p=0.0001$), *post hoc* Tukey HSD $t=1.26, p<.01$ (Slika 12).

Srednje vrednosti promena na CGI-S skali bile su su skladu sa izmenama već pomenutih parametara. Tabela 2 pokazuje detalje.

Tabela 2 Srednje vrednosti CGI-S skora pre uključenja u studiju, za N2, N3 i N24.

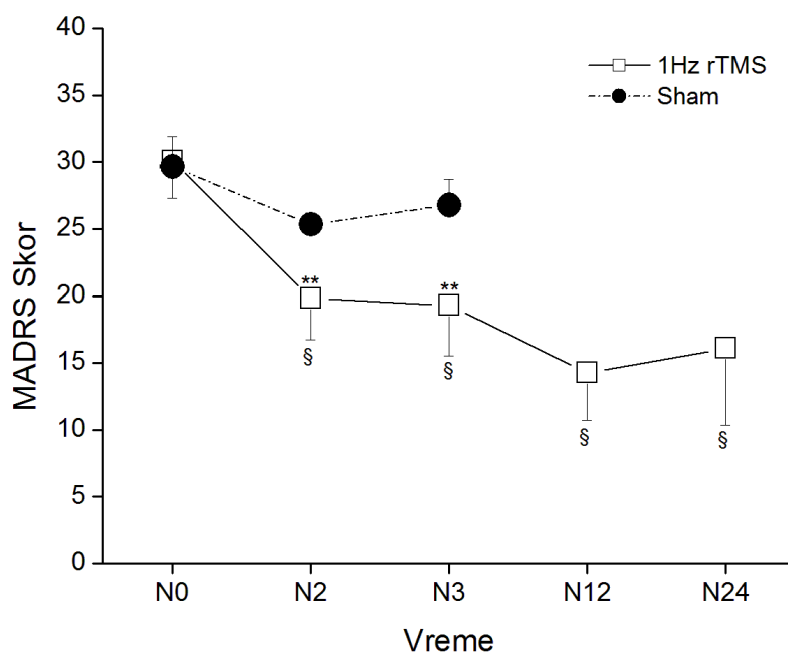
		Pacijenti koji su dobijali aktivnu rTMS Active treatment	Pacijenti koji su dobijali sham stimulaciju	P za nezavisan t-test uzorka
N0	CGI-S	4.64 (0.50)	4.33 (0.71)	$p=0.139$
N2	CGI-S	3.00 (0.89)	3.78 (0.67)	$P=0.022$
N3	CGI-S	2.55 (0.93)	3.89 (0.78)	$P=0.0014$
N24	CGI-S	1.91 (0.94)	N/D	NR

NR – nije rađeno; N/D – nije dostupno

Prosečne vrednosti HDRS skora na početku studije u grupi pacijenata koja je primala aktivnu stimulaciju bile su 30.1 ± 3.5 i 28 ± 2.7 , u grupi pacijenta koja je primala placebo-stimulaciju; na N2 u grupi koja je primala aktivnu stimulaciju ove vrednosti bile su 17.5 ± 5.6 i 23.9 ± 3.8 u grupi koja je primala *sham*; na N3 kod aktivno stimulisanih pacijenta prosečan HDRS skor bio je 16.7 ± 5.7 vs. 25.2 ± 4.5 kod onih koji su primali *sham*; na N12 kod aktivno stimulisanih 13.9 ± 3.8 ; N24 kod aktivno stimulisanih 14.8 ± 5.6 .

Prosečno smanjenje skora na HDRS od početka istraživanja do N2 u grupi koja je primala aktivnu stimulaciju iznosilo je $39 \pm 19\%$ i $17 \pm 10\%$ kod onih koji su primali *sham*, slično promenama na N3, kada je postojalo značajno smanjenje skora od $45 \pm 17\%$ (u odnosu na početak istraživanja) i održavalo se kod pacijenata koji su primali aktivnu stimulaciju, dok je u grupi koji su primali *sham* iznosilo $17 \pm 12\%$.

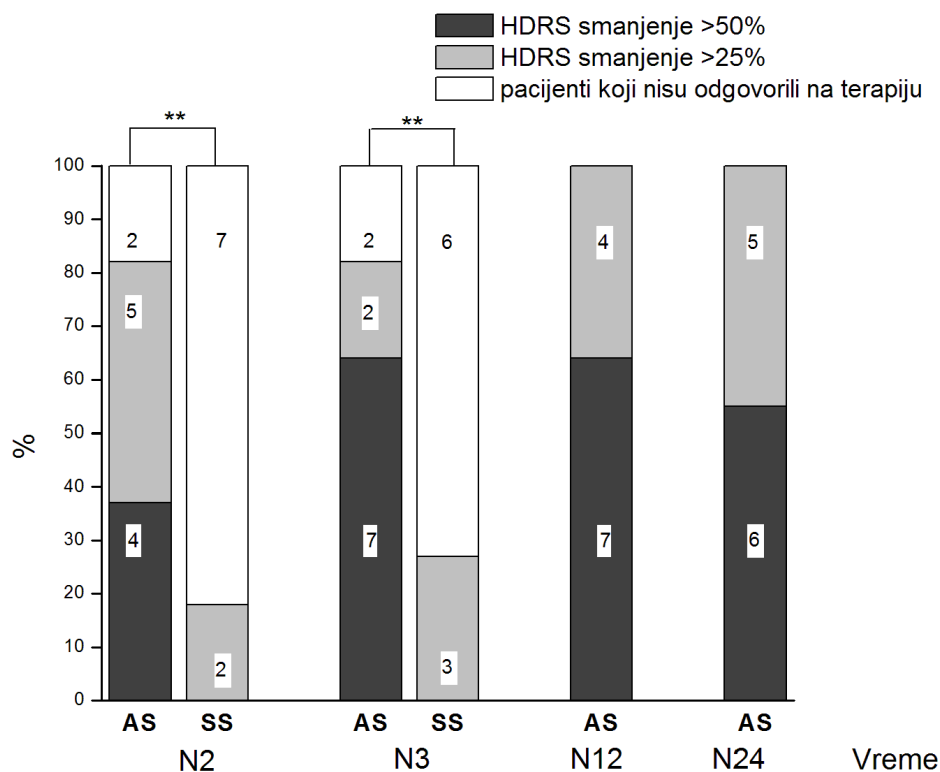
Slični rezultati kao za HDRS dobijeni su i na skali MADRS, sa značajnom redukcijom u grupi pacijenata koja je primala aktivnu stimulaciju u svim ponovljenim merenjima ($F(1,19)=23.21, p < 0.0001$), *post hoc* analiza sa Turkey HSD između grupa na N2 ($t=7.032, p < 0.1$) i N3 ($t=9.584, p < 0.1$) vremenima (Slika 13).



Slika 13 Efekti NF rTMS kombinovane sa PDS na MADRS skor kod pacijenata sa terapijski rezistentnom depresijom. Za ostale oznake videti Sliku 11

U grupi pacijenata koji su primali aktivnu stimulaciju, četiri pacijenta klasifikovano je u grupu onih koji su zadovoljavajuće odgovorili na tretman, a još pet pacijenata je klasifikovano u grupu onih koji su delimično odgovorili na tretman, u odnosu na samo dva pacijenta koji su delimično odgovorili u grupi koja je primala placebo-stimulaciju ($\chi^2 = 4.9, df = 1, p = 0.0134$). Podaci o narednom vremenskom

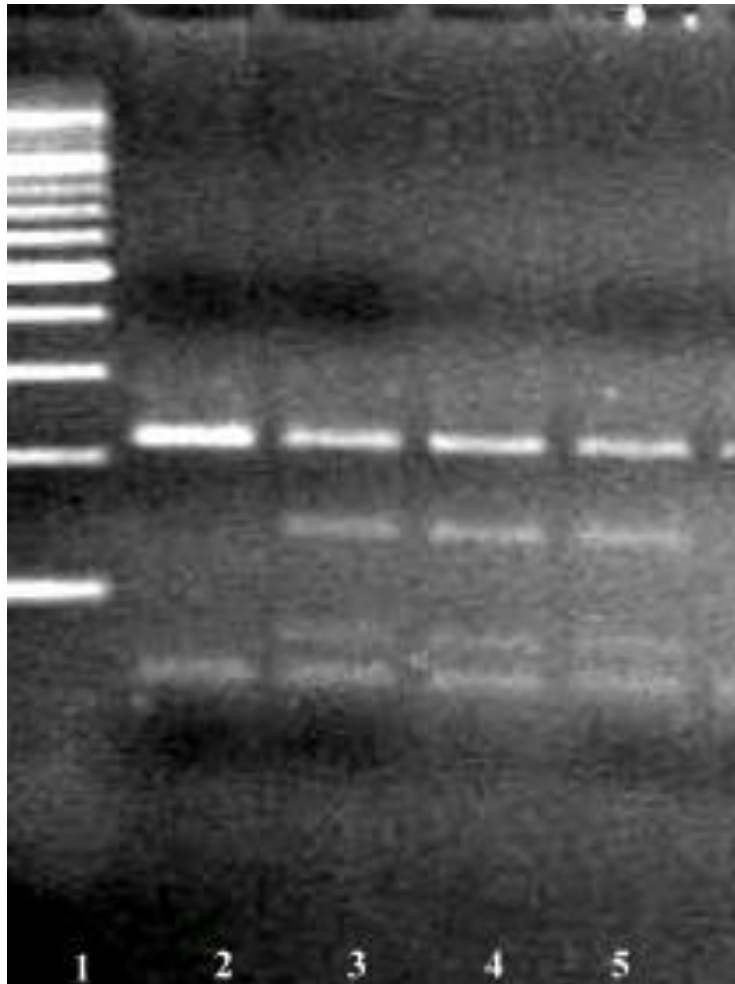
praćenju pacijenata nalaze se u Slici 14, a pokazatelji statističke značnosti prikazani su zvezdicama.



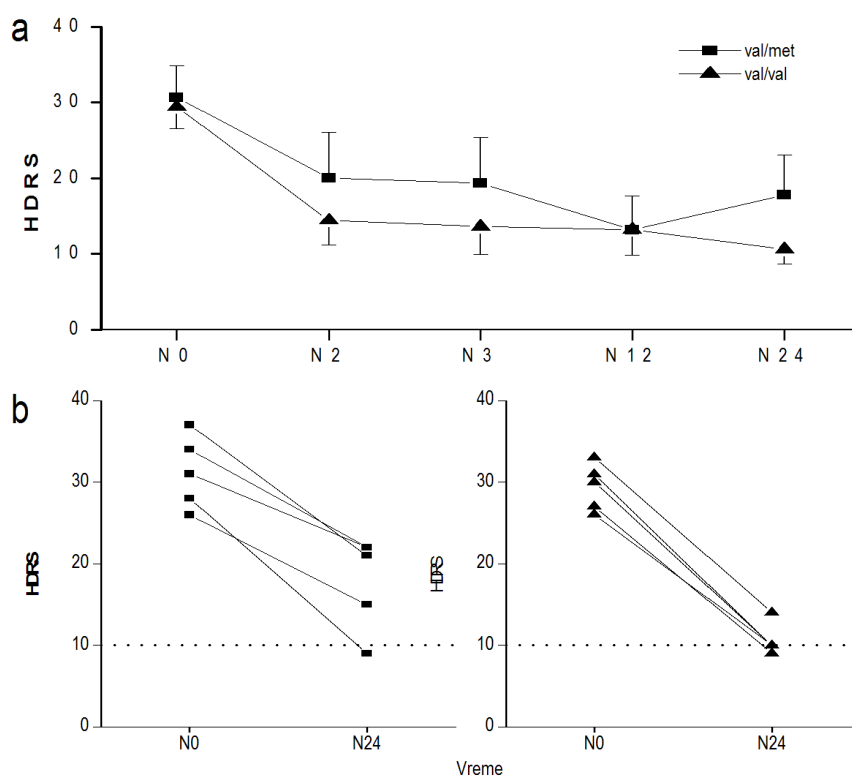
Slika 14 Efekti NF rTMS kombinovane sa PDS prema kategoriji kliničkog ishoda predstavljani su kumulativnim stubićima. Broj pacijenata u svakoj od ovih kategorija obeležen je na stubićima. Grupe pacijenata koje su dobijale aktivnu stimulaciju (aktivna stimulacija - AS i sham stimulacija- SS) prikazan je na x-osi kao i vreme evaluacije. Zvezdicama su označene značajne razlike ($p < 0.01$) između AS and SS grupa na N2 and N3

Posle N3 pacijenti koji su primali *sham* stimulaciju takođe su praćeni od strane ordinirajućeg psihijatra, ali pre N12 kod svih su bile neophodne promene u farmakološkom tretmanu, tako da su isključeni iz studijskog praćenja.

Osim glavnog cilja ove studije, analizirani su efekti tretmana u zavisnosti od genetičkog polimorfizma u BDNF genu (videti Sliku 15), i nešto bolji, ali ne i značajno bolji terapijski odgovor imali su pacijenti koji su bili Val66Val homozigoti (Slika 16a) ($F(1,10) = 0.05$).



Slika 15 - PCR – RFLP detekcija Val66Met polimorfizma BDNF gena, digestijom sa NlaIII restrikcijom. 1. Molekularni marker; 2. Val/Val; 3. Val/Met 4.Val/Met 5.Val/Met

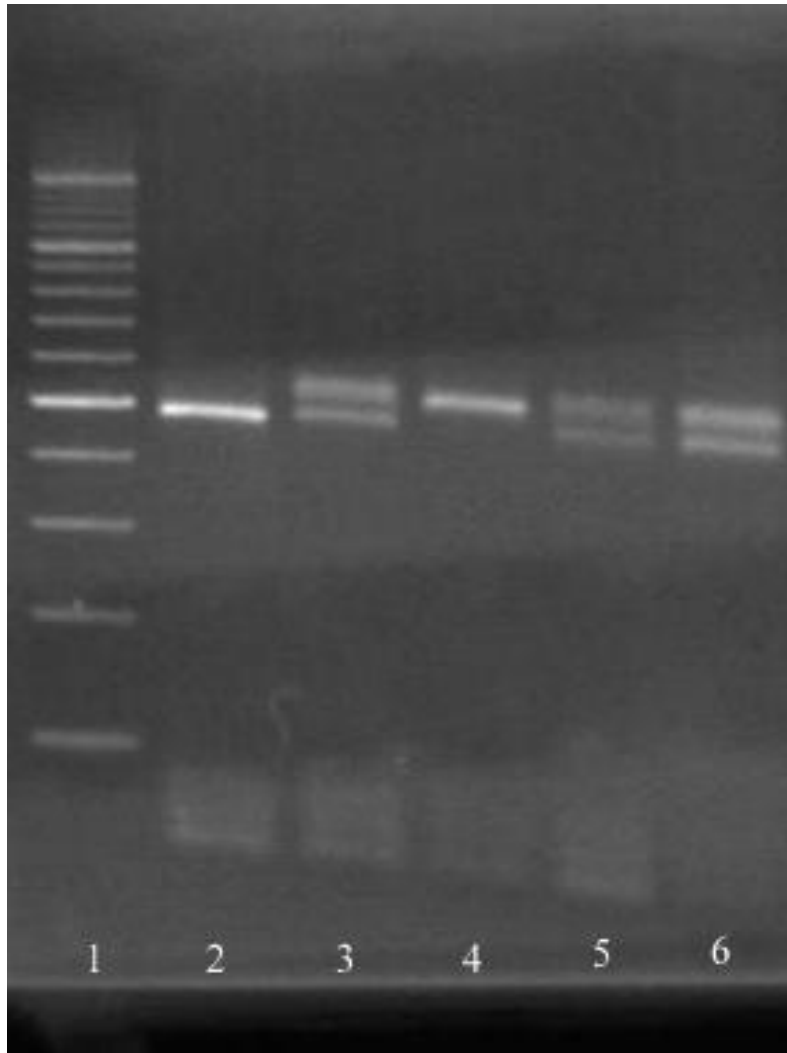


Slika 16 a. Efekti NF rTMS kombinovane sa PDS na HDRS skor kod Val66Val homozigota (ispunjeni trouglići) i Val66Met heterozigota (ispunjeni kvadratići) u okviru grupe pacijenata koja je primala aktivnu rTMS. b. Efekti NF rTMS kombinovane sa PDS prema kategoriji postignute kliničke remisije ($HDRS \leq 10$) počev od N0 do kraja perioda praćenja pacijenata (N24).

Postojao je trend većeg poboljšanja kod pacijenata sa Val66Val genotipom, ali nije dostigao statističku značajnost.

Međutim, primećeno je da je među pacijentima koji su bili Val66Met samo 1 od 6 pacijenata ispunilo kriterijume kliničke remisije ($HRDS \leq 10$), dok je kod homozigota Val66Val, 4 od 5 pacijenata ispunjavalo ove kriterijume (Slika 16b).

U pogledu HTTLPR genetičkog polimorfizma (videti Sliku 17), veličina uzorka, kao i distribucija genotipa nisu dozvoljavale dalju statističku obradu i praćenje korelacija sa efektima primenjenog tretmana (u grupi pacijenata koja je dobijala aktivnu stimulaciju bilo je njih 4 sa l/l i 7 sa l/s genotipom, a u grupi pacijenata koja je dobijala placebo stimulaciju bilo je 7 sa l/l genotipom, 1 sa l/s i jedan pacijent sa s/s genotipom).



Slika 17 - PCR analiza polimorfizma HTTLPR l/s 1.Molekularni marker; 2.s/s; 3.l/s; 4.l/l 5.l/s 6.l/s

NEŽELJENA DEJSTVA

Generalno gledajući, pacijenti su dobro podnosili primenjeni tretman i nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata.

Jedna pacijentkinja koja je primala aktivnu rTMS imala je blagu glavobolju koja je trajala 2-3 sata posle prve sesije i prošla posle upotrebe standardnih analgetika.

Jedna pacijentkinja iz placebo-grupe takođe je imala blagu glavobolju tokom i neposredno posle prve dve sesije.

Jedna pacijentkinja iz grupe koja je primala aktivnu stimulaciju imala je u medicinskoj istoriji podatak o teškim migrenoznim glavoboljama svakog meseca, više godina unazad. Posle prodromalnih simptoma migrenozne glavobolje, pacijentkinja je primila rTMS i migrenozni napad je zaustavljen a pacijentkinja je primetila da u poslednje dve godine nije imala "tako blagu glavobolju".

Jedna pacijentkinja, stara 53 godine, ranije lečena od unipolarne depresije, tokom primene rTMS imala je kratkotrajnu hipomaničnu epizodu. Hipomanični simptomi primećeni su tokom poslednje dve rTMS sesije, istovremeno sa značajnim povlačenjem depresivnih simptoma. Pacijentkinja je postala euforična i hiperaktivna, uz obilje grandioznih planova i smanjenu potrebu za spavanjem. Skor na Jangovoj skali za procenu manije (*Young Mania Rating Scale – YMRS*) (Young i sar., 1978) bio je 13 (što odgovara DSM-IV-TR kriterijumima za blagu hipomaniju).

rTMS tretman je prekinut posle 10 sesija, kao što je i planirano, s obzirom da su se simptomi hipomanije ispoljili pred sam kraj tretmana. Pacijentkinja je pažljivo praćena i s obzirom na to da je posle 7 dana već došlo do redukcije hipomaničnih simptoma, odlučeno je da ipak nastavi sa medikamentoznom antidepresivnom terapijom (venlafaksin 225mg/dan) koju je inače dobijala sve vreme tokom primene rTMS. Dve nedelje po završetku tretmana pacijentkinja je bila definitivno eutimična, ali je njeno praćenje nastavljeno pod sumnjom na bipolarni afektivni poremećaj. Remisija se održala narednih 8 meseci a zatim je nastupila nova depresivna epizoda tokom koje je na primenu kombinacije SNRI i TCA antidepresiva reagovala maničnim prekopčavanjem. Po uvođenju psihostabilizatora (litijum-karbonat), pacijentkinja je u remisiji već 2 godine (Krstić & Ilić, 2012a, u štampi). Sumirajući do

sada objavljene slučajeve maničnih preokreta tokom primene rTMS u terapiji depresije, može se zaključiti da su parametri korišćene stimulacije bili veoma različiti, kao i terapijske strategije koje su preduzimate u tim situacijama, uključujući čak i primenu visokofrekventne rTMS nad desnim DLPFK ukoliko se preokret u maničnu fazu dogodio tokom stimulacije istog mesta niskim frekvencijama (Krstić & Ilić, 2012b, u štampi).

Parcijalna deprivacija spavanja nije bila praćena neželjenim efektima osim blagom pospanošću dan posle primene kod većine pacijenata.

DISKUSIJA

Najznačajniji nalaz u ovom istraživanju predstavlja povoljan efekat NF rTMS rTMS kombinovane sa PDS kod osoba obolelih od major depresije koje su imale nezadovoljavajuće poboljšanje na prethodno primenjena dva različita antidepresiva (kriterijum terapijske rezistencije). Pored toga, srazmerno dug vremenski period praćenja ovih pacijenata pokazao je da su se povoljni efekti u značajnoj meri održavali i posle 6 meseci od sprovedenog tretmana.

Rezultati ovog istraživanja, osim što ukazuju na globalno smanjenje depresivne simptomatologije mereno standardizovanom modifikovanom HDRS-24 skalom, dodatna analiza podskala iste skale ukazuje na postignuta poboljšanja samo za simptome depresivnog raspoloženja (subskala 1) i gubitka motivacija (subskala 2), ali ne i anksioznosti (subskala 4) i poremećaja spavanja (subskala 5), u poređenju sa grupom koja je primala *sham* stimulaciju. Međutim, dugotrajno praćenje (tokom 6 meseci) je pokazalo da se efekat ovog protokola održavao, kako na planu opšteg poboljšanja depresivne fenomenologije, tako i u smislu značajnih poboljšanja na svim subskalama 1, 2, 4 i 5. Ovo, na prvi pogled kontradiktorno zapažanje zapravo sugeriše da je na prve dve procene (dve i tri nedelje od započinjanja tretmana) efekat ispitanika u aktivno tretiranoj grupi bio konfrontiran ispitanicima koji su bili podvrgnuti *sham* stimulaciji, ali uporedo s time i oni su takođe primali i jednu "aktivnu" biološku terapiju, tj. deprivaciju spavanja. Dakle, drugim rečima, ispitanici u grupi, koja je provizorno nazvana "sham- stimulacijom" tretirana grupa, nisu bili u celini bez tretmana, već je i kod njih (oni bez prekidanja svoje od ranije primenjivanje medikamentozne terapije), dodatno u dva navrata primenjena PDS. Budući da je za PDS poznat i očekivan izvesni antidepresivni terapijski efekat, po pravilu, relativno kratkotrajan, onda bi upravo bila prihvatljiva pretpostavka, da se pravi iznos efekta aktivne stimulacije realnije sagledava u vremenskom toku (različita vremena procene), unutar te iste grupe ispitanika, nego kad se na kratkoročnoj osnovi porede

ispitanici tretirani sa dve intervencije (rTMS+PSD), nasuprot onih koji su tretirani samo sa jednom (PSD).

Takođe u razumevanju rezultata neophodno je i pažljivo sagledati činjenice da su procedure istraživanja na ljudima opterećene nizom etičkih ograničenja, tako da nije moguće postići metodološki idealnu validaciju efekta kao što bi to bio slučaj u ogledima na životinjama. Pod ovim se misli na činjenicu, da su nakon 3. nedelje od započinjanja tretmana, a u skladu sa dizajnom istraživanja (kakav je prihvaćen od strane lokalnog Etičkog odbora), svi ispitanici oboleli od depresije koji nisu postigli poboljšanje, započeli tretman drugim oblikom lečenja. Stoga je dugoročno praćenje (na 3. i 6. meseci) sprovedeno isključivo za ispitanike u grupi kombinovano tretiranih (aktivna rTMS+PDS) , sa izuzetkom samo jedne pacijentkinje, koja među jedina njima nije imala bilo kakvog poboljšanja (potpuni izostanak efekta). Kada se promene za ove ispitanike sagledaju na način da se porede inicijalne vrednosti na HDRS sa sledećim različitim vremenskim tačkama praćenja dobijamo da je primenjeni intervencioni protokol ostvario poboljšanja ne samo na opštem aspektu depresivnog poremećaja, već i za svaku podkategoriju zasebno.

Rezultati zbrova na MADRS skali uveliko su pratili trendove prisutne na HDRS skali, a obe skale bile su primenjene zbog uporedivosti rezultata sa prethodnim istraživanjima u kojima su kao instrumenti kliničke procene primenjivane najčešće jedna od ove dve skale.

Sličan, mada nešto slabiji trend zabeležen je i u studiji u kojoj je primenjena stimulacija frekvencijom od 20 Hz, gde su poboljšanja bila zabeležena na svim HDRS subskalama, sa izuzetkom subskale 3 (psihotičnost) (Brakemeier i sar., 2007). Ovakav nalaz je upravo konzistentan sa opisanim nalazima praćenja u našoj grupi aktivno tretiranih pacijenata.

Zbirno prikazujući, u uzorku ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem, poboljšanje prikazano smanjenjem HDRS skora je iznosilo od oko 40%, posle 2 i 3 nedelje od početka stimulacije, do oko 60% posle 3 i 6 meseci.

Poslednjih godina objavljeno je nekoliko istraživanja koja su ispitivala efikasnost primene rTMS frekvencije 1Hz nad desnim DLPHK koristeći duplo-slepi, placebo-kontrolisani dizajn (Fitzgerald i sar., 2003; Hoppner i sar., 2003; Isenberg i

sar., 2005; Januel i sar., 2006; Kauffmann i sar., 2004; Klein i sar., 1999; Pallanti i sar., 2010; Stern i sar., 2007).

Međutim, među ovim istraživanjima postoji velika nehomogenost u izboru uključenih pacijenata, ali i parametara stimulacije, načinima i učestalosti procene izazvanih efekata, kao i ukupne dužine praćenja antidepresivnog efekta stimulacije.

U prvom duplo-slepom istraživanju gde je primenjivana niskofrekventna stimulacija (1Hz, kružni kalem, 1200 magnetnih pulseva, intenziteta 110% RMT), kod pacijenata obolelih od unipolarne major depresije, prosečno poboljšanje HDRS skora bilo je 47%, a procenat pacijenata koji su imali značajan povoljni terapijski odgovor (*engl. responders*) bio je 49% , posle dve nedelje stimulacije (Klein i sar., 1999), što je nešto bolje u odnosu na naše rezultate, pošto smo nakon dve nedelje stimulacije imali prosečno poboljšanje oko 39% (smanjenje skora na HDRS-24), procenat pacijenata koji su pokazali značajan povoljni terapijski odgovor 36%, ali i dodatnih 45% pacijenata koji su imali delimično povoljni terapijski odgovor na primenjenu stimulaciju (smanjenje HDRS \geq 25%) .

Međutim, ključna razlika između naše dve studije je u izboru pacijenata; budući da su u pomenutoj studiji Kleina i sar. istraživanjem obuhvaćeni pacijenti sa dijagnozom unipolarne major depresije generalno, ali ne isključivo oni koji su bili terapijski rezistentni, što je bio slučaj u našem istraživanju. Pored toga, ovo pionirsko istraživanje imalo je i srazmerno kratak period praćenja ispitanika (mesec dana), iz kojeg se ne bi mogli proceniti dugoročni efekti stimulacije.

Kriterijumi slični našim u selekciji pacijenata korišćeni su u dve studije u kojima su uključeni terapijski rezistentni pacijenti (Hoppner i sar., 2003; Januel i sar., 2006). Hoppner i sar. (2003) objavljuju veoma skromno smanjenje HDRS skora, u proseku oko 11%, pri čemu je samo jedan pacijent postigao kriterijume značajno povoljnog terapijskog odgovora.

Supotno tome, Januel i sar. (2006) su dobili značano veći procenat antidepresivnog odgovora (64%), pri čemu pacijenti nisu dobijali antidepresive četiri nedelje pre primene rTMS. Ova istraživačka grupa dobila je visok procenat efikasnosti stimulacijom od 1 Hz, sa prosečnim smanjenjem HDRS skora od 54% ali i 64% (postignuta klinička remisija). Međutim, u navedenoj studiji takođe je postojalo i

poboljšanje od 26% na HDRS u grupi pacijenata koja je dobijala placebo (*sham*) stimulaciju. Za razliku od našeg istraživanja, stimulacija je primenjivana tokom četiri nedelje. Zanimljivo je da je u ovom istraživanju primećen rani antidepressivni odgovor (gotovo bez razlike na instrumentima kliničke procene između druge i četvrte nedelje), u odnosu na dugotrajnu stabilizaciju koju su naši pacijenti imali.

Isenberg i sar. (2005) upoređujući efikasnost primene viskofrekventne rTMS (20Hz) nad levim DLPFK i niskofrekventne (1 Hz) rTMS nad desnim DLPFK, imali su jednaku efikasnost prikazanu kao smanjenje HDRS skora za 32% u obe grupe pacijenata, koja se održala i tokom narednog perioda, koliko je trajalo njihovo praćenje u ovoj istraživanju. Ukoliko bi ove rezultate poredili sa našim, pacijenti u studiji Isenberga i sar. imali su nešto niže početne HDRS skorove (24.75 vs. 30.09), ali takođe i odsustvo grupe placebo stimulisanih. Takođe u publikovanim rezultatima nije moguće sagledati niti stepen terapijskog odgovora, odnosno procenat pacijenata koji bi mogli biti označeni kao oni sa značajno povoljnim terapijskim odgovorom. (redukcija ukupnog zbira na skali HDRS > 50%).

Zbog čega se u analizama izveštaja do sada publikovanih istraživanja iz ove oblasti posebno insistira na brojevima/proporcijama ispitanika koji su postigli određeni stepen poboljšanja? Naime, uopšteno prikazivanje podataka ne pruža nam dublji uvid u kvalitet proizvednih promena, i ostavlja nam trajnu dilemu koji je to procenat poboljšanja životno značajan obolelim osobama koje se tretiraju nekom intervencijom. Ovo sve nastaje iz razloga što su tzv. instrumenti kliničke procene arbitrarne skale, čiju suštinu ne odražavaju jednostavne statističke metode, koje bi razliku između grupa potvrdile već na osnovu parametrijskih vrednosti. Dugogodišnja upotreba ove vrste instrumenata u kliničkoj praksi, dovela je do konsenzusa vezanog uz prihvatanje kritičnih ili prelomnih vrednosti nakon kojih se zbrovi na skali smatraju odrazima nekoliko kategorija ishoda tretmana (u ovom slučaju ukupno četiri): a) značajno povoljnog terapijskog odgovora, b) delimično povoljnog terapijskog odgovora, c) potpunog oporavka, d) potpunog neuspeha. Ovaj način predstavljanja rezultata smatra se najobjektivnijim za dati istraživački problem, jer omogućava da se u prvi plan istaknu realni životni ishodi tretmana, a ne promene, čija se statistička značajnost (u zavisnosti od veličine uzorka i homogenosti podataka)

može ponekad postići uz objektivno minorne promene na pomenutim instrumentima procene.

Ključni rezultati dobijeni u našem istraživanju, upravo se mogu interpretirati primenom ovog suštinski važnog pristupa. Ukoliko se na nivou grupa razmatraju postignuća u kategoriji značajno povoljnog terapijskog odgovora, aktivno tretirana grupa je već nakon dve nedelje imala 36% pacijenata, nasuprot ni jednog u grupi *sham* stimulisanih, dok je u kategoriji delimično povoljnog terapijskog odgovora bilo dodatnih 45%, što kumulativno za obe kategorije iznosi 82%. Za istu kategoriju delimično povoljnog terapijskog odgovora u *sham* stimulisanjoj grupi je kvalifikovano samo 33% pacijenata nakon dve nedelje, odnosno samo tri (3) pacijenta nakon isteka od nedelju dana po stimulaciji (N3). U daljem praćenju pacijenata sa povoljnim terapijskim odgovorom u grupi aktivno-stimulisanih ovi efekti ne samo da su bili postojani, nego su s vremenom postajali izraženiji. Tako, po isteku tri meseca praćenja, rezultati pokazuju da 64% pacijenata ima značajno povoljan terapijski odgovor, a njih 36% delimično povoljan terapijski odgovor. Ovaj trend pokazuje izvesno slabljenje na preseku šestomesečnog stanja, gde imamo 55% pacijenata sa značajno povoljnim terapijskim odgovorom, i 45% sa delimičnim.

Sledeći dalja istraživanja u ovoj oblasti, opravdano je komentarisati i tri istraživanja u kojima je upoređivana efikasnost i VF i NF rTMS u odnosu na *sham* stimulaciju kod pacijenata sa teškim oblikom major depresije (Fitzgerald i sar., 2003; Kauffmann i sar., 2004; Stern i sar., 2007).

U istraživanjima u kojima su pacijenti uporedo dobijali i terapiju antidepresivima, kao u studiji Fitzgerald i sar. (2003), prosečno poboljšanje zbira na MADRS skali iznosilo je oko 59% u grupi pacijenata koji su dobijali stimulaciju sa niskom frekvencijom od 1 Hz, a oko 48% smanjenje na HDRS u istraživanju Kaufmann i sar. (2004), između kojih je zabeleženo sa 57% pacijenata sa povoljnim terapijskim odgovorom. Međutim, rezultate na izvestan način opterećuje nalaz da je postojao i relativno visok procenat poboljšanja (oko 30%) u grupi pacijenata koji su dobijali *sham* stimulaciju. Poređenja radi, značajno je napomenuti da je u ovom istraživanju primenjivana rTMS istog intenziteta, frekvencije i broja sesija, kao i u našem istraživanju. U periodu praćenja pacijenata, 2 do 3 meseca po završetku stimulacije, terapijski efekat se postepeno smanjivao i prestajao, i tada bi nastajao

relaps. Kod pacijenata koji su imali povoljan odgovor na *sham* stimulaciju, relaps se dešavao posle 2 nedelje, što je slično vremenskom toku promena koje su zabeležene i u našem istraživanju.

Međutim, u istraživanju uz primenu rTMS-a, skorijeg datuma, gde pacijenti nisu primali antidepresive, postignut je takođe visok procenat (oko 60%) pacijenata sa povoljnim terapijskim odgovorom (Stern i sar., 2007). Nastavak praćenja pacijenata dve nedelje po završetku stimulacije pokazao je održavanje postignute remisije kod oko jedne trećine pacijenata. I za ove rezultate može se reći da su saglasni sa našima. Ukupno gledajući, može se reći da sva četiri pomenuta istraživanja, uključujući i naše, imaju veoma slične rezultate, ali uz važnu razliku u odnosu na informacije o održavanju postignutog antidepresivnog efekta, pošto su u našem istraživanju prvi put izneti podaci o dužem praćenju antidepresivnog efekta niskofrekventne rTMS kao dodatne terapije kod pacijenata sa rezistentnom depresijom.

Nedavno Pallanti i sar. (2010) objavljuju rezultate istraživanja sprovedenog prema obrascu duplo-slepeg eksperimenta, gde je poređena antidepresivna efikasnost rTMS od 1 Hz nad desnim DLDPFK (1Hz, 110%RMT, 420 pulseva/sesiji) sa sekvencijalnom bilateralom stimulacijom (frekvencije 1Hz iznad desnog DLDPFK, a zatim 10 Hz nad levim DLDPFK) kao i *sham* stimulacijom, u trajanju od 3 nedelje kod pacijenata sa unipolarnom major depresijom. U ovom istraživanju, NF rTMS pokazala je najbolje rezultate, budući da je postignut oporavak kod 30% pacijenata stimulisanih NF rTMS, kod 10% sa bilateralnom stimulacijom i 5% u grupi lažno-stimulisanih. Na osnovu ovog izveden je zaključak o uspostavljanju kliničkog oporavka kod 6 od 20 pacijenata koji su primali isključivo NF rTMS. Ovi autori takođe prvi predlažu primenu NF rTMS kao terapije prvog izbora kod pacijenata sa major depresijom, s obzirom da se pokazala kao efikasnija i definitivno bezbednija u odnosu na VF stimulaciju, imajući u obzir potencijalni rizik od konvulzija.

Sveukupno gledajući, rezultati našeg istraživanja poređivi su sa rezultatima nekoliko drugih, prema obrascu duplo-slepeg istraživanja, kojim je utvrđivana antidepresivna efikasnost rTMS frekvencije 1Hz nad desnim DLDPFK. Međutim, u našem istraživanju je, do sada, nastavljeno najduže praćenje pacijenata nakon stimulacije (6 meseci), tako da rezultati koje smo dobili ukazuju na dugoročnu efikasnost primenjenog protokola, što će imati i praktični značaj.

Osim toga, izvesnu razliku našeg protokola u odnosu na prethodna istraživanja u kojima je primenjivana stimulacija od 1 Hz, predstavlja primena parcijalne deprivacije spavanja koju smo primenili očekujući postizanje bržeg antidepresivnog efekta kod pacijenata kod kojih su aktuelne depresivne epizode trajale u proseku oko 7 meseci pre započinjanja stimulacije.

Bolji antidepresivni odgovor koji se održavao i 6 meseci posle tretmana kod naših pacijenata verovatni je rezultat sinergističkog dejstva rTMS i parcijalne deprivacije spavanja.

Deprivacija spavanja (DS) je jedina terapijska intervencija kod depresije kod koje je dokazan klinički antidepresivni efekat 24h nakon primene (Wu i sar., 2008) a u nekoliko istraživanja primenom PET i SPECT nakon DS utvrđene su promene u moždanom krvotoku i metabolizmu glukoze u profrontalnim regionima (Benedetti i sar., 2007; Smith & Jakobsen 2009; Wu i sar., 2008) slične promenama nakon primene rTMS kod depresivnih pacijenata (Kimbrell i sar., 2002; Speer i sar., 2009), tako da je osnovano očekivanje da bi DS mogla da poveća terapijski efekat rTMS. Međutim, iako je antidepresivni efekat deprivacije spavanja rapidan, u većini slučajeva je i kratkotrajan i prestaje posle uvođenja u normalan ritam spavanja noć posle deprivacije. Usled ove činjenice, upotreba DS je poslednjih godina limitirana u kliničkoj primeni. Međutim, mogućnost da se dva metoda lečenja sa potvrđeno pozitivnim efektima na popravljjanje depresivnosti, upotrebe uporedo ili konsekutivno, otvara nove mogućnosti. Naime, uzimajući u obzir hipoteze prema kojima efekat intervencionih protokola sa primenom rTMS, predstavlja korelat sinaptičkih procesa dugoročne potencijacije i dugoročne depresije na sistemskom nivou, moguće je da kombinovana primena PDS i rTMS vodi ka izvesnom prekondicioniranju jednog principa sa drugim, potencirajući efekte u istom smeru, terapijski poželjnih promena.

U pokušaju da se prolongira antidepresivni efekat DS do sada su ispitivane različite terapijske strategije uključujući terapiju litijumom (Szuba i sar., 1994; Benedetti i sar., 1999), SSRI antidepresivima (Benedetti i sar., 1997) i svetlosnu terapiju (Neumeister i sar., 1996). Uvođenje litijuma pokazalo je značajno veći antidepresivni odgovor na DS u odnosu na kontrolnu grupu koja nije dobijala farmakoterapiju, a u drugoj studiji i brži terapijski odgovor na terapiju litijumom u odnosu na grupu koja nije dobijala DS, koji se održavao najmanje sledećih 30 dana. S

obzirom da su navedeni pokušaji da se prolongira antidepresivna efikasnost DS pokazali samo ograničenu efikasnost, potrebne su nove terapijske strategije.

Smatra se da spavanje ima funkcionalnu ulogu u konsolidaciji memorije, i to pre svega implicitne a zatim i eksplicitne memorije (Rieth i sar., 2010). U skladu s time, DS bi trebalo da ometa konsolidaciju promena koje se izazivaju nekim oblikom rTMS, bilo u smislu ushodne ili nishodne regulacije kortikalne ekscitabilnosti u zavisnosti od ciljnog areala. Međutim, poznato je s druge strane da DS u isto vreme uzrokuje redukcije stepena intrakortikalne inhibicije kod zdravih ljudi, čime se ostvaruju povoljni uslovi za plastičnu reorganizaciju (Kreuzer i sar., 2011). U ovom nedavno objavljenom istraživanju (Kreuzer i sar., 2011) testiran je terapijski sinergizam DS i rTMS kod depresivnih pacijenata ali je, suprotno našem dizajnu istraživanja, rTMS korišćena kao ‘‘druga’’ intervencija u nizu, uz pretpostavku da bi mogla da uzrokuje stabilizaciju inače kratkotrajnog antidepresivnog efekta procedure DS. Navedeno istraživanje pokušalo je da na dvostruko većem uzorku potvrdi rezultate iz 2002 (Eichhammer i sar., 2002) u kojem je pokazano da primena rTMS tokom 4 naredna dana posle DS (ujutro posle kasne parcijalne deprivacije spavanja), dovodi do produžavanja i stabilizacije antidepresivnog efekta DS ($HDRS \leq 40\%$). Kreuzer i sar. primenili su VF rTMS protokol (10Hz) iznad levog DLPFK, (intenzitet - 110% PMP, 1000 stimulusa po sesiji; ukupno 4000 stimulusa tokom 4 dana). Pacijenti su, kao i u našem istraživanju, nastavili da dobijaju nepromenjene doze antidepresiva, a kasna parcijalna deprivacija spavanja primenjena je na istovetni način.

Međutim, postignuto antidepresivno poboljšanje posle DS bilo je stabilno, kako kod pacijenata koji su dobijali aktivnu rTMS, tako i kod pacijenata koji su primali *sham* stimulaciju. Izostanak pogoršanja simptoma kod pacijenata koji su dobijali *sham* stimulaciju, autori su pokušavali da objasne mogućim placebo efektom rTMS, koji je doveo do facilitacije anticipatornih mehanizama. Nedostatak ovog istraživanja predstavlja isuviše kratak period praćenja pacijenata kao i kratkotrajna primena rTMS.

Uticaj DS na aktivnost suprahijazmatskog jedra (*nu. suprachiasmaticus*) kao važnog činioca bioloških ritmova, pokazana je na animalnim modelima (Grossman i sar., 2000). Sa druge strane, studije na animalnim modelima takođe su pokazale da

primena magnetne stimulacije takođe dovodi prevashodno do aktivacije moždanih regiona zaduženih za kontrolu cirkardijalnog ritma, kao što je SCN (Ji i sar., 1998).

Istraživanja na ljudima pokazuju takođe da rTMS ima uticaja na cirkardijalne ritmove (Cohrs i sar., 1998; Hajak i sar., 1999), što predstavlja jedan segment njene antidepresivne aktivnosti u smislu normalizacije cirkardijalnog ritma koji postoji u depresiji (nesanica, gubitak apetita).

Osim toga, studije funkcionalnog neurooslikavanja kod zdravih dobrovoljaca tokom rTMS stimulacije levog PFC pokazale su udaljeno dejstvo na cingularne vijuge (George i sar., 1999). U skladu sa ovim nalazima je i otkriće da pacijenti koji pokazuju zadovoljavajući antidepresivni odgovor na primenu rTMS imaju povišenu aktivnost prednje pojasne kore (Teneback i sar., 1999), što je takođe primećeno kod pacijenata posle deprivacije spavanja (Wu i sar., 1990; Wu i sar., 1999).

Naše istraživanje predstavlja, do danas, jedini sprovedeni protokol uz primenu duplo-slepeg obrasca sa primenom NF rTMS (1 Hz) nad desnim DLPFK uz PDS, a u kome je kao potencijalni biološki prediktor terapijskog odgovora ispitivan genetički BDNF polimorfizam. Sve više je istraživanja, ali i meta-analiza (Brunoni i sar., 2008), koje podržavaju neurotrofinsku teoriju depresije i sugerišu da je antidepresivna efikasnost u vezi sa BDNF neuroplasticitetom, čije promene verovatno leže u osnovi molekularnog mehanizma dejstva različitih antidepresivnih terapija.

Na kraju, posebnu pažnju u našem istraživanju treba usmeriti na analizu BDNF genetičkog polimorfizma, u odnosu na efekte tretmana, posebno kod pacijenata koji su postigli potpuni oporavak (remisiju). Ovakvih pacijenata je u celom uzorku aktivno-stimulisanih bilo ukupno šest, odnosno 55%. Međutim, ako se ovi rezultati prikažu u odnosima različitih genotipova za BDNF, onda se dobije da je 4 od 5 pacijenata sa Val66Val BDNF genotipom postiglo potpuni oporavak, i samo 1 od 6 koji su bili heterozigoti Val66Met. Ova zapažanja, iznesena u rezultatima, u isto vreme nisu pokazala statističku značajnost imajući u vidu veoma mali uzorak na kojem je ova stratifikacija sprovedena, ali uprkos tome sugerišu mogućnost da Val66Val homozigoti pokazuju bolju reaktivnost na protokole neinvazivne stimulacije u ovoj kategoriji pacijenata. Ukoliko bi Val66Val pacijente prikazali kroz manje restriktivne kategorije terapijske efikasnosti, uvideli bi da kriterijum značajno

povoljnog terapijskog (HDRS smanjenje $\geq 50\%$) postignut kod 3/5 tih pacijenata već neposredno nakon perioda stimulacije, a do kraja perioda praćenja je postignut kod svih BDNF Val66Val pacijenata. Suprotno tome, nakon dve nedelje tretmana samo 2 pacijenta sa BDNF Val66Met genetičkim polimorfizmom postiglo je ovakvo poboljšanje. Nadalje, jedini pacijent koji je zbog potpunog neuspeha tretmana bio isključen iz aktivno stimulirane grupe imao je Val66Met genotip.

Sumarno gledajući, opisana relacija genetičkog BDNF polimorfizma i iznosa terapijskog odgovora, trajanja ili brzine njegovog postizanja, saglasna je sa gledištem prema kojem genetički polimorfizam ovog neurotrofina na izvestan način modulira iznos kortikalne reorganizacije kod pojedinih ispitanika, nazivajući ovaj odnos mogućom BDNF-elektrofiziološkom interakcijom (Antal i sar., 2010). Korak dalje, ukoliko bi se ovakva, za sada pojedinačna iskustva pokazala osnovanim, ovo bi vodilo rutinskoj analizi BDNF polimorfizma kao prediktivnom faktoru u individualizovanju različitih ciljnih areala neinvazivne stimulacije mozga.

Iako su rezultati ovog istraživanja ohrabrujući, prisutna su i izvesna ograničenja. Pomenuto ograničenje se odnosi na veličinu uzorka čime je bila onemogućena dalja randomizacija pacijenata po osnovu za BDNF genotipa.

Dalja randomizacija i analiza rezultata iz istog razloga nije bila moguća vezano za genetički polimorfizam za region promotera serotoninskog transportera. Interesantno je pomenuti da je do sada je objavljena samo jedna studija u kojoj je kod pacijenata sa major depresijom ispitivan terapijski odgovor na primenu rTMS (15Hz, levi DLPFC) u zavisnosti od genetičkog polimorfizma za region promotera serotoninskog transportera (Zanardi i sar., 2007). U dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji učestvovalo je 99 pacijenata i u uzorku je veliki broj njih bio homozigotan za "s" alel (23%), što ukazuje na značajno prisustvo terapijske rezistencije. U celom uzorku, pacijenti sa "s/s" genotipom imali su lošiji terapijski odgovor u odnosu na one sa "l" alelom, slično kao u prethodnim farmakološkim studijama, ali nije bilo razlike u genotipu između pacijenata koji su dobijali aktivnu i sham stimulaciju, pokazujući da 5-HTTLPR genetički polimorfizam nema uticaja na terapijski odgovor primenjene rTMS. Međutim, u studiji je istovremeno analiziran i rTMS odgovor u zavisnosti od genetičkog polimorfizma za region promotera 5-HT_{1A} gena [supstitucija guanina (G) u citozin (C) na poziciji -1019] i dobijeni rezultati su

pokazali bolji terapijski odgovor kod pacijenata koji su primali aktivnu stimulaciju i imali C/C genotip, u odnosu na pacijente sa G alelom (Zanardi i sar., 2007), što znači da genetički polimorfizam 5-HT_{1A} receptora može imati uticaja na terapijski odgovor na rTMS, kao i kod farmakoterapije (bolji antidepresivni odgovor kod C/C genotipa). Moguće je da je serotonergička neurotransmisija kod ovih pacijenata sa slabijom 5-HT_{1A} funkcijom (C/C genotip) više kompromitovana nishodnom regulacijom njihove aktivnosti koja je inače primećena posle rTMS tretmana.

Takođe, objavljena je još jedna placebo-kontrolisana studija koja je ispitivala terapijski odgovor na rTMS kod depresivnih pacijenata u zavisnosti od dva genetička polimorfizma: 5-HTTLPR i BDNFVal66Met (Bocchio-Chiavetto i sar., 2008). Učestvovalo je 36 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe primali rTMS frekvencije 1Hz ili 17Hz, a značajno bolji antidepresivni odgovor imali su 5-HTTLPR ''l/l'' homozigoti, u odnosu na nosioce ''s'' alela, kao i BDNF Val/Val homozigoti, u odnosu na nosioce ''Met'' alela. Autori zaključuju da, iako je protokol stimulacije bio kratak (5 dana), rezultati pokazuju da je bio efikasniji kod pacijenata sa pomenutim genotipom, ali i da bi istraživanja na većem uzorku mogla da budu dragocena ukoliko bi potvrdila ove rezultate, sugerišući primenu dugotrajnije rTMS protokola stimulacije kod pacijenata koji su nosioci 5-HTTLPR ''s'', i/ili BDNF ''Met'' alela.

Primena farmakogenetike svakako ima ogroman značaj u psihofarmakoterapiji, a sve više i drugim biološkim, nefarmakološkim terapijama poremećaja raspoloženja, i u mnogim zemljama već ima svoje mesto u rutinskoj kliničkoj praksi. Na ovaj način, i pre nego što se započne sa lečenjem depresije, moguće je među pacijentima identifikovati one kod kojih se zbog prisustva određenih genetičkih polimorfizama ne očekuje zadovoljavajući efekat pojedinih terapija, odnosno moguće je i blagovremeno izbeći primenu terapije koja bih kod tih pacijenata davala i neželjena dejstva. Najznačajnija informacija, u ovom slučaju, koju kliničar može dobiti od genetičara, odnosi se na ''faktor vreme'', odnosno činjenicu da klinička efikasnost većine antidepresivnih terapija nastupa tek posle 3-6 nedelja primene, kao i u slučaju da terapija ne da zadovoljavajući antidepresivni efekat, za procenu efekta sledećeg terapijskog postupka takođe je potrebno narednih nekoliko nedelja, a u tom periodu je stepen lične patnje pacijenta veliki, kao i mogući suicidalni

rizik. Tako, primena genotipizacije u kliničkoj praksi poremećaja raspoloženja predstavlja dragoceni instrument i u osnovi je personalizovane medicine.

Još jedno ograničenje istraživanja odnosi se na sam dizajn stimulacije, budući da nije postojala grupa ispitanika koja bi bila tretirana samo placebo stimulacijom, a bez PDS . Ovaj korak je svesno načinjen, iz razloga što bi u tom slučaju ispitanici imali veću verovatnoću da razotkriju karakter protokola, budući da je postojala, kao i uvek, mogućnost njihove međusobne komunikacije. S druge strane, veliki broj istraživanja koja su imala jednostavna poređenja rTMS vs. *sham* stimulacija, daju osnovu da se anticipira iznos i trajanje efekta *sham* stimulacije, bez primesa drugih metoda, koa što je PDS bila u našem istraživanju.

ZAKLJUČCI

Na osnovu izloženih rezultata istraživanja moguće je izvesti sledeće zaključke

1. niskofrekventna rTMS iznad DLPFK desne hemisfere, udružena sa parcijalnom deprivacijom spavanja, kao dodatni tretman kod osoba sa terapijski rezistentnom major depresijom, vodi ka značajnom poboljšanju simptoma bolesti
2. kombinovana primena rTMS i parcijalne deprivacije spavanja ostvaruju izraženiji efekat u poređenju sa PDS kada se primeni izolovano
3. Efekti izazvanog poboljšanja su dugoročni, a prema iskustvima iz ovog istraživanja, najkraće traju 6 meseci
4. Genetički polimorfizam za BDNF moguće je povezan sa terapijskom efikasnosti protokola rTMS i PDS kod pacijenata sa depresijom

BUDUĆI NAUČNI DOPRINOS

Metode neinvazivne stimulacije mozga predstavljaju polje živog istraživačkog interesovanja u neuronaukama, kao celini. Mogućnost svrsishodne modulacije plasticiteta mozga i izazivanje funkcionalnih promena, koje dugo nadmašuju sam period intervencije stvaraju prostor brojnim modelima primene.

Oblast lečenja major depresije, kako je u uvodu i navedeno, upravo zbog brojnih ograničenja farmakološke terapije, veoma je atraktivna za plasman novih metoda, o čemu svedoči i činjenica da je do danas primena rTMS u lečenju terapijski rezistentne depresije od strane regulatornih tela, jedina odobrena u rutinskoj praksi.

Istraživanja poput ovog imaju za cilj da na tragu prethodnih konsoliduju podatke, obezbede nezavisne potvrde pojedinih principa koji su nagovešteni i, na kraju, promovišu efikasne protokole stimulacije, koji se kod ljudi mogu sprovoditi na bezbedan način. Posebno je važno naglasiti – bezbedan, budući da u dosadašnjim iskustvima prevladavaju rTMS protkoli u kojima je primenjena visoka frekvencija stimulacije. Po pitanju bezbednosti primene rTMS, sistematizacija saznanja, posebno vezano za niskofrekventnu stimulaciju, zbog veoma retkih slučajeva maničnih preokreta tokom terapije depresije, je neophodna u cilju što bolje prevencije i definisanja terapijske strategije u tim situacijama.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja ukazuju na potencijal terapijskog sinergizma, dve ne-farmakološke tehnike, čime se omogućava verovatnoća i iznos poželjne modulacije.

I na kraju, ali ne i najmanje važno, ukoliko buduća istraživanja na većim uzorcima ispitanika potvrde prediktivni značaj genetičkog BDNF polimorfizma, to bi moglo značiti potrebu za primenom intenzivnije stimulacije da bi se postigao adekvatan terapijski odgovor kod pacijenata koji su BDNF heterozigoti. BDNF genotipizacija koja bi se uradila pre primene terapije mogla bi značajno unaprediti

postupak lečenja ovih pacijenata kroz personalizovani pristup, što je i budućnost mnogih primenjenih metoda u medicini.

REFERENCE

1. Almeida RC, Souza DG, Soletti RC. Involvement of PKA, MAPK/ERK and CaMKII, but not PKC in the acute antidepressant-like effect of memantine in mice. *Neurosci Lett* 2006; 395(2):93-97.
2. American Foundation for Suicide Prevention Web site. Available et:<http://www.afsp.org/> Accessed September, 2012.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders - fourth edition, text - revision. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
4. Angst J, Scheidegger P, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:55-62.
5. Antal A, Chaieb L, Moliadze V, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stim* 2010; 3:230-237.
6. Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, et al. Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low frequency rTMS to right frontal lobe: A near - infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 2009; 63(1):47-51.
7. Avery DH, Holtzheimer III PE, Fawaz W, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication - resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59:187-194.
8. Aydin - Abidin S, Trippe J, et al. High and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c - fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res* 2008; 188(2):249-61.
9. Babson KA, Trainor CD, Feldner MT, et al. A test of the effects of acute sleep deprivation on general and specific self - reported anxiety and depressive symptoms: An experimental extension. *J Behav Ther Exp Psychiat* 2010; 41:297-303.
10. Baeken C, Raedt RD, Santermans L, et al. HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(4):684-687.
11. Bajbouj M, Brakemeier EL, Schubert F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurol* 2005; 196:332-338.

12. Bares M, Kopcek M, Novak T, et al. Low frequency (1 Hz) right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double – blind, single - centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009; 118:94-100.
13. Barker A, Jalinous R, Freeston I. Non - invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet* 1985; i:1106-1107.
14. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology Suppl* 1999; 51:3–21.
15. Belmaker RH, Einat H, Levkoviz Y, et al. TMS effects in animal models of depression in mania. In: George MS, Belmaker RH, editors. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000. pp. 99-114.
16. Ben - Shachar D, Gazawi H, Riboyad - Levin J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 1999; 816:78-83.
17. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, et al. Serotonin 5-HT_{2A} receptor gene variants influence antidepressant response to repeated total sleep deprivation in bipolar depression. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(8):1863-1866.
18. Benedetti F, Fresi F, Maccioni P, et al. Behavioural sensitization to repeated sleep deprivation in a mice model of mania. *Behav Brain Res* 2008; 187(2):221-227.
19. Benedetti F, Seretti A, Colombo C, et al. Influence of a functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psych* 1999; 156:1451-1452.
20. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, et al. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997; 104:191-197.
21. Berman R, Sanacora G, Anand A, et al. Monoamine depletion in unmedicated depresses subjects. *Biol Psychiatry* 2002; 51:469-473.
22. Blendy JA. The Role of CREB in Depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2006; 59(12):1144-1150.
23. Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005; 20:1178–1184.
24. Bonvicini C, Minelli A, Scassellati C, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and treatment - resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2010; 34:934-939.
25. Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, et al. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51:342–344.

26. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, et al. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res* 2007; 41:395–403.
27. Brakemeier EL, Wilbert G, Rodax S, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug - free patients. *J Affect Disord* 2008; 108(1-2):59-70.
28. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:115–118.
29. Brooks KP, Robles TF. Recent depressive and anxious symptoms predict cortisol responses to stress in men. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(7):1041-1049.
30. Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: A review and a hypothesis concerning gene – environment interaction. *J Affect Disord* 2011; (1):1-12.
31. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(8):1169-1180.
32. Bucher M, Kees F, Taeger M, et al.. Cytokines downregulate $\alpha 1$ - adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Critical Care Med* 2003; 31:566–571.
33. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:73–103.
34. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2004; 132:141–148.
35. Caetano SC, Kaur S, Brambilla P, et al. Smaller cingulate volumes in unipolar depressed patients. *Biol Psychiatry* 2006; 59:702–706.
36. Caldeira MV, Melo CV, Pereira DP, et al. BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci* 2007; 35(2):208-219.
37. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386–389.
38. Castren E, Voikar V, Rantamaki T, et al. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7(1):18-21.
39. Cerqueira JJ, Osborne FX, Almeida NS, et al. The stressed prefrontal cortex: left? right! *Brain Behav Immunity* 2008; 22:630–638.
40. Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, et al. A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17:109–117.

41. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- α 1b promoter and estrogen receptor- α expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006; 147:2909–2915.
42. Chang YT, Chen YC, Wu CW, et al. Glucocorticoid signaling and down regulation of the mineralocorticoid receptor in the induction of adult mouse dentate neurogenesis. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(9):1173-82.
43. Cho JH, Lavretsky H, Olmstead R, et al. Sleep disturbance and depression recurrence in community - dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1543–1550.
44. Chourbaji S, Gass P. Glucocorticoid receptor transgenic mice as models for depression *Brain Res Rev* 2008; 57(2):554-560.
45. Chourbaji S, Vogt MA, Gass P. Mice that under - or overexpress glucocorticoid receptors as models for depression or posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res* 2008; 167: 65–77.
46. Cirelli C, Tononi G. Sleep and Sleep States: Gene expression. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009; 903-909.
47. Clark CP, Brown GG, Frank L, et al. Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psych Res Neuroimaging* 2006; 146:213-222.
48. Clark CP, Golshan S. Polysomnography and criteria for the antidepressant response to sleep deprivation. *J Affect Disord* 2007; 101(1-3):195-200.
49. Cohen RB, Melina SF, Merari JL, et al. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for the management of bipolar disorder during the postpartum period. *Brain Stim* 2008; 1:224-226.
50. Conca A, Di Pauli J, Beraus W, et al. Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:353–356.
51. Conca A, Koppi S, Koenig P, et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressant strategy? *Neuropsychobiology* 1996; 34:204-207.
52. Conca A, Swoboda E, Konig P, et al. Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15:429–438.
53. Cukic M, Kalauzi A, Ilic T, et al. The influence of coil - skull distance on transcranial magnetic stimulation motor - evoked responses. *Exp Brain Res* 2009; 192(1):53-60.
54. Czeh B, Welt T, Fisher AK, et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2002; 52:1057-1065.
55. Dannon PN, Dolberg OT, Grunhaus L, et al. Three and six - month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely

- depressed individuals - preliminary report. *Biol Psychiatry* 2002; 51(8):687-690.
56. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clinics* 2006; 24:441-460.
57. Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53:555-566.
58. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999; 3:11-21.
59. Deltheil T, Guiard BP, Guilloux JP. Consequences of changes of BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5HT transporter expression and function: Studies in adult mice hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90:174-183.
60. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential roles in associative learning and drug addiction. *Behav Pharmacol* 2002; 13:481-482.
61. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double - blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002; 4(Suppl. 1):94-95.
62. Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A, et al. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 2002; 17:528-532.
63. Drevets WC, Price JL, Simpson JR. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in major depression. *Biol Psychiatry* 1997; 386:824-827.
64. Drzyzga LR, Marcinowska A, Obuchowicz E, et al. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. *Brain Research Bull* 2009; 79(5):248-257.
65. Duman R, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:597-606.
66. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (1):29-34.
67. Duncan LE, Hutchinson KE, Carey G, et al. Variation in brain - derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with symptoms of depression. *J Affect Disord* 2009; 115(1-2):215-219.
68. Dunn AJ. The Cytokines and depression hypothesis: an evaluation. *NeuroImmune Biology* 2008; 6:485-506.
69. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:804-815.
70. Egan MF, Kojima M, Callicot JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity - dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112:257-269.

71. Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit J, et al. Brain - derived neurotrophic factor in the ventral midbrain - nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:994–1005.
72. Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002; 263:249.
73. Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. Pro - inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(2):445-450.
74. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment - resistant depression with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118(10):2189-2194.
75. Epstein CM. Seizure or convulsive syncope during 1-Hz rTMS? *Clin Neurophysiology* 2006; 117(11):2566-2567.
76. Erhardt A, Sillaber I, Welt T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphine - sensitized rats during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(11):2074-2080.
77. Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(4):559-574.
78. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Santana M, et al. Serum brain - derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009; 43:1200-1204.
79. Fingelkurts AA, Fingelkurts AIA, Rytsala H, et al. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Hum Brain Mapp* 2007; 28:247–61.
80. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2006; 148(1):33-45.
81. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res* 2006; 148(1):33-45.
82. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163:88–94.
83. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis JZ, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double - blind, placebo controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1002-1008.
84. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9):567-576.
85. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(5):1255–1262.

86. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, et al. A randomized trial of low - frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment - resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9:655-666.
87. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. A meta - analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008; 29(6):683-695.
88. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stim* 2009; 2:234-237.
89. Fontoulakis Kn, Grunze H, Panagiotidis P, et al. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord* 2008; 109(1-2):21-34.
90. Fornito A, Whittle S, Wood S, et al. The influence of sulcal variability on morphometry of the human anterior cingulate and paracingulate cortex. *Neuroimage* 2006; 33:843–854.
91. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, et al. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res* 2004; 38:137–144.
92. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P, et al. Neuropasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:503–510.
93. Frazer A, Benmasour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry* 2002; 7:23-28.
94. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9:641–654.
95. Fregni F, Ono CR, Santos, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology* 2006; 66(11):1629-1637.
96. Fregni F, Pascual Leone A. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 5:381-390.
97. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1171–1181.
98. Frein D, Schildknecht S, Bachschmidt M, et al. Redox regulation: a new challenge for pharmacology. *Biochem Pharmacol* 2005; 70(6):811-823.
99. Frodl A, Schaub S, Banac M., et al. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31:316–325.
100. Frodl EM, Meisenzahl T, Zetsche C, et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003;338–344.

101. Frodl T, Schule C, Schmitt G, et al. Association of brain - derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:410-416.
102. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Depression - related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10):1156-1165.
103. Furay AR, Bruestle AE, Herman JP. The role of the forebrain glucocorticoid receptor in acute and chronic stress. *Endocrinology* 2008; 149(11):5482-5490.
104. Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression. *Brain Stim* 2010; 3(1):36-41.
105. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication - resistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):271-275.
106. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication - resistant depression. *Psychiatry Res* 2006; 146:53–57.
107. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6:1-6.
108. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation improves mood in depression. *NeuroReport* 1995; 6:1853–1856.
109. George MS, Wassermann EM. Rapid - rate transcranial magnetic stimulation and ECT. *Convuls Ther* 1994; 10(4):251-254. discussion 255–258.
110. Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ. Neurobiology of NREM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1856–1863.
111. Giedke H, Geilenkirchen R, Hausen M. The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 1992; 25:117-128.
112. Goldapple K, Segal Z, Garson C, et al. Modulation of cortical - limbic pathways in major depression – treatment – specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:34–41.
113. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, et al. Effect of treatment on serum brain - derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:381–386.
114. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull* 2009; 80(3):158-163.
115. Grassi ZG, Cipriani S, Balgkouranidou I, et al. One night sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull* 2006; 69(4):375-381.

116. Green RM, Pascual-Leone A, Wassermann EM. Ethical guidelines for rTMS research. *IRB* 1997; 2:1–7.
117. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4):369-376.
118. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, et al. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 287-288.
119. Gross M, Nakamura L, Pascual - Leone A. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116:165–173.
120. Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9):778-784.
121. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OH, et al. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53:324–331.
122. Guindalini C, Andersen ML, Alvarenga T, et al. To what extent is sleep rebound effective in reversing the effects of paradoxical sleep deprivation on gene expression in the brain? *Behav Brain Res* 2009; 201(1):53-58.
123. Gur E, Lerer B, van de Kar LD, Newman ME. Chronic rTMS induces subsensitivity of post - synaptic 5HT_{1A} receptors in rat hypothalamus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(3):335-340.
124. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures*, APA, Washington DC, 2000.
125. Hada Y, Abo M, Kaminaga T, et al. Detection of cerebral blood flow changes during repetitive transcranial magnetic stimulation by recording hemoglobin in the brain cortex, just beneath the stimulation coil, with near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2006; 32(3):1226–1230.
126. Hagemann D, Naumann E, Lurken A, et al. EEG asymmetry, dispositional mood and personality. *Pers Individ Differ* 1999; 27:541–568.
127. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62.
128. Hargreaves GA, McGregor IS, Sachdev PS. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation is antidepressant but not anxiolytic in rat model of anxiety and depression. *Psychiatry Res* 2005; 137:113-121.
129. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:772–782.
130. Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66:2621–2624.

131. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress:clinical studies. *Semin. Clin Neuropsychiatry* 2002; 7:147–159.
132. Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2):84-96.
133. Henriques J, Davidson R. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol* 1990; 99:23–31.
134. Herbert, J. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006; 18:393–411.
135. Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191:441–448.
136. Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of standard coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50:58-61.
137. Hisaoka K, Maeda N, Tsuchioka M, et al. Antidepressants induce acute CREB phosphorylation and CRE - mediated gene expression in glial cells: a possible contribution to GDNF production. *Brain Res* 2008; 1196:53-58.
138. Ho AP, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(7); 645–652.
139. Hoeflich G, Kasper S, Hufnagel A, et al. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8:361-365.
140. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 2006; 40:59–69.
141. Holtzheimer III PE, Russo J, Claypoole KH, et al. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2004; 19: 24–30.
142. Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Novel targets for antidepressant therapies. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10(6):465-467.
143. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2003; 253(2):103–109.
144. Hortsman S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124(1):57-73.
145. Huang CC, Su TP, Wei IH. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication - resistant depression in Taiwan: a preliminary study. *J Chinese Med Association* 2005; 68:210–215.

146. Ikeda T, Kurosawa M, Uchikawa C, et al. Modulation of monoamine transporter expression and function by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327:218–224.
147. Illes J, Gallo M, Kirschen MP. An ethics perspective on transcranial magnetic stimulation (TMS) and human neuromodulation. *Behav Neurol* 2006; 7:149–157.
148. Inghilleri M, Conte A, Frasca V, et al. Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiology* 2006; 117(1):103-109.
149. Isenberg K, Downs D, Pierce K, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant - free treatment - resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:153–159.
150. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:222–232.
151. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (3):268-276.
152. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004; 55:398–405.
153. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:391–398.
154. Juric DM, Milic S, Carman - Krzan M. Monoaminergic neuronal activity up - regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. *Brain Res* 2006; 1108(1):54-62.
155. Kahkonen S, Komssi S, Wilenius J, et al. Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity - dependent EEG responses in humans. *Neuroimage* 2005; 24:955–960.
156. Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 636-644.
157. Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus - maze test. *J Neurol Sci* 2003; 211:5-14.
158. Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res* 2005; 136:29–37.
159. Karlström EF, Lundström R, Stensson O. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics* 2006; 27:156–158.

160. Karreman M, Westerink BH, Moghaddam B. Excitatory amino acid receptors in the ventral tegmental area regulate dopamine release in the ventral striatum. *J Neurochem* 1996; 67: 601–607.
161. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication - resistant depression: a doubleblind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004; 19:59–62.
162. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci* 2004; USA 101:17316–17321.
163. Keck ME, Ohl F, Holsboer F, et al. Listening to mutant mice: a spotlight on the role of CRF/CRF receptor systems in affective disorders. *Neurosci Behav Rev* 2005; 29:867-889.
164. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000; 12:3713–3720.
165. Keck ME, Welt T, Post A, et al. Neuroendocrine and behavioral effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant - like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:337-349.
166. Keck ME, Welt T, Mueller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43:101–109.
167. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons - adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:499-503.
168. Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 2002; 4:17–33.
169. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:899-905.
170. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289(23):3095-3105.
171. Kim EJ, Kim WR, Chi SE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neurosci Lett* 2006; 405(1-2):79-83.
172. Kim EJ, Kim WR, Chi SE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in animal model of depression. *Neurosci Lett* 2006; 404(1-2):79-83.

173. Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, et al. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002; 115:101–110.
174. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1603–1611.
175. Kishida I, Aklilu W, Kawanishi C, et al. Monoamine metabolites level in CSF is related to the 5-HTT gene polymorphism in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32(10):2143-2151.
176. Kistsen V. Subthreshold rTMS in poststroke depression. *Brain Stim* 2008; 1(3):309.
177. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2008; 58(1):29–36.
178. Klearman GL & Weissman MM. Increasing rates of depression. *J Amer Med Association* 1989; 261(15):2229-2235.
179. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:315–320.
180. Klirova M, Novak T, Kopacek M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(1):69-70.
181. Knapp M, Romeo R, Mo A. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: A multi-centre randomised controlled trial. *J Affect Disor* 2008; 109(3):273-285.
182. Kolbinger HM, Hoeflich G, Hufnagel A, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression – a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:305-310.
183. Kole MH, Fuchs E, Ziemann U, et al. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999; 826:309-312.
184. Koranyi E, Lehmann H. Experimental sleep deprivation in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2:534-544.
185. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 1999; 284:167–170.
186. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psych Pract* 2002; 8:270–275.

187. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, et al. How the distance from coil to cortex relates to age, motor threshold and possibly antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:376-384.
188. Krstic J, Ilic TV. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: another puzzle of manic switch? *Vojnosanit Pregl* (accepted) 2012a.
189. Krstic J, Ilic TV. Switch to hypomania induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation added to antidepressant: a case report. *Vojnosanit Pregl* (accepted) 2012b.
190. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on (11C) raclopride binding and cognitive function in patients with depression. *J Affect Disord* 2006; 95(1-3):35-42.
191. Lacerda LT, Keshavan MS, Hardan AY, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:353–358.
192. Lacerda LT, Nicoletti MA, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2003; 124:129–140.
193. Lee KS, Alvarenga C, Guindalini C, et al. Validation of commonly used reference genes for sleep - related gene expression studies. *Mol Biol* 2009; 10:45-53.
194. Lesch KP, Balling U, Gross J, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1994; 95:157–162.
195. Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, et al. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiology* 2007; 118:2730-2744.
196. Li X, Nahas Z, Anderson B, et al. Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 2004; 20:98–100.
197. Li X, Nahas Z, Kozel FA, et al. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry* 2004; 55:882–890.
198. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shocks (ECS). *Depress Anxiety* 2000; 12:178-187.
199. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(2):522–534.
200. Lisanby SH, Luber B, Finck AD, et al. Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:199-200.

201. Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, et al. Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2002; 49-81.
202. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:131–147.
203. Loo CK, Sachdev PS, Haindl, et al. High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 2003; 33(6):997–1006.
204. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 2009; 117(1-2):1-17.
205. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20(1):1-17.
206. Luft AR, Kaelin-Lang A, Hauser TK, et al. Transcranial magnetic stimulation in the rat. *Exp Brain Res* 2001; 140:112-122.
207. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiology* 2006; 117: 455–471.
208. Maes M, Kenis G, Kubera M, et al. The negative immunoregulatory effects of fluoxetine in relation to the cAMP - dependent PKA pathway. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(3):609–618.
209. Markopolou K, Papadoploulos A, Juruena MF, et al. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (1):19-26.
210. Massey KA, Zago WM, Berg DK. BDNF up - regulates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor levels on subpopulations of hippocampal interneurons. *Mol Cell Neurosci* 2006; 33(4):381-388.
211. Masson J, Hamon M. Monoamine transporters: focus on the regulation of serotonin transporter by cytokines. *Encyclopedia of neuroscience* 2009, 921-929.
212. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009; 43(3):247-254.
213. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5HT -a dynamic duo in age related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27(10):589-594.
214. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic - cortical function and negative mood:converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156:675-682.

215. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment - resistant depression. *Neuron* 2005; 45:651–660.
216. Mc Connell KA, Nahas Z, Shastri A, et al. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from the coil to underlying cortex:a replication in healthy adults comparing two methods of assessing a distance to cortex. *Biol Psychiatry* 2001; 49:454-459.
217. Mc Dermott LM, Ebmeier KP. A meta - analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord* 2009; 119(1-3) 1-8.
218. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation:life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 2007:103–123.
219. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, et al. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:397–408.
220. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9):732-741.
221. Miller AH, Raison CL. Cytokines, p38 MAP kinase and the pathophysiology of depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2089–2090.
222. Miller IW, Bishop S, Norman WH, et al. The modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity. *J Psychiat Res* 1985; 14: 131-142.
223. Molteni R, Cattaneo A, Calabrese F, et al. Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans. *Neurobiology Dis* 2010; 37(3):747-755.
224. Monkul S, Hatch JP, Nicoletti MA, et al .Fronto - limbic brain structures in suicidal and non – suicidal female patients with major depressive disorder, *Mol Psychiatry* 2007; 12:360–366.
225. Montag C, Reuter M, Newport B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage* 2008; 42:1554-1559.
226. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.
227. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000–1006.
228. Muller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Long - term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain - derived neurotrophic factor and cholecystinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(2):205-215.

229. Murphy Jr GM, Hollander SB, Rodrigues HE, et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(11):1163–1169.
230. Murray CJ, Lopez AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assesment of morbidity and disability from disorders, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
231. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:50-52.
232. Nahas Z, Li X, Kozel FA, et al. Safety and benefits of distance - adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55 – 75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety* 2004; 19:249–256.
233. Nakamura K, Kawashima R, Ito R, et al. Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol* 1999; 82:1610-1614.
234. Nestler EJ, Barrot M, Di Leone RJ, et al. The focus of efforts to understand the pathophysiology. *Neuron* 2002; 34:13–25.
235. Neumeister S, Wood O, Bonne AC, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57 :935–937.
236. Nofzinger EA, Berman S, Fasiczka A et al. Effects of bupropion SR on anterior paralimbic function during waking and REM sleep in depression: preliminary findings using (18F) - FDG PET. *Psychiatry Res* 2001; 106(2):95–111.
237. Nofzinger EA, Buysse DJ ,Germain A, et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(7): 695–702.
238. Nofzinger EA, Nichols TE, Meltzer CC, et al. Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: preliminary analyses of (18F) FDG PET studies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 91(2)59–78.
239. Nofzinger EA. Neuroimaging and sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2005; 9(3):152-172.
240. Ohnishi T, Matsuda H, Imabayashi E, et al. rCBF changes elicited by rTMS over DLPFC in humans. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57:715–720.
241. Ohta K, Kuno S, Inoue S, et al. The effect of dopamine agonists: the expression of GDNF, NGF, and BDNF in cultured mouse astrocytes. *J Neurolog Sci* 2010; 291 (1-2)12-16.
242. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1208–1216.

243. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 2009; 219:2-13.
244. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:638–645.
245. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 2010; 167:323-328.
246. Papadimitriou GN, Christodolou GN, Katsouyanni K, et al. Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation. *J Affect Disord* 1993; 27(2):107-116.
247. Papadimitrou GN, Dikeos DG, Soldatos CR. Non - pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 98(1-2):1-10.
248. Pascual - Leone A, Rubio B, Pallardo F, et al. Rapid - rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug - resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-237.
249. Pascual - Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117:847–858.
250. Pascual - Leone A, Wassermann EM, Grafman J, et al. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res* 1996; 107:479-485.
251. Payne JL, Quiroz JA, Zarate CA, et al. Timing is everything: does the robust upregulation of noradrenergically regulated plasticity genes underlie the rapid antidepressant effects of sleep deprivation? *Biol Psychiatry* 2002; 52:921-926.
252. Perera TD, Park S, Nemirovskaya Y. Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment. *Neuroscientist* 2008; 14(4):326-338.
253. Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, et al. Hypothalamus – pituitary – adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57:336–342.
254. Pogarell O, Koch W, Padberg, F. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic (123I) IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 2006; 40:307–314.
255. Posner JA, Wang L, Price JL, et al. High - dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 83–89.
256. Praharaaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2009; 117(3):146-150.

257. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, et al. Antidepressant – and Cocaine - sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1993; 90:2542-2546.
258. Riches SF, Collins DJ, Charles-Edwards GD, et al. Measurements of occupational exposure to switched gradient and spatially varying magnetic fields in areas adjacent to 1.5 T clinical MRI systems. *J Magn Reson Imag* 2007; 26:1346–1352.
259. Rihmer Z, Gonda X. Is drug - placebo difference in short - term antidepressant drug trials on unipolar major depression much greater than previously believed? *J Affect Disord* 2008; 108(3):195-198.
260. Roggenbach J, Muller-Oerlinghausen B, Franke L. Suicidality, impulsivity and aggression - is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid? *Psychiat Res* 2002; 113(1-2):193-206.
261. Rosenberg O, Zangen A, Stryer R, et al. Response to deep TMS in depressive patients with previous electroconvulsive treatment. *Brain Stim* 2010; 3(4):211-217.
262. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, et al. A real electro - magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiology* 2007; 118(30):709-716.
263. Rossi S, Hallett, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiology* 2009; 120(12):2008-2039.
264. Rossini D, Magri L, Lucca A, et al. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham - controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1569–1575.
265. Rotenberg VS. The peculiarity of right hemisphere function in depression: solving the paradoxes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2004; 28(1):1-13.
266. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, et al. Lasting epigenetic influence of early life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009; 65:760-769.
267. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, et al. Three - dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure -8 and deep H - coils. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 31-38.
268. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double - blind placebo - controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:162-166.
269. Rush AJ, Carmody TJ, Haight BR, et al. Does pretreatment insomnia or anxiety predict acute response to bupropion SR? *Annals Clin Psychiatry* 2005; 17:1-9.

270. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, et al. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biol Psychiatry* 2002; 51:474–479.
271. Sahay A, Drew MR, Hen R. Dentate gyrus neurogenesis and depression. *Prog Brain Res* 2007; 163:697-722.
272. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925-935.
273. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E, et al. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress* 2000; 3:201–208.
274. Schmidt HD, Banasr M, Duman RS, et al. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. *Drug Discov Today* 2008; *Therap Strateg* 5(3):151-156.
275. Schonfeldt - Lecuona C, Lefaucheur JP, et al. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Clin Neurophysiology* 2010; 40(1):37-43.
276. Schulte W. Kombinierte Psycho - und Pharmacotherapie bei Melancholikern: In Kranz H, Petrilowitsch N (Hrsg) Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Basel:Karger 1966:150-169.
277. Schulze - Rauschenbach SC, Harms U, Schaefer TE, et al. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186:410-416.
278. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high - frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double - blind sham controlled designs: a meta - analysis. *Psychol Med* 2009; 39:65–75.
279. Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992; 320:145–160.
280. Shah PJ, Glabus GM, Ebmeier KP. Chronic, treatment resistant depression and right fronto - striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 2002; 180:434–440.
281. Shelton RC, Sanders - Bush E, Manier DH, et al. Elevated 5-HT_{2A} receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience* 2009; 158(4):1406-1415.
282. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(1):1–11.
283. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic

- mental traits. *Am J Med Genetics B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126B, 122–123.
284. Smith GS, Reynolds CF, Houck PR, et al. Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression: a randomized, placebo - controlled study. *Psych Res Neuroimaging* 2009; 171(1):1-9.
285. Sole - Padullés C, Bartres - Faz D, Junque C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham - controlled study. *Cereb Cortex* 2006; 16(10):1487-1493.
286. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 229–233.
287. Speer AM, Benson BE, Kimbrell TK, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *J. Affect Disord* 2009; 115:386-394.
288. Speer MA, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1133–1141.
289. Starkstein SE, Robinson RG. Lateralized emotional response following stroke. In: Kinsbourne, M, Editor, 1988. *Cerebral Hemisphere Function in Depression*, American Psychiatric Press, Washington, DC, 25–47.
290. Steele JD, Currie J, Lawrie SM, et al. Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord* 2007; 101:1–11.
291. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex : a double - blind, randomized, placebo - controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(2):179-186.
292. Steven MS, Pascual - Leone A. Transcranial magnetic stimulation and the human brain: an ethical evaluation. In: Illes J, editor. *21st Century neuroethics: defining the issues in research, practice and policy*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006. p. 201–211.
293. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psych Res* 2003; 37(5):357-373.
294. Stone EA, Lin J, Quatrain D et al. A final common pathway for depression? Progress toward general conceptual framework. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:508-524.
295. Strauss J, Barr CL, George CL et al. Association study of brain - derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *Am J Med Genet* 2004; 131:16 –19.
296. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add - on rTMS for medication - resistant depression: a randomized, double - blind, sham - controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:930–937.

297. Surget A, Saxe M, Leman S, et al. Drug - dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol Psychiatry* 2008; 64(4):293-301.
298. Szyf M, Weaver IC, Champagne FA, et al. Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat. *Front Neuroendocrinol* 2005; 19(2):139–162.
299. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995; 15:3896–3904.
300. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, et al. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinology* 2004; 25:77-107.
301. Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behav Brain Res* 2009; 197(2):262-278.
302. Tihomir Ilić. Adaptivni plasticitet mozga - neinvazivne metode modulacije. Izd. Udruženje za klinicku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore, 2010.g. 1-276.
303. Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, et al. Right and left dorsolateral pre - frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham - controlled trial. *Psychiat Res* 2010; 178(3):467-474.
304. Tsai SJ. TrkB partial agonists: potential treatment strategy for major depression. *Med Hypotheses* 2007; 68: 674–676.
305. Wassermann EM, Kimbrell TA, George MS, et al. Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurology* 1997; 48 A107-P02.049
306. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:1–16.
307. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005; 25:11045–11054.
308. Weiss JM, Boss - Williams KA, Moore JP, et al. Testing the hypothesis that locus coeruleus hyperactivity produces depression - related changes via galanin. *Neuropeptides* 2005; 39:281–287.
309. Wendland JR, Moya PR, Kruse MR, et al. A novel putative gain of function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive - compulsive disorder. *Hum Mol Genet* 2008; 17(5):717-723.
310. Weniger C, Lange C, Irle E. Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006; 94:219–229.
311. Wiegand M, Berger M, Zulley J. The influence of day time naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1987; 22:386-399.

312. Wong DF, Gjedde A. Monoamines: Human brain imaging encyclopedia of neuroscience 2009; 939-952.
313. Wu JC, Buchbaum MS, Gillin JC, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1149-1158.
314. Wu JC, Gillin CJ, Buchbaum MS, et al. Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression. *J Affect Disord* 2008; 107:181-186.
315. Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, et al. Single and repeated electroconvulsive shocks activate dopaminergic and 5-hydroxytryptaminergic neurotransmission in the frontal cortex of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22:435-444.
316. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133(5): 429-435.
317. Yurgelun-Todd DA, Sava S, Dahlgren MK. Mood disord Neuroimaging *Clin N Am* 2007; 17(4):511-521.
318. Zafra F, Castrén E, Thoenen H, et al. Interplay between glutamate and α aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain - derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10037-10041.
319. Zanardi R, Magri L, Rossini D, et al. Role of serotonin gene polymorphism on response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:651-657.
320. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002; 13:2401-2405.
321. Zangen A, Roth Y, Voller B, et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence of efficacy of the H - coil. *Clin Neurophysiology* 2005; 116:775-779.
322. Zeeuws D, Rzcker KD, Raedt RD, et al. Intensive HF - rTMS treatment in an ECT resistant bipolar I patient with mixed episode. *Brain Stim* 2011; 4(1):46-49.
323. Zwanzager P, Baghai TC, Padberg F, et al. The combined dexamethasone - CRH test before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(3):376-385.

Lični podaci

Ime i prezime: Jelena Krstić

Datum rođenja: 17.02.1971.god.

Obrazovanje

Diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1996.god. sa prosečnom ocenom 8,86. Specijalizaciju iz psihijatrije završila na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu 2002.god.

Radno iskustvo

Od 1998. do 2002.god zaposlena kao lekar na specijalizaciji iz psihijatrije na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Od 2003.god zaposlena kao specijalista psihijatrije u Bolnici za psihijatriju, KBC "Dr Dragiša Mišović"- Dedinje na Odeljenju za kliničku psihijatriju sa psihofarmakološkom jedinicom.

Kontinuirani naučno-istraživački rad nastavila učešćem u međunarodnim kliničkim farmakološkim istraživanjima, publikovanjem radova, učešćem na kongresima i naučnim skupovima.

Bibliografija:

1. Ilic N, Milanovic S, Krstic J, Bajec ĐĐ, Grajic M, Ilic TV. Homeostatic modulation of stimulation-dependent plasticity in human motor cortex. *Physiol. Res.*60 (Suppl.1):S107-S112, 2011.
2. Ilic N, Sajic J, Miskovic M, Krstic J, Milanovic S, Vesovic-Potic V, Ljubisavljevic M, Ilic TV. The efficacy of two protocols for inducing motor

cortex plasticity in healthy humans- TMS study. General Physiology and Biophysics 2009, 226-232.

3. Krstic J, Ilic TV. *Repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: another puzzle of manic switch? Vojnosanit Pregl (accepted)*
4. Krstic J, Ilic TV. *Switch to hypomania induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation added to antidepressant: a case report. Vojnosanit Pregl (accepted)*
5. Krstic J, Diligenski V, Ilić TV. *Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation conjugated with partial sleep deprivation in treatment of major depression-pilot study. Clin Neurophysiology, 121 (4), e9-e10, 2010.*
6. Krstic J, Buzadzic I, Ilic TV. *Primena niskofrekventne transkranijalne magnetne stimulacije u terapiji farmakorezistentne depresije. Psihijat.dan., Suppl.2012 /XLIV/str.163*
7. Krstic J, Buzadzic I. *Prevalenca citohrom 2D6, 2C9 i 2C19 genetičkog polimorfizma kod pacijenata sa depresijom- uticaj na efikasnost i neželjenja dejstva terapije antidepressivima. Psihijat.dan., Suppl.2012 /XLIV/str.159*
8. Krstic J, Buzadzic I, Grubisa I. *Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Genetic Polymorphism is Associated with Major Depression. Up close and personalized International congress of personalized medicine, February 2nd - 6th 2012, Florence, Italy.str.87*
9. Krstic J, Buzadzic I, Ilic TV. *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)Val66Met polymorphism and response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. 8th FENS Forum of Neuroscience, July 14th-18th 2012, Barcelona, Spain.*

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Јелена Крстић

број индекса КВ070010

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
ЕФЕКТИ КОМБИНОВАНЕ ТРАНСКРАНИЈАЛНЕ МАГНЕТНЕ
СТИМУЛАЦИЈЕ И ДЕПРИВАЦИЈЕ СПАВАЊА У ТРЕТМАНУ МАЈОР
ДЕПРЕСИЈА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 27.9.2012.

Ј.Крстић

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора __Јелена Крстић

Број индекса _____КВ070010

Студијски програм __Неуронауке

Наслов рада __ЕФЕКТИ КОМБИНОВАНЕ ТРАНСКРАНИЈАЛНЕ МАГНЕТНЕ
СТИМУЛАЦИЈЕ И ДЕПРИВАЦИЈЕ СПАВАЊА У ТРЕТМАНУ МАЈОР
ДЕПРЕСИЈА _____

Ментор __Проф др Тихомир В. Илић

Потписани/а _____

J. Krstić

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, *27.9.2012.*

J. Krstić

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ЕФЕКТИ КОМБИНОВАНЕ ТРАНСКРАНИЈАЛНЕ МАГНЕТНЕ
СТИМУЛАЦИЈЕ И ДЕПРИВАЦИЈЕ СПАВАЊА У ТРЕТМАНУ МАЈОР
ДЕПРЕСИЈА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 27. 9. 2012.

Потпис докторанда

