

Učinak ponavljajuće transkranijске magnetske stimulacije H1 kaciđom na beznade u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem

Gajšak, Tomislav

Doctoral thesis / Doktorski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:651053>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tomislav Gajšak

**UČINAK PONAVLJAJUĆE
TRANSKRANIJSKE MAGNETSKE
STIMULACIJE H1 KACIGOM NA
BEZNAĐE U BOLESNIKA S VELIKIM
DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2024.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tomislav Gajšak

**UČINAK PONAVLJAJUĆE
TRANSKRANIJSKE MAGNETSKE
STIMULACIJE H1 KACIGOM NA
BEZNAĐE U BOLESNIKA S VELIKIM
DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof.dr.sc. Zoran Zoričić

Zagreb, 2024.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Tomislav Gajšak

**THE EFFECT OF REPETITIVE
TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION WITH H1 COIL ON
HOPELESSNESS IN PATIENTS WITH
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Zoran Zoričić, MD, PhD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren na Zavodu za biologijsku psihijatriju i socijalnu rehabilitaciju Klinike za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu

Mentor: Prof.dr.sc. Zoran Zoričić

Lektor hrvatskog jezika: Blaženka Mavrić Vadjla, prof.

Lektor engleskog jezika: Marijana Bender Vranković, prof.

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. Izv.prof.dr.sc. Ana Matošić, predsjednica
2. Prof.dr.sc. Zlatko Trkanjec
3. Prof.dr.sc. Rudolf Gregurek

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Izv.prof.dr.sc. Ana Matošić, predsjednica
2. Prof.dr.sc. Zlatko Trkanjec, član
3. Prof.dr.sc. Rudolf Gregurek, član
4. Prof.dr.sc. Zoran Karlović, zamjenski član

Datum obrane rada: 22. listopada 2024.

Rad sadrži: 104 stranica

4 tablice

8 slika

2 CD-a

Zahvala

Zahvaljujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju, kolegama te medicinskim sestrama i tehničarima iz Klinike za psihijatriju „Sveti Ivan“. Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Zoranu Zoričiću te izv. prof. prim. dr. sc. Igoru Filipčiću.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji koji su mi najveća podrška i inspiracija.

Sažetak

UČINAK PONAVLJAJUĆE TRANSKRANIJSKE MAGNETSKE STIMULACIJE H1 KACIGOM NA BEZNAĐE U BOLESNIKA S VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM

Cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost duboke ponavljajuće transkranijске magnetske stimulacije (dTMS) H1-zavoјnicom uz standardnu terapiju beznađa kod velikog depresivnog poremećaja (VDP). Proveli smo randomizirano kontrolirano ispitivanje bez kontrole lažnom zavoјnicom u tercijarnoj psihijatrijskoј ustanovi u Hrvatskoј na uzastopnom uzorku pacijenata s dijagnosticiranim velikim depresivnim poremećajem (VDP) bez psihotičnih simptoma i s klinički relevantnim beznađem. Intervencija je bila dTMS s H1-zavoјnicom koja stimulira lijevi DLPFC visokom frekvencijom (18 Hz) tijekom četiri tjedna. Ishod je bio promjena rezultata Beckove ljestvice beznađa (engl. *Beck Hopelessness Scale; BHS*) u bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intention-to-treat*). Rezultati: Randomizirali smo 51 sudionika u intervencijsku skupinu (dTMS uz standardnu terapiju) i 52 u kontrolnu skupinu (uobičajeno liječenje). Prosječna dob bila je 50 (standardna devijacija; SD 12,3) godina i 50 (SD 10,4) godina, respektivno 47 % i 52 % žena. U bivarijatnoj, neprilagođenoј analizi razlika u smanjenju rezultata BHS-a bila je značajna ($p = 0,043$; stopa lažnog otkrića (FDR) $> 5\%$). U multivarijabilnoj analizi, rezultat BHS-a smanjen je za 10,8 % (95 % interval pouzdanosti (CI) -17,8 % do -3,9 %) u skupini s dTMS-om, a samo 0,7 % (95 % CI -7,5 % do 6,1 %) u kontrolnoj skupini ($p=0,037$; FDR $< 5\%$). Zaključci: Našli smo naznake učinka dTMS-a s H1-zavoјnicom na simptom beznađa kod pacijenata dijagnosticiranih s VDP-om.

Ključne riječi: transkranijска magnetska stimulacija; H1 zavoјnica; duboki TMS; veliki depresivni poremećaj; beznađe

Summary

EFFECT OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION WITH H1 COIL ON HOPELESSNESS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Aim: Assessment of the efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (dTMS) with H1-coil augmented to standard therapy for hopelessness in major depressive disorder (MDD).

Participants and methods: We performed a randomised controlled trial with no sham-coil at a tertiary psychiatric institution in Croatia in a consecutive sample of patients diagnosed with major depressive disorder (MDD) without psychotic symptoms and with clinically relevant hopelessness. The intervention was dTMS with H1-coil stimulating left DLPFC with high frequency (18 Hz) over four weeks. The outcome was a change in the Beck Hopelessness Scale (BHS) score in the intention-to-treat population.

Results: We randomised 51 participants to the intervention group (dTMS augmented to standard therapy) and 52 to the control group (treatment as usual). The mean (SD) age was 50 (12.3), and 50 (10.4) years, 47 % and 52 % were women respectively. The difference in lowering of BHS score in bivariable, unadjusted analysis was significant ($p = 0.043$; false discovery rate (FDR) $> 5\%$). In multivariate analysis, the BHS score was reduced for 10.8 % (95 % confidence interval (CI) - 17.8 % to -3.9 %) in the dTMS, and only 0.7 % (95 % CI -7.5 % to 6.1 %) in the control group ($p=0.037$; FDR $< 5\%$).

Conclusion: We have found an indication of the effect of dTMS with H1-coil on hopelessness symptom in patients diagnosed with MDD.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation; H1 coil; deep TMS; major depressive disorder; hopelessness

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Veliki depresivni poremećaj.....	2
1.1.1. Klinička slika.....	2
1.1.2. Dijagnostički kriteriji.....	2
1.1.3. Epidemiologija.....	5
1.1.4. Etiologija, patofiziologija i rizični čimbenici.....	6
1.1.5. Komorbiditeti.....	11
1.1.6. Liječenje.....	14
1.1.7. Prognoza i predikcija uspjeha liječenja.....	17
1.1.8. Ekonomski aspekti.....	18
1.1.9. Stigmatizacija i pristup zdravstvenoj zaštiti.....	19
1.1.10. Transdisciplinarni pristup razumijevanju, dijagnostici i terapiji.....	19
1.2. Beznađe.....	20
1.2.1. Beznađe i tjelesne bolesti.....	23
1.3. Transkranijska magnetska stimulacija (TMS).....	25
1.3.1. Povijest.....	25
1.3.2. Principi TMS-a.....	25
1.3.3. Najčešće metode stimulacije.....	27
1.3.4. Sigurnost TMS-a i profil nuspojava.....	28
1.3.5. Rijetke nuspojave.....	29
1.3.6. Djelovanje TMS-a.....	30
1.3.7. Klinička istraživanja.....	32
1.3.8. Akcelerirani protokoli.....	35
1.3.9. TBS (Theta-burst stimulacija).....	36
1.3.10. Duboka transkranijska magnetska stimulacija (dTMS).....	38
1.4. Liječenje beznađa rTMS.....	40
1.5. Istraživačko pitanje.....	40
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	42
2.1. Cilj istraživanja.....	43
2.2. Hipoteza.....	43
3. ISPITANICI I POSTUPCI	44
3.1. Ustroj istraživanja.....	45
3.2. Mjesto i vrijeme provođenja.....	45

3.3. Etička načela.....	45
3.4. Ciljana populacija.....	45
<i>Kriteriji uključivanja.....</i>	<i>45</i>
<i>Kriteriji neuključivanja.....</i>	<i>46</i>
<i>Kriteriji isključivanja.....</i>	<i>46</i>
3.5. Vrsta uzorka.....	46
3.6. Potrebna veličina uzorka.....	47
3.7. Uključivanje sudionika.....	47
3.8. Intervencija.....	47
3.9. Randomizacija.....	48
3.10. Ishod.....	48
3.11. Zbunjujuće varijable čiji smo utjecaj kontrolirali stratificiranom randomizacijom i multivarijabilnom statističkom analizom.....	49
3.12. Statistička analiza podataka.....	50
4. REZULTATI.....	52
4.1. Opis uzorka ispitanika.....	53
4.2. Metrijske karakteristike BHS.....	56
4.3. Učinak dTMS na beznađe.....	57
4.3.1. <i>Ukupni rezultat BHS.....</i>	<i>57</i>
4.3.2. <i>Učinak dTMS na beznađe neovisno o učinku na depresiju.....</i>	<i>61</i>
4.3.3. <i>Promjena kategorije BHS.....</i>	<i>63</i>
4.3.4. <i>Učinak na pojedine dimenzije BHS.....</i>	<i>64</i>
5. RASPRAVA.....	66
5.1. Kratki pregled najvažnijih rezultata.....	67
5.2. Promjena kategorije BHS.....	67
5.3. Mogući mehanizam djelovanja.....	68
5.3.1. <i>Modulacija aktivnosti prefrontalnog korteksa.....</i>	<i>69</i>
5.3.2. <i>Utjecaj na limbički sustav.....</i>	<i>69</i>
5.3.3. <i>Utjecaj na neurotransmitske sustave.....</i>	<i>69</i>
5.3.4. <i>Poticanje neuroplastičnosti.....</i>	<i>70</i>
5.3.5. <i>Normalizacija aktivnosti HPA osi.....</i>	<i>70</i>
5.3.6. <i>Regulacija cirkadijalnog ritma.....</i>	<i>71</i>
5.4. Ograničenja istraživanja.....	72
6. ZAKLJUČAK.....	74
7. LITERATURA.....	76

8. ŽIVOTOPIS.....	96
9. PRILOZI.....	102
Prilog A	103

Popis skraćenica i simbola

Δ	Apsolutna razlika
ACC	(od engl. anterior cingular cortex) prednji cingularni korteks
arTMS	Ubrzani protkoli rTMS-a
adTMS	Ubrzani duboki TMS
BHS	Ljestvica za mjerenje beznada (od engl. <i>Beck Hopelessness Scale</i>)
BDI-II	(od engl. Beck Depression Inventory) Beckov inventar depresije-II
BDNF	(od engl. Brain derived neurotrophic factor) neurotrofni moždani faktor
CGI	(od engl. clinical global impression scale) Skala kliničkog globalnog poboljšanja
DLPFC	dorzolateralni prefrontalni korteks
DMPFC	dorzomedijalni prefrontalni korteks
DMN	(od engl. default model network) mreža temeljnog načina rada
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
DSM-V	(od engl. Diagnostic and statistic manual, 5 th edition) Dijagnostički i statistički priručnik za duševne bolesti, 5. revizija
dTMS	Duboka ponavljajuća transkranijaska magnetska stimulacija
F	F-omjer varijance između i unutar skupina
F8-zavojnica	(od engl. figure of eight) zavojnica oblika osmice
FDA	(od engl. Food and Drug Administration) Agencija za hranu i lijekove
FDR	Stopa lažnih otkrića (od engl. <i>False discovery rate</i>)
HDRS	Hamiltonova ljestvica za mjerenje depresije (od engl. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HF	(od engl. high frequency) visoka frekvencija
HPA	(od engl. hypothalamus pituitary axis) os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
Hz	hertz
GWAS	(od engl. Genome-wide association studies) Cjelogenomske studije povezanosti
IP	Interval pouzdanosti
iTBS	intermitentna theta-burst stimulacija
cTBS	kontinuirana theta-burst stimulacija
ITT	Populacija predviđena za liječenje (od engl. <i>Intention-to-treat population</i>)
LF	(od engl. low frequency) niska frekvencija

MAOI	Inhibitori monoaminooksidaze
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) Montgomery-Asbergova ocjenska ljestvica za depresiju.
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
MPFC	Medijalni prefrontalni korteks
MRI	(od engl. Magnetic Resonance Imaging) snimka magnetske rezonance
MT	(od engl. motoric threshold) motorički prag
fMRI	(od engl. functional magnetic resonance imaging) snimka funkcionalne magnetske rezonance
n	Broj ispitanika
NIH	(od engl. National Institutes of Health) Nacionalni zdravstveni instituti
OFC	Orbito-frontalni korteks
p	Statistička značajnost
PB	Psihijatrijska bolnica
PET	(od engl. positron emission tomography) pozitronska emisijska tomografija
r	Pearsonov koeficijent korelacije moment-produkta
RCT	(od engl. Randomized controlled trial) randomizirani kontrolirani pokus
RMSEA	Korijen srednje kvadrirane pogreške aproksimacije (od engl. <i>Root mean square error of approximation</i>)
rTMS	ponavljajuća transkranijaska magnetska stimulacija
SD	Standardna devijacija
SE	Standardna pogreška mjerenja
sgACC	(od engl. subgenual cingulate) subgenualni prednji cingularni korteks
SIPPS	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SIPPSN	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
SN	(od engl. salience network) glavna osjetna mreža
SNRI	(od engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
SRMR	Standardizirani korijen srednjeg kvadrata reziduala (od engl. <i>Standardized root mean square residual</i>)
SSRI	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
ss	Stupnjevi slobode
T	tesla
TES	Transkranijaska električna stimulacija
TRD	(od engl. treatment-resistant depression) depresija otporna na liječenje

VDP	Veliki depresivni poremećaj
VMPFC	Ventromedijalni prefrontalni korteks
\bar{x}	Aritmetička sredina
z	Standardizirani statistik
η	Eta, standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance
χ^2	Hi-kvadrat
ω	McDonaldsov omega koeficijent pouzdanosti

1. UVOD

1.1. Veliki depresivni poremećaj

Veliki depresivni poremećaj (VDP) složen je, težak i ustrajan mentalni poremećaj koji značajno narušava emocionalno, kognitivno i fizičko zdravlje, kao i blagostanje osobe (1). VDP je najčešći afektivni poremećaj karakteriziran pojedinačnim ili ponavljajućim, epizodama tuge, beznada i izrazite nezainteresiranosti, avolicije, nedostatka zadovoljstva u aktivnostima u kojima je osoba ranije uživala (1). VDP nadilazi povremene oscilacije raspoloženja, kratkotrajne osjećaje tuge ili melankolije koji nastaju kao prirodne reakcije na svakodnevicu i utječe na veliki broj aspekata života pojedinca narušavajući, primjerice, funkcioniranje u obitelji, na poslu u prijateljskim socijalnim odnosima ili školovanju.

1.1.1. Klinička slika

Glavni simptomi VDP su depresivno raspoloženje i izrazito smanjen interes ili zadovoljstvo u aktivnostima, odnosno anhedonija, nesposobnost doživljavanja zadovoljstva čak i u aktivnostima u kojima je osoba ranije uživala (2). Postojanje ta dva simptoma ključni je preduvjet dijagnosticiranja VDP. Ostali simptomi su značajan gubitak težine ili debljanje kada osoba nije na dijeti, nesаница ili hipersomnija, psihomotorna agitacija ili retardacija, umor ili gubitak energije, osjećaj bezvrijednosti ili pretjerane krivnje, smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije, ponavljajuće misli o smrti ili suicidalne ideje (1,2). Većina simptoma VDP nisu za njega specifični, već se mogu pojaviti kao simptomi različitih drugih mentalnih poremećaja i tjelesnih bolesti ili stanja. Primjerice, umor, gubitak apetita ili promjene težine, poremećaji spavanja. Simptomi VDP mogu se klasificirati u nekoliko dimenzija ili domena, primjerice: neurokognitivnu poput teškoća koncentracije ili neodlučnosti, emocionalnu poput osjećaja bezvrijednosti, krivnje ili beznada, neurovegetativnu poput promjena apetita, promjena tjelesne težine, gubitka seksualne želje ili poremećaja spavanja (2).

1.1.2. Dijagnostički kriteriji

- a) Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

Prema u Hrvatskoj najčešće upotrebljavanoj 10. reviziji Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) VDP se dijagnosticira prema sljedećim kriterijima: za blagu depresivnu epizodu

prisutnost barem dva tipična i dva druga simptoma te blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja; za umjerenu depresivnu epizodu prisutnost najmanje dva tipična i tri druga simptoma uz umjereni poremećaj socijalnog funkcioniranja; za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma najmanje tri tipična i četiri druga s čestom jačom uznemirenošću ili usporenošću, s često prisutnim somatskim sindromom i znatno ograničenim socijalnim i radnim aktivnostima; za tešku depresivnu epizodu s psihotičnim simptomima kriteriji kao za tešku depresivnu epizodu, uz prisutnost psihotičnih simptoma kao što su halucinacije, sumanutosti ili depresivni stupor (3). Tipični ili „A“ simptomi su 1. depresivno raspoloženje, 2. gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima, 3. smanjena životna energija. Drugi česti ili „B“ simptomi su 1. poremećaj spavanja, 2. poremećaj apetita, poremećaj koncentracije i pažnje, 3. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, 4. ideje krivnje i bezvrijednosti, 5. pesimističan pogled na budućnost, 6. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Tjelesni sindrom obuhvaća 1. anhedoniju, odnosno gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima, 2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje, 3. rano buđenje: dva ili više sati ranije nego što je uobičajeno, 4. jutarnje pogoršanje depresije, 5. psihomotorna usporenost ili nemir, 6. značajan gubitak apetita, 7. najmanje 5 % gubitka tjelesne težine tijekom prethodnih 30 dana, 8. smanjenje libida. Simptomi prije prve dijagnoze moraju trajati najmanje dva tjedna. Za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja prema MKB-10 važno je da simptomi nisu uzrokovani tjelesnom bolešću ili zlorabom supstanci. VDP se ne smije dijagnosticirati ako je osoba u maničnoj ili hipomaničnoj epizodi (3) Za dijagnozu ponavljajućeg depresivnog poremećaja, odnosno dijagnozu nove, ponovljene depresivne epizode, potrebno je da je od prethodne epizode prošlo najmanje dva mjeseca bez depresivnih simptoma.

b) Dijagnostički i statistički priručnik, 5. revizija

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja (DSM-5) (4), VDP se dijagnosticira prema sljedećim kriterijima: prisutnost pet ili više od sljedećih simptoma tijekom najmanje dva tjedna, s tim da je barem jedan od simptoma depresivno raspoloženje ili gubitak interesa/zadovoljstva: depresivno raspoloženje, gubitak interesa/zadovoljstva u aktivnostima, promjene u apetitu (gubitak ili porast tjelesne težine), poremećaji sna (insomnija ili hipersomnija), gubitak energije ili umor, smanjena sposobnost razmišljanja, koncentracije, donošenja odluka, nemir ili

usporenost, osjećaji beskorisnosti ili krivnje, razmišljanja o smrti ili pokušaj suicida. Simptomi trebaju uzrokovati značajnu patnju ili ometati funkcioniranje u svakodnevnom životu. Potrebno je isključiti da simptomi nisu uzrokovani tjelesnom bolešću ili zlorabom supstanci. VDP se ne smije dijagnosticirati ako je osoba u maničnoj ili hipomaničnoj epizodi (4).

c) Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija

U novijoj, 11. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) dijagnostički su kriteriji više usklađeni s onima iz DSM-5, pa je za postavljanje dijagnoze, kao i u DSM-5 nužni uvjet postojanje barem pet opisanih, depresivnih simptoma. Jedna od važnih razlika između MKB-11 u odnosu na MKB-10, ali i DSM-5 jest uvođenje eksplicitnih kriterija za dijagnosticiranje VDP kod osoba u žalovanju nakon izrazitih nesretnih i stresnih događaja, odnosno povećavanje trajanja simptoma u takvim slučajevima na mjesec dana te postojanje barem jednog simptoma koji ne bi postojao u normalnom žalovanju (5). Sljedeća razlika u kriterijima za dijagnozu VDP između MKB-11 i DSM-5 jest u tome što MKB-11 sadrži deset, a DSM-5 devet simptoma, od kojih je za dijagnozu, u oba slučaja, nužno imati njih pet (5). Dodatni simptom je beznade, koje je i predmet ovog istraživanja. Ono je u DSM-5 uključeno kao jedan od indikatora depresivnog raspoloženja, a u MKB-11 dobilo je posebno mjesto radi empirijskih dokaza da razlikuje VDP od nepostojanja VDP-a bolje od polovice drugih simptoma (5). Za razliku od DSM-5 koji razlikuje tri vrste epizoda poremećaja raspoloženja: veliku depresivnu, maničnu i hipomaničnu, MKB-11 dodatno razlikuje mješovitu epizodu u kojoj paralelno ili s brzim promjenama, barem dva tjedna traju i manični i depresivni simptomi. Razlika MKB-11 i DSM-5 jest u tome što su u MKB-11 distimija i kronični VDP ostali razdvojenima.

Najvažnija razlika između MKB-11 i MKB10 jest u uvođenju dimenzionalnog pristupa (6). Dimenzionalni pristup podrazumijeva kvantitativnu procjenu težine simptoma, za razliku od kategorijalnog pristupa koji se temelji na pukom broju simptoma, odnosno postojanju karakterističnih simptoma. MKB-10 u potpunosti je kategorijalni sustav klasifikacije i dijagnostike. Prednosti kategorijalnog sustava su u jednostavnosti izrade smjernica i donošenja kliničkih odluka, organizacije zdravstvenog osiguranja i kriterija za plaćanje terapije, veća jednostavnost prikupljanja podataka i veća usporedivost epidemioloških i kliničkih podataka, jasnija i učinkovitija komunikacija između liječnika i pacijenata te

zdravstvenog osoblja međusobno. Međutim, kategorijalni sustav rezultira i nepreciznostima, manjom valjanošću, većom heterogenošću rezultata meta-analiza, manje valjanom analizom psihijatrijskih komorbiditeta i slabijom osjetljivošću na promjene. Na koncu, kategorijalni sustav ne odražava pravilno suvremene uvide u kontinuiranu narav brojnih mentalnih poremećaja (6). MKB-11 iako u suštini zadržava kategorijalni pristup prethodnih klasifikacijsko-dijagnostičkih sustava, uvodi dimenzionalnost barem za VDP – u značajno većoj mjeri za poremećaje ličnosti kod kojih su pogreške kategorijalnog sustava izrazite - u odnosu na težinu nekih simptoma i tijek VDP. Dimenzionalnost MKB-11 izražava se u uvođenju „kvalifikatora“ kojima je moguće opisati karakteristične simptome drugih mentalnih poremećaja poput anksioznosti ili paničnog poremećaja, sezonske naravi VDP-a, težine pojedinih depresivnih simptoma, statusa remisije ili psihotičnih simptoma (6).

d) Mrežna teorija

Opisana je jedna od potencijalno paradigmatičkih promjena dijagnostičko-klasifikacijskih sustava, ona iz kategorijalnih u dimenzionalne, ali još jedna hipoteza, koja se možda preuranjeno naziva teorijom, ima potencijal promijeniti naše razumijevanje depresije. Naime, radi se o „mrežnoj teoriji“ (7–9). Prema toj hipotezi ono što, u skladu s opisanim dijagnostičko-klasifikacijskim sustavima prepoznajemo simptomima VDP-a, nisu posljedice, znakovi/simptomi ili ishodi mentalnog poremećaja, već poremećaj po sebi (8). Hipoteza je nazivana „pragmatičnom“, ali bi, barem iz perspektive dijagnostičkih kriterija i dijagnostičko-klasifikacijskih sustava, mogla imati i temeljni značaj (10).

1.1.3. Epidemiologija

Globalna, jednogodišnja prevalencija VDP-a iznosi oko 6 %, a cjeloživotna od 15 % do 18 % (2). Globalne, dobno standardizirane stope incidencije VDP-a povećane su od 1990. do 2017. godine za 50 % (11). Zahvaljujući kumulativnom djelovanju rasta opće populacije, rasta incidencije i porasta prevalencije radi povećanja kvalitete liječenja i smanjivanja stope suicida i prijevremene smrti, globalna prevalencija VDP-a povećala se za 53 % od 1990. do 2013. godine (12). Životna prevalencija VDP-a u deset najbogatijih zemalja iznosi 15 %. (13) Incidencija VDP-a veća je u žena nego u muškaraca (14). U Republici Hrvatskoj trenutna prevalencija kreće se oko 2.2 % (15).

1.1.4. Etiologija, patofiziologija i rizični čimbenici

Patofiziologija i uzroci VDP nisu u zadovoljavajućoj mjeri objašnjeni (1).

a) Genetski čimbenici

Empirijski dokazi iz velikog broja istraživanja upućuju na značajnu ulogu nasljednih, genetskih čimbenika u razvoju VDP. Studije blizanaca, obitelji i usvojene djece dosljedno pokazuju povišeni rizik za VDP kod osoba s obiteljskom poviješću poremećaja (2). Iako VDP ne slijedi jednostavne Mendelove obrasce nasljeđivanja, genetska predispozicija igra ključnu ulogu u povećavanju individualne ranjivosti. Nasljedna komponenta uzorka VDP procjenjuje se na 30-40 % što bi se u usporedbi s nasljeđivanjem drugih mentalnih poremećaja moglo smatrati umjerenim. Ostatak do 100 %, odnosno udio gena neobjašnjene varijance VDP može se pripisati utjecajima okoliša i složenom međudjelovanju gena i okoliša. VDP je složeni, poligenski poremećaj u kojem brojne genetske varijacije, svaka s malim pojedinačnim učincima, pridonose ukupnom riziku za razvoj poremećaja. Većim brojem velikih, cjelogenomskih studija povezanosti (engl. *Genome-wide association studies; GWAS*) identificirani su brojni genetski lokusi potencijalno povezani s VDP. Usprkos nekim nedosljednostima rezultata, rezultati GWAS ukazuju na složenu gensku arhitekturu poremećaja.

Geni kandidati

Glavna područja istraživanja usmjerenih na prepoznavanje specifičnih gena koji mogu doprinijeti osjetljivosti, odnosno riziku za VDP su serotonergički sustav, neurotrofni čimbenici i regulacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA). Varijacije gena transportera serotonina (SLC64A), posebice kratki alel polimorfizma 5-HTLPR povezane su promijenjenim funkcioniranjem serotonergičkog sustava i povećanim rizikom za VDP, pogotovo u okolišu s relevantnim vanjskim stresorima (1). Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF), neophodan za rast, plastičnost i preživljavanje neurona, također je povezan s VDP. Polimorfizam BDNF Val66Met može utjecati na funkcije BDNF-a i povećati ranjivost na depresiju (2). Disregulacija HPA osi jedno je od najvažnijih obilježja VDP, pa geni uključeni u regulaciju odgovora na stres, kao što je kortikotropin-oslobađajući hormonski receptor 1 (CRHR1), doprinose riziku za VDP. Usprkos nesumnjivoj ulozi u

nastanku VDP-a, genetske predispozicije su upravo to: predispozicije, a ne deterministički čimbenici. U osoba s genetski određenom ranjivošću na depresiju, okolinski čimbenici imaju značajnu ulogu u poticanju depresivne epizode ili pogoršanju depresivnih simptoma. Izraziti stresni, nepovoljni događaji u ranom djetinjstvu, veliki životni stresori ili pak kronični, dugotrajni stres i manjeg intenziteta međudjelovanjem s genetskom predispozicijom utječu na rizik za VDP. Epigenetski mehanizmi predstavljaju ranu vezu između gena i okoliša (16). Primjerice, metilacija DNK, modifikacije histona ili regulacija nekodirajuće RNK (17). Okolinski čimbenici mogu izazvati epigenetske promjene pa tako utjecati na ekspresiju gena uključenih u odgovor na stres, funkcije neurotransmitera i neuronsku plastičnost. Epigenetskim je mehanizmima, primjerice, moguće objasniti kako izrazito stresni i nepovoljni događaji, ili okolnosti u ranim razvojnim fazama, ili kronični stres, proizvode trajne biološke posljedice koje će povećati rizik za VDP.

Prepoznavanje specifičnih gena koji doprinose riziku od depresije izrazito je zahtjevno. Veliki dio dokazne nasljednosti VDP i dalje je neobjašnjen što znači da brojni genetski čimbenici i njihove složene interakcije još nisu poznati. Posebice nisu poznati mehanicistički načini kojima genetske varijacije utječu na funkcije mozga i patofiziologiju VDP. Usporedivo su nedovoljno objašnjeni i mehanizmi međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika, a njihovo bolje razumijevanje važan je element budućih personaliziranih procjena rizika, personaliziranih preventivskih intervencija, na koncu i personaliziranoga liječenja VDP-a.

b) Neurobiokemijski čimbenici

Neurotransmiteri su svojevrsni kemijski glasnici u mozgu s važnom ulogom u regulaciji ponašanja, a neravnoteže ili disfunkcije specifičnih neurotransmiterskih sustava, osobito onih koji uključuju serotonin, norepinefrin i dopamin, snažno su povezane s patofiziologijom VDP-a. Serotonin je monoaminski neurotransmitter uključen u regulaciju raspoloženja, spavanja, apetita, kognicije i sustava nagrađivanja. Modulira brojne moždane krugove povezane s obradom emocija i odgovorom na stres. Serotoninska etiološka hipoteza depresije bila je dominantna nekoliko desetljeća (18). U skladu s tom hipotezom, smanjena razina serotonina ili poremećaj serotonergičke signalizacije doprinose nastanku simptoma VDP-a (2,18). Hipoteza je oblikovana te kasnije empirijski potvrđivana opažanjima da smanjenje triptofana, koje privremeno snižava središnju razinu serotonina, može kod

ranjivih pojedinaca rezultirati depresivnim simptomima (18). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), najčešća klasa antidepresiva, djeluju tako da povećavaju dostupnost serotonina u sinapsama pa je i to dokaz važnosti serotonergičkog sustava. Norepinefrin je također monoamin, koji djeluje i kao neurotransmiter i kao hormon. Igra ključnu ulogu u uzbuđenju, budnosti, pažnji, motivaciji i odgovoru na stres "bori se ili bježi". Disregulacija sustava norepinefrina može pridonijeti simptomima kao što su anhedonija (gubitak interesa ili zadovoljstva), niska energija, umor i kognitivne poteškoće uočene kod VDP-a (1). Inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), koji ciljaju i serotonin i norepinefrin, učinkoviti su antidepresivi, što dodatno podupire ulogu ovih neurotransmitera u VDP-u. Dopamin je vitalni neurotransmiter uključen u sustav nagrađivanja, motivaciju, zadovoljstvo, učenje i motoričku kontrolu (19). Iako je uloga dopamina u etiologiji VDP-a istraživana manje od uloge serotonina i norepinefrina, sve više dokaza ukazuje na dopaminergičku disfunkciju i kod VDP-a, posebno povezanu s anhedonijom, poteškoćama s motivacijom i s kognitivnim oštećenjima (1,20). Više je studija pokazalo da lijekovi koji ciljaju dopaminske sustave mogu imati terapijski potencijal u liječenju specifičnih simptoma depresije ili u slučajevima depresije otporne na liječenje (21). Važno je napomenuti da neurobiologija VDP-a nije samo stvar smanjene razine serotonina, norepinefrina ili dopamina. Istraživanja sugeriraju složeno međudjelovanje tih neurobiokemijskih sustava. Uostalom, VDP uključuje različite neurobiološke poremećaje pa pojedine osobe mogu pokazivati varijacije u funkcioniranju i oštećenjima funkcioniranja pojedinih neurotransmiterskih sustava. Iako su točni mehanizmi još uvijek nedovoljno poznati, ciljanje ovih neurotransmiterskih sustava važan je dio farmakološkog liječenja depresije. Bolje razumijevanje poremećaja unutar ovih sustava i njihovih interakcija obećava razvoj novih terapija i personaliziranih pristupa liječenju VDP-a.

c) Neuroendokrini i imunološki čimbenici

Sve više empirijskih dokaza naglašava složen međudodnos između neuroendokrinog sustava, imunološkog sustava i razvoja VDP-a (2,22,23). Poremećaji u tim sustavima mogu stvoriti povratnu spregu koja utječe na regulaciju raspoloženja, odgovor na stres i sustavnu upalu pa potencijalno doprinijeti povećavanju rizika za VDP (22,23). HPA os igra središnju ulogu u odgovoru organizma na stres. Kronični stres može dovesti do hiperaktivnosti HPA osi, koju karakteriziraju povišene razine hormona stresa kortizola (24). Povišeni kortizol može oslabiti neurogenezu hipokampusa i doprinijeti smanjenju njegovog volumena, potencijalno

utječući na regulaciju raspoloženja i na pamćenje (25). Hiperaktivnost HPA osi može poremetiti serotoninski i druge sustave neurotransmitera koji su uključeni u VDP. Hipotireoza, odnosno niske razine hormona štitnjače, mogu se manifestirati simptomima koji sličie simptoma VDP-a (26). Studije također sugeriraju i promjene u regulaciji hormona rasta kod VDP-a (27). Kronična upala niskog stupnja također može igrati ulogu u VDP-u (22). Povišene koncentracije proupalnih citokina često se pronalaze u oboljelih od depresije, a čini se da proupalni citokini mogu poremetiti metabolizam serotonina i smanjiti dostupnost triptofana, prekursora za sintezu serotonina te stimulirati HPA os, dodatno doprinoseći disregulaciji povezanoj sa stresom, karakterističnoj za VDP. Novija istraživanja ukazuju i na potencijalnu ulogu crijevnog mikrobioma na regulaciju raspoloženja i ponašanja putem dvosmjerne komunikacije između crijeva i mozga. Poremećaji u crijevnoj mikrobioti mogu doprinijeti upali i promjenama neurotransmitera relevantnim za VDP (28). Ostaje, međutim, nedovoljno jasno jesu li opisane neuroendokrine i imunološke disfunkcije te kronična, sustavna upala primarni uzroci ili posljedice VDP-a. Bez sumnje u temeljnoj patofiziologiji VDP-a, kako je već objašnjeno, postoji nezanemariva heterogenost pa brojni oboljeli ne pokazuju nikakve neuroendokrine ili imunološke poteškoće ili disfunkcionalnosti.

d) Neuroanatomski čimbenici

U oboljelih od VDP-a pronalazi se više strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti u određenim regijama mozga (29). Čest nalaz jest smanjeni volumen sive tvari u prefrontalnom korteksu, osobito u područjima kao što su dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) i prednji cingularni korteks (ACC), a obje ove regije imaju važnu ulogu u regulaciji emocija i kogniciji. PFC pomaže u regulaciji emocionalnih reakcija, a uključen je i u izvršne funkcije kao što su donošenje odluka, pažnja i radna memorija, često oštećena kod VDP-a. Osobe s VDP-em pokazuju promijenjene obrasce aktivnosti PFC tijekom zadataka koji uključuju obradu emocija i kognitivnu kontrolu. Hipoaktivnost u DLPFC-u može pridonijeti negativnom razmišljanju i poteškoćama u oslobađanju od negativnih misli. Jedan od najdosljednijih nalaza kod VDP-a je smanjeni volumen hipokampusa (30). Smanjenje volumena hipokampusa moglo bi objasniti poteškoće povezane s pamćenjem uočene kod nekih osoba s VDP-om. Hipokampus ima i ulogu u moduliranju odgovora HPA-osi na stres. Kronični stres može oštetiti neurone hipokampusa, potencijalno pogoršavajući disreguliran odgovor na stres koji se često uočava kod VDP-a. Rezultati istraživanja strukturalnih i funkcionalnih promjena amigdala nisu konzistentni, ali neke studije pokazuju povećani

volumen amigdala kod VDP-a (31). Amigdala su važna za obradu straha, tjeskobe i negativnih emocija pa bi njene eventualne strukturne promjene mogle igrati etiološku ulogu (31). Hiperaktivnost amigdala mogla bi pridonijeti povećanoj reaktivnosti na negativne podražaje i poteškoćama u regulaciji emocionalnih odgovora (31). Čini se kako VDP nije povezan samo s disfunkcijama pojedinih regija mozga, već i s poremećajima u velikim neuronskim mrežama koje utječu na komunikaciju između pojedinih područja mozga. Tako mreža temeljnog načina rada (DMN), uključena u samoreferencijalno razmišljanje i ruminaciju, često pokazuje promjene funkcionalnosti u osoba s VDP-om (32). Jednako tako kod VDP-a se često opažaju nefunkcionalni obrasci rada glavne osjetne mreže (engl. *saliency network*) važne za otkrivanje emocionalno relevantnih podražaja (33).

e) Psihosocijalni čimbenici

Psihosocijalni čimbenici obuhvaćaju širok raspon iskustava, okolnosti i individualnih osobina koje značajno utječu na pojavu, patogenezu i prognozu, odnosno predikciju uspjeha liječenja VDP-a. Ovi čimbenici u interakciji s genetskim predispozicijama i opisanim biološkim procesima i stanjima, određuju ranjivost pojedinca na razvoj i doživljavanje depresivnih epizoda. Akutni, izrazito stresni životni događaji poput smrti voljene osobe, razvoda, gubitka posla ili doživljavanja traume snažni su čimbenici rizika za VDP, osobito kod osoba koje su već povišenog rizika ili s genetskim, biološkim predispozicijama (16,34). Takvi događaji mogu potaknuti pretjerane ili disfunkcionalne fiziološke i psihološke reakcije na stres te potencijalno nadjačati zdrave mehanizme suočavanja sa stresom (34). Izloženost nepovoljnim iskustvima iz djetinjstva, kao što su zlostavljanje, zanemarivanje ili svjedočenje nasilju, može ostaviti trajne tragove na mozgu u razvoju (35). Takva iskustva remete normalni neuralni razvoj, sustave odgovora na stres i regulaciju emocija, dramatično povećavajući životni rizik za VDP. Ponavljajući stresni događaji mogu pridonijeti daljnjoj pretjeranoj senzibilizaciji, odnosno sve većoj osjetljivosti na buduće stresore, što može sniziti prag za pokretanje depresivnih epizoda, odnosno povećati rizik od ponavljajućeg depresivnog poremećaja. Kako je već opisano, kronični dugotrajni stres, čak i kad je manjeg intenziteta, može dovesti do disregulacije HPA osi, čija će hiperaktivnost za posljedicu imati povišenje koncentracija kortizola (24). Kratkoročno, kortizol će pomoći mobilizirati energiju za odgovor na stres, ali će njegove povišene koncentracije kroz duže vrijeme imati neurotoksične učinke, potencijalno oštetiti hipokampus i pogoršati depresivne simptome. Kronični stres može oslabiti sposobnost samoregulacije HPA osi; mehanizmi negativne

povratne sprege koji inače "isključuju" otpuštanje kortizola mogu postati manje učinkoviti povratno izazivajući daljnje i dugotrajno povišenje njegovih koncentracija.

Važan psihološki etiološki i/ili rizični čimbenik za razvoj VDP-a jesu i specifične crte ličnosti (36,37). Primjerice, neuroticizam, karakteriziran sklonošću negativnim emocijama, tjeskobi i sumnji u sebe. Osobe s izraženim neuroticizmom mogu intenzivnije percipirati stresore, imati lošije prilagođene stilove suočavanja i češće doživljavati negativne učinke stresa. Niska ekstrovertiranost, niska savjesnost (poteškoće s ponašanjem usmjerenim ka cilju) i ruminativni stilovi razmišljanja mogu pogoršati ranjivost na stresore i povećati rizik od razvoja depresivnog poremećaja. Snažne društvene mreže i dobra socijalna podrška djeluju kao zaštita od stresa, potiču otpornost i smanjuju rizik od VDP-a. Suprotno tome, socijalna izolacija, nedostatak emocionalne podrške i poteškoće u odnosima mogu pogoršati simptome depresije. Niži socioekonomski status također je povezan s povećanim rizikom za VDP. Uzroci te povezanosti su složeni i uključuju veću izloženost kroničnim stresorima, ograničen pristup resursima i zaštiti mentalnog zdravlja ili utjecaje financijske nesigurnosti na zdravlje. Uobičajeni način suočavanja pojedinca sa stresom igra ključnu ulogu. Suočavanje usmjereno na problem (aktivno rješavanje stresora) povezano je s boljim ishodima, dok suočavanje usmjereno na izbjegavanje, ili suočavanje usmjereno na emocije, može s vremenom pogoršati simptome depresije (38).

1.1.5. Komorbiditeti

a) Psihijatrijski komorbiditeti

VDP se vrlo rijetko javlja izolirano. Osobe s VDP-om često istodobno doživljavaju niz drugih psihijatrijskih stanja, što dovodi do složenije kliničke slike i lošijih ishoda liječenja. Anksiozni poremećaji su među najčešćim psihijatrijskim komorbiditetima VDP-a i do 60 % osoba s VDP-om također će u nekom trenutku doživjeti anksiozni poremećaj (39). To uključuje stanja poput generaliziranog anksioznog poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja i raznih fobija (39). Anksioznost i depresija često imaju slične neurobiološke i psihosocijalne čimbenike rizika te srodnu patogenezu. VDP je također visoko povezan s povećanim rizikom od zlouporabe alkohola i droga, kao pokušaju da se ublaže depresivni simptomi, lakše suočava s tjeskobom ili da bi se ublažile negativne emocije. Međutim, takvi obrasci „samoliječenja“ mogu brzo eskalirati u ovisnosti,

komplikirati liječenje VDP-a, smanjivati učinkovitost antidepresiva i povećati rizik od suicida. Poremećaji osobnosti, koji uključuju duboko ukorijenjene neprilagođene obrasce razmišljanja, ponašanja i odnosa s drugima, također se mogu pojaviti s VDP-om (40). Razlikovanje između to dvoje može predstavljati dijagnostički problem jer se više simptoma ta dva poremećaja u velikoj mjeri preklapa (40,41). Međutim, prepoznavanje komorbidnog poremećaja osobnosti je jako važno jer često zahtijeva prilagodbe u pristupu liječenju (41). Poremećaji osobnosti klastera B (oni koje karakterizira dramatično, emocionalno ili nestabilno ponašanje), kao što je granični poremećaj osobnosti, posebno su česti komorbiditeti VDP-a (41). Osobe s graničnim poremećajem osobnosti češće će doživjeti teže depresivne epizode otporne na liječenje, s povećanim rizikom od samoubojstva (41). VDP se često pojavljuje udružen s poremećajima prehrane poput anoreksije, bulimije nervoze i poremećaja prejedanja (42). Ova stanja mogu imati zajedničke čimbenike rizika kao što su iskrivljena slika tijela, poteškoće s kontrolom emocija i potencijalna genetska ranjivost. Poremećaj nedostatka pažnje/hiperaktivnosti (ADHD) kod odraslih također se sve više prepoznaje kao potencijalni komorbiditet VDP-a radi srodnosti u poteškoćama emocionalne regulacije i disfunkcijama regija mozga povezanih s nagrađivanjem i motivacijom. Prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta ima značajne implikacije za liječenje VDP-a. Komorbidna stanja često dovode do duljeg trajanja depresivnih epizoda, smanjene vjerojatnosti odgovora na standardne terapije, većeg rizika od povrata i većeg ukupnog funkcionalnog oštećenja. Uspješno liječenje VDP-a s komorbidnim poremećajima zahtijeva multidimenzionalan i personaliziran pristup. To može uključivati kombinaciju psihoterapije, pažljivo odabrane lijekove i intervencije u životne stilove. Preklapanje simptoma između VDP-a i drugih mentalnih poremećaja može otežati postavljanje pravilne dijagnoze, a složeni, dvosmjerni odnosi između komorbiditeta i VDP-a najčešće nisu u potpunosti razjašnjeni.

b) Tjelesni komorbiditeti

VDP značajno povećava rizik od razvoja različitih fizičkih bolesti, čime se uspostavlja složena mreža međuovisnosti koja otežava liječenje i VDP-a i tih tjelesnih komorbiditeta te dovodi do pogoršanja i mentalnih i fizičkih ishoda (43,44). Razumijevanje čestih tjelesnih komorbiditeta od ključne je važnosti za pružanje sveobuhvatne i holistički orijentirane skrbi pojedincima oboljelima od VDP-a. VDP je neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, uključujući bolesti koronarnih arterija, hipertenziju i

cerebrovaskularne incidente (45). Povećani rizik proizlazi iz kombinacije faktora poput kronične upale, nezdravih životnih navika uobičajenih kod osoba s VDP-om te disfunkcije autonomnog živčanog sustava zaduženog za regulaciju vitalnih funkcija, uključujući srčani ritam. Odnos između VDP-a i kardiovaskularnih bolesti je dvosmjernan: osobe s postojećim kardiovaskularnim bolestima imaju povećani rizik od razvoja VDP-a, čime se znatno pogoršavaju njihovi zdravstveni ishodi, povećavajući rizik od ponovnih srčanih događaja i smrtnosti. VDP značajno povećava vjerojatnost razvoja šećerne bolesti tip 2, vjerojatno zbog kombinacije hormonske disfunkcije povezane sa stresom, metaboličkih promjena izazvanih pojedinim antidepressivima te češćim nezdravim životnim navikama poput loše prehrane i nedostatka tjelesne aktivnosti (46,47). VDP je povezan i s povećanom incidencijom pretilosti (48,49) i metaboličkog sindroma, što dodatno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti (46,50). Uz VDP često se pojavljuju stanja kronične boli poput fibromialgije, artritisa i kronične boli u leđima, što je vjerojatno dijelom uzrokovano zajedničkim neurobiološkim putevima uključenima u procesiranje boli i emocionalnu regulaciju (51). U tom složenom odnosu, VDP može pojačati percepciju boli i smanjiti sposobnost pojedinca da tolerira bol, dok kronična bol može intenzivirati simptome depresije, stvarajući začarani krug koji zahtijeva sveobuhvatan pristup liječenju. VDP je povezan i s neurološkim bolestima i poremećajima poput Parkinsonove (52) i Alzheimerove bolesti (53) te s autoimunim poremećajima poput multiple skleroze (54) i reumatoidnog artritisa (55,56), što implicira zajedničke upalne procese i neurobiološke disfunkcije (55,57). Osim toga, VDP može oslabiti imunološki sustav, povećavajući osjetljivost na infekcije i otežati liječenje, odnosno usporiti oporavak od tjelesne bolesti.

Komorbidity s fizičkim bolestima predstavljaju izazov za liječenje VDP-a, komplicirajući izbor terapije zbog potencijalnih interakcija i nuspojava, smanjujući odgovor na liječenje i pogoršavajući funkcionalnu nesposobnost pojedinca (58). Stoga je uspješno liječenje VDP-a moguće samo kroz suradnju različitih specijalista, integraciju mentalne i tjelesne zdravstvene skrbi te promicanje zdravih životnih navika. Unatoč postojećim znanjima, mnoga pitanja ostaju otvorena, zahtijevajući daljnja istraživanja za potpuno razumijevanje složenih odnosa između VDP-a i kroničnih tjelesnih zdravstvenih stanja te za razjašnjenje zajedničkih upalnih procesa, neurobioloških poremećaja i genetskih predispozicija koji mogu doprinosti ovim komorbiditetima.

1.1.6. Liječenje

Sadašnje terapijske opcije uključuju farmakoterapiju antidepresivima, psihoterapiju, augmentacijsku terapiju litijem, tiroidnim hormonima i atipičnim antipsihoticima, elektrokonvulzivnu terapiju i transkranijску magnetsku stimulaciju (rTMS) (59).

a) Farmakoterapija antidepresivima

Farmakoterapija antidepresivima predstavlja temeljnu terapiju VDP i antidepresivi su u pravilu prvi izbor liječenja umjerenog do teškog VDP-a. Ovi lijekovi ciljano djeluju na sustave neurotransmitera koji su uključeni u regulaciju raspoloženja, prvenstveno s ciljem povećanja dostupnosti serotonina, norepinefrina i/ili dopamina. Nekoliko čimbenika vodi odabir antidepresiva: profil simptoma, odgovor na prethodno liječenje, rizik od nuspojava i drugih neželjenih događaja, interakcije s drugim lijekovima i preferencije pacijenata.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) općenito se dobro podnose i smatraju se opcijom prve linije za mnoge pojedince (primjer: fluoksetin, sertralin, paroksetin, itd.). Inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) mogu biti od pomoći osobama s istodobnom anksioznošću ili onima koji doživljavaju značajan umor kao simptom depresije (primjer: venlafaksin, duloksetin, itd.). Triciklički antidepresivi (TCA) starija su klasa antidepresiva s različitim profilima nuspojava, ali i snažnog terapijskog učinka (primjer: amitriptilin, nortriptilin). Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) se danas rjeđe koriste, ali mogu biti od pomoći u nekim slučajevima otpornima na liječenje. Antidepresivima je općenito potrebno nekoliko tjedana da pokažu svoj puni učinak. Pronalaženje najprikladnijeg lijeka i doze može uključivati probe i prilagodbe. Otvorena i transparentna komunikacija između pacijenata i njihovih liječnika ključna je u ovom procesu za upravljanje očekivanjima, rješavanje nuspojava i osiguranje optimalne suradljivosti. U slučajevima VDP-a otpornog na liječenje mogu se razmotriti i kombinacije antidepresiva različitih mehanizama djelovanja.

b) Psihoterapija

Psihoterapija je snažna komponenta liječenja VDP-a, a najbolji se rezultati postižu kombinacijom s farmakoterapijom antidepresivima. Pruža pacijentima alate za rješavanje

temeljnih kognitivnih obrazaca, učenje mehanizama suočavanja sa stresom i poboljšanje sposobnosti upravljanja životnim stresorima koji mogu potaknuti ili pogoršati depresivne epizode. Brojni psihoterapijski modeli pokazali su učinkovitost u liječenju VDP, primjerice: kognitivno-bihevioralna terapija, fokusirana na prepoznavanje negativnog i iskrivljenog razmišljanja i zamjenu istih zdravijim i uravnoteženijim obrascima mišljenja; interpersonalna terapija, koja naglašava poboljšanje međuljudskih odnosa i društvenih vještina; *mindfulness*, odnosno razvoj svijesti o sadašnjem trenutku i prihvaćanje misli i osjećaja bez osuđivanja, smanjivanje ruminacije i reaktivnosti, osjetljivosti na stres; bihevioralna aktivacija, koja osobama s depresijom pomaže postupno povećati razinu aktivnosti, pružajući osjećaj postignuća.

c) Augmentacijska terapija

Koriste se u slučajevima VDP otpornog na liječenje, kada pacijenti ne postižu dovoljno poboljšanje simptoma samo s antidepressivima. To uključuje dodavanje lijeka, obično iz druge klase, odnosno različitog mehanizma djelovanja i različitih ciljanih neurotransmitera, kako bi se pojačao odgovor. Litij je tradicionalno upotrebljavan u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja, ali može biti učinkovit u liječenju unipolarne depresije odnosno VDP-a. Kako slaba funkcija štitnjače može oponašati simptome depresije, dodatak hormona štitnjače može poboljšati odgovor na antidepressive. U malim dozama, određeni atipični antipsihotici ponekad mogu pojačati učinke antidepressiva. Oni se, naravno, koriste i u slučajevima VDP-a s psihotičnim simptomima no tada ciljano za kontrolu psihotičnog aspekta poremećaja. Augmentacijska terapija zahtijeva pažljivo praćenje od strane liječnika, radi većeg rizika od nuspojava i interakcija.

d) Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

Učinkovita za teške i na liječenje otporne oblike VDP-a. ECT ostaje jedna od najbrže djelujućih i najučinkovitijih terapija za tešku depresiju, posebno u slučajevima kada druge terapije nisu uspjele ili kada je važan brz odgovor na liječenje, primjerice u bolesnika s visokim rizikom za suicid. Suvremena ECT izvodi se pod anestezijom i ima znatno poboljšani profil nuspojava.

e) Nove terapijske opcije

Istraživanja novih terapijskih opcija, uključujući psihodelike poput LSD-a, psilocibina i DMT-a, sve su veća zbog njihovog potencijala da ponude brzo i trajno poboljšanje simptoma depresije kod nekih pacijenata.

f) Kliničke smjernice

Smjernice za liječenje temeljene na dokazima igraju ključnu ulogu u usmjeravanju kliničara prema optimalnim i na dokazima utemeljenim odlukama o liječenju VDP-a. Terapijske, kliničke smjernice sintetiziraju najbolja dostupna istraživanja o liječenju VDP-a i daju preporuke za zdravstvene djelatnike u vezi s korištenjem različitih intervencija. Iako mogu postojati manje razlike, većina uglednih smjernica za liječenje VDP-a naglašava sljedeće: liječenje često započinje manje intenzivnim intervencijama (npr. psihoterapija, specifični SSRI) za blagi do umjereni VDP, a intenzivnije terapije (npr. kombinirana terapija, augmentacijske terapije, ECT) rezervirani su za teške slučajeve ili one koji ne reagiraju na početne intervencije. Izbor specifičnih antidepresiva, vrste psihoterapije ili potreba za augmentacijskim terapijama treba prilagoditi na temelju specifičnih simptoma, povijesti poremećaja i povijesti liječenja, psihijatrijskih i tjelesnih komorbiditeta, mogućih nuspojava ili interakcija te preferencija pacijenata. Često se preporučuje kombiniranje lijekova i psihoterapije, osobito za umjereni do teški VDP, ili kada je bilo koji od modaliteta liječenja nedovoljan. Smjernice nude i algoritme nakon neuspjeha početnih linija liječenja, uključujući preporuke za augmentaciju, prelazak na drugu klasu antidepresiva ili razmatranje opravdanosti uvođenja ECT-a. Educiranje pacijenata i obitelji o tijeku VDP-a, mogućnostima liječenja, potencijalnim nuspojavama i strategijama prevencije povrata ključno je za poticanje suradljivosti i optimiziranje ishoda. Smjernice obično daju dodatne detaljne preporuke kao što su: početni izbor antidepresiva na temelju podtipa depresije (npr. melankolična, atipična) ili dominantnih simptoma (npr. anksioznost, nesanica), doziranje lijekova i trajanje liječenja, tipovi psihoterapija utemeljeni na dokazima i njihove indikacije za različite oblike VDP-a, parametri za razmatranje opravdanosti uvođenja ECT-a ili rTMS-a. Smjernice se ažuriraju kako se pojavljuju nova istraživanja s novim empirijskim dokazima, a važno je i da su kliničari u tijeku s najnovijim dostignućima i preporukama. Pristup određenim terapijama ili lijekovima može biti ograničen ovisno o regionalnoj dostupnosti i strukturi zdravstvenog sustava. Na koncu, smjernice su koristan i važan alat,

ali se moraju fleksibilno primjenjivati u suradnji s pacijentom, uzimajući u obzir njihove jedinstvene okolnosti i vrijednosti.

1.1.7. Prognoza i predikcija uspjeha liječenja

Gotovo trećina bolesnika ne postiže klinički odgovor na liječenje antidepresivima ili psihoterapijom, a izrazito su visoke i stope povrata (do 85 %) i kronificiranja (60–64). Tijek i odgovor na liječenje mogu značajno varirati među pojedinim pacijentima, a razumijevanje prognoze i čimbenika koji mogu predvidjeti uspjeh liječenja važno je za oblikovanje terapijskih planova i postavljanje realnih očekivanja. VDP često ima epizodni tijek, s razdobljima akutne depresije nakon kojih slijedi remisija simptoma. Međutim, značajan udio pacijenata doživljava ponavljajuće depresivne epizode. Uz odgovarajuće liječenje, većina pacijenata doživljava značajno poboljšanje simptoma. Čak i nakon uspješnog liječenja, rizik od recidiva ostaje visok, osobito unutar prvih nekoliko godina. Na recidiv često utječe ozbiljnost početne epizode, broj prethodnih epizoda te parametri kontinuirane terapije održavanja.

Čimbenici koji utječu na ishode liječenja su:

- 1) Težina depresije: osobe s teškom depresijom mogu imati sporiji odgovor na liječenje i veći rizik od otpornosti na liječenje.
- 2) Rana intervencija: rani početak liječenja na početku depresivne epizode povezan je s boljim ishodima i manjim rizikom od povrata.
- 3) Komorbiditeti: prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta kao što su anksiozni poremećaji ili poremećaji ovisnosti o supstancama ili kroničnih tjelesnih bolesti mogu zakomplicirati liječenje VDP-a i negativno utjecati na prognozu.
- 4) Vrsta liječenja: kombinacija lijekova i psihoterapije utemeljene na dokazima često daje bolje rezultate nego bilo koji od ovih načina pojedinačno. Konkretni izbor terapije ili lijekova također može utjecati na ishode.
- 5) Pridržavanje liječenja i suradljivost: pacijenti koji se aktivno pridržavaju preporučenog režima uzimanja lijekova i terapijskih termina obično imaju bolje dugoročne rezultate.
- 6) Psihosocijalni čimbenici: dobra socijalna podrška, zdrave strategije upravljanja stresom i pristup resursima doprinose boljoj prognozi.

- 7) Dob početka: VDP s ranim početkom (prije odrasle dobi) može biti povezan s kroničnijim tijekom i većom otpornošću na liječenje.

Iako ne postoji jedinstveni prediktor uspjeha liječenja, identificirano je više čimbenika koji mogu utjecati na ishode. Prisutnost pojedinih simptoma, poput melankoličnih obilježja ili psihotičnih simptoma, može se povezati s drugačijim odgovorom na specifične skupine antidepressiva ili potrebom za alternativnim tretmanima poput ECT-a. Istražuju se potencijal genetskog testiranja, slikovnih studija i upalnih markera za predviđanje odgovora na pojedine modalitete liječenja, ali ti se biljezi najčešće ne koriste rutinski u kliničkoj praksi. Uspjeh ili neuspjeh s određenim lijekovima ili terapijama u prošlosti može ponuditi vrijedne uvide za usmjeravanje budućih terapijskih odluka. Prognoza VDP-a i vjerojatnost povoljnih ishoda liječenja vrlo su individualni. Temeljita procjena koja uključuje pacijentovu medicinsku i psihijatrijsku povijest, profil simptoma i socijalne okolnosti nužna je za donošenje informiranih terapijskih odluka. Važno je i pažljivo praćenje odgovora pacijenta na liječenje tijekom cijelog trajanja liječenja, odnosno spremnost na prilagođavanje terapije.

1.1.8. Ekonomski aspekti

VDP uzrokuje značajna ekonomska opterećenja na individualnoj i društvenoj razini. Ovaj višestruki ekonomski učinak uključuje izravne troškove kao što su izdaci za zdravstvenu skrb i neizravne troškove koji proizlaze iz gubitka produktivnosti i smanjene radne sposobnosti (65). Izravni troškovi povezani s VDP-em prvenstveno obuhvaćaju medicinske troškove za dijagnozu, liječenje i kontinuirano praćenje i kontrolu poremećaja. Ti troškovi obuhvaćaju ambulantne i bolničke usluge, lijekove i psihoterapiju. Uz predviđanje da će depresija do 2030. postati vodeći uzrok smrti i invaliditeta u svijetu (2), ekonomski teret, osobito u industrijaliziranim zemljama, ubrzano postaje sve veći. Rast prevalencije depresije (11), osobito među mlađim osobama, dodatno pojačava njezine ekonomske nepovoljne posljedice. Neizravni troškovi povezani s VDP-om su značajni i često premašuju izravne troškove zdravstvene skrbi. Osobe s VDP-em imaju više stope nezaposlenosti i smanjenu produktivnost. To se prenosi i na pacijentovu obitelj, njegovatelje i poslodavce, pridonoseći tako širem nepovoljnom ekonomskom utjecaju. Ekonomske barijere značajno utječu na liječenje VDP-a. Unatoč većoj prevalenciji depresije među osobama s niskim primanjima, u toj je populaciji manje korištenje zaštite mentalnog zdravlja, odnosno manja je njena dostupnost.

1.1.9. Stigmatizacija i pristup zdravstvenoj zaštiti

Unatoč napretku u razumijevanju i liječenju VDP-a, stigma ostaje značajna prepreka za pojedince koji traže skrb, negativno utječući na ishode liječenja (66,67). Stigma koja okružuje VDP poprima mnoge oblike, utječući na to kako pojedinci doživljavaju sebe i kako društvo gleda na njih (67). Pojedinci s VDP-om mogu internalizirati štetne društvene poruke o mentalnoj bolesti, što dovodi do osjećaja srama, samooptuživanja i uvjerenja da bi se jednostavno trebali više potruditi prevladati svoje probleme (67). Ta internalizirana stigma može biti glavni razlog zašto ljudi odgađaju traženje stručne pomoći. Osim toga, i dalje postoje prevladavajuće zablude javnosti o VDP-u. Ovi štetni stereotipi mogu uključivati ideju da je depresija samo slabost ili da bi ljudi trebali jednostavno "trgnuti iz nje". Nadalje, stigma djeluje na sustavnoj razini, što rezultira nedovoljnim financiranjem istraživanja i usluga mentalnog zdravlja, ograničenim ili nikakvim paritetom u osiguranju za liječenje mentalnog zdravlja i nedostatkom adekvatno osposobljenih stručnjaka za mentalno zdravlje. Strah od osude, kako od drugih tako i od samog sebe, značajno pridonosi odgađanju ili potpunom izbjegavanju traženja pomoći, što pogoršava simptome i koči dugoročni oporavak. Stigma prema VDP-u također odražava razlike u dostupnosti usluga zdravstvene zaštite mentalnog zdravlja marginaliziranih skupina, ljudi niskoga socioekonomskog statusa ili u siromašnijim regijama i zemljama. Čak i kada je liječenje započeto, stigma koja prati antidepressive, kao što su lažna uvjerenja o ovisnosti ili o promjenama osobnosti, može negativno utjecati na suradljivost s preporučenom terapijom te posljedično na ishode liječenja. Borba protiv stigme i poboljšanje pristupa skrbi za mentalno zdravlje za VDP zahtijeva koordinirano djelovanje. Široke javne obrazovne kampanje koje naglašavaju biološku osnovu depresije, suprotstavljaju se štetnim stereotipima i objašnjavaju učinkovitost liječenja, mogu pomoći u promjeni stavova.

1.1.10. Transdisciplinarni pristup razumijevanju, dijagnostici i terapiji

VDP je složena bolest s biološkim, psihološkim i društvenim determinantama. Tradicionalno, ovi aspekti su ispitivani donekle neovisno. Međutim, sve veći broj istraživanja naglašava vrijednost transdisciplinarnog pristupa VDP-u, integriranja znanja i perspektiva iz različitih disciplina kako bi se postiglo sveobuhvatnije razumijevanje i poboljšala njega pacijenata (68). Takav transdisciplinarni pristup prepoznaje

međudjelovanje bioloških čimbenika, poput neravnoteže neurotransmitera ili genetske predispozicije, i psiholoških čimbenika, poput negativnih obrazaca razmišljanja ili stresnih životnih događaja. Priznaje utjecaj društvenih odrednica zdravlja, uključujući socioekonomski status, pristup zdravstvenoj skrbi i mreže socijalne podrške, na razvoj i tijek VDP-a. Uključujući uvide različitih disciplina, kliničari mogu steći cjelovitije razumijevanje pojedinca s VDP-om. Na primjer, biološki psihijatar doprinosi svojom stručnošću u odabiru i praćenju lijekova, psiholog kognitivno-bihevioralnom terapijom za rješavanje negativnih obrazaca mišljenja koji pridonose depresiji, socijalni radnik istražuje pacijentovo socijalno okruženje i prepoznaje potencijalne stresore ili nedostatak socijalne podrške. Takav kolaborativni, transdisciplinarni pristup nudi nekoliko prednosti za dijagnosticiranje i liječenje VDP-a. Transdisciplinarni tim može iskoristiti stručnost svake discipline kako bi osigurao točniju dijagnozu, potencijalno identificirajući koegzistirajuća stanja koja bi mogla pridonijeti pacijentovim ukupnim poteškoćama s mentalnim zdravljem. Razmatrajući složeno međudjelovanje bioloških, psiholoških i društvenih čimbenika, planovi liječenja mogu se više individualno prilagoditi kako bi odgovorili na specifične potrebe svakog pacijenta. Transdisciplinarna skrb, osobito kada kombinira lijekove i psihoterapiju, može dovesti do boljih ishoda liječenja za osobe s VDP-om u usporedbi s tradicionalnim pristupima usmjerenim na jednu osobu. Bavljenjem društvenim odrednicama zdravlja transdisciplinarni pristup omogućuje uključivanje intervencija koje potencijalno mogu smanjiti rizik od budućih depresivnih epizoda ili poboljšati opću dobrobit.

1.2. Beznade

Beznade predstavlja iznimno važan koncept unutar mentalnog zdravlja. Godinama je predmet istraživanja psihologa, dijagnostička kategorija unutar sestinstva prema NANDA (North American Nursing Diagnosis Association) te prediktor brojnih tjelesnih bolesti (69). Beznade je prema DSM IV-TR klasifikaciji mentalnih poremećaja jedan od simptoma depresivnih poremećaja, ali ne postoji kao zasebna dijagnostička kategorija. Ono je definirano kao permanentni pesimizam vezan za budućnost (70). Beznade je vjerojatnije kod osoba koje karakteriziraju negativni kognitivni stilovi. Prema starijem Beckovu konceptu, beznade je sustav kognitivnih shema s karakterističnim ustrajnim negativnim i fatalističkim stavovima o budućnosti uz osjećaj da je trenutna loša situacija nepromjenjiva (71), odnosno sustav negativnih vjerovanja i očekivanja od budućnosti (72). Oko dvije trećine bolesnika s dijagnosticiranim VDP-em ima i klinički relevantno beznade (73) koje je i jedan od rizičnih

čimbenika za razvoj VDP-a otpornog na liječenje i suicidalnosti. Dakle, iako je beznađe povezano s depresijom, čak je postavljena hipoteza i o posebnom fenotipu „Beznadne depresije“ (74), i čini jednu od tri Beckove komponente VDP-a (uz osjećaje bezvrijednosti i bespomoćnosti), ono nije nužna sastavnica depresije i štoviše, pokazana je njena veća povezanost sa suicidalnošću nego s VDP-em (75). Beznađe je snažan prediktor suicidalnosti, često i važniji prediktor suicida od same depresije (76–79), a u komorbiditetu beznađe i depresija doprinose riziku od suicida više no obje te sastavnice samostalno (73). Međutim, na temelju beznađa nije moguće razlikovati rizik od suicidalnih ideacija i pokušaja suicida (80). Beznađe je povezano s povišenim mortalitetom čak i nakon prilagodbe za težinu simptoma VDP-a i rizične čimbenike za pojedine tjelesne bolesti (81) te s povišenim rizicima za različite tjelesne bolesti i nakon prilagodbe za depresiju, pušenje, percipirano zdravstveno stanje ili socijalnu podršku (73). Etiologija beznađa nije u dovoljnoj mjeri objašnjena. Uočena je povezanost s traumama u djetinjstvu, s aleksitimijom, primarno s teškoćama prepoznavanja osjećaja (73), sa strategijama suočavanja sa stresom, lokusom kontrole, različitim psihosocijalnim stresorima pa i crtama ličnosti, pozitivno s neuroticizmom, a negativno s ekstraverzijom otvorenošću i ugodnošću. Beznađe može biti konceptualizirano kao stanje i kao trajnija karakteristika. Osobe koje imaju beznađe kao karakteristiku iskazuju negativna očekivanja u brojnim životnim aspektima, dok oni kojima je to stanje, imaju negativna očekivanja za pojedine događaje. Ponekad crta ličnosti i stanje egzistiraju u isto vrijeme, tako da su oni kojima je to crta ličnosti podložniji da uđu u stanje beznađa. (82). Beznađe kao stanje je naglašeno, no razmjerno kratkotrajno emocionalno iskustvo, dok je beznađe kao karakteristika sustavni i trajniji obrazac osjećaja ili ponašanja, često povezan s crtama ličnosti.

Premda beznađe ne postoji kao dijagnostička kategorija u medicini, ono je prepoznato kao važna varijabla u brojnim medicinskim istraživanjima. U studiji Anda i sur. povećana razina beznađa povezana je s koronarnom bolesti srca (83). U drugoj studiji utvrđeno je da je povišena razina beznađa prediktor za karcinome, infarkt miokarda te hipertenziju (84).

U medicini je uporaba beznađa definirana emocijama tuge, obeshrabrenja, suviškom realitetnih problema te propitivanja je li išta vrijedno (83). Beznađe opisuju osjećaji nemogućnosti postizanja ciljeva i nevjerice da će se stvari popraviti. Iako mogu biti atributi beznađa, obeshrabrenje i tuga se smatraju simptomima depresije (70).

Literatura ukazuje na nejasnoće u karakteristikama koje opisuju depresiju i beznađe, kao i njihov međusobni odnos. Radi se o sličnim karakteristikama ova dva stanja. Simptomi

usporene psihomotorike, poremećenog sna, snižene energije, gubitka motivacije i umora mogu nalikovati očekivanoj bespomoćnosti u sklopu beznađa. Također, depresivno raspoloženje, tuga, gubitak interesa za aktivnosti, ambivalencija, ili suicidalna promišljanja u depresiji mogu biti slična negativnim očekivanjima u beznađu. Beznađe se može najbolje razumjeti na kontinuumu u kojem ono može egzistirati neovisno o depresiji, ili biti prekursor posebnog podtipa depresije (69). Teorija beznađa navodi da ono precipitira VDP, ali je i uzrok „Beznadne depresije“ (82). Ovaj podtip depresije („hopelessness depression“) definira se istovremenim pojavljivanjem simptoma tuge, suicidalnih misli ili ponašanja, sniženog samopouzdanja, psihomotorne usporenosti, smetnji usnivanja, umora, usporenih voljnih odgovora te beznađa, kroz period od barem dva tjedna (85).

Najbolje učinke u liječenju beznađa ima kognitivno bihevioralna terapija (KBT) (81). Kombinacija farmakoterapije s KBT-om ima bolji učinak na beznađe nego farmakoterapija sama (86). Određene KBT tehnike su učinkovite u povećanju pozitivnih očekivanja od budućnosti, restrukturiranju hijerarhije ciljeva i poboljšanju beznađa (87). Kognitivno restrukturiranje modificira kognitivne distorzije pacijenata o neizbježnoj budućnosti, koja je unaprijed osuđena na propast (88,89) KBT intervencije utječu na promjenu hijerarhije ciljeva u smislu odabira onih realnih, koji se mogu postići. Kognitivne probe koriste se kao mentalne simulacije postizanja ciljeva, kako bi se predvidjele i otklonile moguće opstrukcije na tom putu. Bihevioralna aktivacija opisuje uključenje u različite ugodne aktivnosti kako bi povećali osjećaje kompetencije i zadovoljstva (90). Intervencije koje modificiraju negativno zaključivanje utječu direktno na automatsko promišljanje. To znači da kliničar pomaže pacijentu da prepozna misaone automatizme o negativnim sadržajima i predlaže alternativne interpretacije (85). Kroz različite vrste psihoterapije terapijski odnos indirektno se dotiče beznađa, s time da otvaranje nade ima bitnu ulogu (91). Iz navedenog proizlazi da psihoterapijske tehnike i terapijski odnos utječu na ishod beznađa.

Suicid je dobro poznata posljedica beznađa. Rana presječna i longitudinalna istraživanja pokazala su da je beznađe snažno povezano sa suicidalnim mislima, pokušajima te izvršenim suicidima (92,93). Utvrđeno je da je beznađe snažan pokazatelj suicidalnosti kroz dulje periode. Metaanaliza Franklini sur., pregledom literature u zadnjih pedeset godina utvrdila je da je beznađe najbolji prediktor za buduće suicidalne misli, nakon prethodnih suicidalnih misli (94). Druga Metaanaliza ukazuje da visoke razine beznađa udvostručuju vjerojatnost smrti nakon pokušaja suicida(95). Beznađe je također znak upozorenja za vrlo skori pokušaj

suicida (nekoliko sati, do nekoliko dana) prema American Association of Suicidology (96). Nekoliko teorija je prepoznalo beznade kao važan faktor u tumačenju fenomena suicida. „The Hopelessness Theory of Suicidality“ govori da je samo beznade dovoljno za suicid, bez razlikovanja između suicidalnih misli i pokušaja(97). Druga teorija Intrapersonal Theory of Suicide (ITS) (98) navodi da beznade olakšava prijelaz od pasivnih suicidalnih ruminacija do aktivnih suicidalnih nakana, pogotovo kod dojma odvojenosti od društva i osjećaja kao da su teret drugima (97). Jedna od novijih teorija je „Three-Step Theory of Suicide“ (99,100) koja navodi da nepodnošljiva bol (obično psihička) s beznađem dovodi do stvaranja suicidalne želje (prvi korak). Suicidalna želja je rezultat diskrepancije između boli i povezanosti s društvom, s pojačanom suicidalnom željom u situaciji kada bol nadvlada povezanost s društvom (drugi korak). Zadnji korak prema suicidu predstavljaju drugi faktori, stečeni, dispozicijski i kontekstualni koji doprinose sposobnosti pojedinca za suicid (101).

Beznade također nalazimo i u drugim psihičkim poremećajima kao što su shizofrenija (102), alkoholizam (103) i granični poremećaj ličnosti(98). Važno je naglasiti da je visok komorbiditet depresivnih simptoma kod ovih poremećaja, iako specifičnost beznada za navedene dijagnostičke kategorije je aktualno nije razjašnjena (104).

1.2.1. Beznade i tjelesne bolesti

Beznade je neovisni pokazatelj sveukupnog mortaliteta, čak i nakon prilagodbe za depresivne simptome i druge medicinske rizične faktore (105). Prema longitudinalnoj studiji Zhu i sur., osobe starije životne dobi s višestrukim somatskim komorbiditetima koje su rijetko pokazivale nadu imale su gotovo dva puta veći rizik od smrti u narednih osam godina, u odnosu na one koji su pokazivali nadu. Utvrđeno je da je nada negativno povezana s mortalitetom nakon učinjene prilagodbe za depresivne simptome (106). Beznade je također značajno povezano s adherencijom u liječenju. RCT studija iz 2005. godine koja je uspoređivala uobičajenu primarnu skrb starijih depresivnih osoba, u odnosu na one čija je skrb pojačana s fokusom na zbrinjavanje depresije, našla je da je manja vjerojatnost za remisiju onih pacijenata s beznađem bez plana za zbrinjavanje depresije (107). Više studija pokazalo je povezanost depresivnih simptoma s koronarnom bolesti srca (108,109) čak i nakon prilagodbe za druge faktore rizika. Studija Patten i sur. utvrdila je da nakon prilagodbe za dob i spol, depresivni simptomi povećavaju rizik za hipertenziju i bolest srca dvije godine kasnije (110). U posljednje vrijeme sve više se stavlja fokus na pojedine kognitivne

simptome depresije (npr. pesimizam, neuspjeh, samokritičnost, bezvrijednost) kao moguće prediktore za koronarnu bolest srca. Beznađe se istražuje kao još jedna kognitivna dimenzija depresije koja označava negativni doživljaj budućnosti. Iako je prepoznato kao simptom depresije ono se može gledati i odvojeno od depresije, u kontekstu koronarne bolesti srca. Ovu tezu potvrđuje istraživanje koje je utvrdilo da beznađe mjereno jednom česticom na skali za depresivni afekt značajno predviđa fatalnu i ishemijsku bolest, u kohortnoj studiji na 2800 inicijalno zdravih muškaraca i žena. U toj studiji nađeno je također da je depresivni afekt također značajni pokazatelj ishemijske bolesti srca, no čestica beznađa je snažnije povezana s ishodima nego cijela skala od četiri čestice (83). U presječnoj studiji na zdravim ženama beznađe je prediktivno za zadebljanje intime mediae (IMT) na karotidnim arterijama, dok su depresivni simptomi tek rubno prediktivni (111). Druge studije, pronašle su da je beznađe prediktivno za hipertenziju (98), i za aterosklerozu (112,113), što su faktori rizika za koronarnu bolest srca. Beznađe ostaje prediktor za infarkt miokarda i nakon prilagodbe za depresivne simptome. Povezanost između depresivnih simptoma inicijalno te infarkta miokarda značajno se smanjuje kada se izvrši prilagodba za beznađe, dok se povezanost inicijalne razine beznađa i infarkta miokarda ne mijenja nakon prilagodbe za depresivne simptome. Iz navedenog se može zaključiti da je beznađe neovisni prediktor infarkta miokarda (114).

Karcinom predstavlja izniman stresor koji je povezan s psihološkim distresom i lošijom kvalitetom života za mnoge pacijente (115). Pacijenti koji boluju od karcinoma imaju više stope depresije u usporedbi s oboljelima od ostalih kroničnih bolesti. Depresivni simptomi postaju izraženi kod gotovo 30 % pacijenata u već u ranoj fazi bolesti, a 18-40 % za one u poodmakloj fazi bolesti (116). Za žene s dijagnosticiranim karcinomom dojke postoji malen, ali statistički značajan suicidalni rizik, čak i trideset godina nakon postavljanja dijagnoze (117). Osobito važan čimbenik je recidiv maligne bolesti koji dovodi ne samo do beznađa, nego i potom do depresije. Recidiv karcinoma uzrokuje beznađe s obzirom na prognozu bolesti i mogućnosti liječenja (115). Pokazalo se da je bazična razina beznađa značajan pokazatelj buduće depresije, što se podudara s teorijom „Beznadne depresije“. Pacijenti s karcinomom i većom razinom nade imali su kraći broja dana hospitalizacije i duže vrijeme preživljavanja (118). Teorija „Beznadne depresije“ sugerira da pojedinci imaju depresogene stilove zaključivanja, koji dovode do specifične atribucije u situacijama kada se suočavaju s nepovoljnim životnim zbivanjima (82). Oni ne mogu taj događaj razumjeti odvojeno o drugih zbivanja. Prema navedenoj teoriji, dovoljna je samo jedna negativna atribucija da potakne beznađe, koje posljedično dovodi do pojave depresije. Dodatno na međuodnos

beznađa i depresije utječe prisustvo životnog partnera. Tako su Johnson i sur. u studiji na HIV pozitivnim muškarcima utvrdili da je odnos između socijalne potpore i depresije posredovan putem povećanja beznađa (119). Iranska studija na pacijentima oboljelima od karcinoma našla je da je socijalna potpora oboljelima u recipročnom odnosu s razinom beznađa (120).

1.3. Transkranijaska magnetska stimulacija (TMS)

rTMS je neinvazivna, nekirurška, metoda stimulacije mozga, koja modulira električnu aktivnost mozga te putem magnetskog polja inducira serije električkih impulsa uz intervale bez stimulacije. Prvi puta je registrirana za liječenje rezistentnog VDP-a 2008. godine. (121–123)

1.3.1. Povijest

Počeci električne stimulacije datiraju još od kraja 18. stoljeća kada je Galvani uspješno stimulirao živce i mišiće. TMS funkcionira prema zakonu elektromagnetske indukcije koje je ustanovio Michael Faraday u 19. stoljeću(124). Motorički korteks prvi su neinvazivno stimulirali Merton i Morton tehnikom transkranijaska električne stimulacije (TES). Oni su površinskim elektrodama isporučili električne impulse kratkih i visokih amplituda. Nedostatak ove metode bio je što velik dio struje nije ulazio u mozak nego je prolazio između elektroda izazivajući nuspojave na vlasištu, u vidu nelagode i kontrakcije muskulature. Barker je 1985. godine konstruirao prvi uređaj za elektromagnetsku stimulaciju te izazvao ekscitaciju motoričkog korteksa i perifernih živaca snažnim i kratkim magnetskim poljem. Magnetski stimulator djeluje tako da pražnjenje kondenzatora kroz zavojnicu s kružnim bakrenim žicama uzrokuje bezbolne trzajeve mišića (125). Isprva je aparat bio namijenjen za stimulaciju leđne moždine zbog upitnog sigurnosnog profila, no s vremenom se sve više koristi za ispitivanje kortikalnih funkcija. Prvo kliničko istraživanje TMS metodom objavljeno je 1995. godine na bolesnicima kojima je dijagnosticirana depresija rezistentna na tretman. Daljnja istraživanja dovode do odobrenja TMS uređaja od strane FDA za liječenje velikog depresivnog poremećaja 2008. godine. (124)

1.3.2. Principi TMS-a

Električna struja uzrokuje stvaranje magnetskog polja prolaskom kroz žičanu zavojnicu. Prema Faradayevom zakonu kod promjene magnetskog polja inducira se električni krug. Tako magnetski impuls koji je nastao iz električnog impulsa sekundarno inducira struju u električno provodljivoj regiji(125). Intenzitet magnetskog polja mjeri se mjernom jedinicom tesla (T). Magnetsko polje je okomite orijentacije na žičanu zavojnicu te doseže i intenzitet do 4 tesla. Karakteristike stimulacije ovise o modelu korištenog stimulatora. Magstim stimulator 200 stvara magnetsko polje koje postiže maksimum unutar 150 mikrosekundi te se potom kroz narednu milisekundu smanjuje do nule. Uslijed takvog izmjenjujućeg magnetskog polja induciraju se vrtložne struje u svim okolnim vodljivim strukturama. U lubanji zbog niske impedancije za magnetsko polje dolazi do električne indukcije neuralnog tkiva. (125) Snaga magnetskog polja smanjuje se eksponencijalno kako se povećava udaljenost od izvora električne struje i inducirana struja u mozgu naglo se smanjuje s udaljenošću od zavojnice. Zbog navedenog TMS zahvaća površinske slojeve mozga i dopire 1.5 – 2 cm ispod površine vlasišta.(126)

1.3.2 Tehničke karakteristike uređaja

Magnetski stimulator sastoji se od zavojnice koja je spojena na izvor električne energije. Najprije se napuni jedan ili više kondenzatora za pohranu električne energije i potom se električna energija velikom brzinom prenosi u zavojnicu te inducira magnetsko polje (125).

Svaki TMS uređaj sastoji se od glavne jedinice i magnetske zavojnice (127).

Komponente glavne jedinice:

- 1) sustav punjenja koji stvara struju koja se koristi za stvaranje magnetskog polja
- 2) jedan ili više kondenzatora za pohranu energije koji omogućuju stvaranje, pohranjivanje i pražnjenje u brzom slijedu (naponi snage do 7.5 kV). Za ponavljajuće protokole stimulacije potrebno je više kondenzatora
- 3) jedinica za povrat energije, koja je zaslužna za punjenje glavne jedinice nakon pražnjenja
- 4) tiristor, električni uređaj koji služi kao most između kondenzatora i magnetske zavojnice te prenosi 500 J u vremenu manjem od 100 ms.
- 5) specijalizirani sklop koji generira jednofazne ili dvofazne impulse.

Magnetska zavojnica sastoji se od dobro izoliranih bakrenih žica koje se nalaze u oblikovanom plastičnom kućištu. Prolaskom struje kroz žičane zavojnice induciraju se magnetska polja koja generiraju struju suprotnog smjera u obližnjim vodljivim regijama.

Svaka vrsta zavojnice ima posebnu geometriju koja utječe na njene karakteristike. Ona definira oblik, snagu i žarište induciranog električnog polja. Neki osnovni oblici zavojnica su:

- 1) kružna zavojnica koja je prva i najstarija zavojnica za TMS. Ona generira sferno magnetsko polje okomito na zavojnicu, ali nema osobitu fokalnost, tako da je njena primjena ograničena uglavnom na protokole s pojedinačnim impulsima i perifernu stimulaciju (127).
- 2) zavojnica u obliku osmice je najčešće korištena zavojnica u kliničkoj primjeni a sastoji se od dviju jednostrukih kružnih zavojnica. Svaka pojedinačna zavojnica generira nefokusirano magnetsko polje, ali kombinirano magnetsko polje gdje se dotiču ove dvije zavojnice, je snažnije i prostorno se lako može odrediti (127).
- 3) H-zavojnica ima posebnu strukturu koja omogućuje bolji doseg magnetskog polja u dublje moždane strukture. Ona ima poseban dizajn tako da ima nekoliko ravnina, zbog čega je krivulja smanjivanja magnetskog polja manje strma, a ono prodire dublje. Prema istraživanjima H zavojnica zahvaća neuronske strukture do 6 cm ispod površine vlasišta (127).

1.3.3. Najčešće metode stimulacije

1) Pojedinačni impulsi koji se koriste u svrhu dijagnostike, istraživanja i praćenja. Njima se na površini motoričkog korteksa u proceduri tzv. mapiranja određuje motorički prag stimulacije, odnosno intenzitet stimulacije koji je potreban za dosezanje motoričkog praga (128). Motorički prag dosta je varijabilan u populaciji i TMS tretman se kalibrira prema osobnom motoričkom pragu svakog pacijenta

2) Upareni impulsi, gdje se generiraju dva impulsa s kratkim interpulsnim intervalima u slijedu od 1 – 100 ms. Amplitude dvaju impulsa razlikuju se u pojedinim protokolima. Interpulsni intervali osobito utječu na neuronsku aktivnost tako da različiti intervali mogu izazvati suprotne učinke, inhibiciju ili aktivaciju korteksa. Upareni impulsi se najčešće primjenjuju u istraživanjima

3) Ponavljajući TMS (rTMS) je najčešće korištena metoda stimulacije u kliničkoj primjeni i u istraživanjima. Tu se isporučuju nizovi impulsa u prethodno jasno definiranim

frekvencijama, ovisno o zadanom protokolu. Frekvencije isporuke impulsa veće od 5Hz smatraju se kao visokofrekventne i djeluju aktivirajuće, a frekvencije niže od 1Hz smatraju se niskofrekventnim i djeluju inhibirajuće na korteks

4) Theta-burst stimulacija imitira fiziološku theta-frekvenciju aktivacije neurona pri frekvenciji od 50 Hz. U isporučenom nizu impulsa, „burst“ od tri impulsa pri 50 Hz ponavlja se svakih 200 ms (što odgovara frekvenciji 5 Hz). Postoje dva osnovna uzorka: intermitentna theta-burst stimulacija iTBS kod koje se isporučuju isprepleteni sljedovi theta-bursta i kontinuirana TBS (cTBS), a ova dva obrasca stimulacije imaju suprotne učinke.

1.3.4. Sigurnost TMS-a i profil nuspojava

TMS uzrokuje grijanje tkiva, ali ne više od 0.1°C , dok implantirana elektroda kod duboke moždane stimulacije zagrijava tkivo do 0.8°C . Ovdje moramo obratiti pažnju na eventualnu istodobnu uporabu vanjskih elektroda kod primjene uređaja za snimanje jer tada je moguće zagrijavanje površine elektroda zbog stvaranja vrtložnih struja (127). Budući da TMS stvara magnetsko polje ono ima učinak na sve implantirane medicinske i terapijske uređaje, kao što su aneurizmatičke kopče, implantirane elektrode te kohelearni implantati. Magnetsko polje izaziva privlačno-odbijajuću silu, zbog čega može doći do pomicanja navedenih implantata ili do njihove demagnetizacije. Preporučuje se uklanjanje satova, nakita, naočala i svih drugih potencijalno provodljivih objekata koji se nalaze na glavi ili u njejoj blizini (127). Bilo kakvi električni uređaji i žice u blizini magnetske zavojnice mogu zadobiti oštećenja radi induciranih napona. Oni se mogu inducirati na bilo kojem uređaju s elektroničkim sklopovima kao što je umjetna pužnica, komponente duboke moždane stimulacije te epiduralne elektrode za kortikalnu stimulaciju. Smatra se kako je TMS siguran za bolesnike s implantiranim elektrostimulatorima ako se ne nalazi u blizini magnetske zavojnice te je moguća primjena samo kod opravdanih medicinskih indikacija. TMS nema štetne učinke na druge periferne uređaje, kao što su stimulator vagalnog živca, pacemaker, stimulatori leđne moždine, s obzirom da se nalazi na sigurnoj udaljenosti od zavojnice. (127)

Najčešće nuspojave neurostimulacije su glavobolja i bol u vratu, koje se javljaju u 20 - 40 % pacijenata. Intenzitet boli varira ovisno o pragu za bol svake osobe, vrsti zavojnice, mjestu stimulacije, intenzitetu i frekvenciji stimulacije. Bolovi najvjerojatnije nastaju zbog muskularne tenzije koja se javlja tijekom stimulacije te zbog posture tijekom tretmana s duljim vremenskim trajanjem. Moguć je osjećaj nelagodnosti lokalno na mjestu stimulacije i u

susjednim regijama lica, najčešće oko uha, čeljusti i nosa s iste strane stimulacije. Pacijenti mogu osjećati trzajeve ili pomicanje zbog stvaranja električne aktivnosti, koja potom izaziva muskularne kontrakcije. Prema dosadašnjim istraživanjima nije opisan migrenozni tip glavobolje kao posljedica tretmana (129). Bolnost i nelagoda na mjestu primjene TMS-a imaju tendenciju smanjivanja nakon nekoliko dolazaka na tretman. Dodatna mogućnost smanjenja nuspojava je da se krene slabijim intenzitetom stimulacije uz postupno povećavanje tijekom prvog tjedna (127). Bol se može smanjiti i primjenom oralnih analgetika kao što je ibuprofen prije ili nakon tretmana, a može se primijeniti i lokalni anestetik (lidokain gel) na vlasište otprilike 30 minuta prije stimulacije. Bolovi se mogu prevenirati udobnim smještajem pacijenta u odgovarajućoj stolici koja ima dobru potporu za glavu, vrat i kralježnicu (129).

1.3.5. Rijetke nuspojave

1) Akustična trauma može nastati za vrijeme stimulacije budući da zavojnica generira glasan „klik“ zvuk jačine 120 -140 dB . U dva izvještaja nađene su prolazne promjene slušnog praga nakon stimulacije, a jedna studija na H -zavojnici ukazala je na trajnu promjenu slušnog praga. Iako se buka koju stvara aparat ne čini štetna, smatra se kako ponavljano izlaganje stimulaciji potencijalno može uzrokovati akustičnu traumu. Stoga se pacijentima i operaterima preporučuje da nose zaštitne čepove za uši (127).

2) Epileptički napadaj je najozbiljnija nuspojava TMS-a. Može se javiti kod bilo kojeg bolesnika, čak i kod onih koji nemaju faktore rizika za epilepsiju, ali je uočena nešto češća pojava kod intenzivnijih protokola stimulacije koji prelaze rub terapijske prihvatljivosti, uz veći intenzitet stimulacije i kraće intervale između sljedova impulsa. Postoji više desetaka studija o epileptičkim napadima tijekom stimulacije. Ukupni rizik za epileptički napad procjenjuje se na jedan epileptički napadaj na 30 000 stimulacija (0,003 %)(130). Preporučuje se izbjegavanje lijekova koji snižavaju epileptički prag (npr. bupropion, klorzapin, imipramin), jer oni povećavaju rizik od izazivanja napadaja tijekom ili nakon tretmana. Većina napada je kraćeg trajanja bez kasnijih naknadnih medicinskih komplikacija(131).

3) Sinkopa se javlja zbog više faktora, zbog moguće tjeskobe te fizičke ili psihičke nelagode. Nije poznata incidencija sinkope, ali je manje česta nego epileptički napadaji. Potrebno je pratiti znakove moguće sinkope tijekom stimulacije (vrtočlavlina, osjećaj nesvjestic). U slučaju sinkope potrebno je odmah prekinuti stimulaciju i učiniti neurološku procjenu. (127)

4) Bol u zubima može se rjeđe javiti, no obično je povezana s lošim dentalnim statusom. Kod prijave boli u zubima potrebno je prekinuti stimulaciju i uputiti pacijenta na stomatološki pregled (127).

5) Promjene raspoloženja u vidu akutne manije opažene su pri stimulaciji lijevog prefrontalnog korteksa kod pacijenata s unipolarnom i bipolarnom depresijom. Mogu se javiti i prolazni psihotični simptomi, nesanica, suicidalne misli, ekstremna agitacija, no još uvijek nije razjašnjeno javljaju li se ovi simptomi češće nego što bi se javili u okviru prirodnog tijeka osnovne bolesti (132).

1.3.6. Djelovanje TMS-a

Vrsta učinka ovisi o vrsti zavojnice, trajanju stimulacije, broju impulsa, upotrijebljenoj frekvenciji i lokaciji primjene. Za tretman depresije, visoke frekvencije (≥ 10 Hz) primijenjene na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) induciraju povećanje električne aktivnosti, a niske (≤ 1 Hz) primijenjene na desni DLPFC u pravilu za posljedicu imaju smanjenje električne aktivnosti mozga. (64,133) Treći najčešći protokol je bihemisferična, odnosno bilateralna primjena na oba DLPFC. Lokacija DLPFC uobičajeno se određuje „pravilom 5 cm“, odnosno 5 cm anteriorno duž površine vlasišta od područja na kojem se stimulira mišić abductor pollicis brevis na suprotnoj ruci, dakle na kojem je utvrđen motorni prag, iako je takav postupak dokazano nedovoljne preciznosti i osjetljivosti na individualne razlike u udaljenosti vlasišta od korteksa pa se alternativno DLPFC određuje na 5.5, 6 do vjerojatno najpreciznije 7 cm anteriorno od lokacije motornog područja (134), različitim drukčijim algoritmima, primjerice „Beam F3“ algoritmom na elektroencefalogramskim podacima ili pak na temelju, skuplje i slabije dostupne, magnetske rezonancije i neuronavigacijskim sustavima. (64,122,135–137) rTMS visoke frekvencije primijenjen na lijevi DLPFC ima visoko kvalitetne, a rTMS niske frekvencije primijenjen na desni DLPFC nešto slabije, ali i dalje uvjerljive dokaze učinka u liječenju VDP-a (64,121). Dokazi učinaka rTMS-a primijenjenog bilateralno također su nešto niže kvalitete, a ne postoje uvjerljivi dokazi njegove veće učinkovitosti u odnosu na dva opisana unilateralna protokola. (64) Također, nema jasnih, visoko kvalitetnih dokaza eventualnih razlika u učinkovitosti rTMS-a primijenjenog samog ili u kombinaciji s farmakoterapijom antidepressivima (64) iako postoje zanimljive indikacije boljeg učinka uz psihoterapiju (123). Čini se da je učinkovitost „dubokog“ rTMS-a zavojnicom H1 (dTMS) bolja od učinkovitosti klasične zavojnice 8, ali broj studija u kojima su te dvije zavojnice neposredno uspoređene

još je razmjerno malen (64,123,138). Stope odgovora na liječenje rTMS kreću se od 30 % do 50 % (121) i potrebna su daljnja istraživanja novih protokola i zavojnica (123). Liječenje rTMS-om ima dobru podnošljivost i sigurnost, usporedivu s placebo. (64,121)

rTMS se u liječenju VDP-a najčešće primjenjuje na DLPFC zbog opaženih specifičnih patofizioloških učinaka. Opisan je sniženi krvni protok u korteksu te smanjena potrošnja glukoze i kisika u lijevoj frontalnoj regiji(139). Uz smanjeni metabolizam lijevog DLPFC-a uočen je hipermetabolizam desnog prefrontalnog korteksa (140). Sama lokacija DLPFC pogodna je za primjenu TMS-a, a sinaptički je povezana s limbičkim sustavom koji je uključen u regulaciju raspoloženja (141). rTMS preko DLPFC-a modulira neuronske mreže, utječe na razne neurotransmitere i tako regulira raspoloženje (139).

Baeken i suradnici u PET studiji utvrdili su da je viši osnovni metabolizam glukoze u prednjem cingularnom korteksu prediktor pozitivnog učinka rTMS terapije (142). Druga istraživanja ukazala su na povezanost prednjeg cingularnog korteksa i DLPFC-a. Postoji snažna antikorelacija između ove dvije regije u VDP-u, gdje dolazi do prekomjerne aktivnosti prednjeg cingularnog korteksa i hipoaktivnosti DLPFC-a (143).

U metanalizi Fidalgoa i suradnika istraživani su biološki markeri u TMS-u i u depresiji, utvrđeno je da neuroimaging tehnike (PET i fMRI), BDNF i kortikalna ekscitabilnost imaju najznačajnije korelacije s kliničkim ishodima. Suprotno promjenama uočenim u TMS studijama na životinjama nisu nađene značajne kliničke korelacije koje uključuju kretanje dopamina ili serotonina (144). Jedno istraživanje iz 2016.g. pokazalo je strukturne promjene mozga kod primjene rTMS-a na DLPFC kod liječenja VDP-a , volumen sive tvari porastao je za 3.5 – 11,2 %. Strukturalne promjene uočene su u sljedećim regijama: lijevi prednji cingularni korteks , lijevi superiorni temporalni girus, desni angularni girus i lijeva inzula. Poboljšanje simptoma depresije povezano je s povećanjem volumena prednjeg cingularnog girusa (145).

Postoje tri glavne neuronske mreže koje sudjeluju u regulaciji raspoloženja :mreža temeljnog načina rada (DMN), frontoparietalna središnja izvršna mreža (ECN) i glavna osjetna mreža (SN) (146). Prema funkcionalnom MRI-u sgACC / DMN aktivnost smatra se osnovnom komponentom mrežne disfunkcije kod VDP-a (147). Nekoliko studija pokazalo je povezanost pozitivnog odgovora na liječenje i smanjene sgACC povezanosti, što ukazuje da suzbijanje sgACC povezanosti dovodi do kliničkog poboljšanja (148).

Promjene povezanosti kod terapije TMS-om ovise o mjestu primarne stimulacije. Nakon stimulacije DLPFC-a rTMS-om, veza sgACC-DMN-a je oslabljena, a također je uočena slabija povezanost između DLPFC-a i MPFC-a / VMPFC-a (149). Smatra se da su smanjenje

sgACC-povezanosti i induciranje negativne povezanosti između DLPFC-a i DMN-a mogući mehanizmi rTMS terapije. U odnosu na polučeni klinički odgovor na terapiju rTMS-om, pacijenti koji su imali značajno smanjenje simptoma nakon stimulacije rTMS-om pokazali su na početku veću negativnu povezanost sgACC-a i superiornog medijalnog prefrontalnog korteksa, uključujući dijelove DMPFC-a, veću povezanost između sgACC i OFC-a, jaču povezanost DMN-SN-a i veću povezanost DLPFC-a i striatuma (145). Veća sgACC povezanost prije tretmana predviđala je bolje kliničke ishode, dok je veća temeljna povezanost između posteriornog cingularnog girusa i inzule predviđala lošije učinke rTMS tretmana. Nakon rTMS tretmana nađena je smanjena povezanost sgACC kod svih ispitanika, dok kod onih koji nisu odgovorili na tretman nije nađeno promjena sgACC (145).

U retrospektivnom istraživanju bolesnika s VDP-em, na uzorku od 90 ispitanika, nađeno je nekoliko EEG varijabli kojima bi se moglo razlikovati one bolesnike koji su odgovorili na tretman i one kod kojih nije bilo učinka. Bolesnici koji nisu odgovorili na tretman rTMS-om imali su sporiju gornju alfa-frekvenciju, povećanu fronto-centralnu theta-snagu i manju prefrontalnu delta i theta-kordancu (150).

1.3.7. Klinička istraživanja

Prvu veliku multicentričnu randomiziranu kontroliranu studiju objavili su 2007. godine O'Reardon i suradnici, u kojoj je istraživana učinkovitost i sigurnost primjene rTMS-a na lijevi DLPFC. Pacijenti s dijagnosticiranim depresivnim poremećajem u 23 centra primali su bilo aktivnu stimulaciju ili placebo rTMS. Ispitanici su primali terapiju rTMS-om pet dana u tjednu kroz četiri do šest tjedana i kroz taj period nisu dobivali psihofarmake. Nakon šest tjedana studije ispitanici u aktivnoj rTMS skupini postizali su remisiju oko dva puta češće nego ispitanici placebo skupine (MADRS: 14,2% nasuprot 5,2%, HAMD 17: 15,5 % nasuprot 7,1 %, HAMD 24: 17,4 % nasuprot 8,2 %) (151). Zahvaljujući ovom istraživanju tvrtka Neuronetics u listopadu 2008. godine dobila je prvo FDA odobrenje za klinički tretman TRD-a (depresivnog poremećaja rezistentnog na liječenje) pomoću TMS uređaja i prema protokolu koji je korišten u ovom istraživanju.

Potom 2008. godine Avery objavljuje otvorenu (open label) studiju koja je bila nastavak prethodno navedene studije O'Reardona. Bolesnici koji nisu pozitivno odgovorili na terapiju rTMS-om nakon četiri tjedna mogli su krenuti u šestotjedni produžetak studije. Prvih šest tjedana nisu primali antidepressive, koji su se zatim postupno uvodili kroz period od tri tjedna.

Remisiju (smanjenje za 50% od početnog rezultata testa) je postiglo 30% ispitanika prema MADRS ljestvici i 36,7 % prema HDRS-24 (152).

George i suradnici 2010. objavili su studiju koju je sponzorirao NIH (National Institutes of Health), no bila je neovisna od strane kompanije koje proizvode TMS uređaje. Multicentrična studija provedena je na 190 bolesnika s depresivnim poremećajem. Ispitanici nisu uzimali nikakvu psihofarmakoterapiju te su imali srednju razinu rezistencije na psihofarmake (1 do 4 adekvatna terapijska pokušaja). Korišten je protokol frekvencije od 10 Hz na lijevom prefrontalnom korteksu tijekom tri tjedna svakodnevnog tretmana (15 dnevnih tretmana) uz motoričku snagu od 120 % (3000 impulsa dnevno). Remisiju je postiglo 14,1 % ispitanika aktivne skupine, nasuprot 5,1 % kod placebo skupine. Provedena je i ekstenzija studije kroz naredna tri tjedna, u kojoj su sudjelovali ispitanici s evidentiranim poboljšanjem te je remisiju postiglo 30 % sudionika (153).

U studijama su opaženi akutni antidepresivni učinci, no tek manji broj istraživanja je pratio dugoročne učinke. Studija iz 2010. godine uključila je 99 bolesnika koji su postigli barem 25 % redukcije na HAMD ljestvici nakon provedenog TMS tretmana i njima je postupno ukidana TMS terapija kroz tri tjedna te se uvodila antidepresivna farmakoterapija. Narednih šest mjeseci praćena je učinkovitost TMS terapije. Ukoliko bi tijekom šest mjeseci bili uočeni znakovi relapsa (promjena za jedan bod na CGI ljestvici) kroz uzastopna dva tjedna ponovno se provodila rTMS terapija. Na kraju studije 13 % bolesnika imalo je relaps, a u 38 % onih koji su imali pogoršanje simptoma provedeno je liječenje TMS-om, i u toj skupini kod 84 % ponovno je postignuto poboljšanje. Ovo istraživanje ukazuje na trajne učinke rTMS-a te da se ova metoda može koristiti kao intermitentna strategija pomoći kako bi se spriječili mogući relapsi (154).

U metaanalizi iz 2013. godine bili su uključeni rezultati iz 29 randomiziranih kontroliranih studija s ukupno 1371 bolesnikom, praćeni su klinički odgovor, remisija i postotak odustajanja od tretmana tijekom liječenja rTMS-om visoke frekvencije. Dobiveni rezultati ukazali su da nakon prosječno 13 seansi dolazi do 29,3 % kliničkog odgovora nasuprot 10,4 % u placebo skupini, a remisija je postignuta kod 18,6 % bolesnika u aktivnoj skupini, nasuprot 5 % u placebo skupini (155).

Metaanaliza iz 2014. godine koja je obuhvatila 18 studija (N = 1970) na bolesnicima s djagnosticiranom TRD ustanovljeno je kako je TMS kao monoterapija klinički i statistički učinkovitija od placeba. Dobiveno je smanjenje na HDRS ljestvici za 4,53 boda uz tri puta vjerojatniji klinički odgovor kod aktivnog rTMS-a. Postotak postignute remisije bio je pet puta veći u aktivnoj nego u placebo skupini (156).

2014. godine objavljena je prva metaanaliza koja je istraživala učinkovitost augmentacije TRD-a sa rTMS-om. Zajedno su klinički odgovor i remisija za aktivnu grupu iznosili 46,6 %, a za placebo skupinu 22,1 %. Niska je bila stopa odustajanja od rTMS-a, što govori u prilog visokoj prihvatljivosti ove terapije (157).

rTMS je polučio uspjeh i u augmentaciji liječenja prve depresivne epizode. U dvostruko slijepoj RCT studiji na uzorku od 60 bolesnika s prvom epizodom depresivnog poremećaja i započetog liječenja citalopramom, uključen je i rTMS tretman. Utvrđeno je kako je rTMS ubrao antidepresivni učinak kod aktivne rTMS skupine (158).

Prema studiji na uzorku od 50 bolesnika kod kojih je postignuta remisija tijekom akutnog tretmana rTMS-om nastavljena je farmakoterapija ili naturalističko praćenje. Od ukupnog broja sudionika 29 bolesnika (58 %) i dalje je ostalo u remisiji, a dvoje (4 %) zadržalo je parcijalni odgovor, a jedan bolesnik (2 %) imao je relaps poremećaja (159).

U studiji održavanja nakon rTMS tretmana praćeno je 67 bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje, koji nisu uzimali psihofarmake. Bolesnici kod kojih je nađen klinički odgovor dalje su randomizirani u jednogodišnjoj studiji praćenja s mjesečnom rTMS terapijom ili bez nje (N = 47). U skupini s rTMS terapijom pacijenti su dolazili jednodnevno svaka četiri tjedna. Bilo je moguće da svi sudionici istraživanja dobiju rTMS terapiju, ukoliko bi zadovoljili kriterije za pogoršanje simptoma. Obje skupine su na kraju imale sličan ishod. Ponovno provođenje TMS tretmana zahtijevalo je 39 % sudionika u skupini s dogovorenim mjesečnim tretmanom, nasuprot 35 % u skupini koja nije imala mjesečne rTMS tretmane. Zaključak je bio da terapija održavanja rTMS-om i terapija bez održavanja mogu biti podjednako dobre opcije (160).

U metaanalizi koja je obuhvatila 257 bolesnika s TRD u trajanju od jedne godine, nakon terapije rTMS-om kod 96 bolesnika (36,2 %) bilo je potrebno ponovno provesti rTMS terapiju, a 75 od 120 (62,5 %) sudionika koji su u početku imali pozitivan odgovor na terapiju, zadržalo je takvo stanje. Terapija rTMS-om ukazala je na značajnu kliničku i statističku trajnost terapijskog učinka (161).

Prema metaanalizi Berlina iz 2013.g u kojoj su analizirani podaci (7 RCT-a s ukupno 279 ispitanika) kod kojih je primijenjen bilateralni rTMS u liječenju depresivnog poremećaja, praćena je učinkovitost rTMS-a, obzirom na terapijski odgovor, postizanje remisije i stope prekida liječenja. Nije nađeno značajnih razlika u učinkovitosti i prihvatljivosti između unilateralnih i bilateralnih protokola rTMS-om te je zaključeno da bilateralni rTMS predstavlja obećavajući tretman za depresivni poremećaj usporediv s terapijom standardnim antidepresivima i unilateralnim rTMS-om (162).

U velikom multicentričnom istraživanju učinkovitosti i sigurnosti rTMS-a niske frekvencije (LF rTMS-a) u liječenju rezistentne depresije pokušalo se utvrditi je li kombinacija LF rTMS-a i venlafaksina učinkovita i sigurna za liječenje TRD-e(163). Ukupno 170 bolesnika podijeljeno je u tri skupine: u prvoj aktivni rTMS u kombinaciji s aktivnim venlafaksinom (n = 55), u drugoj aktivni rTMS u kombinaciji s placebo venlafaksinom (n = 60), a u trećoj placebo rTMS s aktivnim venlafaksinom. Protokol rTMS-a bio je frekvencija od 1Hz na desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu s 360 impulsa/dan uz 120 % MT-a u razdoblju od dva do šest tjedana. Remisija je bila definirana kao rezultat na HAMD-17 < 8. Nađen je značajan antidepresivni učinak u svim skupinama (28 % u kombinacijskoj skupini, 41 % u skupini s rTMS-om te 43 % u skupini liječenoj samo venlafaksinom). Zaključak studije je kako je liječenje TRD-a rTMS-om niske frekvencije jednako učinkovito kao venlafaksin ili kao kombinacija oba tretmana. Obzirom na kratko trajanje tretmana i njegovu sigurnost, LF rTMS može biti korisna opcija u liječenju bolesnika s TRD-om (164).

Prema metaanalizi 11 kliničkih ispitivanja, u kojima se istraživala stopa kliničkog odgovora i remisije te demografske i kliničke prediktore odgovora na rTMS, postotak remisije bio je 31 %, a postotak kliničkog odgovora 46 %. Kao što je potvrđeno i u drugim studijama, odgovor je bio bolji kod bolesnika s manje teškom depresivnom epizodom i kraćim trajanjem trenutne epizode, a viši intenzitet stimulacije bio je povezan s višim stopama odgovora (165). Prema radu Lefauchurea i suradnika u kojem su donesene smjernice za tretman rTMS-om, učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja HF rTMS-om iznad lijevog DLPFC-a je definitivna (preporuka razine A), dok je učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja LF rTMS-om iznad desnog DLPFC-a vjerojatna (preporuka razine B). U slučajevima individualnog liječenja bolesnika, oni bolesnici koji ne reagiraju na HF rTMS iznad lijevog DLPFC-a mogu se nastaviti liječiti LF rTMS om iznad desnog DLPFC-a i obrnuto. Definitivne preporuke vezane za liječenje bilateralnim rTMS-om nema.(166)

1.3.8. Akcelerirani protokoli

TMS se pokazao kao sigurna i učinkovita metoda liječenja depresivnog poremećaja rezistentnog na terapiju, no zahtijeva provođenje kroz četiri do šest tjedana. Novi ubrzani protkoli (arTMS) koji primjenjuju više od jednog tretmana dnevno mogu skratiti vrijeme liječenja i brže dovesti do oporavka i redukcije depresivnih simptoma. Nekoliko studija pokazalo je njihovu učinkovitost i sigurnost arTMS-a (167).

U studiji iz 2010. godine proučavan je utjecaj akceleriranog rTMS-a i sveukupni tretman sastojao se od 15 rTMS seansi tijekom dva dana (168). Sudjelovalo je četrnaest bolesnika s VDP-em bez kliničkog odgovora na barem jedan antidepresivni lijek. Čak 36 % bolesnika nije završilo studiju. Prema mjernim skalama značajno su smanjene depresija i anksioznost, a postignuto poboljšanje trajalo je tri i šest tjedana nakon završetka tretmana. Klinički odgovor odmah nakon tretmana rTMS-om te nakon tri i šest tjedana bio je 43 %, 36 %, 36 %, a remisija je u jednakim vremenskim razmacima bila 29 %, 36 % i 29%. Zaključeno je kako je akcelerirani TMS siguran i učinkovit i u tim parametrima usporediv s primjenom uobičajenog rTMS tretmana (168).

Randomizirana pilot studija Filipčića i suradnika istraživala je učinkovitost i sigurnost adTMS protkola. U studiju je uključeno 28 TRD bolesnika koji su dvaput dnevno primali dvadesetminutne tretmane tijekom deset ili petnaest dana. Primarni ishod studije bile su promjene na HDRS-u i prekid zbog neželjenih događaja (AE). Rezultat na HDRS skali smanjen je za 13 bodova u desetodnevnom protkolu (95 % CI 11 – 17; 59 %, 95 % CI 45 – 73 %) te za 13 bodova u petnaestodnevnom protkolu (95 % CI 11 – 14; 62%, 95 % CI 54 – 69 %). Remisija je postignuta kod 38 % i 42 % nakon 10-dnevnog i 15-dnevnog protokola. Intervencija je prekinuta kod 3/33 (9 %) bolesnika. Pad BDI-II bio je klinički značajan tijekom prvih osam dana. Primjena adTMS-a dvaput dnevno tijekom deset dana čini se sigurnom i učinkovitom, uz brzi klinički učinak tijekom prvog tjedna liječenja. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi uspoređivala učinak adTMS-a sa standardnim dTMS protokolima (167).

1.3.9. TBS (Theta-burst stimulacija)

Potrebni su novi učinkoviti antidepresivni tretmani, koji su sigurni, podnošljivi i brzog djelovanja, a modificiranje parametara (frekvencije i trajanja stimulacije) može biti jedan od načina povećanja učinkovitosti (169). Dnevni protokol rTMS-a za liječenje VDP s isporučenih 3000 magnetskih impulsa uz frekvenciju od 10 Hz traje 37,5 minuta. Alternativa ovom standardnom protokolu može biti theta-burst stimulacija koja traje 3 – 6 minuta i u kojoj se po tri impulsa međusobne frekvencije 50 Hz isporučuju u frekvenciji od 5 Hz. Kontinuirani TBS (cTBS) ima inhibirajući učinak na DLPFC, a intermitentni (iTBS) ima aktivirajući učinak (169). Intermitentni TBS (iTBS) neinvazivni je tretman za stimulaciju mozga kojeg je odobrila FDA za liječenje depresije otporne na liječenje. Trenutni protokoli mogu se poboljšati kroz liječenje bolesnika s više tretmana na dan u optimalno raspoređenim

intervalima primjenom veće ukupne doze stimulacije i preciznim ciljanjem neuronskog kruga između lijeve dorzolateralne prefrontalne regije i subgenualnog prednjeg cingularnog korteksa (170).

Intermitentni TBS apliciran na lijevi DLPFC ili kombinacija intermitentnog i kontinuiranog TBS-a primijenjenog na lijevi i desni DLPFC značajno je učinkovitija od kontinuiranog TBS-a ili placebo TBS-a u depresiji rezistentnoj na liječenje (163). Istraživanje iz 2014. godine pokazalo je da je postotak kliničkog odgovora nakon 10 seansi (40 % za intermitentni i 66,7 % za kombinaciju intermitentnog i kontinuiranog TBS-a) značajno viši od kliničkog odgovora u studijama učinka rTMS-a visoke frekvencije (169). Ova studija pokazala je kako intermitentni TBS može biti primijenjen sigurno i učinkovito, u periodu od 10 minuta umjesto uobičajenih 37,5 minuta u standardnom rTMS protokolu. Kod depresivnih suicidalnih bolesnika akcelerirani intermitentni TBS sigurna je i dobro podnošljiva metoda stimulacije te može izrazito smanjiti suicidalne misli (171).

Prema studiji iz 2015. godine 185 bolesnika s TRD liječeno je rTMS-om na DMPFC-u tijekom 20 – 30 seansi. Protokolom rTMS-a od 10 Hz liječeno je 98 bolesnika, a intermitentnim TBS-om 87 bolesnika. Oba protokola bila su sigurna i podnošljiva na 120 % motoričkoga praga, a učinkovitost šest minutnog protokola i iTBS-a i rTMS protokola od 10 Hz bila je usporediva (172).

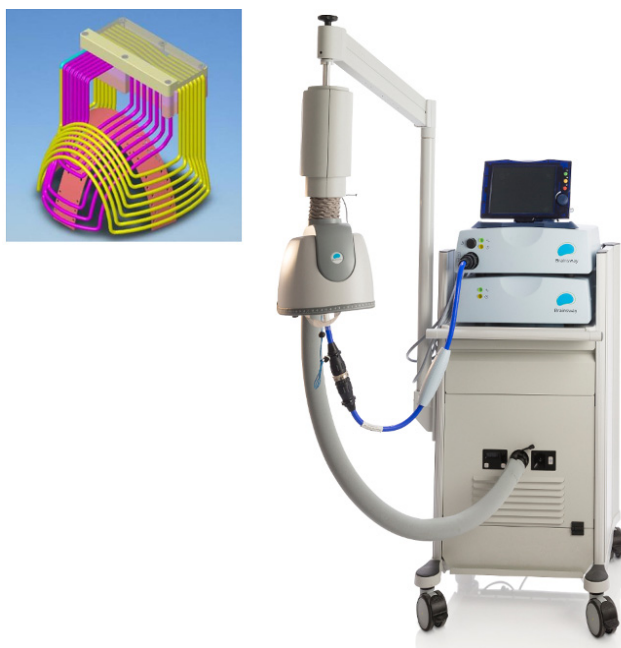
Druga randomizirana i placebo kontrolirana istraživanja (RCT-ovi) daju heterogene kliničke podatke. Metaanaliza (RCT-ovi o TBS-u za VDP od siječnja 2001. do rujna 2016.), prema podacima dobivenima od 5 RCT-a s ukupno 221 ispitanikom sVDP-em, pokazuje značajnu i veliku rezliku u rezultatu u korist aktivnog TBS-a. Uočeno je kako je aktivni TBS bio povezan sa značajno višim postocima odgovora u usporedbi s placebo TBS-om (35,6 % u odnosu na 17,5 %; $p = 0.1$), iako se skupine nisu razlikovale u odnosu na postizanje remisije (18,6 % prema 10,7 % odnosno $p = 0.1$) i odustajanje od tretmana (4,2 % u odnosu na 7,8 %, $p = 0.5$). Bilateralni TBS i jednostrani intermitentni TBS nameću se kao dva najperspektivnija protokola. Iako je TBS nova i obećavajuća terapijska intervencija za VDP, u budućim istraživanjima potrebno je utvrditi klinički važnije parametre stimulacije te neurobiološke prediktore ishoda liječenja, uključiti veće uzorke, aktivne usporednike i duža razdoblja praćenja (173).

U multicentričnom RCT-u iz 2019. godine istraživana je klinička učinkovitost, sigurnost i podnošljivost iTBS u usporedbi sa standardnim 10 Hz rTMS-om u odraslih s TRD-om. Ispitanici s TRD-om bili su u dobi od 16 do 65 godina i primali su stabilne doze antidepresiva najmanje četiri tjedna prije početka studije, a HDRS-17 rezultat nije bio manji od 8.

Sudionici su nasumično bili podijeljeni u dvije skupine i liječeni su rTMS-om na 10 Hz ili iTBS-om iznad lijevog DLPFC-a kroz pet dana tjedno u periodu od četiri do šest tjedana. 192 (94 %) sudionika u rTMS skupini i 193 (92 %) u iTBS grupi imali su poboljšane rezultate na HAMD 17 skali (s 23 na 13 bodova) u obje skupine. Samoprocjenjivi intenzitet boli bio je veći u iTBS skupini nego u skupini od 10Hz rTMS-om. Postotak odustajanja od terapije nije se razlikovao među skupinama. Zaključak istraživanja je kako iTBS nije bio neučinkovitiji od standardnog rTMS protokola (174)

TBS metoda mogla bi smanjiti troškove i omogućiti liječenje većeg broja bolesnika u usporedbi s klasičnim rTMS-om (169). Korištenjem iTBS-a broj pacijenata liječenih dnevno s trenutnim rTMS uređajima može se povećati nekoliko puta bez ugrožavanja kliničke učinkovitosti (174). U kolovozu 2018. FDA je odobrio iTBS za liječenje odraslih s TRD-om (174).

1.3.10. Duboka transkranijaska magnetska stimulacija (dTMS)



Slika 1. dTMS uređaj s H1 zavojnicom

Duboka transkranijaska magnetska stimulacija (dTMS) omogućuje stimulaciju dubljih područja mozga te je šireg zahvata u odnosu na standardnu F8-zavojnicu. Terapija se provodi pomoću uređaja opremljenog H1 zavojnicom, koja ima svoju trodimenzionalnu strukturu, dizajniranu tako da cilja specifične regije mozga.

Prva, dvostruko slijepo randomizirana, kontrolirana, multicentrična studija koja je koristila H1 zavojnicu u liječenju depresivnog poremećaja i u kojoj je istraživana učinkovitost i sigurnost primjene dTMS-a objavljena je 2015. godine. Uzorak od 212 bolesnika s depresijom rezistentnom na farmakoterapiju (jedan do četiri antidepresiva) u rasponu dobi od 22 do 68 godina, koji su bili tretirani ili nisu podnosili najmanje dva antidepresiva za vrijeme trenutne depresivne epizode, randomizirani su u aktivnu ili u kontrolnu placebo skupinu. Liječenje se sastojalo od dvadeset dnevnih tretmana dTMS-om prema protokolu 18 Hz iznad lijevog DLPFC tijekom četiri tjedna te dva puta tjedno tijekom 12 tjedana. Rezultat na HDRS-21 skali smanjio se za 6,39 bodova kod aktivnog i za 3,28 boda kod placebo dTMS uzorka. Klinički odgovor u aktivnoj skupini bio je 38,4 % nasuprot 21,4 % u placebo skupini. Remisija je iznosila 32,6 % nasuprot 14,6 %, Razlike u poboljšanju ostale su stabilne tijekom dvanaestotjedne faze održavanja. Za vrijeme istraživanja evidentirano je nekoliko manjih nuspojava i jedan epileptički napadaj kod bolesnika kod kojeg je došlo do povrede protokola. Zaključak studije je da je dTMS učinkovita i sigurna metoda liječenja bolesnika s teškom depresivnom epizodom (175).

Randomizirana studija iz 2019. godine direktno je uspoređivala učinkovitost između H1-zavojnice i rTMS zavojnice oblika osmice (F8-zavojnica). Istraživanje je provedeno na ukupno 228 bolesnika koji su bili randomizirani u skupine koje su primale 20 dnevnih rTMS tretmana korištenjem H1-zavojnice, ili zavojnice oblika osmice, ili su bili tretirani samo standardnom farmakoterapijom. Težina simptoma VDP-a bila je podjednaka u sve tri skupine. Postignuta remisija bila je značajno veća u obje skupine HF rTMS-a u usporedbi s kontrolom: 60 % za H1, 43 % za F8-zavojnicu i 11 % uz standardnu terapiju. Klinički odgovor bio je značajno bolji u skupini koja je tretirana H1-zavojnicom nego u grupi sa F8-zavojnicom. Na skali HDRS-17 rezultat je snižen za 59 % u skupini liječenoj H1-zavojnicom, 41 % u skupini s F8-zavojnicom i 17 % u skupini sa standardnom farmakoterapijom. Studijom su potvrđeni sigurnost i učinkovitost oba protokola odobrena od FDA-a kao pomoćnih tretmana za VDP (176).

Metaanaliza iz 2019. sustavno je istraživala i procjenjivala antidepresivni učinak rTMS-a primjenom F8-zavojnice nasuprot učinku duboke transkranijске magnetske stimulacije dTMS-a s H1-zavojnicom kod bolesnika s VDP-em. Uključeno je ukupno 19 studija s rasponom frekvencije stimulacije od 18 – 20 Hz, zavojnica u obliku osmice (8 RCT-a, 3 otvorene studije, n =168) te H1-zavojnica (1 RCT, 7 otvorenih studija, n = 200). Rezultati su pokazali 29 % kliničkog odgovora i 15 % remisije nakon 10 aktivnih tretmana s bilo kojom zavojnicom. Smanjenje simptoma depresije bilo je veće u studijama s mlađim

pacijentima bez obzira na vrstu korištene zavojnice. Usporedba između zavojnica pokazala je veće smanjenje težine depresije u studijama s H1 zavojnicom nasuprot studijama s F8-zavojnicom, također uočen je trend prema višim stopama remisije u studijama s F8-zavojnicom nasuprot studijama s H1-zavojnicom. Navedeni zaključci proizlaze iz malog broja istraživanja koja nisu placebo kontrolirana, a opaženi učinci možda nisu klinički značajni. Korišteni su različiti protokoli stimulacije jer je u istraživanjima F8-zavojnice stimulacija bila više žarišna, ali manjeg intenziteta (80 – 110 % MT-a), a u studijama H1-zavojnice manje žarišna, ali većeg intenziteta (120 % MT-a). Kada im se podudaraju frekvencije, stimulacija većeg intenziteta i manjeg žarišta (H1-zavojnica) više smanjuje depresiju od zavojnice u obliku osmice, koja je nižeg intenziteta i više žarišna (177).

1.4. Liječenje beznađa rTMS

Beznađe je rijetko bilo istraživano kao specifični cilj liječenja rTMS-om (178). Jedno istraživanje nije pronašlo statistički značajnu razliku u smanjivanju beznađa mjereno jednom česticom HDRS-24 tijekom četiri tjedna liječenja rTMS-om s F8-zavojnicom u usporedbi s lažnim rTMS-om (179). Drugo istraživanje, serija slučajeva o učinkovitosti F8-zavojnice kod 30 pacijenata s VDP otpornim na liječenje, pronašlo je velike učinke liječenja rTMS-om na ukupni rezultat BHS-a (180). Hu i sur. su uočili 35 % smanjenja ukupnog rezultata BHS-a koristeći ubrzani rTMS protokol dva puta dnevno tijekom pet dana, primijenjeno na DLPFC-a s 90 % motoričkog praga, frekvencijom od 10 Hz s 2000 impulsa po tretmanu (181).

1.5. Istraživačko pitanje

Pretraživanjem Medline pomoću PubMed pronašli smo 106 članaka od čega 8 sustavnih pregleda, 30 pregleda manje kvalitete, 9 randomiziranih kontroliranih studija te 59 članaka o nerandomiziranim studijama ili opservacijskim istraživanjima, od čega je relevantno za pitanje učinka TMS na beznađe i dovoljne kvalitete bilo svega njih tri. Beznađe je i u literaturi o drukčijim terapijskim intervencijama poput psihoterapije ili farmakoterapije također zanemareno u korist depresije i suicidalnosti (81).

Istraživačko pitanje oblikovano prema PICO shemi glasi: Je li u bolesnika dobi 25 do 75 godina s barem blagim simptomima VDP učinak dTMS H1-kacijom primijenjenog u dozi

1980 impulsa tijekom četiri tjedna uz standardnu farmakoterapiju veći od učinka samo standardne farmakoterapije na beznade mjereno ukupnim rezultatom Beckove ljestvice beznada, nakon prilagodbe za druge simptome VDP?

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je ispitati učinak dTMS na beznade kada je primijenjen kao adjuvantna terapija na standardno liječenje farmakoterapijom.

2.2. Hipoteza

- 1) Liječenje velikog depresivnog poremećaja dTMS-om i standardnom farmakoterapijom ima veći učinak na beznade od liječenja samo standardnom farmakoterapijom.
- 2) Liječenje velikog depresivnog poremećaja dTMS-om i standardnom farmakoterapijom ima veći učinak na beznade od liječenja samo standardnom farmakoterapijom neovisno o učinku na ukupnu težinu simptoma VDP-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Provedena je randomizirana kontrolirana studija.

3.2. Mjesto i vrijeme provođenja

Istraživanje je provedeno u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu od ožujka do svibnja 2021. godine. Probir i uključivanje bolesnika trajali su tri mjeseca.

3.3. Etička načela

Dobivena su dopuštenja etičkih povjerenstava Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“. Svi sudionici potpisom su potvrdili vlastiti informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Identitet uključenih bolesnika bio je poznat samo voditelju istraživanja, doktorima čiji su bolesnici uključeni te doktorima i sestrama koji su provodili intervenciju i mjerenje ishoda liječenja. Svim drugim sudionicima istraživanja identitet bolesnika bio je zakriven. To zakrivanje provedeno je tako što je prilikom uključivanja svakom bolesniku dodijeljen kodni broj na koji su se referirali svi drugi sudionici istraživanja. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije (182).

3.4. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su bolesnici oba spola s dijagnosticiranim VDP (MKB-10: F32 i F33) bez psihotičnih simptoma, u dobi od 25 do 75 godina, liječeni u specijaliziranoj psihijatrijskoj ustanovi.

Kriteriji uključivanja

- 1) Dijagnosticiran VDP (MKB-10: F32 i F33)
- 2) Barem blaga depresija u trenutku uključivanja ($HDRS_{17} \geq 7$ bodova)
- 3) Dob od 25 do 75 godina
- 4) Oba spola
- 5) Terapija antidepresivima
- 6) Liječeni ambulantno, u dnevnoj bolnici ili hospitalno

Kriteriji neuključivanja

- 1) Aktualna suicidalnost ili pokušaj suicida tijekom posljednjih pet godina
- 2) Psihijatrijski komorbiditet iz shizofrenog spektra
- 3) Dijagnosticiran bipolarni poremećaj
- 4) Dijagnosticiran posttraumatski stresni poremećaj
- 5) Dijagnosticiran opsesivno kompulzivni poremećaj
- 6) Dijagnosticirana anksioznost ili poremećaj ličnosti kao glavne dijagnoze; ako su to samo komorbiditeti velikog depresivnog poremećaja, onda nisu kriteriji neuključivanja
- 7) Dijagnosticiran veliki depresivni poremećaj s psihotičnim simptomima (F33.3)
- 8) Alkoholizam
- 9) Klinički relevantan neurološki poremećaj ili cerebrovaskularni inzult u statusu ili anamnezi
- 10) Prethodno liječenje rTMS
- 11) Postojanje intrakranijalnih implantata
- 12) Trudnoća
- 13) Nesposobnost za samostalno ispunjavanje upitnika
- 14) Odbijanje sudjelovanja

Kriteriji isključivanja

- 1) Razvoj psihotičnih simptoma
- 2) Promjena terapije antidepresivima tijekom 30 dana prije uključivanja u istraživanje
- 3) Promjena terapije antidepresivima tijekom istraživanja
- 4) Prestanak liječenja u PB „Sveti Ivan“
- 5) Trudnoća
- 6) Propušteno više od tri uzastopne intervencije
- 7) Povlačenje pristanka za sudjelovanje

3.5. Vrsta uzorka

Biran je uzastopni (eng. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu dolazaka bolesnika na ambulanti pregled ili prema redoslijedu prijema u bolnicu.

3.6. Potrebna veličina uzorka

S obzirom da u literaturi nismo pronašli usporedivih studija, potrebnu veličinu uzorka procijenili smo na temelju teorijske granice između malog i umjerenog učinka prema Cohenovoj nomenklaturi ($\eta^2 = 0,04$). Ciljanu statističku snagu odredili smo na 0.80, a razinu statističke značajnosti na $p < 0.05$. Uz dvije skupine (kontrolna i dTMS) i dva mjerenja (prije i nakon terapije) te konzervativno procijenjenu korelaciju između dva mjerenja unutar svake skupine od $r = 0,50$, završno potrebna veličina uzorka iznosi $n = 50$ u svakoj skupini. Uz očekivanih najviše 10 % izgubljenih za praćenje te pogrešno prikupljenih podataka, inicijalno potrebna veličina uzorka iznosila je $n = 56$ sudionika u svakoj skupini, odnosno ukupno 112 sudionika. Potrebna veličina uzorka izračunata je pomoću programa PASS 2021 Power Analysis and Sample Size Software (2021). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.

3.7. Uključivanje sudionika

Uključivanje sudionika proveo je voditelj istraživanja i druga tri doktora zaposlena u ambulanti TMS.

3.8. Intervencija

Protokol visoke frekvencije TMS H1-kacigom (Brainsway Ltd. Jerusalem, Israel) primijenjen je na lijevi DLPFC uz prethodno lociranje motoričkog područja koje stimulira mišić abductor policis brevis na ne-dominantnoj ruci, pa zatim pomicanjem anteriorno površinom vlasišta za 6 cm. Terapija je provedena uređajem MagStim Rapid² (Magstim Company, Spring Gardens, UK). Stimulacija lijevog DLPFC-a učinjena je intenzitetom od 120 % utvrđenog motoričkog praga, tijekom 20-minutne seanse, s frekvencijom od 18 Hz s 2 sekunde stimulacije i 20 sekundi pauze. Ukupno je provedeno 55 ponavljanja. Zato je ukupna doza bila 1980 pulseva po seansi. dTMS je primijenjen jednom dnevno, pet dana tjedno, tijekom četiri tjedna.

3.9. Randomizacija

Provedena je stratificirana, blok randomizacija. Omjer pokusne i kontrolne skupine bio je 1:1. Stratifikacija je učinjena za spol (dva stratuma), depresivnu epizodu ili povratni depresivni poremećaj (dva stratuma) i težinu simptoma VDP mjerenu pomoću HDRS-17 i kategoriziranu u tri stratuma: blagi (7-16), umjereni (17-23), teški (≥ 24). Koristili smo tri bloka nasumično odabranih veličina s po četiri, šest i osam sudionika. Randomizacijsku listu napravili smo u programu StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC. Doktori koji su provodili uključivanje bolesnika nisu mogli pogoditi u koju će skupinu pojedini ispitanik biti razvrstan. To smo postigli tako što je randomizaciju provela neovisna osoba tek nakon uključivanja skupina od po osam sudionika.

3.10. Ishod

Glavni ishod bila je razlika u promjeni ukupnog rezultata Beckove ljestvice beznađa (engl. *Beck Hopelessness Scale*; BHS) (183) između pokusne i kontrolne skupine. BHS je samoocijenska, papir-olovka, unipolarna ljestvica (nizak rezultat ne ukazuje na sklonost nadi i pozitivnim očekivanjima od budućnosti već samo na izostanak beznađa) s 20 čestica, tvrdnji s ponuđenim binarnim opcijama „točno“/“netočno“ od kojih devet ima obrnuti smjer (čestice: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 13, 15 i 19) i koje opisuju tri dimenzije beznađa: 1) osjećaji u svezi budućnosti, 2) gubitak motivacije, 3) očekivanja od budućnosti. Ljestvica nije formalno validirana u Hrvatskoj i njena mjerna invarijantnost je za našu ciljanu populaciju nepoznata, ali je uspješno primijenjena u velikom broju istraživanja na različitim hrvatskim populacijama u kojima je pokazala zadovoljavajuće metrijske karakteristike. U inicijalnom istraživanju unutarnja konzistencija ljestvice iznosila je 0,93, konkurentna valjanost prema kliničkoj procjeni beznađa od 0,62 u bolesnika s nedavnim pokušajem suicida do 0,74 kod ambulantno liječenih. Prema autorima BHS, rezultat je moguće kategorizirati tako da 0 do 3 boda predstavljaju minimalno beznađe, 4 do 8 blago, 9 do 14 umjereni, a 15 do 20 teško. Prema većem broju istraživanja čini se kako je granična vrijednost od 9 najbolje prediktivne vrijednosti za suicidalne namjere (75)

Sekundarni ishodi bili su:

- Razlika u promjeni ukupnog rezultata BHS između pokusne i kontrolne skupine nakon prilagodbe za sve planirane potencijalno zbunjujuće varijable koje nisu kontrolirane stratifikacijom tijekom randomizacije,
- Razlika u promjeni ukupnog rezultata BHS nakon prilagodbe za promjenu rezultata Hamiltonove ljestvice za procjenu depresije-17 (engl. *Hamilton Depression Rating Scale-17; HDRS-17* (184)),
- Razlika između pokusne i kontrolne skupine u postotku bolesnika kojima je težina beznada promijenjena iz teške (rezultat BHS ≥ 15) u umjerenu (rezultat BHS 9-14), iz umjerene u blagu (rezultat BHS 4-8) te iz blage u nepostojeću ili minimalnu (rezultat BHS ≤ 3).

Tercijarni, eksplorativni cilj bila je razlika između pokusne i kontrolne skupine u promjeni rezultata tri dimenzije BHS:

- 1) Osjećaji u svezi budućnosti ili afektivna dimenzija (čestice: 1, 6, 13, 15 i 19)
- 2) Gubitak motivacije ili motivacijska dimenzija (čestice: 2, 3, 9, 11, 12, 16, 17 i 20)
- 3) Očekivanja od budućnosti ili kognitivna dimenzija (čestice: 4, 7, 8, 14 i 18).

3.11. Zbunjujuće varijable čiji smo utjecaj kontrolirali stratificiranom randomizacijom i multivarijabilnom statističkom analizom

Sociodemografski

- Dob (u godinama)
- Spol
- Indeks tjelesne mase izračunat kao kg/m^2
- Obrazovanje grupirano u tri razreda (osnovna, srednja i viša ili visoka škola)

Klinički

- (stratificiranom randomizacijom) Depresivna epizoda (MKB-10: F32) ili povratni depresijski poremećaj (MKB-10: F33)
- (stratificiranom randomizacijom) Težina simptoma VDP mjerena pomoću HDRS-17 i kategorizirana u tri skupine: blaga (7-16), umjerena (17-23), teška (≥ 24),
- Trajanje bolesti (u godinama)
- Broj dosadašnjih epizoda

- Trajanje trenutne epizode (u mjesecima)
- Broj antidepresiva u trenutnoj epizodi
- Postojanje kroničnih somatskih komorbiditeta
- Liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina
- Liječenje inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina
- Doza antidepresiva. Doze antidepresiva bit će standardizirane na temelju dnevne doze 40 mg fluoksetina = 34,0 mg paroksetina, 53,2 mg agomelatina, 122,3 mg amitriptilina, 348,5 mg bupropiona, 116,1 mg klomipramina, 196,3 mg desipramina, 154,8 mg dotiepina, 140,1 doxepina, 18,0 mg escitaloprama, 143,3 mg fluvoksamina, 137,2 mg imipramina, 250,2 mg lofepramina, 118,0 mg maprotilina, 101,1 mg mianserina, 50,9 mg mirtazapina, 575,2 mg moklobemida, 535,2 mg nefozodona, 100,9 mg nortiptilina, 11,5 mg reboksetina, 98,5 mg sertralina, 401,4 mg trazodona, 149,4 mg venlafaksina
- Liječenje ostalim antidepresivima
- Liječenje benzodiazepinima.

3.12. Statistička analiza podataka

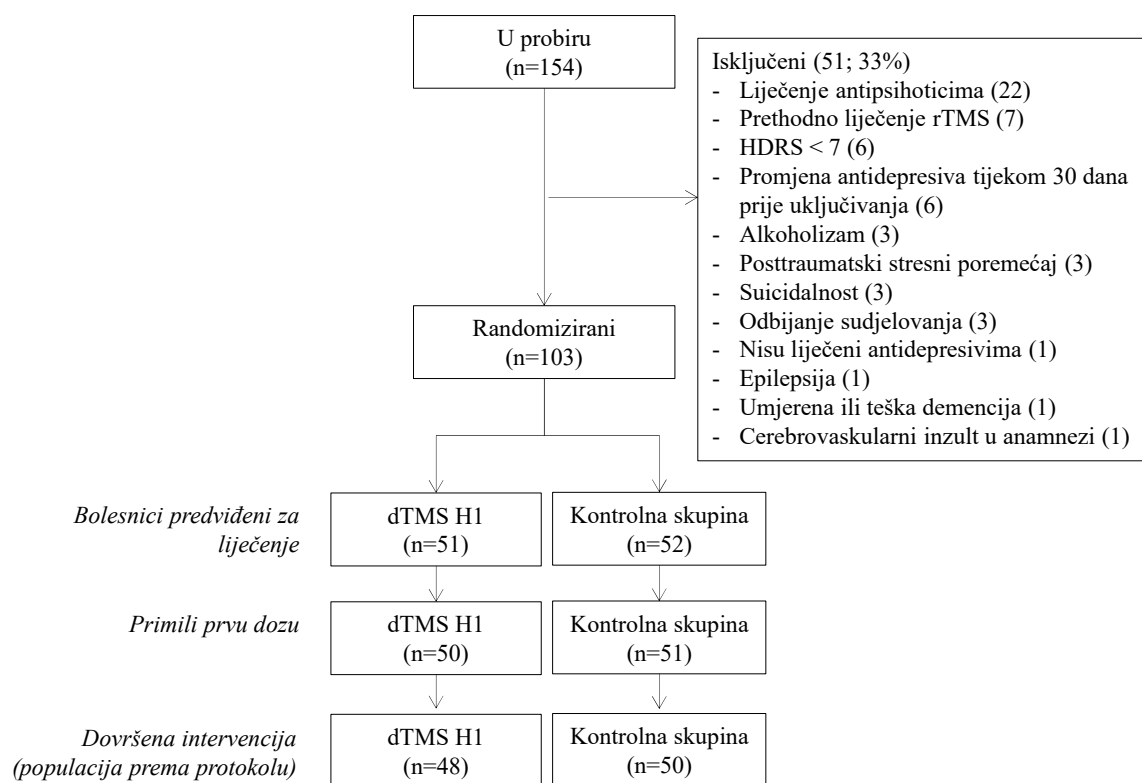
Provjeru prve hipoteze proveli smo mješovitom analizom varijance između i unutar skupina, a druge mješovitom analizom kovarijance u skupini sudionika koji su randomizirani, neovisno o tome jesu li dobili ijednu dozu planirane intervencije dTMS (engl. *Intention-to-treat*), dakle u skupu za potpunu analizu podataka (engl. *Full analysis set*). Kod bolesnika koji nisu u potpunosti prošli planiranu intervenciju podaci koji nedostaju bili su konzervativno nadomješteni podacima od prije početka intervencije. Homogenost varijance u ispitivanim skupinama provjerili smo Levenovim testom, a homogenost nagiba regresijskih pravaca rezultata BHS na kontinuirane kovarijate testiranjem statističke značajnosti interakcije ispitivane skupine i planiranih zbunjujućih varijabli. Normalnost raspodjele rezultata BHS provjerili ćemo Shapiro-Wilkovim testom, a postojanje rezultata koji izrazito odstupaju od medijana svih rezultata (engl. *outliers*) prema kriteriju Lawrencea C. Hamiltona, tri interkvartilna raspona ispod prvog ili iznad trećeg kvartila. Pouzdanost BHS provjerili smo Cronbachovim koeficijentom unutarnje konzistencije. Kao standardiziranu mjeru veličine učinka izračunali smo ω^2 koeficijent te prikazali apsolutne i relativne promjene s 95 %-tnim intervalima pouzdanosti. Unaprijed je bilo planirano da će, ukoliko preduvjeti analize ne budu zadovoljeni, hipoteza biti testirana kvantilnom

regresijskom analizom rezultata BHS nakon četiri tjedna uz prilagodbu za rezultat prije randomizacije. Dvosmjerna razina statističke značajnosti određena je na 0,05 i svi intervali pouzdanosti izračunati su na 95 %-tnoj razini. Korekcija za multiplikativnost provedena je Benjamini-Hochbergom metodom uz prihvatljivu stopu lažnih otkrića određenu na $< 5\%$. Obrada podataka napravljena u programu StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzorka ispitanika

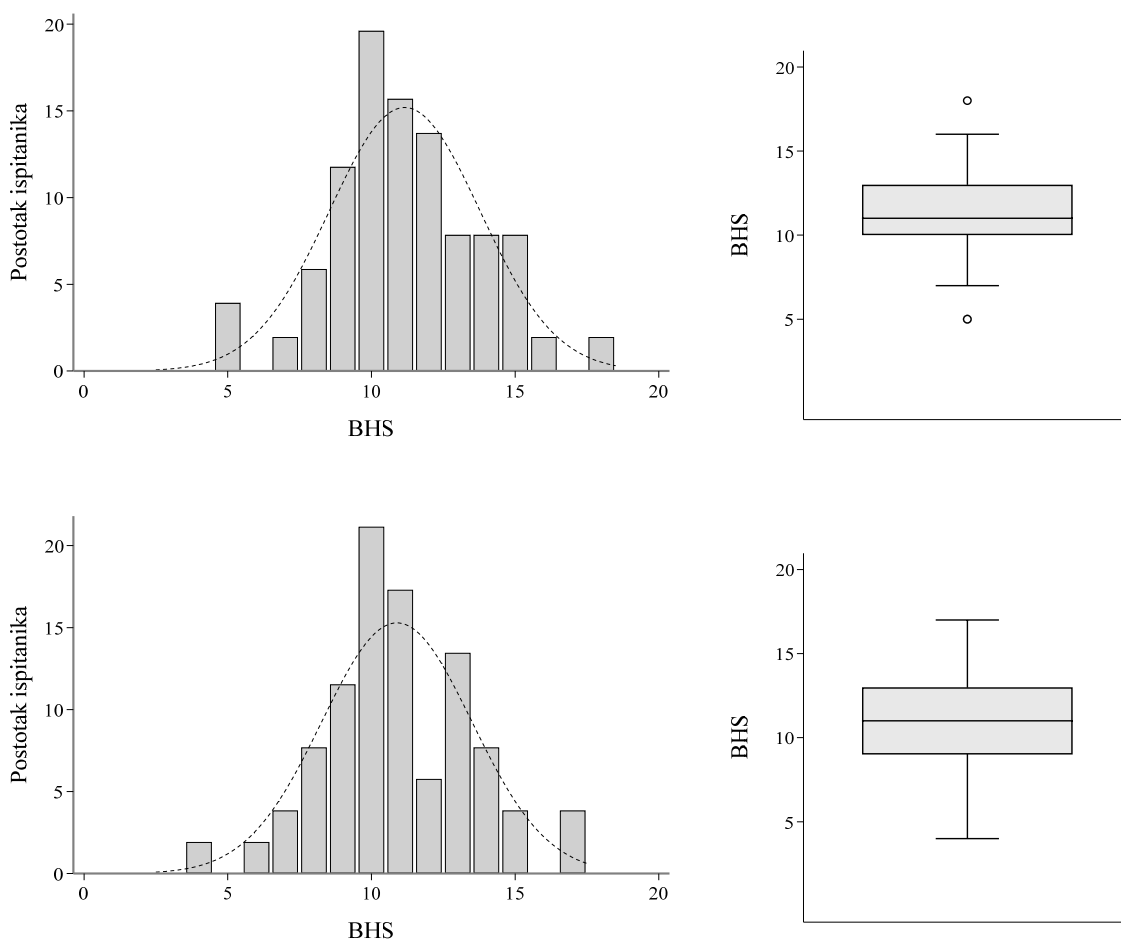
Probir je učinjen na 154 bolesnika od kojih je u studiju uključeno njih 103 (Slika). Nakon uključivanja i inicijalnog mjerenja, bolesnici su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina (n = 51) liječena je dTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima, a druga (n = 52) samo standardnom terapijom antidepresivima. Ti bolesnici predstavljali su populaciju predviđenu za liječenje (engl. *intention-to-treat population*), odnosno glavnu skupinu za procjenu učinka dTMS. Po jedan sudionik iz svake skupine povukao je informirani pristanak pa je barem jednu dozu ciljane i kontrolne terapije primio 101 bolesnik. Ti sudionici činili su skup za procjenu sigurnosti dTMS-a. Dva sudionika iz skupine liječene dTMS-om i jedan iz kontrolne skupine izgubljeni su za praćenje pa je populaciju prema protokolu činilo 98 bolesnika.



Slika 2. Tijek istraživanja

Nakon randomizacije skupina liječena dTMS-om i kontrolna skupina bile su usporedive prema broju žena i muškaraca, dobi, bračnom i radnom statusu, specifičnoj dijagnozi, trajanju VDP kao i težini simptoma VDP pri uključivanju (Tablica 1). Nakon randomizacije postojalo je i nekoliko relevantnih razlika između dvije skupine. Bolesnici u pokusnoj skupini bili su višeg obrazovanja, a postojala je i nezanemariva razlika u standardnom psihijatrijskom liječenju. Sudionici liječeni dTMS-om u popratnoj, standardnoj terapiji češće su imali SIPPS i SIPPSN, a rjeđe benzodiazepine.

U najvažnijem svojstvu dvije su skupine bile usporedive. Aritmetička sredina ukupnog rezultata BHS-a prije početka intervencije iznosila je u skupini liječenoj dTMS-om 11,2 (SD 2,63), a u kontrolnoj skupini 10,9 (2,61) (Tablica 1, Slika). U obje skupine su uočena po dva rezultata koji su izrazito odstupali od medijana svih vrijednosti i oba slučaja je po jedan takav ispitanik imao rezultat iznad i ispod medijana svih rezultata.



Slika 3. Raspodjela rezultata BHS prije početka intervencije; gornja slika predstavlja rezultate u pokusnoj (n = 51), a donja u kontrolnoj skupini (n = 52)

Tablica 1. Karakteristike ispitanika prije intervencije, u populaciji predviđenoj za liječenje

	dTMS (n = 51)	Kontrolna skupina (n = 52)	Δ
Sociodemografske karakteristike			
Spol			
ženski	27 (53)	25 (48)	5
muški	24 (47)	27 (52)	5
Dob (godine), \bar{x} (SD)	50 (12,3)	50 (10,4)	0
Obrazovanje			
osnovna ili srednja škola	34 (67)	43 (83)	-16
viša ili visoka škola	17 (33)	9 (17)	16
Bračni status			
samci	18 (35)	15 (29)	6
u vezi	33 (65)	37 (71)	-6
Radni status			
nezaposleni i u mirovini	29 (57)	27 (52)	5
zaposleni	22 (43)	25 (48)	-5
Kliničke karakteristike			
Dijagnoza			
depresivna epizoda (F32)	9 (18)	6 (12)	6
ponavljajući depresivni poremećaj (F33)	42 (82)	46 (88)	-6
Trajanje VDP (godine), medijan (IKR)	10 (5-17)	8 (2-13)	2
Psihofarmakoterapija trenutne epizode			
SIPPS	20 (39)	12 (23)	16
IPSN	24 (47)	18 (35)	12
ostali antidepresivi	14 (27)	3 (6)	21
Benzodiazepini	18 (35)	25 (48)	-13
HDRS-17, \bar{x} (SD)	17,0 (5,41)	17,7 (5,14)	-0,7
HDRS-17 kategorizirano			
blago (7-16)	23 (45)	21 (40)	5
umjereno (17-23)	21 (41)	24 (46)	-5
teško (≥ 24)	7 (14)	7 (14)	0
BHS, \bar{x} (SD)	11,2 (2,63)	10,9 (2,61)	0,3
BHS kategorizirano			
blago (4-8)	6 (12)	8 (15)	-3
umjereno (9-14)	39 (76)	40 (77)	-1
teško (≥ 15)	6 (12)	4 (8)	4

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: \bar{x} , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; VDP, veliki depresivni poremećaj; SIPPS, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; IPSN, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; HDRS-17, Hamiltonova ljestvica depresije-17; Δ , razlika u postonim bodovima ili aritmetičkoj sredini

4.2. Metrijske karakteristike BHS

U populaciji predviđenoj za liječenje, u pokusnoj skupini je Cronbachov alfa koeficijent unutarnje konzistencije čestica BHS bio jednak pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja, $\alpha = 0,86$. U kontrolnoj skupini iznosio je $\alpha = 0,87$ u početku te $\alpha = 0,83$ nakon četiri tjedna. U oba mjerenja u obje skupine, pouzdanost ljestvice je, dakle, bila zadovoljavajuća.

Konfirmatornom faktorskom analizom inicijalnog mjerenja prije intervencije utvrđeno je razmjerno loše slaganje jednodimenzionalnog modela BHS s empirijskim podacima ($\chi^2(170) = 274$; $p < 0,001$; CFI = 0,81; TLI = 0,78; SRMR = 0,08; RMSEA = 0,077 (90 % IP: 0,060; 0,093). Hi-kvadrat, CFI i TLI ukazivali su na nedovoljno dobru usklađenost jednodimenzionalnog modela s empirijskim podacima, a SRMR, RMSEA i njegov 90 % IP na prihvatljivo slaganje. Ni trodimenzionalni model rezultata BHS-a nije pokazao zadovoljavajuće slaganje s empirijskim podacima ($\chi^2 = 195,80$, $ss = 132$, $p < 0,001$, CFI = 0,86, SRMR = 0,082, RMSEA = 0,069 (90 % IP: 0,047–0,088)).

Paralelna analiza ukazala je na optimalni model s dvije dimenzije. Prvom su primarno bile saturirane: čestica 16 „Nikada ne dobijem ono što želim tako da je glupo uopće nešto htjeti“ (saturacija 0,81), čestica 20 „Uopće nema smisla truditi se da nešto postignem jer mi ionako to vjerojatno ne bi uspjelo (saturacija 0,65), čestica 11 „Sve što vidim pred sobom više je neugodno nego ugodno“ (saturacija 0,61), čestica 17 „Gotovo je nevjerojatno da ću doživjeti ikakva prava zadovoljstva u budućnosti“ (saturacija 0,60). Ta latentna dimenzija ukupno je objašnjavala 20 % varijance manifestnih čestica. Sve navedene čestice spadaju u motivacijsku dimenziju. Drugom latentnom dimenzijom primarno su bile saturirane: čestica 15 „Imam veliku vjeru u budućnost“ (saturacija 0,77), čestica 1 „Na budućnost gledam s nadom i entuzijazmom“ (saturacija 0,63), čestica 8 „Ja sam osobito sretna osoba i očekujem da mi se u životu dogodi više dobrih stvari nego prosječnoj osobi“ (saturacija 0,62) i čestica 10 „Prošla su me iskustva dobro pripremila za budućnost“ (saturacija 0,58). Čestice 1 i 15 prema originalnoj faktorskoj analizi saturirane su afektivnom dimenzijom, a čestice 8 i 10 kognitivnom. I ova latentna dimenzija je ukupno objašnjavala 20 % varijance manifestnih čestica.

Varijance oba mjerenja nisu bile značajno različite između dvije grupe (Leveneov test; na početku: $F(1,101) = 0,01$, $p = 0,943$; nakon četiri tjedna: $F(1,101) = 0,68$, $p = 0,410$). Distribucije BHS ocjena na početku i nakon intervencije nisu bile statistički značajno različite od teorijske normalne raspodjele (Shapiro-Wilkov prije intervencije: dTMS skupina: $V = 0,49$; $z = -1,51$, $p = 0,935$; kontrolna skupina: $V = 0,50$, $z = -1,48$, $p = 0,931$; nakon intervencije: dTMS skupina: $V = 0,20$, $z = -3,44$, $p > 0,999$; u kontrolnoj skupini: $V = 1,15$, $z = 0,29$, $p = 0,384$).

4.3. Učinak dTMS na beznade

4.3.1. Ukupni rezultat BHS

U pokusnoj skupini je nakon četiri tjedna liječenja dTMS-om ukupni rezultat BHS-a u odnosu na rezultat prije početka intervencije snižen za 9,2 % (95 % IP 3,5 % do 14,9 %) (Tablica 2, Slika , Slika). Prosječno relativno snižavanje ukupnog rezultata BHS-a u kontrolnoj skupini bilo je 2,1 % (95 % IP -4,7 % do 8,8 %). Razlika u snižavanju ukupnog rezultata BHS-a tijekom četiri tjedna liječenja bila je statistički značajna i klinički relevantna ($\eta^2 = 0,04$; $p = 0,043$), ali je stopa lažnih otkrića bila veća od 5 % što znači da je rizik od slučajno dobivene statistički značajne razlike bio veći od kriterija koji je postavljen u protokolu istraživanja i prijavi teme disertacije. Međutim, nakon prilagodbe za učinke dobi, spola, obrazovanja, partnerskog statusa, radnog statusa, specifične dijagnoze VDP, težine simptoma VDP mjerene pomoću Hamiltonove ljestvice za ocjenu depresije-17 (HDRS-17), trajanje VDP, liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina, ostalim antidepresivima i liječenje benzodiazepinima, razlika u promjeni ukupnog rezultata BHS dodatno je povećana na 10,8 % (95 % IP 3,9 % do 17,8 %) u skupini liječenoj dTMS-om, odnosno 0,7 % (95 % IP -6,1 % do 7,5 %) u kontrolnoj skupini ($\eta^2 = 0,05$; $p = 0,037$; SLO < 5 %). Standardizirana razlika aritmetičkih sredina promjene ukupnog rezultata BHS-a tijekom četiri tjedna liječenja između skupine liječene dTMS-om i kontrolne skupine iznosila je Hedgesov $g = 0,40$ (95 % IP 0,01; 0,79). U populaciji prema protokolu, dakle, među ispitanicima koji su s uspjehom primili sve planirane doze dTMS-a statistički su značajne razlike u snižavanju ukupnog rezultata BHS-a u odnosu na kontrolnu skupinu, uočene i u bivarijantnoj i u multivarijabilnoj analizi prilagođenoj za opisane kovarijate.

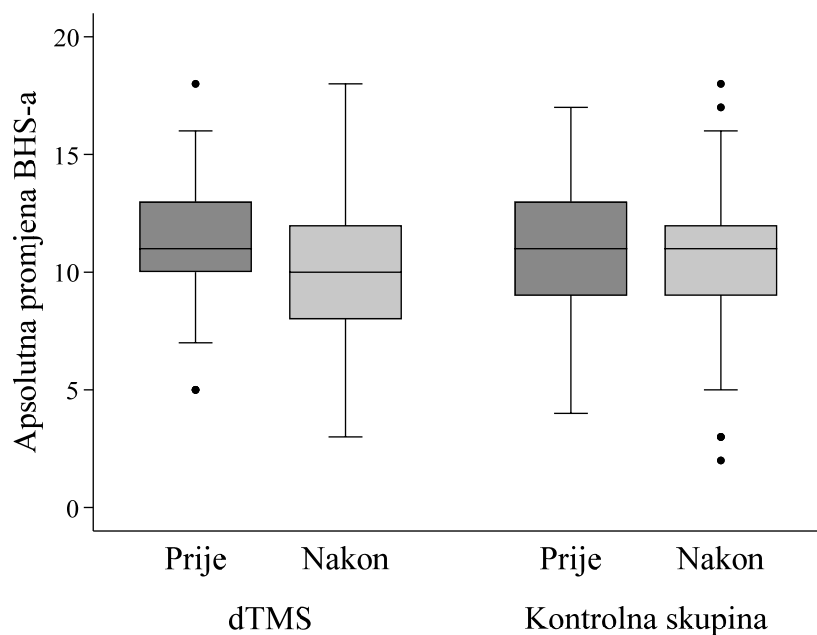
Tablica 2. Ishodi liječenja beznađa dTMS-om

	Prije intervencije	Nakon intervencije	Δ (95 % IP)	Δ % (95 % IP)	η^2	p
Populacija predviđena za liječenje						
Bivarijatno, bez prilagodbe, \bar{x} (SD)						
dTMS (n = 51)	11,2 (2,63)	10,0 (2,89)	-1,1 (-1,74; -0,49)	-9,2 (-14,9; -3,5)	0,04	0,043
Kontrolna skupina (n = 52)	10,9 (2,61)	10,7 (3,37)	-0,2 (-0,84; 0,42)	-2,1 (-8,8; 4,7)		
Multivarijabilno, prilagođeno [†] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 51)	11,1 (10,4; 11,9)	9,9 (8,9; 10,8)	-1,3 (-1,94; -0,56)	-10,8 (-17,8; -3,9)	0,05	0,037*
Kontrolna skupina (n = 52)	10,8 (10,1; 11,5)	10,7 (9,7; 11,6)	0,1 (-0,78; 0,57)	-0,7 (-7,5; 6,1)		
Populacija prema protokolu						
Bivarijatno, bez prilagodbe, \bar{x} (SD)						
dTMS (n = 48)	10,9 (2,43)	9,7 (2,59)	-1,2 (-1,85; -0,53)	-9,8 (-15,8; -3,8)	0,04	0,039*
Kontrolna skupina (n = 50)	10,8 (2,62)	10,6 (3,40)	-0,2 (-0,87; 0,44)	-2,1 (-9,1; 4,9)		
Multivarijabilno, prilagođeno [†] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 48)	11,0 (10,3; 11,8)	9,7 (8,7; 10,7)	-1,3 (-2,03; -0,59)	-11,3 (-18,6; -4,1)	0,04	0,039*
Kontrolna skupina (n = 50)	10,7 (10,0; 11,5)	10,6 (9,7; 11,6)	-0,1 (-0,80; 0,60)	-0,7 (-7,8; 6,4)		

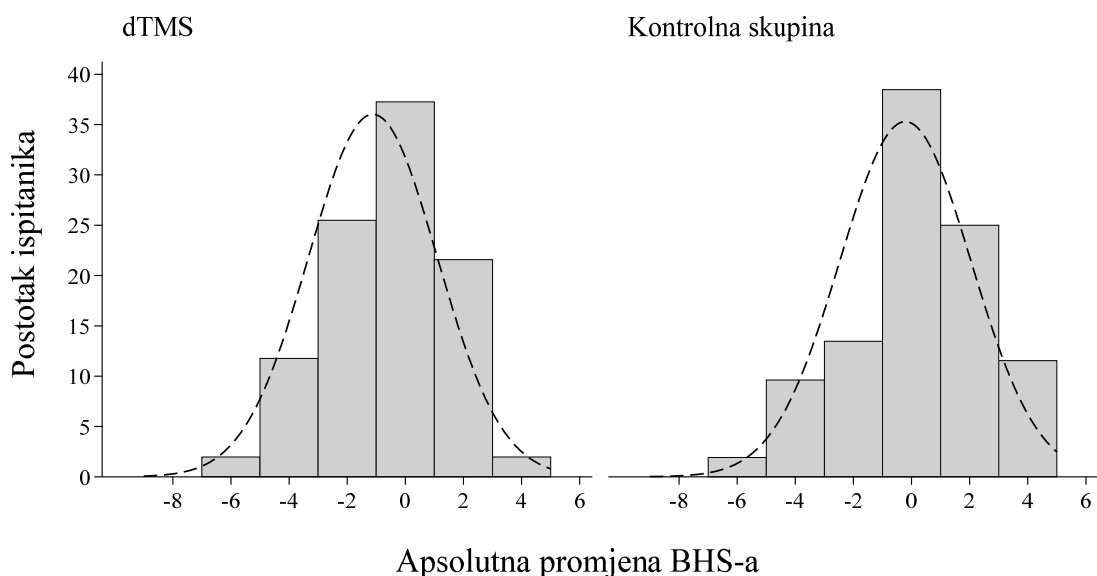
Kratice: \bar{x} , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena od uključivanja do nakon intervencije; Δ %, aritmetička sredina postotka promjene od uključivanja izračunata kao apsolutna promjena podijeljena vrijednošću pri uključivanju i pomnožena sa 100; η^2 , kvadrirani parcijalni eta koeficijent prikazan kao standardizirana mjera veličine učinka; p, statistička značajnost interakcije između pokusne skupine (dTMS ili kontrolna skupina) i vremena mjerenja (pri uključivanju i nakon intervencije) izračunata mješovitom analizom varijance između i unutar skupina u bivarijantnim analizama te kovarijance u multivarijabilnim analizama

[†] Multivarijabilna analiza je prilagođena za učinke dobi, spola, obrazovanja, partnerskog statusa, radnog statusa, specifične dijagnoze VDP, težine simptoma VDP mjerene pomoću Hamiltonove ljestvice za ocjenu depresije-17 (HDRS-17), trajanje VDP, liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina, ostalim antidepresivima i liječenje benzodiazepinima.

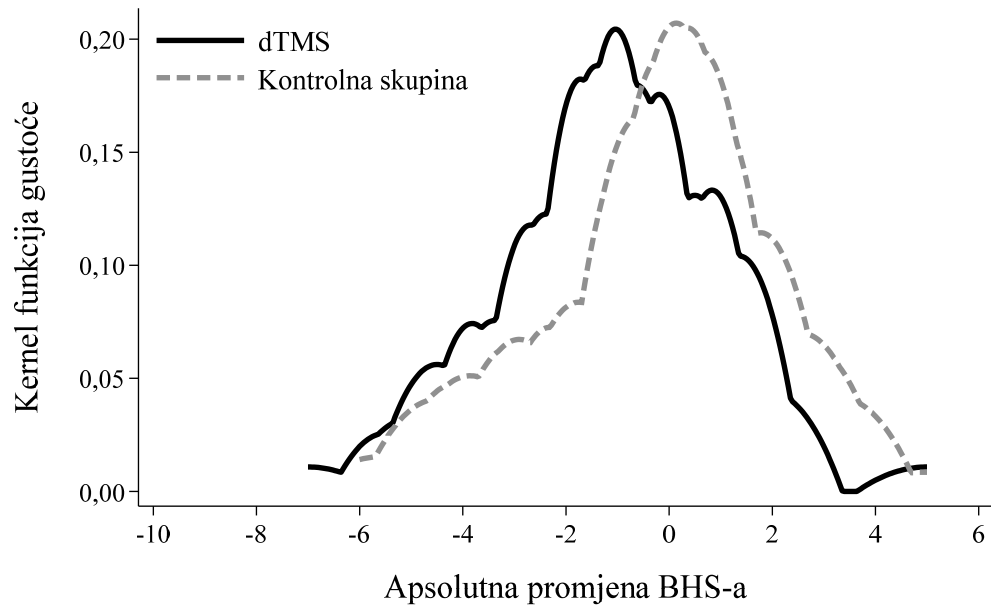
* Stopa lažnih otkrića < 5 %



Slika 4. Dijagrami pravokutnika ukupnog rezultata BHS prije i nakon intervencije u skupini liječenoj dTMS-om ($n = 51$) i u kontrolnoj skupini ($n = 52$); crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti



Slika 5. Histogrami raspodjele promjene ukupnog rezultata BHS tijekom četiri tjedna liječenja u skupini liječenoj dTMS-om ($n = 51$) i u kontrolnoj skupini ($n = 52$); isprekidana crta predstavlja normalnu raspodjelu



Slika 6. Kernel funkcija gustoće raspodjela promjene ukupnog rezultata BHS-a tijekom četiri tjedna liječenja u skupini liječenoj dTMS-om ($n = 51$) i u kontrolnoj skupini ($n = 52$) procijenjena Epanechnikovom jezgrom

4.3.2. Učinak dTMS na beznađe neovisno o učinku na depresiju

Nakon prilagodbe za promjenu ukupnog rezultata HDRS-17, snižavanje ukupnog rezultata BHS tijekom četiri tjedna liječenja nije bilo statistički značajno različito između skupine liječene dTMS-om i kontrolne skupine (Tablica 2). Na razini ovog konkretnog uzorka učinci na beznađe nisu posve nestali, ali su smanjeni ispod razine koja bi ih uz opaženu varijabilnost činila statistički značajnima.

Tablica 3. Ishodi liječenja bezada dTMS-om neovisno o učinku na depresiju

	Prije intervencije	Nakon intervencije	Δ (95 % IP)	Δ % (95 % IP)	η^2	p
Populacija predviđena za liječenje						
Multivarijabilno [†] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 51)	10,9 (10,1; 11,7)	10,1 (9,1; 11,0)	-0,8 (-1,5; -0,2)	-6,8 (-13,6; 0,0)	0,00	0,700
Kontrolna skupina (n = 52)	10,9 (11,1; 11,7)	10,3 (9,3; 11,2)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-6,0 (-12,7; 0,7)		
Multivarijabilno, prilagođeno [‡] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 51)	11,0 (10,2; 11,9)	10,0 (8,9; 11,1)	-1,0 (-1,8; -0,3)	-9,1 (-16,9; -1,2)	0,01	0,384
Kontrolna skupina (n = 52)	10,8 (9,9; 11,6)	10,3 (9,2; 11,4)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-3,7 (-11,5; 0,4)		
Populacija prema protokolu						
Multivarijabilno [†] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 48)	10,9 (10,1; 11,7)	10,1 (9,1; 11,0)	-0,8 (-1,5; -0,2)	-6,8 (-13,6; 0,0)	0,00	0,719
Kontrolna skupina (n = 50)	10,9 (10,1; 11,7)	10,3 (9,3; 11,2)	-0,6 (-1,3; 0,2)	-6,0 (-12,7; 0,7)		
Multivarijabilno, prilagođeno [‡] , \bar{x} (95 % IP)						
dTMS (n = 48)	11,0 (10,2; 11,9)	10,0 (8,9; 11,1)	-1,0 (-1,8; -0,3)	-9,1 (-16,9; -1,2)	0,01	0,375
Kontrolna skupina (n = 50)	10,8 (9,9; 11,6)	10,3 (9,2; 11,4)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-3,7 (-11,5; 0,4)		

Kratice: \bar{x} , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena od uključivanja do nakon intervencije; Δ %, aritmetička sredina postotka promjene od uključivanja izračunata kao apsolutna promjena podijeljena vrijednošću pri uključivanju i pomnožena sa 100; η^2 , kvadrirani parcijalni eta koeficijent prikazan kao standardizirana mjera veličine učinka; p, statistička značajnost interakcije između pokusne skupine (dTMS ili kontrolna skupina) i vremena mjerenja (pri uključivanju i nakon intervencije) izračunata mješovitom analizom varijance između i unutar skupina u bivarijantnim analizama te kovarijance u multivarijabilnim analizama

[†] Analiza je prilagođena za promjenu ukupnog rezultata Hamiltonove ljestvice za ocjenu depresije-17 (HDRS-17)

[‡] Multivarijabilna analiza je prilagođena za promjenu ukupnog rezultata Hamiltonove ljestvice za ocjenu depresije-17 (HDRS-17) te za učinke dobi, spola, obrazovanja, partnerskog statusa, radnog statusa, specifične dijagnoze VDP, težine simptoma VDP mjerene pomoću Hamiltonove ljestvice za ocjenu depresije-17 (HDRS-17), trajanje VDP, liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina, ostalim antidepresivima i liječenje benzodiazepinima.

* Stopa lažnih otkrića < 5 %

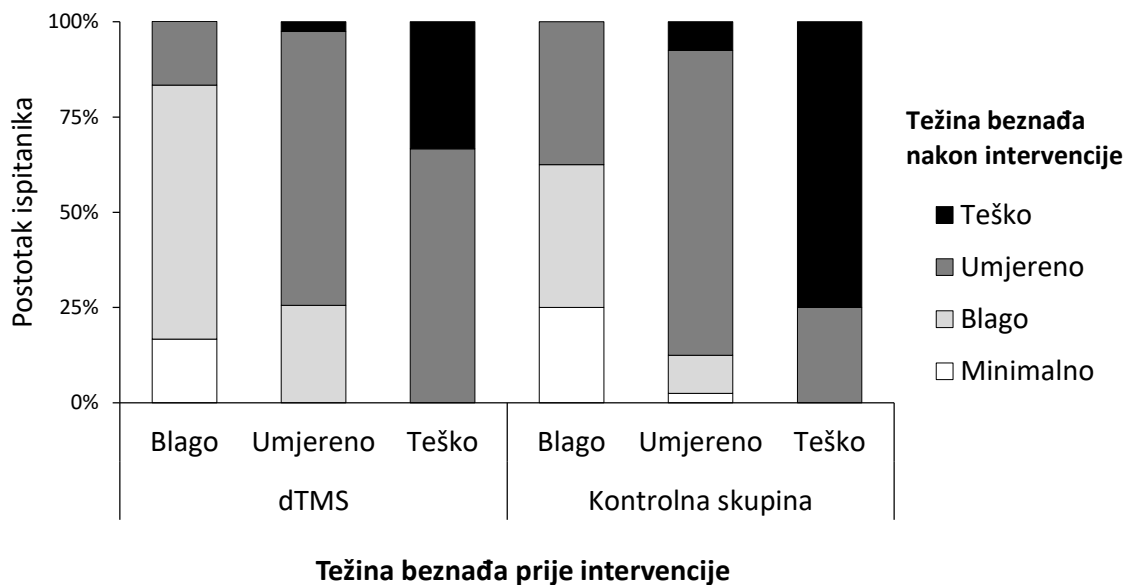
4.3.3. Promjena kategorije BHS

U eksplorativnoj analizi promjene kategorije BHS multinomijalnom logističkom regresijom nisu uočene statistički značajne razlike između skupine liječene pomoću dTMS-a i kontrolne skupine (Tablica 4, Slika). Na razini ovog konkretnog uzorka među ispitanicima s blagim beznađem prije intervencije (rezultat BHS 4 do 8) kod 1 (16,7 %) nakon četiri tjedna liječenja dTMS-om došlo je do smanjenja u minimalno ili nepostojeće beznađe. Usporedivo ublažavanje beznađa doživjelo je 2 (25,0 %) ispitanika iz kontrolne skupine. Istovremeno je beznađe pogoršano kod 1 (16,7 %) ispitanika iz dTMS i 3 (37,5 %) iz kontrolne skupine. Kod ispitanika s inicijalno umjerenim beznađem, kod njih 10 (25,6 %) iz skupine liječene dTMS-om te 4 (10,0 %) iz kontrolne skupine došlo je do smanjivanja beznađa u blago, pri čemu je kod 1 (2,5 %) ispitanika iz kontrolne skupine s inicijalno umjerenim beznađem, ono promijenjeno u minimalno ili nepostojeće. Kod ispitanika s inicijalno teškim beznađem, nakon liječenja dTMS-om, kod 4 (66,7 %) došlo je do smanjenja beznađa u umjereno, a usporedivo smanjenje doživio je 1 (25,0 %) ispitanik iz kontrolne skupine.

Tablica 4. Promjena kategorije ukupnog rezultata BHS tijekom četiri tjedna liječenja

	Nakon intervencije				
	Minimalno	Blago	Umjereno	Teško	Ukupno
Prije intervencije dTMS					
blago (4-8)	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	6 (100,0)
umjereno (9-14)	0 (0,0)	10 (25,6)	28 (71,8)	1 (2,6)	39 (100,0)
teško (≥ 15)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100,0)
Kontrolna skupina					
blago (4-8)	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	0 (0,0)	8 (100,0)
umjereno (9-14)	1 (2,5)	4 (10,0)	32 (80,0)	3 (7,5)	40 (100,0)
teško (≥ 15)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (100,0)

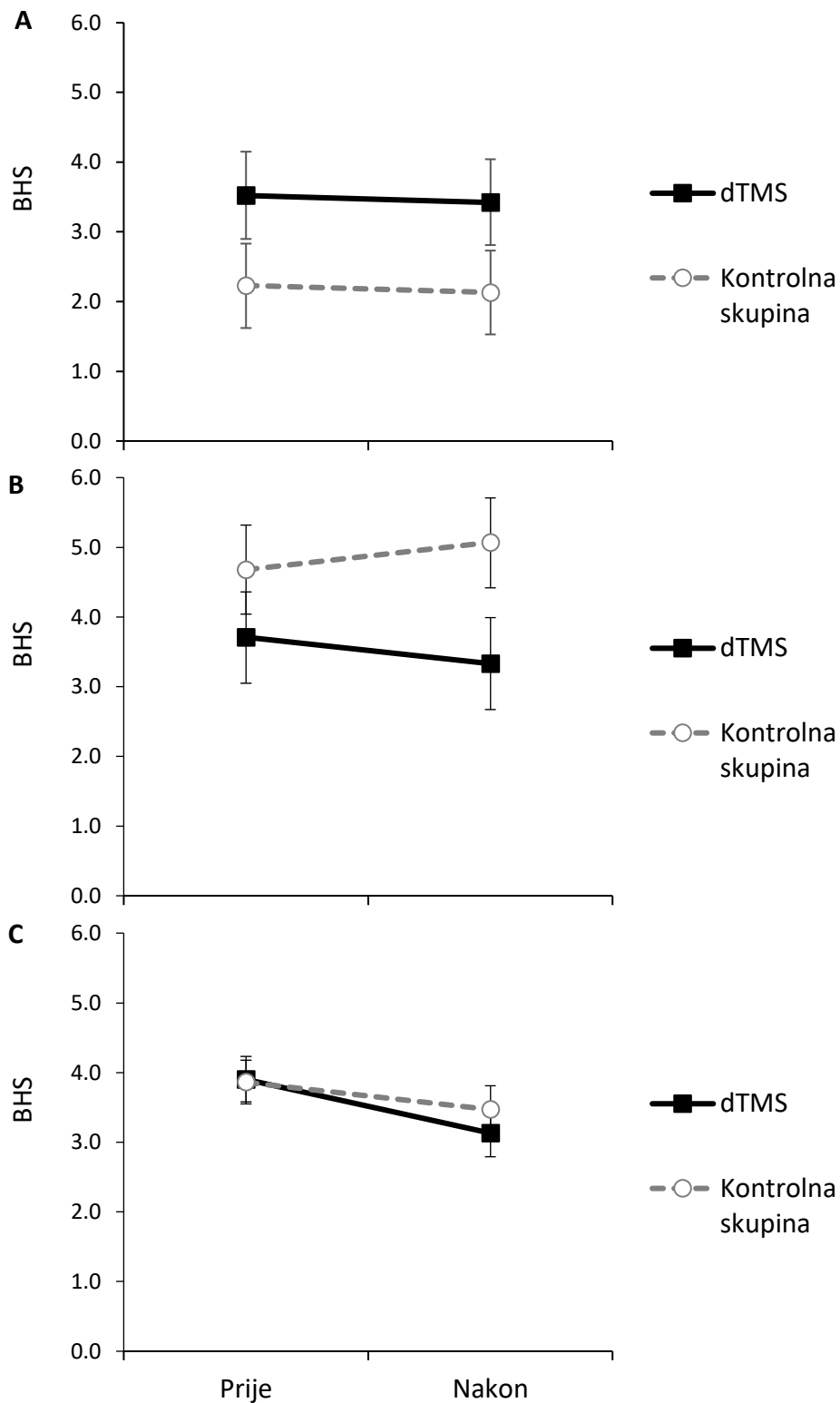
Podaci su prikazani kao broj ispitanika i postotak od svih ispitanika u pojedinoj kategoriji ukupnog rezultata BHS-a prije intervencije; deblje otisnuti brojevi predstavljaju ispitanike kod kojih tijekom četiri tjedna nije došlo do promjene kategorije ukupnog rezultata BHS



Slika 7. Promjena kategorije ukupnog rezultata BHS tijekom četiri tjedna liječenja

4.3.4. Učinak na pojedine dimenzije BHS

Nakon prilagodbe za spomenute kovarijate, nisu uočene statistički značajne razlike između skupine liječene dTMS-om i kontrolne skupine u snižavanju rezultata tri dimenzije BHS: afektivna dimenzija ($F(1, 88) = 0,00$; $\eta^2 = 0,00$; $p = 0,991$), motivacijska dimenzija ($F(1, 88) = 3,36$; $\eta^2 = 0,04$; $p = 0,070$), kognitivna dimenzija ($F(1, 88) = 1,95$; $\eta^2 = 0,01$; $p = 0,166$) (Slika).



Slika 8. Promjena rezultata dimenzija BHS tijekom četiri tjedna liječenja u u skupini liječenoj dTMS-om (n = 51) i u kontrolnoj skupini (n = 52); slika A predstavlja afektivnu dimenziju, slika B motivacijsku, a slika C kognitivnu

5. RASPRAVA

5.1. Kratki pregled najvažnijih rezultata

Ovim je istraživanjem dobiven je statistički značajan učinak dTMS-a na snižavanje ukupnih simptoma beznađa u bolesnika s VDP, a nije uočen statistički značajan učinak neovisan o smanjivanju drugih simptoma VDP. Uočeni učinak dTMS-a bio je razmjerno slab, no pokazao je otpornost na prilagodbu za veći broj relevantnih sociodemografskih i kliničkih zbunjujućih varijabli i moderatora.

Uočeni učinak dTMS-a na smanjivanje ukupnog rezultata BHS dobiven ovim istraživanjem puno je manji od rezultata koji su dobili Ozcan i sur. (180). U njihovom istraživanju snižavanje ukupnog rezultata BHS-a bilo je više od tri puta veće nego u ovom istraživanju: apsolutno snižavanje BHS od 3,7, odnosno relativno smanjenje od 37 % dok je u ovom istraživanju uočeno apsolutno snižavanje od 1,1, odnosno 9,2 %. Intervencija u studiji Ozscana i sur. učinjena je pomoću zavojnice 8, a nekoliko je istraživanja dokazalo veći učinak zavojnice H1 kojom je intervencija rađena u ovom istraživanju (138,185), pa bi utoliko bilo za očekivati i veće, a ne manje učinke. Dodatno, takav je rezultat neočekivan i zato što je u ovom istraživanju upotrijebljena viša doza (39600 impulsa na 120 % motornog praga) nego u istraživanju Ozcan i sur. (25000 impulsa na 100 % motornog praga). Sljedeća razlika između ovoga i istraživanja Ozcan i sur. također bi vodila u očekivanje boljih učinaka u ovom istraživanju. Naime, ciljana populacija bolesnika u studiji Ozcan i sur. bili su pacijenti s dijagnosticiranim VDP otpornim na liječenje dok u je u ovom istraživanju ciljana bila opća populacija bolesnika s dijagnosticiranim VDP.

5.2. Promjena kategorije BHS

Analiza promjene kategorije BHS tijekom liječenja dTMS-om deskriptivne je naravi. Učinjena je radi lakšeg zaključivanja na moguću kliničku ulogu dTMS u liječenju beznađa. Iz više razloga je, naime, pogrešno u analizama kategorizirati izvorno numeričku, kontinuiranu, omjernu ili intervalnu pa i ordinalnu ljestvicu. Prvo, posljedica kategorizacije je gubitak informacija, dakle osnove za analizu i zaključivanje. Sve vrijednosti primjerice ukupnog rezultata BHS unutar pojedine kategorije u ovakvom se pristupu smatraju jednakima, a tome, naravno, nije tako. Drugo, ovakva kategorizacija otežava, a često i onemogućuje uočavanje, često najvažnijih, nelinearnih povezanosti s drugim varijablama. Treće, takav postupak dovodi do smanjivanja statističke snage čime se povećava broj lažno

negativnih rezultata, odnosno pogreška tipa II ili β . Četvrto, raste rizik od rezidualnog zbunjujućeg učinka radi velike heterogenosti ispitanika unutar svake kategorije, odnosno mogućnosti da se učinci zbunjujućih varijabli i njihova kontrola stratifikacijom ili multivarijabilnom analizom, razlikuju unutar pojedinih, preširokih kategorija. U analizi kategoriziranog ukupnog rezultata sličnijima smatramo ispitanike s rezultatima BHS, primjerice, 9 i 14 koji su unutar kategorije umjerenog beznađa, nego ispitanike s rezultatima 8 koji su unutar kategorije blagog beznađa i 9 koji su unutar kategorije umjerenog beznađa. Peto, kategorizacija prirodno dovodi do smanjivanja preciznosti analiza. Šesto, iz posljednja dva razloga, za istu razinu pouzdanosti potreban je veći uzorak ispitanika. Sedmo, kategorizacijom se ograničava broj raspoloživih, primjerenih statističkih testova. Osmo, raste rizik od Simsonovog paradoksa i rezultata upravo suprotnog smjera od stvarnoga. Dakle, suprotnog smjera trenda kada se on izračuna na originalnoj, kontinuiranoj varijabli i kada se on izračuna na varijabli s grupiranim podacima. Deveto, slabija mogućnost uočavanja interakcija, međudjelovanja pojedinih varijabli. Deseto, otežavanje, a često i onemogućavanje upotrebe takvih rezultata u kasnijim meta-analizama koje nisu rađene na kategoriziranim varijablama. Jedanaesto, slabljenje valjanosti u slučajevima u kojima granične vrijednosti pojedinih kategorija nisu valjano određene za potrebe te analize. Ova univerzalna slabost, vjerojatno nije slabost analize u ovoj disertaciji jer granične vrijednosti kategorija ukupnog rezultata BHS jesu određene upravo za ovu svrhu, za procjenu kategorija težine beznađa. Dvanaesto, slabljenje generabilnosti ako varijacije ukupnog rezultata jesu univerzalne ili barem reprezentativne za neke ciljane populacije, a granične vrijednosti nisu. Primjerice ako su one izračunate na drugoj i neusporedivoj populaciji. Na koncu, trinaesto, takav je postupak suprotan smjernicama.

Usprkos tim razlozima, u ovom je istraživanju takva analiza ipak učinjena, ali kao sekundarna i tek nakon analize rezultata BHS u originalnom, kontinuiranom obliku. Uz svijest o opisanim rizicima, takva analiza može olakšati razumijevanje rezultata kliničarima.

5.3. Mogući mehanizam djelovanja

Iako do kraja nije poznat mehanizam djelovanja TMS-a, smatra se da na beznađe, koje je psihološki entitet u bliskoj korelaciji s depresijom, djeluje prema istim principima kao na depresiju i njene simptome. rTMS modulira neuroendokrinološke procese, neurotransmitske sustave, neurotrofne faktore te osim lokalno na regiju koju stimuliramo,

zahvaća i dublje strukture putem neuronskih konekcija. U podlozi depresivnih simptoma utvrđena je disregulacija neuronskih krugova (186). Prema dosadašnjoj literaturi nekoliko mehanizama može utjecati na simptome beznada u okviru dijagnoze depresije.

5.3.1. Modulacija aktivnosti prefrontalnog korteksa

Smatra se da DLPFC, kojeg stimuliramo prema protokolu za depresiju, ima važnu ulogu u regulaciji raspoloženja, osigurava kognitivnu kontrolu nad stresom te na emocionalne odgovore. TMS svojim djelovanjem potiče bolju signalizaciju između neurona te ukupno poboljšava aktivnost prefrontalnog korteksa. Dokazano je da stimulacija DLPFC-a visokim frekvencijama ima aktivirajući učinak na korteks i na dublje strukture koje su sekundarno povezane s njima (187). Brojna neuroslikovna istraživanja potkrepljuju stimulaciju lijevog DLPFC-a u tretmanu VDP-a s obzirom da su nađene abnormalnosti lijeve strane u vidu smanjene neuronske aktivnosti DLPFC-a, ali i blisko povezane rostralne prednje cingularne regije (188).

5.3.2. Utjecaj na limbički sustav

Limbički sustav, uključujući amigdala i hipokampus, osobito je značajan u emocionalnoj regulaciji. Smatra se da se u podlozi depresije nalazi nebalansirana konekcija između limbičkih regija i prefrontalnog korteksa (189). TMS može modulirati aktivnost navedenih regija, čime se smanjuje emocionalna reaktivnost i osjećaji kao što su beznade. Kroz ovu modulaciju, moguća je stabilizacija emocija i redukcija negativnih osjećaja povezanih s depresijom. Istraživanja su pokazala da TMS djeluje na metaboličku aktivnost unutar (prednje cingularne) ACC regije. Značajan je nalaz da lijevostrani visokofrekventni (HF) rTMS dovodi do povećanja metabolizma u ACC, osobito u segmentima koji su snažno povezani s DLPFC regijom.

5.3.3. Utjecaj na neurotransmitske sustave

Smatra se da TMS najviše djeluje na serotonin (5-HT), važan ekscitatorni neurotransmiter, koji utječe na regulaciju HPA osi (hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda). Nađeno je da je klinički oporavak povezan s up-regulacijom 5HT_{2A} receptora u DLPFC-u i down-

regulacijom 5-HT_{2A} receptora u hipokampusu, što dovodi do povećanja lučenja BDNF faktora u hipokampusu, koji potiče neuroplastičnost i antidepresivne učinke (190).

Rađena su istraživanja i na dopaminergičkom sustavu, s obzirom na to da je uočen oporavak psihomotorike nakon TMS tretmana, pa je postavljena hipoteza da TMS utječe na aktivaciju dopaminergičkog sustava. Nekoliko studija pokazalo je otpuštanje endogenog dopamina kod kortikalne stimulacije(191,192), no druge studije nisu našle nikakav učinak na dopaminergički sustav (193,194).

Neke studije pokazale su da je razina GABA u medijalnom PFC-u povezana sa smanjenom funkcionalnom povezanosti mreže temeljnog načina rada (DMN network). Liječenje antidepresivima pokazuje normaliziranje, odnosno povećavanje koncentracije GABA, uključujući i elektrokonvulzivnu terapiju (ECT). Također je nađeno da HF rTMS stimulacija lijevog DLPFC-a povisuje GABA u medijalnom PFC-u. Više istraživanja pokazalo je disregulaciju metabolizma glutamata/glutamina, ali postoje tehnička ograničenja oko MR spektroskopije koja onemogućuju razlikovanje rezonancije ova dva neurotransmitera i zasad su rezultati nedosljedni (195).

5.3.4. Poticanje neuroplastičnosti

Brojna pretklinička istraživanja ukazala su da TMS potiče neuroplastičnost budući da povećava lučenje BDNF faktora u hipokampusu i u PFC-u. Smatra se da BDNF potiče neurogenezu i sinaptičku plastičnost u hipokampusu. Međutim postoje nedosljednosti između pretkliničkih i kliničkih studija. U kliničkim studijama nije potvrđena povišena razina BDNF-a u serumu nakon rTMS tretmana. Moguće je da je uzrok toj nedosljednosti činjenica da BDNF kao makromolekula otežano prelazi krvno-moždanu barijeru. (196)

5.3.5. Normalizacija aktivnosti HPA osi

Kao što je u uvodu spomenuto hiperaktivnost HPA osi jedan je od patofizioloških mehanizama depresije. Neke studije pokazale su normalizaciju aktivnosti HPA osi nakon stimulacije rTMS-om. Studija koja je mjerila koncentraciju kortizola u slini kod depresivnih pacijenata, utvrdila je trenutno smanjenje koncentracije već nakon jedne stimulacije s HF rTMS-a iznad lijevog DLPFC-a (197). Pridmore je našao normalizaciju deksametazonskog

supresijskog testa nakon primjene višestrukih HF rTMS stimulacija kod depresivnih pacijenta na terapiji antidepresivima (198).

5.3.6. Regulacija cirkadijalnog ritma

Poremećaji cirkadijalnog ritma česta su značajka velikog depresivnog poremećaja (VDP). Cirkadijalni ritmovi su endogeni dnevni ciklusi u tijelu koji reguliraju različite biološke i ponašajne funkcije poput ciklusa spavanja i budnosti, tjelesne temperature, hormonalne sekrecije i raspoloženja (199). Poremećaji u ovim ritmovima mogu doprinijeti razvoju VDP-a i pogoršati simptome, uključujući beznađe (199,200). Brojne studije ukazuju na snažnu vezu između disregulacije cirkadijalnog ritma i depresije. Kod osoba s VDP-em često uočavamo poremećene obrasce spavanja (nesanica ili hipersomnija), promjene tjelesne temperature te abnormalne profile sekrecije hormona poput melatonina i kortizola. Ovi poremećaji mogu izazvati osjećaj beznađa zbog stalnog umora, nedostatka energije i poteškoća s regulacijom emocija. dTMS kao metoda neuromodulacije pokazuje potencijal da utječe na regulaciju cirkadijalnog ritma, time poboljšavajući obrasce spavanja, razine energije i sveukupnog raspoloženja, što može posredno smanjiti beznađe. Neki od mehanizama kojima dTMS može utjecati na cirkadijalne ritmove uključuju modulaciju aktivnosti suprahijazmatske jezgre (SCN). SCN nalazi se u hipotalamusu i smatra se središnjim regulatorom cirkadijalnog ritma u tijelu. Duboki TMS, posebno kada se usmjerava prema prefrontalnim područjima mozga, može utjecati na projekcije prema SCN-u te time modulirati aktivnost te jezgre. Važan je i utjecaj na sekreciju melatonina. Melatonin je hormon kojeg epifiza (pinealna žlijezda) luči u večernjim satima i olakšava procese usnivanja. Poremećena sekrecija melatonina uočava se kod depresije. Istraživanja ukazuju da dTMS može povećati razinu melatonina, poboljšavajući kvalitetu i trajanje spavanja. Nadalje, disregulacija HPA osi, koja kontrolira odgovore na stres, česta je u depresiji. dTMS može utjecati na regulaciju ove osi te smanjiti hipersekreciju kortizola. Normalizacija ovog sustava može regulirati ciklus spavanja i budnosti te poboljšati emocionalnu stabilnost.

Direktnih dokaza o učincima dTMS-a na cirkadijalne ritmove i time na beznađe, u kontekstu VDP-a, zasad je nedovoljno. Buduća istraživanja trebala bi uključiti mjerenje cirkadijalnih parametara, poput razina melatonina ili tjelesne temperature, prije i nakon intervencije dTMS-om. Također, korisno bi bilo ispitivanje učinkovitosti dTMS-a u kombinaciji s intervencijama specifično usmjerenim na regulaciju cirkadijalnog ritma, poput terapije

izlaganjem svjetlu i kronoterapije. Regulacija cirkadijalnog ritma mogla bi predstavljati značajan indirektni mehanizam kojim dTMS utječe na kompleksne psihološke simptome poput beznada.

5.4. Ograničenja istraživanja

Najvažnije ograničenje ovog istraživanja jest nepostojanje kontrolne skupine u kojoj bi intervencija bila učinjena neaktivnom zavojnicom (engl. *sham coil*). Iz tog razloga nije bilo moguće kontrolirati placebo učinke, koji u liječenju TMS-om mogu biti posebno veliki. Smjer djelovanja time uzrokovane sustavne pogreške vjerojatno je protiv *null* hipoteze o nepostojanju učinka. To znači da je ovim istraživanjem učinak dTMS-a na beznade u određenoj mjeri precijenjen. Na temelju raspoloživih podataka nije moguće valjano i pouzdano procijeniti koliko je veliko to precjenjivanje, ali u budućim istraživanjima trebalo bi provjeriti ponovljivost ovih rezultata nakon pravilne kontrole placebo učinaka. Sljedeće ograničenje, odnosno njime izazvana sustavna pogreška također je vjerojatno u smjeru alternativne hipoteze. Naime, ispitanici liječeni dTMS-om bili su u svakodnevnom kontaktu sa svojim liječnicima i medicinskim sestrama/ili tehničarima tijekom četiri tjedna intervencije, a ispitanici iz kontrolne skupine samo pri prvom i posljednjem mjerenju. Ta razlika u učestalosti kontakata sa zdravstvenim osobljem klinike za psihijatriju mogla je dodatno povećati placebo učinke. Kao i kod prvog ograničenja, nemoguće je valjano i pouzdano procijeniti intenzitet time izazvane sustavne pogreške. Treće ograničenje jest u nesavršenosti rezultata randomizacije na uzorku ove veličine. Stratificiranom randomizacijom s nasumično odabranim veličinama blokova kontroliran je učinak spola, specifične dijagnoze VDP-a i težine simptoma VDP-a, ali je nakon randomizacije između dvije pokusne skupine ostalo više relevantnih razlika. Stratifikacija tijekom randomizacije bila je posve valjana za spol i specifičnu dijagnozu VDP-a, ali je kategorizacijom težine simptoma VDP-a valjanost izjednačavanja pokusnih skupina za tu varijablu smanjena. Buduća istraživanja na uzorcima usporedive veličine, trebala bi umjesto stratificirane randomizacije koristiti neki oblik adaptivne randomizacije, primjerice minimizaciju za kontrolu većeg broja relevantnih prognostičkih i prediktivnih čimbenika te izbjeći kategorizaciju originalno kontinuiranih varijabli čiji se učinak randomizacijom pokušava kontrolirati. Vjerojatno najvažnija razlika između dvije pokusne skupine bilo je češće liječenje ispitanika u intervencijskoj skupini antidepresivima, a češće liječenje benzodiazepinima u kontrolnoj skupini. Češća upotreba antidepresiva u skupini liječenoj

dTMS-om djelovala je u smjeru alternativne hipoteze i tako još povećala precjenjivanje učinka dTMS-a na beznade. Pri tome nije važno što učinak broja antidepresiva nije bio statistički značajan. Na razini ovog konkretnog uzorka taj učinak nije bio zanemarive veličine. Teže je procijeniti smjer i intenzitet eventualne sustavne pogreške uzrokovane češćim liječenjem benzodiazepinima u kontrolnoj skupini. U njoj je taj učinak bio klinički relevantan i statistički značajan, ali u pokusnoj skupini liječenoj dTMS-om učinak dodatnog liječenja benzodiazepinima bio je zanemariv. Četvrto ograničenje specifično za analizu učinaka dTMS-a na pojedine dimenzije BHS-a, bila je loša usklađenost trodimenzionalnog modela s empirijskim podacima. Nemoguće je valjano i pouzdano procijeniti smjer i intenzitet djelovanja te slabosti pa bi u budućim istraživanjima učinaka dTMS-a na pojedine dimenzije BHS-a trebalo primijeniti i druge instrumente, primjerice Ljestvicu beznada kao stanja ili crte (engl. *The State-Trait Hopelessness Scale*) Dunn i sur. (201) ili drukčije određenje faktorske strukture BHS.

6. ZAKLJUČAK

Ovim je istraživanjem potvrđen statistički značajan, ali razmjerno mali učinak dTMS-a na beznađe mjereno pomoću BHS u bolesnika s VDP. Reproducibilnost ovog nalaza mogla bi biti razmjerno niska s obzirom na to da je iz različitih razloga uočeni učinak vjerojatno u određenoj mjeri precijenjen.

Nije potvrđen učinak dTMS-a na beznađe neovisno o ukupnom učinku na simptome VDP.

Čini se, dakle, da dTMS pokazuje ohrabrujući potencijal za ublažavanje simptoma beznađa kod osoba s VDP-em. No, neophodna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdio klinički značajan učinak uz optimalne strategije liječenja. Rezultati ovog istraživanja dodatno potvrđuju složen odnos između depresije i beznađa. Tu složenu povezanost je važno razmotriti pri planiranju i provođenju terapijskih intervencija. Promjena kategorije beznađa je moguća u bolesnika tretiranih dTMS-om.

Duboka transkranijaska magnetska stimulacija predstavlja relativno novu i obećavajuću metodu liječenja u području mentalnog zdravlja. Njezino mjesto u liječenju beznađa tek treba u potpunosti odrediti, no ovo je istraživanje doprinos rastućem tijelu literature i nudi smjernice za bolje dizajnirana klinička istraživanja u budućnosti. Razumijevanje mehanizama djelovanja i razvoj personaliziranih strategija poboljšat će kliničke ishode te pružiti novu nadu za bolesnike koji se bore s osjećajem beznađa.

7. LITERATURA

1. Giannelli FR. Major depressive disorder. *J Am Acad Physician Assist.* 2020;33(4):19–20.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet.* 2018;392(10161):2299–312.
3. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Occupational Health Geneva; 2004 str. 1–201.
4. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. U: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
5. First MB, Gaebel W, Maj M, Stein DJ, Kogan CS, Saunders JB, i ostali. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry.* 2021;20(1):34–51.
6. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(1):7–15.
7. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry.* 2017;16(1):5–13.
8. McNally RJ, Robinaugh DJ, Wu GWY, Wang L, Deserno MK, Borsboom D. Mental Disorders as Causal Systems. *Clinical Psychological Science.* 2015;3(6):836–49.
9. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J Affect Disord.* 2015;172:96–102.
10. Kim YK, Park SC. An alternative approach to future diagnostic standards for major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;105:110133.
11. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res.* 2020;126:134–40.
12. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743–800.
13. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, i ostali. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.
14. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry.* 2017;4(2):146–58.

15. Stojanović-Spehar S, Blazeković-Milaković S, Amerl-Sakić V, Kolić N, Supe S. Depression prevalence and estimation of psychosocial parameters within adult population in city of Zagreb. *Psychiatr Danub*. 2009;21(4):497–507.
16. Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression . *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(4):397–405.
17. Zhu JH, Bo HH, Liu BP, Jia CX. The associations between DNA methylation and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;327:439–50.
18. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3243–56.
19. Lerner TN, Holloway AL, Seiler JL. Dopamine, Updated: Reward Prediction Error and Beyond. *Curr Opin Neurobiol*. 2021;67:123–30.
20. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524–32.
21. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics*. 2013;13(3):189–95.
22. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C, Camus V. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–71.
23. Sarno E, Moeser AJ, Robison AJ. Neuroimmunology of depression. *Adv Pharmacol*. 2021;91:259–92.
24. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625.
25. Rivera-Bonet CN, Birn RM, Ladd CO, Meyerand ME, Abercrombie HC. Cortisol effects on brain functional connectivity during emotion processing in women with depression. *J Affect Disord*. 2021;287:247–54.
26. Pápai A, Coșa LE, Cozma MM, Mihai A. [The role of coping strategies, depression and anxiety in thyroid disease]. *Orv Hetil*. 2021;162(7):262–8.
27. Algahtany M, Sharma S, Fahoum K, Jing R, Zhang S, Kovacs K, Rotondo F, Lee J, Vanek I, Cusimano MD. The Role of Growth Hormone in Depression: A Human Model. *Front Neurosci*. 2021;15.

28. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res.* 2019;97(10):1223–41.
29. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, i ostali. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):806–12.
30. Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2689–99.
31. Grogans SE, Fox AS, Shackman AJ. The Amygdala and Depression: A Sober Reconsideration. *American Journal of Psychiatry.* 2022;179(7):454–7.
32. Borserio BJ, Sharpley CF, Bitsika V, Sarmukadam K, Fourie PJ, Agnew LL. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev Neurosci.* 2021;32(6):597–613.
33. Huang H, Chen C, Rong B, Wan Q, Chen J, Liu Z, Zhou Y, Wang G, Wang H. Resting-state functional connectivity of salience network in schizophrenia and depression. *Sci Rep.* 2022;12(1):11204.
34. Haehner P, Würtz F, Kritzler S, Kunna M, Luhmann M, Woud ML. The relationship between the perception of major life events and depression: A systematic scoping review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2024;349:145–57.
35. Watters ER, Aloe AM, Wojciak AS. Examining the Associations Between Childhood Trauma, Resilience, and Depression: A Multivariate Meta-Analysis. *Trauma Violence Abuse.* 2023;24(1):231–44.
36. Puyané M, Subirà S, Torres A, Roca A, Garcia-Esteve L, Gelabert E. Personality traits as a risk factor for postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;298:577–89.
37. Hughes DJ, Kratsiotis IK, Niven K, Holman D. Personality traits and emotion regulation: A targeted review and recommendations. *Emotion.* 2020;20(1):63–7.
38. Haskell AM, Britton PC, Servatius RJ. Toward an assessment of escape/avoidance coping in depression. *Behavioural Brain Research.* 2020;381:112363.
39. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *U* 2020. str. 219–35.
40. Leichsenring F, Heim N, Leweke F, Spitzer C, Steinert C, Kernberg OF. Borderline Personality Disorder. *JAMA.* 2023;329(8):670.

41. Rao S, Broadbear J. Borderline personality disorder and depressive disorder. *Australasian Psychiatry*. 2019;27(6):573–7.
42. Sander J, Moessner M, Bauer S. Depression, Anxiety and Eating Disorder-Related Impairment: Moderators in Female Adolescents and Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2779.
43. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;221:36–46.
44. Filipčić IŠ, Bajić Ž, Filipčić IŠ, Filipčić IŠ, Bajić Ž, Filipčić IŠ, Šimunović Filipčić I, Bajić Ž, Filipčić IŠ. The onset and accumulation of physical multimorbidity in severe and common mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;Publish Ah(5):484–490.
45. Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(5):485–90.
46. Graham EA, Deschênes SS, Khalil MN, Danna S, Filion KB, Schmitz N. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;265:224–32.
47. Woon LSC, Sidi H Bin, Ravindran A, Gosse PJ, Mainland RL, Kaunismaa ES, Hatta NH, Arnawati P, Zulkifli AY, Mustafa N, Leong Bin Abdullah MFI. Depression, anxiety, and associated factors in patients with diabetes: evidence from the anxiety, depression, and personality traits in diabetes mellitus (ADAPT-DM) study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):227.
48. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;33(1):18–35.
49. Rao WW, Zong QQ, Zhang JW, An FR, Jackson T, Ungvari GS, Xiang Y, Su YY, D’Arcy C, Xiang YT. Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;267:78–85.
50. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA, Muccheke R, Mahfouz M, Al-Nufoury M. Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;
51. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):384–402.

52. Ahmad MH, Rizvi MA, Ali M, Mondal AC. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev.* 2023;85:101840.
53. Dolotov O V., Inozemtseva LS, Myasoedov NF, Grivennikov IA. Stress-Induced Depression and Alzheimer's Disease: Focus on Astrocytes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4999.
54. Patten SB. Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(8):867–74.
55. Brock J, Basu N, Schlachetzki JCM, Schett G, McInnes IB, Cavanagh J. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(12):790–804.
56. Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review—Diagnostic Challenges, Pathogenic Mechanisms and Effects. *Medicina (B Aires).* 2022;58(11):1637.
57. Harerimana N V., Liu Y, Gerasimov ES, Duong D, Beach TG, Reiman EM, Schneider JA, Boyle P, Lori A, Bennett DA, Lah JJ, Levey AI, Seyfried NT, Wingo TS, Wingo AP. Genetic Evidence Supporting a Causal Role of Depression in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* 2022;92(1):25–33.
58. Šimunović Filipčić I, Filipčić I, Glamuzina L, Devčić S, Bajić Ž, Braš M, Mihaljević Peleš A, Marčinko D, Sartorius N. The effect of chronic physical illnesses on psychiatric hospital admission in patients with recurrent major depression. *Psychiatry Res.* 2019;272:602–8.
59. Gabriel FC, de Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani da Silva RA, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *Fischer G, urednik. PLoS One.* 2020;15(4):e0231700.
60. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguelez M. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord.* 2014;156:1–7.
61. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:369–88.
62. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaili N, Bation R, Moliere F, i ostali. [How to define treatment-resistant depression?]. *Presse Med.* 2016;45(3):323–8.

63. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):e18.
64. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, i ostali. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(2):474–528.
65. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e30.
66. Lynch H, McDonagh C, Hennessy E. Social Anxiety and Depression Stigma Among Adolescents. *J Affect Disord*. 2021;281:744–50.
67. Du N, Chong ESK, Wei D, Liu Z, Mu Z, Deng S, Huang YT. Prevalence, risk, and protective factors of self-stigma for people living with depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;332:327–40.
68. Kuo J, Block T, Nicklay M, Lau B, Green M. Interdisciplinary Mental Health: A Transdisciplinary Approach to Novel Psychiatric Care Delivery. *Cureus*. 2023;
69. Dunn SL. Hopelessness as a Response to Physical Illness.
70. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR. American Psychiatric Association. 2004;
71. Beck AT. Hopelessness as a Predictor of Eventual Suicide. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;487(1 Psychobiology):90–6.
72. Rabon JK, Hirsch JK. Beck Hopelessness Inventory. U: Zeigler-Hill V, Shackelford T, urednici. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. Cham: Springer International Publishing; 2017. str. 1–4.
73. Serafini G, Lamis DA, Aguglia A, Amerio A, Nebbia J, Geoffroy PA, Pompili M, Amore M. Hopelessness and its correlates with clinical outcomes in an outpatient setting. *J Affect Disord*. 2020;263:472–9.
74. Nalipay MaJN, Ku L. Indirect Effect of Hopelessness on Depression Symptoms Through Perceived Burdensomeness. *Psychol Rep*. 2019;122(5):1618–31.
75. Beck A, Steer R, Kovacs M, Garrison B. Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *American Journal of Psychiatry*. 1985;142(5):559–63.
76. Horwitz AG, Berona J, Czyz EK, Yeguez CE, King CA. Positive and Negative Expectations of Hopelessness as Longitudinal Predictors of Depression, Suicidal

- Ideation, and Suicidal Behavior in High-Risk Adolescents. *Suicide Life Threat Behav.* 2017;47(2):168–76.
77. Efstathiou V, Papadopoulou A, Christodoulou C, Gournellis R, Michopoulos I, Ferentinos P, Papageorgiou C, Douzenis A. The Relationship between Hopelessness and Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Recent Suicide Attempt. *Issues Ment Health Nurs.* 2018;39(10):1–7.
78. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *British Journal of Psychiatry.* 2018;212(5):279–86.
79. Hallensleben N, Glaesmer H, Forkmann T, Rath D, Strauss M, Kersting A, Spangenberg L. Predicting suicidal ideation by interpersonal variables, hopelessness and depression in real-time. An ecological momentary assessment study in psychiatric inpatients with depression. *Eur Psychiatry.* 2019;56:43–50.
80. Burr EM, Rahm-Knigge RL, Conner BT. The Differentiating Role of State and Trait Hopelessness in Suicidal Ideation and Suicide Attempt. *Archives of Suicide Research.* 2018;22(3):510–7.
81. Hernandez SC, Overholser JC. A Systematic Review of Interventions for Hope/Hopelessness in Older Adults. *Clin Gerontol.* 2020;1–15.
82. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness Depression: A Theory-Based Subtype of Depression. *Psychological Review.* 1989.
83. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J. Depressed Affect, Hopelessness, and the Risk of Ischemic Heart Disease in a Cohort of U.S. Adults. *Epidemiology.* 1993;4(4):285–94.
84. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. and published in abstract form [Internet]. Sv. 13, *Can J Cardiol.*
85. Panzarella C, Alloy LB, Whitehouse WG. Expanded hopelessness theory of depression: On the mechanisms by which social support protects against depression. *Cognit Ther Res.* 2006;30(3):307–33.
86. Whisman MA, Miller IW, Norman WH, Keitner GI. Cognitive therapy with depressed inpatients: Specific effects on dysfunctional cognitions. *J Consult Clin Psychol.* 1991;59(2):282–8.
87. Roepke AM, Seligman MEP. Depression and prospection. *British Journal of Clinical Psychology.* 2016;55(1):23–48.

88. Strlich C. Depression: Causes and Treatment by Aaron T. Beck and Brad A. Alford . J Hosp Librariansh. 2010;10(3):326–326.
89. Yurica CL, DiTomasso RA. Sampling of empirically supported psychological treatments from health psychology: Smoking, chronic pain, cancer, and bulimia nervosa. Sv. 32, & Journal of Consulting and Clinical Psychology. American Psychological Association; 1997.
90. Paul HA. A Review of: “Dobson, D., & Dobson, K. (2009). Evidence-Based Practice of Cognitive-Behavioral Therapy .” . Child Fam Behav Ther. 2010;32(1):76–81.
91. Wampold BE. Psychotherapy: The humanistic (and effective) treatment. American Psychologist. 2007;62(8):857–73.
92. Beck AT, Brown G, Robert Berchick MJ, Stewart BL, Steer RA. Relationship Between Hopelessness and Ultimate Suicide: A Replication With Psychiatric Outpatients. Sv. IV, American Journal of Psychiatry. 2006.
93. Beck AT, Brown G, Steer RA. Prediction of Eventual Suicide in Psychiatric Inpatients by Clinical Ratings of Hopelessness. Sv. 57, Journal of Consulting and Clinical Psychology. 1989.
94. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, Musacchio KM, Jaroszewski AC, Chang BP, Nock MK. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. Psychol Bull. 2017;143(2):187–232.
95. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. 2018;
96. David Rudd M, Berman AL, Joiner TE, Nock MK, Silverman MM, Mandrusiak M, Van Orden K, Witte T. Warning Signs for Suicide: Theory, Research, and Clinical Applications. 2006.
97. Abramson LY, Alloy LB, Hogan ME, Whitehouse WG, Gibb BE, Hankin BL, Cornette MM. The Hopelessness Theory of Suicidality. Suicide Science [Internet]. 2002;17–32.
98. Nisenbaum R, Links PS, Eynan R, Heisel MJ. Variability and predictors of negative mood intensity in patients with borderline personality disorder and recurrent suicidal behavior: Multilevel analyses applied to experience sampling methodology. J Abnorm Psychol. 2010;119(2).

99. Klonsky ED, Dixon-Luinenburg T, May AM. The critical distinction between suicidal ideation and suicide attempts. *World Psychiatry*. 2021;20(3):439–41.
100. Klonsky ED, May AM. The Three-Step Theory (3ST): A New Theory of Suicide Rooted in the „Ideation-to-Action“ Framework. Sv. 8, *International Journal of Cognitive Therapy*. 2015.
101. Klonsky ED, Saffer BY, Bryan CJ. Ideation-to-action theories of suicide: a conceptual and empirical update. *Curr Opin Psychol*. 2018;22:38–43.
102. Lysaker PH, Lancaster RS, Nees MA, Davis LW. Attributional style and symptoms as predictors of social function in schizophrenia. *J Rehabil Res Dev*. 2004;41(2).
103. Sher L. Alcoholism and suicidal behavior: A clinical overview. Sv. 113, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006.
104. Marchetti I, Alloy LB, Koster EHW. Breaking the Vise of Hopelessness: Targeting its Components, Antecedents, and Context. Sv. 16, *International Journal of Cognitive Therapy*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. str. 285–319.
105. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, Salonen JT. Hopelessness and Risk of Mortality and Incidence of Myocardial Infarction and Cancer. 1996.
106. Zhu AQ, Kivork C, Vu L, Chivukula M, Piechniczek-Buczek J, Qiu WQ, Mwamburi M. The association between hope and mortality in homebound elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(12):e150–6.
107. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, Heo M, Ten Have T, Raue P, Bogner HR, Schulberg HC, Mulsant BH, Reynolds III CF. Article Remission in Depressed Geriatric Primary Care Patients: A Report From the PROSPECT Study [Internet]. Sv. 162, *Am J Psychiatry*. 2005.
108. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The Impact of Premorbid and Postmorbid Depression Onset on Mortality and Cardiac Morbidity Among Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med*. 2012;74(8):786–801.
109. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2763–74.

110. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(5):407–13.
111. Whipple MO, Lewis TT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Barinas-Mitchell E, Powell LH, Everson-Rose SA. Hopelessness, depressive symptoms, and carotid atherosclerosis in women: The study of women's health across the nation (SWAN) heart study. *Stroke*. 2009;40(10):3166–72.
112. Pollitt RA, Daniel M, Kaufman JS, Lynch JW, Salonen JT, Kaplan GA. Mediation and modification of the association between hopelessness, hostility, and progression of carotid atherosclerosis. *J Behav Med*. 2005;28(1).
113. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis: The Kuopio Ischemic Heart Disease risk factor study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(8).
114. Pössel P, Mitchell AM, Ronkainen K, Kaplan GA, Kauhanen J, Valtonen M. Do depressive symptoms predict the incidence of myocardial infarction independent of hopelessness? *J Health Psychol*. 2015;20(1):60–8.
115. Brothers BM, Andersen BL. Hopelessness as a predictor of depressive symptoms for breast cancer patients coping with recurrence. *Psychooncology*. 2009;18(3):267–75.
116. Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J, Lan Ly K. Depression in advanced disease: a systematic review. Part 1: Prevalence and case finding. *Palliat Med*. 2002;16(2):81–97.
117. Schairer C, Brown LM, Chen BE, Howard R, Lynch CF, Hall P, Storm H, Pukkala E, Anderson A, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fosså SD, A.Ganz P, Travis LB. Suicide after breast cancer: An international population-based study of 723 810 Women. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(19):1416–9.
118. M.A. P, P.N. B, M.L. B, A. deFazio, M. F, J.E. F, M.M. P, P.M. W. Helplessness/hopelessness, minimization and optimism predict survival in women with invasive ovarian cancer: a role for targeted support during initial treatment decision-making? Sv. 24, *Supportive Care in Cancer*. 2016.
119. Johnson JG, Alloy LB, Panzarella C, Metalsky GI, Rabkin JG, Williams JBW, Abramson LY. Hopelessness as a mediator of the association between social support and depressive symptoms: Findings of a study of men with HIV. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(6):1056–60.

120. Madani H, Pourmemari M, Moghimi M, Rashvand F. Hopelessness, Perceived Social Support and their Relationship in Iranian Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018;5(3):314–9.
121. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2):143.
122. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2019;44(3):151–63.
123. Baeken C, Brem AK, Arns M, Brunoni AR, Filipčić I, Ganho-Ávila A, Langguth B, Padberg F, Poulet E, Rachid F, Sack AT, Vanderhasselt MA, Bennabi D. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;July.
124. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. Sv. 11, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd; 2015. str. 1549–60.
125. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: Review of the technique, basic principles and applications. *Veterinary Journal*. 2003;166(1):28–42.
126. Deng Z De, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1–13.
127. Rotenberg A, Cooney J, Alvaro H, Editors PL. *Transcranial Magnetic Stimulation* [Internet].
128. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6(14):1853–6.
129. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, Cook IA, O'Reardon J, Husain MM, Wall C, Krystal AD, Sampson SM, Morales O, Nelson BG, Latoussakis V, George MS, Lisanby SH. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. Sv. 79, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc.; 2018. str. 35–48.

130. Koutsomitros T, Evagorou O, Schuhmann T, Zamar A, Sack AT. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. *Psychiatriki*. 2021;32(Supplement 1):90–8.
131. Reti IM, Schwarz N, Bower A, Tibbs M, Rao V. Transcranial magnetic stimulation: A potential new treatment for depression associated with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015;29(7–8):789–97.
132. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Hussain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart KL, Demitrack MA. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):222–32.
133. Milev R V, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh S V, Ravindran A V, CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):561–75.
134. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(11):1643–52.
135. Balderston NL, Roberts C, Beydler EM, Deng ZD, Radman T, Luber B, Lisanby SH, Ernst M, Grillon C. A generalized workflow for conducting electric field-optimized, fMRI-guided, transcranial magnetic stimulation. *Nat Protoc*. 2020;15(11):3595–614.
136. Gomez LJ, Dannhauer M, Peterchev A V. Fast computational optimization of TMS coil placement for individualized electric field targeting. *Neuroimage*. 2021;228:117696.
137. Nikolin S, D'Souza O, Vulovic V, Alonzo A, Chand N, Dong V, Martin D, Loo C. Comparison of Site Localization Techniques for Brain Stimulation. *J ECT*. 2019;35(2):127–32.
138. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, Bašić S, Bajić Ž, Heilig M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2019;114:113–9.
139. Kennedy S, Vaccarino F. AAReview of Functional Neuroimaging in Mood Disorders::Positron Emission Tomographyand Depression.

140. Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Sv. 25, *Psychological Medicine*. 1995.
141. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. SHORT COMMUNICATION Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation.
142. Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Bossuyt A. HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: Results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*. 2009;14(8):439–48.
143. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, Vanderhasselt MA, Remue J, Luybaert R, De Raedt R. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2014;15(4):286–97.
144. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GSC, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MVB, Goncalves OF, Brunoni AR, Fregni F. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: A systematic review. *U: Journal of ECT*. 2014. str. 47–61.
145. Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis. *Brain Stimul*. 2016;9(4):577–83.
146. Garnaat SL, Yuan S, Wang H, Philip NS, Carpenter LL. Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. Sv. 41, *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. str. 419–31.
147. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. Sv. 1124, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. str. 1–38.
148. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):595–603.
149. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Voss HU, Casey BJ, Etkin A, Dubin MJ. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):517–26.

150. Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul.* 2012;5(4):569–76.
151. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1208–16.
152. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, Loo C, Thase ME, Demitrack MA, George MS. Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(3):441–51.
153. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson ; Berry, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE, Schwartz T, Sackeim HA. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder A Sham-Controlled Randomized Trial. Sv. 67, *GEN PSYCHIATRY.*
154. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, Marangell LB, Rosenquist P, McCall WV, Kimball J, O'Reardon JP, Loo C, Husain MH, Krystal A, Gilmer W, Dowd SM, Demitrack MA, Schatzberg AF. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: Assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. Sv. 3, *Brain Stimulation.* Elsevier Inc.; 2010. str. 187–99.
155. Berlim MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014;44(2):225–39.
156. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Evans TS, Viswanathan M, Lohr KN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2014;75(5):477–89.
157. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry.* 2014;14(1).

158. Huang ML, Luo BY, Hu JB, Wang SS, Zhou WH, Wei N, Hu SH, Xu Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012;46(3):257–64.
159. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, Nahas Z, McDonald WM, Wajdik CD, Holtzheimer PE, George MS, Sackeim HA, Lisanby SH. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(10):883–90.
160. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, Demitrack MA, Hovav S, Janicak PG, George MS. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):251–7.
161. Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T, Brock DG, Bonneh-Barkay D, Cook IA, Lanocha K, Solvason HB, Demitrack MA. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: Durability of benefit over a 1-year follow-up period. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014;75(12):1394–401.
162. Berlim MT, Broadbent HJ, Van Den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. Sv. 16, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013. str. 1173–81.
163. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, Tu PC, Bai YM, Tsai SJ, Lee YC, Su TP. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain*. 2014;137(7):2088–98.
164. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, Januel D, Haffen E, Schott-Pethelaz AM, Brault C, Poulet E. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: The results from a large multicenter french RCT. *Brain Stimul*. 2014;7(6):855–63.
165. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):746–53.

166. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, i ostali. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150–206.
167. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, Čelić-Ružić M, Zečević Penić S, Orgulan I, Požgaj V, Bajić Ž. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(1):49–59.
168. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, Epstein CM. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010;27(10):960–3.
169. Daskalakis ZJ. Theta-burst transcranial magnetic stimulation in depression: When less may be more. Sv. 137, *Brain*. Oxford University Press; 2014. str. 1860–2.
170. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, i ostali. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(8):716–26.
171. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, van Heeringen K. The acute effects of accelerated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. *Psychiatr Danub*. 2014;26 Suppl 1:48–52.
172. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, Downar J. RTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul*. 2015;8(2):208–15.
173. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017;90:102–9.
174. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10131):1683–92.
175. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, i ostali. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015;14(1):64–73.

176. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, Bašić S, Bajić Ž, Heilig M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2019;114:113–9.
177. Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1).
178. Hernandez SC, Overholser JC. A Systematic Review of Interventions for Hope/Hopelessness in Older Adults. *Clin Gerontol.* 2020;1–15.
179. Dai L, Wang P, Zhang P, Guo Q, Du H, Li F, He X, Luan R. The therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly depression patients. *Medicine.* 2020;99(32):e21493.
180. Ozcan S, Gica S, Gulec H. Suicidal behavior in treatment resistant major depressive disorder patients treated with transcranial magnetic stimulation (TMS) and its relationship with cognitive functions. *Psychiatry Res.* 2020;286:112873.
181. Hu YT, Hu XW, Han JF, Zhang JF, Wang YY, Wolff A, Tremblay S, Tan ZL, Northoff G. Childhood trauma mediates repetitive transcranial magnetic stimulation efficacy in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(7):1255–63.
182. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
183. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *J Consult Clin Psychol.* 1974;42(6):861–5.
184. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1960;23(56).
185. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: Coil design and neuroanatomical variability considerations. *European Neuropsychopharmacology.* 2021;45:73–88.
186. Baeken C, De Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):139–45.

187. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters.
188. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment.
189. Janicak PG, Dunner DL, Aaronson ST, Carpenter LL, Boyadjis TA, Brock DG, Cook IA, Lanocha K, Solvason HB, Bonneh-Barkay D, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr* [Internet]. 2013;18(06):322–32.
190. Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, Van Hove C, Mertens J, Dobbeleir A, Blankaert P, Goethals I. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin_{2A} receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*. 2011;4(2):104–11.
191. Hoepfner J, Padberg F, Domes G, Zinke A, Herpertz SC, Groheingrich N, Herwig U. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(3):197–202.
192. Baeken C, De Raedt R, Santermans L, Zeeuws D, Vanderhasselt MA, Meers M, Vanderbruggen N. HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(4):684–7.
193. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Nishikawa T, Suhara T. 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.
194. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: Preliminary L-[^β-¹¹C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(6):659–62.
195. Dubin M. Imaging TMS: antidepressant mechanisms and treatment optimization. Sv. 29, *International Review of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2017. str. 89–97.
196. Luan D, Zhao MG, Shi YC, Li L, Cao YJ, Feng HX, Zhang ZJ. Mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation for anti-depression: Evidence from preclinical studies. *World J Psychiatry*. 2020;10(10):223–33.

197. Keck ME. Chapter 10 rTMS as treatment strategy in psychiatric disorders - neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56(C):100–16.
198. Pridmore S. INTRODUCTION Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. Sv. 53, *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 1999.
199. Crouse JJ, Carpenter JS, Song YJC, Hockey SJ, Naismith SL, Grunstein RR, Scott EM, Merikangas KR, Scott J, Hickie IB. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention. *Lancet Psychiatry [Internet].* 2021;8(9):813–23.
200. Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Front Neuroendocrinol.* 2019;54.
201. Dunn SL, Olamijulo GB, Fuglseth HL, Holden TP, Swieringa LL, Sit MJ, Rieth NP, Tintle NL. The State–Trait Hopelessness Scale. *West J Nurs Res.* 2014;36(4):552–70.

8. ŽIVOTOPIS

Tomislav Gajšak rođen je u Zagrebu 1979. godine. U Samoboru je završio osnovnu školu, a potom Nadbiskupsku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Zagrebu. Studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu započinje 1997. godine, a diplomira 2005. godine. Pripravnički staž odrađuje od 2005. do 2006. godine u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, a 2006. godine polaže stručni ispit. Od travnja 2007. godine zaposlen je kao liječnik sekundarac u Psihijatrijskoj bolnici “Sveti Ivan”. Od 2010. do 2014. godine specijalizira psihijatriju. 2012. godine upisuje Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij Dentalna medicina na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2014. godine radi kao specijalist psihijatar u Klinici za psihijatriju “Sveti Ivan”. Od 2015. godine član je tima za liječenje transkranijском magnetskom stimulacijom, a 2016. godine stječe kvalifikaciju za primjenu duboke transkranijске magnetske stimulacije. 2019. godine stječe status subspecijaliste iz područja biologijske psihijatrije. Autor je i koautor više radova objavljenih u znanstvenim i stručnim časopisima.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog psihijatrijskog društva te Hrvatskog društva za neurostimulaciju mozga.

Popis radova

Radovi indeksirani u CurrentContents-u

1. Gajšak T, Milovac Ž, Gereš N, Sučić S, Zoričić Z, Filipčić I. The effect of deep repetitive transcranial magnetic stimulation with an H1 coil on hopelessness in patients with major depressive disorder: A randomized controlled trial. *The world journal of biological psychiatry*. 2023;25(1);16-25.

(Rad proizašao iz doktorskog istraživanja)

2. Filipčić Šimunović I, Gereš N, Orgulan I, Vuk Pisk S, Gajšak T, Sučić S, Milovac Ž, Čelić- Ružić, M, Zečević Penić S, Matoš T et al. Overview of studies on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on the severity of symptoms of Major depressive disorder , conducted in University Psychiatric Hospital Sveti Ivan 2016-2022. *Psychiatria Danubina*. 2022; 34,(3); 7-9

3. Gereš N, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gajšak T, Zečević Penić S, Orgulan I, Matić K, Filipčić I. Current Status of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

in Croatia and in University Psychiatric Hospital Sveti Ivan. *Psychiatr Danub.* 2022 Jun;34 (Suppl3):4-6.

4. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž; Sučić S; Gajšak T, Ivezić Ena, Bašić S, Bajić Ž, Heilig M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Journal of psychiatric research.* 2019;114:113-119.

5. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Milovac Ž, Sučić S, Ivezić E, Zečević Penić S, Orgulan I, Šebo D, Jeleč V et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation using an H1-coil or figure-8- coil in the treatment of unipolar major depressive disorder : a study protocol for a randomized controlled trial. *Psychiatria Danubina.* 2018; 30(1): 41-46

6. Filipčić I, Milovac Z, Sučić S, Gajšak T, Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Aljinović V, Orgulan I, Zečević Penić S, Bajić Z. Efficacy, safety, tolerability of augmentative rTMS in treatment of major depressive disorder (mdd): a prospective cohort study in Croatia. *Psychiatria Danubina.* 2017;29(1):31-38

Radovi u indeksiranim časopisima

Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Aljinović V, Zečević Penić S, Ivezić E, Filipčić I. Nove spoznaje u liječenju depresije transkranijalnom magnetskom stimulacijom. *Socijalna psihijatrija*. 2017;45(2): 125-138.

Sažeci u indeksiranim časopisima (CC časopisima)

1. Gajšak T, Filipčić I, Milovac Z, Sučić S, Zečević Penić S, Ivezić E, Bajić Z. Transcranial magnetic stimulation has different short-term efficacy on different major depressive disorder symptoms: a nested prospective cohort study in Croatia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.2017;267(Suppl 2):115-163.

2. Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Z, Zečević Penić S, Ivezić E, Orgulan I, Tunjic Vukadinovic N, Bajić Z. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation with and without the Brainsway H1-coil in treatment of major depressive disorder:presentation of the protocol and interim analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.2017;267(Suppl 2):115-163.

3. Simunovic Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Z, Zečević Penić S, Ivezić E, Ruljancić N, Bajić Z, Filipčić I. Interaction of serotonin and age is significant predictor of transcranial magnetic stimulation effect on major depressive disorder: a prospective cohort study in Croatia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 267(Suppl 2):115-163.

4. Ruljancić N, Filipčić I, Simunović Filipčić I, Gajšak I, Milovac Z, Sučić S, Zečević Penić S, Bajić Z. Platelet and serum bdnf level and response to rtms treatment; a nested prospective cohort study in croatia. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(11).

5. Simunović Filipčić I, Ivezić E, Milovac Z, Kašpar I, Kocijan Lovko S, Gorsic L, Gajšak T, Strahimir Sučić S, Slavicek Sučić A, Grah M, Tunjic Vukadinovic N, Bajić Z, Bras M, Filipčić I. Age and gender determined differences in the onset of chronic physical multimorbidities among patients with schizophrenia or depression and the general population. *Schizophr Bull*.2018;44(Suppl 1).

6. Ivezić E, Filipčić I, Simunovic Filipčić I, Sučić S, Gajšak T, Milovac Z; Zečević Penić S, Orgulan I, Pozgaj V, Bajić Z. Personality traits and antidepressant effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (DTMS). *L'Encéphale*. 2019;45 (Suppl 2):83.

7. Gajšak T, Milovac Ž, Sučić S, Gereš N, Zečević Penić S, Čelić-Ružić M, Orgulan I, Požgaj V, Filipčić I. Differenced in efficacy of H1-coil and 8-coil HR rTMS on different dimensions of major depressive disorder: Pooled sample from 2016-2022 studies in Psychiatric Clinic Sveti Ivan. *Psychiatria Danubina*. 2022;34(Suppl 3):50-52.

Sažeci u zbornicima – domaći i inozemni skupovi

1. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Aljinović V, Zečević Penić S, Ivezić E, Filipčić I. Liječenje transkranijalnom magnetskom stimulacijom u psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“. Hrvatski kongres psihosomatske medicine i psihoterapije i 6. internacionalni simpozij psihijatrije i kognitivne neuroznanosti (ISPCN). Rab; 2017

2. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Ž, Zečević Penić S, Ivezić E, Orgulan I, Bajić Ž. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation with and without the Brainsway H1-coil in treatment of major depressive disorder; Presentation of the protocol and interim analysis. 3rd european conference on brain stimulation in psychiatry. Lion; 2018.

3. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Ž, Orgulan I, Požgaj V, Ivezić E, Zečević Penić I, Bajić Ž. Efikasnost repetitivne transkranijalne magnetske stimulacije koristeći oblik zavojnice „8“ ili „h1“ u liječenju velike depresivne epizode, randomizirana klinička studija. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

4. Sučić S, Gajšak T, Milovac Ž, Šimunović Filipčić I, Zečević Penić I, Bajić I, Ivezić E, Orgulan I, Požgaj V, Filipčić I. Početna mrežna gustoća simptoma depresije kao prediktor remisije nakon 4 tjedna liječenja rtms-om: ugnježdjena prospektivna kohortna studija. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

5. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Zečević Penić S, Orgulan I, Požgaj V, Bajić Ž, Filipčić I. Liječenje Aspergerovog sindroma tehnikom deepTMS-a: prikaz bolesnika. 16. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2020.

6. Gajšak, Tomislav ; Milovac, Željko ; Sučić, Strahimir ; Molnar, Sven; Grošić, Vladimir Primjena transkranijalne magnetske stimulacije u liječenju PTSP-a // 3. hrvatska konferencija o zaštiti i unaprjeđenju zdravlja hrvatskih branitelja i članova njihovih obitelji s međunarodnim sudjelovanjem Osijek, Hrvatska ; Vukovar, Hrvatska, 20.04.2023-22.04.2023

7. Grošić, Vladimir ; Gajšak, Tomislav ; Folnegović Grošić, Petra ; Molnar, Sven Terapije izlaganjem i virtualna stvarnost u liječenju PTSP-a // 3. hrvatska konferencija o zaštiti i unaprjeđenju zdravlja hrvatskih branitelja i članova njihovih obitelji s međunarodnim sudjelovanjem Osijek, Hrvatska ; Vukovar, Hrvatska, 20.04.2023-22.04.2023

8. Filipčić, Igor ; Šimunović Filipčić, Ivona ; Matić, Katarina ; Sučić, Strahimir ; Milovac, Željko ; Gajšak, Tomislav ; Gereš, Natko ; Čelić Ružić, Mirela ; Zečević Penić, Sandra ;

Bajić, Žarko et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with H7-coil in treatment of negative psychotic symptoms; Interim analysis of randomized, sham-controlled trial // 31st European Congress of Psychiatry Pariz, Francuska, 25.03.2023-28.03.2023

9. PRILOZI

Prilog A

Ispitna lista

BHS

	Netočno	Točno
1. Na budućnost gledam s nadom i entuzijazmom.	0	1
2. Bolje da odustanem jer ionako ne mogu ništa učiniti da popravim svoju situaciju.	0	1
3. Kad stvari idu loše, pomaže mi saznanje da to ne može trajati zauvijek.	0	1
4. Ne mogu zamisliti kako će mi život izgledati za 10 godina.	0	1
5. Imam dovoljno vremena da završim stvari koje bih htio/htjela.	0	1
6. Očekujem da ću uspješno riješiti ono što me sada najviše zabrinjava.	0	1
7. Budućnost mi se čini mračnom.	0	1
8. Ja sam osobito sretna osoba i očekujem da mi se u životu dogodi više obrih stvari nego prosječnoj osobi.	0	1
9. Naprosto ne mogu uhvatiti predah i ne vidim razloga da ga uhvatim i u budućnosti.	0	1
10. Prošla su me iskustva dobro pripremila za budućnost.	0	1
11. Sve što vidim pred sobom više je neugodno nego ugodno.	0	1
12. Ne očekujem da ću dobiti ono što zaista želim.	0	1
13. Kad gledam u budućnost, očekujem da ću biti sretniji/sretnija nego što sam sada.	0	1
14. Stvari naprosto ne idu onako kako bih ja htio / htjela.	0	1
15. Imam veliku vjeru u budućnost.	0	1
16. Nikad ne dobijem ono što želim tako da je glupo uopće nešto htjeti.	0	1

17. Gotovo je nevjerovatno da ću doživjeti ikakva prava zadovoljstva u budućnosti.	0	1
18. Budućnost mi se čini maglovita i nesigurna.	0	1
19. Očekujem više boljih nego lošijih vremena.	0	1
20. Uopće nema smisla truditi se da nešto postignem jer mi ionako to vjerovatno ne bi uspjelo.	0	1