

# Sodobni biološki načini zdravljenja depresivne motnje

Modern biological treatments of depression

Jurij Bon,<sup>1,2</sup> Andrej Žmitek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Psihiatrična bolnišnica  
Begunje

<sup>2</sup> Klinični oddelek  
za bolezni živčevja,  
Nevrološka klinika,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

mag. Jurij Bon, dr. med.,  
Psihiatrična bolnišnica  
Begunje, Begunje 55,  
4275 Begunje na  
Gorenjskem  
jure.bon@gmail.com  
tel. 04 5335 200

## Ključne besede:

depresija,  
nevroplastičnost, BDNF,  
antidepresivi, biološko  
zdravljenje

## Key words:

depression,  
neuroplasticity, BDNF,  
antidepressants,  
biological treatment

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81: 554–64

Prispelo: 16. avg. 2011,  
Sprejeto: 11. mar. 2012

## Izvleček

Monoaminsko hipotezo nastanka depresije, ki predvideva, da so za pojav depresije odgovorne spremembe v delovanju serotonina in noradrenalina na receptorskih mestih v možganih, v zadnjem obdobju nadomeščajo različne oblike širših, biokemijskih hipotez. Med njimi je z dokazi najbolj podprta nevrotrofična hipoteza. V ospredje stopa tudi možnost, da je depresija posledica motenj v delovanju specifičnih, omejenih nevronske omrežij v možganih. Glede na predpostavke omrežne hipoteze naj bi antidepresivi delovali tako, da bi preko sprememb v biokemijskih mehanizmih le izboljšali pogoje za t. i. od aktivnosti odvisne spremembe v plastičnosti možganskih omrežij, pomembnih za čustvovanje. V prispevku predstavljamo dokaze za omenjene biološke hipoteze o depresiji in jih povezujemo z različnimi oblikami sodobnih bioloških načinov zdravljenja.

## Abstract

The monoamine hypothesis of depression proposes the lowering of serotonin and noradrenaline concentrations in the brain as potential causes for development of depressive disorder. Recently, this hypothesis has been replaced by different kinds of other biochemical hypotheses about depression. Among them, neurotrophic hypothesis has the largest support of experimental evidence. Depression is perhaps not caused by purely biochemical mechanisms but is related to disturbances in information processing in specific, emotional networks of the brain. According to this view, antidepressants work because they alter conditions for activity-dependent changes in the plasticity of these networks. In the article we review the current evidence for possible biological hypotheses about depression and relate them to different kinds of modern biological therapies of depression.

## Uvod

Prva antidepresivna zdravila so iznašli pred petdesetimi leti, ko so po naključju odkrili, da nekatera zdravila za zdravljenje drugih bolezni (npr. tuberkulostatik iproniazid in antihistaminik imipramin) hkrati izboljšujejo tudi razpoloženje bolnikov. Kmalu so ugotovili, da obe zdravili zvišujeta zunajcelično koncentracijo dveh pomembnih živčnih prenašalcev, monoaminov serotonina in noradrenalina. Na podlagi omenjenih opažanj je nastala t. i. monoaminska hipoteza, ki trdi, da je depresivna motnja posledica sprememb v delovanju serotonina in noradrenalina na receptorskih mestih v možganih.<sup>1</sup> Serotoninski, noradrenalinski in dopaminski nevroni s celičnimi telesi v možganskem deblu naj bi izločali premalo živčnih pre-

našalcev v sinaptične špranje, predvsem v čelnem režnju.<sup>2</sup> Kmalu je postalo jasno, da z monoaminsko hipotezo ne moremo razložiti določenih pomembnih opažanj o delovanju antidepresivov. Njihov terapevtski učinek namreč nastopi šele po nekaj tednih, čeprav se ravni monoaminov dvignejo že kmalu po začetku zdravljenja, ob infuziji antidepresiva že v eni uri.<sup>3</sup> Dieta brez aminokislina triptofan, ki pomembno zniža razpoložljivost serotonina v možganih, ne učinkuje pomembno na razpoloženje pri zdravih ljudeh ali pri depresivnih bolnikih, ki se ne zdravijo z antidepresivi.<sup>4</sup> Ker so kmalu odkrili tudi, da se ob zdravljenju z antidepresivi pojavijo prilagoditvene spremembe v monoaminskih receptorjih in njihovi sklopitvi z znotrajceličnimi potmi, so začeli razmišljati, da je za

depresijo morda odgovoren drug dejavnik v okviru možganskih biokemijskih mehanizmov. Monoaminska hipoteza se je tako razširila v biokemijsko hipotezo depresije, ki meni, da depresija nastane kot posledica motenj v delovanju neuropeptidov, nevrotrofičnih dejavnikov ali znotrajceličnih signalnih molekul.<sup>5</sup> V zadnjem času je med različicami biokemijske hipoteze z dokazi še najbolj podprta nevrotrofična hipoteza. Obstajajo pa tudi drugačne možnosti razumevanja bioloških mehanizmov depresije. Vse bolj jasno postaja, da bistvo delovanja možganov niso biokemijski procesi, ampak ti le podpirajo osnovno dejavnost nevronske omrežij, ki je procesiranje informacij. Informacije se ne shranjujejo v kemijski obliki, ampak bolj verjetno v kompleksnih sklopitvah nevronov v omrežjih. Omrežja se skozi interakcije z okoljem ves čas prilagajajo in razvijajo s pomočjo procesa t. i. od aktivnosti odvisne sinaptične plastičnosti, ki sicer temelji na omenjenih biokemijskih mehanizmih. Koncentracije posameznih molekul se spreminjajo vzporedno s spremembami aktivnosti v omrežjih, pri čemer zaenkrat ni mogoče ugotoviti, kaj je vzrok in kaj posledica. Tako je nastala omrežna hipoteza depresije, ki predvideva, da je depresija posledica motenj v delovanju specifičnih omejenih nevronske omrežij v možganih. Antidepresivi naj bi delovali tako, da preko sprememb v biokemijskih mehanizmih izboljšajo pogoje za t. i. od aktivnosti odvisne spremembe v plastičnosti teh omrežij.<sup>2</sup> Omrežna hipoteza se torej od biokemijske bistveno razlikuje po predvidevanju, da zdravljenje depresije brez interakcije z okoljem ni mogoče. V nadaljevanju bomo predstavili dokaze za eno in drugo hipotezo ter jih povezali z različnimi oblikami sodobnih bioloških načinov zdravljenja depresije.

## Sodobna spoznanja o nevrobioloških mehanizmih depresije

Neposrednih dokazov za omrežno hipotezo depresije je malo, ker depresivno stanje zelo težko ponazorimo z raziskovalnimi modeli pri živalih. Tako se moramo zanašati

na posredne dokaze in približke raziskovalnih modelov, med katerimi je depresiji še najbližji model kroničnega stresa.

## Strukturne in funkcijske spremembe v možganih depresivnih bolnikov

Pri zdravih prostovoljcih so s slikovnimi raziskavami prepoznali možganska področja, ki so pomembna za čustvovanje.<sup>6</sup> Ožje omrežje sestavljajo ventromedialni in orbitofrontalni deli prefrontalne skorje, anteriorna cingulna skorja, jedro *accumbens* in amigdala, z njimi pa so v širšem omrežju povezana tudi druga področja (hipokampus, ventralno tegmentalno področje, septum, posteriorni deli cingulne skorje, anteriorni deli inzule in temporalnega režnja).

V možganih bolnikov z depresijo opažajo strukturne spremembe, ki so omejene na omenjeno omrežje. Vidimo lahko predvsem atrofijo na področjih hipokampusa, cingulne, orbitofrontalne in ventromedialne prefrontalne skorje. Kako izrazite so strukturne spremembe, je odvisno od trajanja nezdravljene depresije.<sup>7</sup> Z različnimi funkcijskimi slikanji so pokazali tudi, da se v amigdali in subgenualni cingulni skorji med depresijo pojavlja hiperaktivnost, ki je povezana s stopnjo depresivnosti in se ublaži ob zdravljenju z antidepresivi. Med ostalimi prefrontalnimi področji so spremembe aktivnosti opažali še v medialnih in ventralnih predelih skorje, kot sta orbitofrontalna in ventrolateralna prefrontalna skorja. Če se hiperaktivnost pojavlja na tem področju, se spreminja obratno sorazmerno z izraženo depresijo, zato predvidevajo, da je to morda odraz notranjih kompenzatornih mehanizmov za izboljšanje razpoloženja. V dorzalnih predelih prefrontalne skorje pa opažajo hipoaktivnost med depresijo, med subkortikalnimi področji pa hiperaktivnost v talamusu, medtem ko sta v kavdatnem jedru in v ventralnem striatumu prisotni hipoaktivnost in atrofija tkiva.<sup>8</sup>

## Model kroničnega stresa

Kakšna je vloga posameznih izmed omenjenih področij pri depresiji? V raziskavah o vplivu stresa na delovanje možganov so ugotovili, da možgani v običajnih, nestresnih ali

malo stresnih pogojev delujejo na specifičen način. Prefrontalna skorja je z ostalimi področji, ki so pomembna za čustvovanje, povezana topografsko. Ventralni in medialni predeli sodelujejo predvsem pri uravnavanju čustvovanja, dorzalni in lateralni pa bolj pri abstraktnem mišljenju in usmerjeni voljni dejavnosti.<sup>9</sup> Vsi deli prefrontalne skorje so med seboj dobro povezani, tako da se v nestresnih pogojev ustvari specifično ravnotežje njenega delovanja in vplivanja na druga možganska področja. Prefrontalna skorja modulira tudi sproščanje monoaminov iz jeder v možganskem deblu, ki preko povratnih nevronskih projekcij pozitivno vplivajo na delovanje različnih kortikalnih področij, med drugim tudi same prefrontalne skorje. Vzpostavi se t. i. pozitivni povratni krog in zdravo ravnotežje med temi strukturami. V stresnih pogojev pa se ravnotežje poruši. Amigdala postane veliko bolj aktivna ter sama spodbuja monoaminska jedra k večjemu izločanju dopamina in noradrenalina. Povečano izločanje monoaminov po eni strani ovira delovanje prefrontalne skorje, po drugi strani pa še dodatno okrepi delovanje amigdale. Vzpostavi se novo, drugačno ravnotežje, t. i. negativni povratni krog, v katerem odpovedujejo funkcije prefrontalne skorje, kot so delovni spomin, nadzor nad pozornostjo in voljnimi dejavnostmi, obenem pa se okrepi refleksno vedenje, ki je povezano z neposrednimi zunanji dražljaji in pogojeno s strahom. Počasnejše in premišljeno delovanje nadomestijo bolj refleksni, hitri čustveni odzivi.<sup>9</sup> Del aktivnosti amigdale je tudi povečano sproščanje kortikotropin sproščujočega hormona (*angl.* corticotropin releasing hormone, CRH), ki deluje v različnih možganskih področjih kot živčni prenašalec. Njegovi vedenjski učinki se ujemajo z omenjenim, od amigdale pogojenim vedenjem. CRH deluje tudi v posredni poti zunaj možganov, ko preko hipotalamusa aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenalno os, katere končna posledica je povečano sproščanje glukokortikoidov. Ti negativno vplivajo na nevrone. Pokazali so, da v hipokampusu lahko delujejo citotoksično na obstoječe nevrone, obenem pa zavirajo tudi nastajanje in preživetje novih nevronov.<sup>10</sup> Posledica kroničnega stresa so torej lahko

strukturne spremembe v določenih možganskih predelih. Model vplivov stresa daje zelo podobne funkcijske in strukturne spremembe, kot jih vidimo pri depresiji. Zavedati pa se moramo, da je depresija specifično stanje, ki ga ne moremo v celoti ponazoriti z živalskimi modeli.

### Nevrotrofični dejavniki in od aktivnosti odvisna plastičnost omrežij

Pomemben element mehanizmov depresije so nevrotrofični rastni dejavniki, kar so nakazala že odkritja v zadnjih letih. Poznamo različne skupine nevrotrofičnih dejavnikov, glede vpliva na nevroplastičnost pa je najbolj raziskana skupina nevrotrofinov, katerih predstavnik je nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (*angl.* brain derived neurotrophic factor, BDNF).<sup>11</sup> Nevrotrofični dejavniki delujejo na procese t. i. od aktivnosti odvisne plastičnosti nevronskih omrežij, med drugim na proliferacijo nevronov, njihovo diferenciacijo in preživetje, hkrati pa tudi na sinaptično plastičnost, torej na nastajanje in redčenje sinaptičnih stikov ter sproščanje živčnih prenašalcev v sinapsah.<sup>12</sup> Procesi plastičnosti poskrbijo, da je struktura nevronov v omrežju usklajena in prilagojena lastnostim informacij iz okolja, ki se obdelujejo v omrežju. Nevrotrofini se podobno kot monoaminski živčni prenašalci sproščajo iz presinaptičnega nevrone in delujejo postsinaptično preko svojih receptorjev. V primeru BDNF je to tropomiozinu sorodna kinaza B. Znotraj celice se njihov vpliv posreduje preko različnih poti; pomembno je npr. aktiviranje proteina CREB.<sup>11</sup>

Pri depresiji so opazili zmanjšane ravni BDNF v različnih možganskih strukturah, pri katerih tudi sicer opažajo atrofijo, npr. v hipokampusu. V modelih kroničnega stresa opažamo podobne posledice: raven BDNF v hipokampusu se zniža, ob tem pa se zmanjšata tudi število sinaptičnih stikov in razvejanost dendritov.<sup>13</sup> Natančnega vzroka pojava ne poznamo, predvidevajo da morda glukokortikoidi zmotijo delovanje proteina CREB (*angl.* cAMP response element-binding protein). Pred kratkim so odkrili še drugo možno in zanimivo razlago. Vijačni-

ca DNA se ovija okrog histonskih proteinov, ki uravnavajo njeno izražanje. Histonske enote so lahko podvržene različnim kemijskim spremembam v procesu, ki se imenuje kromatinsko remodeliranje. Te spremembe določajo, kakšna je oblika določenega odseka DNA, to pa vpliva na izraženost gena na tem mestu, torej intenzivnost njegove transkripcije. Odkrili so, da izpostavljenost stresu povzroči metilacijo histonskih repov na mestu gena za BDNF, pri čemer se dolgotrajno, lahko celo za en mesec, zavre produkcija BDNF.<sup>14</sup> Stres lahko torej neposredno kot epigenetska sprememba vpliva na izražanje gena za BDNF in s tem na njegovo raven v možganskih področjih.

### Učinki antidepresivov na nevrotrofičnost

Antidepresivi spodbujajo nevroogenezo v hipokampusu glodalcev. Novonastali nevroni se postopno diferencirajo. Šele čez nekaj tednov so sposobni za dejavno sodelovanje v nevronskih omrežjih, kar časovno do določene mere sovpada z začetkom kliničnega učinka antidepresivov. Antidepresivi tudi jačajo brstenje aksonov in dendritov ter podpirajo maturacijo novonastalih nevronov. Hkrati se poveča tudi stopnja apoptoze nevronov, zato sklepajo, da se ob nevrogenezi pospeši tudi celotni krog nastajanja in razgradnje nevronov. Možno je torej, da antidepresivi spodbujajo procese sinaptične plastičnosti, reorganizacijo omrežij brez absolutnega povečanja števila nevronov.<sup>2</sup> Ni povsem jasno, ali so ti vplivi posredovani predvsem preko nevrotrofičnih dejavnikov ali obstajajo tudi druge poti vplivanja. Antidepresivi v modelih kroničnega stresa zvišujejo raven BDNF v hipokampusu in možganski skorji, kar vpliva na nevroogenezo in proliferacijo nevronov ter selekcijo in stabilizacijo aktivnih sinaptičnih stikov. Nekatere raziskave so pokazale, da se stopnja nevrogeneze ujema z izraženostjo antidepresivnega učinka.<sup>15</sup> Živali brez serotoninškega receptorja 5HT<sub>1A</sub> se v modelu kroničnega stresa ne odzivajo na antidepresiv ne s spremembo vedenja ne z normaliziranjem nevrogeneze. Pri genetsko normalnih živalih pa obsevanje področja hipokampusa, ki za-

ustavi nevroogenezo, prepreči tudi vedenjski odgovor na antidepresivna zdravila.<sup>12</sup> Ob vbrizganju BDNF v možgane ali povečanju izražanja receptorjev za BDNF pri transgenskih miših se pojavijo podobni vedenjski učinki kot pri zdravljenju z antidepresivi, medtem ko različni načini zaviranja znotraj-celičnega signaliziranja BDNF preprečujejo učinke antidepresivov. Natančni mehanizem takšnega delovanja antidepresivnih zdravil še ni pojasnjen. Znano je, da se že v zelo kratkem času po dajanju antidepresiva zviša aktivnost receptorja za BDNF v nevronih in s tem aktivnost v notranji celični poti preko proteina CREB. Na ravni kromatinskega remodeliranja so pokazali, da antidepresivi ne vplivajo na stopnjo metilacije, ki jo povzroča stres, ampak povečajo izražanje gena za BDNF posredno, tj. preko spodbujanja acetilacije histonskih repov.<sup>14</sup> Možno je torej, da je hkrati izražen tudi vpliv stresa na gen za BDNF, ki mu antidepresiv nasprotuje preko drugačnega mehanizma.

### Nevrotrofična in omrežna hipoteza depresije

Podoben vpliv na nevroplastičnost kot klasični antidepresivi imajo tudi druge oblike antidepresivnega zdravljenja. Litijev karbonat in elektrokonvulzivno zdravljenje npr. podobno zvišujeta raven BDNF v hipokampusu in možganski skorji. Iz vseh omenjenih ugotovitev se je izoblikovala nevrotrofična hipoteza depresije, ki v grobem trdi, da je osrednji dejavnik pri nastanku depresije znižanje ravni nevrotrofičnih dejavnikov v možganih, bistvo antidepresivnega zdravljenja pa njihova normalizacija.<sup>16</sup> Ob poskusih z neposrednim vbrizgavanjem BDNF v možgane so dejansko odkrili, da se ob vbrizganju v hipokampus depresivni simptomi ublažijo. Vendar pa vpliv ni povsod enak. Če namreč BDNF vbrizgajo v mezolimbčno pot, ki je v ožjem omrežju za čustvovanje povezana z amigdalno, ki je med depresijo običajno hiperaktivna, se pojavi nasprotni učinek in izraženost depresivnih simptomov se še ojača.<sup>10</sup> Tako danes menijo, da je smiselna modifikacija nevrotrofične hipoteze, ki jo lahko poimenujemo omrežna hipoteza depresije. Zvišanje ravni nevrotrofičnih faktorjev



ob antidepresivnem zdravljenju naj bi bilo le orodje in hkrati predpogoj, ki omogoča povečanje običajne od aktivnosti odvisne nevroplastičnosti v posameznih omrežjih. Končni vpliv nevrotrofičnega dejavnika je torej odvisen od primarne aktivnosti posameznega omrežja, pri čemer lahko sklepamo, da nevrotrofini omogočajo ponovno aktiviranje tistih omrežij, ki so hipoaktivna pri depresiji.<sup>2</sup>

Metaanaliza 11 raziskav je pokazala, da je raven BDNF v serumu depresivnih bolnikov pomembno nižja in da jo antidepresivno zdravljenje zviša.<sup>17</sup> Patohistološki podatki so za zdaj skromni in nekonsistentni: v eni od raziskav niso potrdili upada nevrogeneze pri bolnikih z depresijo,<sup>18</sup> v drugi pa so ga opazili in tudi ugotovili izboljšanje ob zdravljenju z antidepresivi.<sup>19</sup> Pri ljudeh zaenkrat torej še ne moremo trditi, da je vzrok depresije spremenjena nevroplastičnost in da antidepresivi delujejo preko okrepitve nevroplastičnosti.<sup>20</sup>

Z nevrotrofično ali omrežno hipotezo težje razložimo nekatera druga pomembna opažanja pri depresiji. Čeprav deplecija triptofana ne vpliva bistveno na razpoloženje zdravih ljudi in nezdravljenih depresivnih bolnikov, lahko povzroči hiter relaps depresije pri polovici bolnikov, ki prejemajo serotoninske antidepresive. Razpoloženje sicer tako pri zdravih ljudeh kot pri depresivnih bolnikih niha v cirkadianem ritmu in primanjkljaj spanja lahko podobno hitro, čeprav le začasno, izboljša depresivne simptome. Hitrost omenjenih sprememb težko umestimo v hipotezo o postopnih, z nevroplastičnostjo povezanih vplivih antidepresivnega zdravljenja.<sup>2</sup>

### Vpliv psihoterapije

S sodobnimi razlagami delovanja antidepresivov se na svoj način ujema tudi opažanja o učinkih psihoterapije, ki je uveljavljen in z dokazi podprt način zdravljenja depresije. Nekateri terapevti menijo, da je psihoterapija bistveni in nujno potrebni del zdravljenja. Psihoterapija je kot povsem govorna terapija z vidika nevrobiološkega razumevanja depresije lahko dober model interakcije možganskih omrežij z okoljem.

Ker deluje in so njeni učinki povezani tudi z dolgotrajno spremenjeno aktivnostjo možganskih področij, lahko sklepamo, da za izboljšanje depresivnega razpoloženja in spremembo aktivnosti v možganskih omrežjih, ki so pomembna za čustvovanje, včasih zadošča že sama interakcija z okoljem. Če je učinek zdravljenja več kot samo kratkotrajen, gre zelo verjetno tudi za strukturne spremembe v možganih. Iz poskusov na živalih je znano, da nevrogeneze ne okrepijo le antidepresivi, ampak tudi telesno udejstvovanje in sprememba okolja v smeri večje kompleksnosti.<sup>20</sup> Za razliko od antidepresivov pa učinka psihoterapije ne moremo preverjati na poskusnih živalih, pa tudi na ljudeh je izvajanje metodološko ustreznih tovrstnih raziskav zelo zahtevno. Primerjava učinka antidepresivnih zdravil in kognitivno-vedenjske terapije pri bolnikih z anksioznimi motnjami pokaže, da se ob dobrem terapevtskem odgovoru pojavijo podobne spremembe v aktivnosti možganskih področij.<sup>21,22</sup> Zdi se, da pri bolnikih z depresijo psihoterapija in antidepresivna zdravila učinkujejo v različnih smereh: izboljšanje po kognitivno-vedenjski terapiji spremlja zvišanje nevronske aktivnosti v območju hipokampusa in dorzalne cingulne skorje ter znižanje v območju dorzalne, ventralne in medialne prefrontalne skorje. Izboljšanje po jemanju antidepresiva je obratno – zvišanje aktivnosti v prefrontalni skorji ter znižanje v področju hipokampusa in subgualne cingulne skorje.<sup>23,24</sup> To se ujema s pričakovanji, saj kognitivno-vedenjska terapija spreminja čustva preko sprememb v mišljenju, antidepresivna zdravila pa najprej spremenijo razpoloženje. Pri bolnikih z depresijo, ki so se ugodno odzvali na zdravljenje z interpersonalno psihoterapijo, se je zvišala raven proteina CREB.<sup>25</sup>

### Druge oblike biološkega zdravljenja depresije

Sedanji monoaminsko delujoči antidepresivi kljub izboljšavam niso optimalna zdravila, saj je njihov terapevtski učinek odložen, učinkovitost pa omejena.<sup>26</sup> Zato se ob novih spoznanjih o patofiziologiji depresije in o posrednih učinkih antidepresivov iščejo

druga zdravila, ki bi delovala na nevroplastičnost.<sup>27</sup> V nadaljevanju navajamo nekaj potencialnih novih zdravil, razvrščenih po prenašalnih sistemih, na katere delujejo.

### Glutamatni sistem

Glutamat je glavni ekscitacijski živčni prenašalec v možganih. V primeru povišane zunajcelične koncentracije ob večji nevronske aktivnosti (npr. v stanju stresa) povzroča ekscitotoksičnost. Tudi sedanji antidepresivi delujejo na določene glutamatne receptorje.<sup>27</sup> Riluzol, ki je sicer uveljavljeno zdravilo za amiotrofično lateralno sklerozo, zmanjšuje izločanje glutamata v medcelični prostor in povečuje njegov vnos v astrocite, poleg tega povečuje raven BDNF. V odprtih raziskavah kaže antidepresivno in anksiolitično učinkovitost brez pomembnejših stranskih učinkov.<sup>28</sup> Zaviralec N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev ketamin je anestetik, ki pa je v subanestetičnih odmerkih v infuziji pokazal hiter terapevtski učinek: že dan po infuziji je pri 30 % bolnikov z depresijo, odporno na zdravljenje z antidepresivi, prišlo do umika bolezni.<sup>29</sup> Praktična uporaba pa je lahko problematična, saj ima zdravilo zaradi psihozomimetičnih učinkov potencial zlorabe in ob dolgotrajni uporabi povzroči okvare kognitivnih sposobnosti. Ampakini, ki alosterično modulirajo receptorje AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-priopionska kislina), okrepijo nevrotrfični učinek BDNF in v živalskih modelih kažejo antidepresivno učinkovitost. Podatkov o učinkovitosti pri ljudeh zaenkrat še ni.<sup>27</sup>

### Nevropeptidni sistem

Poznamo večje število nevropeptidov, ki se vpletajo v nastanek depresije in anksioznosti. CRH je pomemben vmesni člen v stresnem odgovoru, njegovo neposredno vbrizganje v centralni živčni sistem pa v živalskih modelih povzroči simptome anksioznosti in depresije. Zaviralec receptorjev CRH1 z oznako R121919 je na živalskih modelih pokazal antidepresivno učinkovitost in tudi prve izkušnje na ljudeh so bile pozitivne, kasneje pa se je pokazalo, da škodljivo deluje na jetra.<sup>30</sup> Tudi snov P, ki se veže na nevroki-

ninske receptorje NK1, je pomembna v stresnem odgovoru. Zaviranje receptorjev ima podobne učinke na hipokampalno nevroge-nezo in BDNF kot uveljavljeni antidepresivi. Dve snovi s tega področja, aprepitant in saredutant, sta še v fazi kliničnih raziskav, a zaenkrat jasno pozitivnih rezultatov še ni.<sup>27</sup>

### Signalni sistemi, neposredno povezani z nevroplastičnostjo

Podatkov o eksperimentalni uporabi BDNF pri depresivnih bolnikih še ni. Skupina proteinov Bcl-2 ima pomembno vlogo pri nevroplastičnem delovanju receptorjev za BDNF in zmanjšuje apoptozo. Pramipeksol, ki povišuje koncentracijo Bcl-2, je pokazal antidepresivno učinkovitost pri zdravljenju bipolarnе depresije. Presoja mehanizma delovanja zaplete dejstvo, da je pramipeksol tudi agonist dopaminskih receptorjev.<sup>31</sup> Glikogen-sintetazna kinaza 3 je vpletena v številne signalne poti. Pospešuje apoptozo, zaviranje tega encima pa apoptozo zmanjšuje; med njegove neposredne zaviralce uvrščamo tudi litijev karbonat, ki je učinkovit kot stabilizator razpoloženja in okrepi delovanje antidepresivov. Tudi drugi zaviralci tega encima delujejo v živalskih modelih tako antidepresivno kot antimanično, o uporabi pri bolnikih z depresijo pa še nimamo podatkov.<sup>27</sup>

### Drugi sistemi

Skopolamin, zaviralec muskarinskih receptorjev, je staro zdravilo. Po ugotovitvi, da deluje antidepresivno v živalskih modelih, so ga preizkusili tudi pri bolnikih z depresijo. V dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi je pokazal hiter in dokaj izrazit antidepresivni učinek. Avtorji sklepajo, da so posamezni triciklični antidepresivi učinkoviti tudi zaradi antimuskarinskega učinka. Učinkovitost razlagajo z dejstvom, da skopolamin zmanjšuje koncentracijo mRNA za receptorje NMDA (glej podpoglavje o glutamatnem sistemu).<sup>32</sup>

### Elektrokonvulzivno zdravljenje

Pri zdravljenju depresije je elektrokonvulzivno zdravljenje (EKZ) v primerjavi z

antidepresivi bolj učinkovito<sup>33</sup> in tudi dokaj varno, saj absolutnih kontraindikacij ni.<sup>34</sup> Težava so lahko motnje spomina v smislu retrogradne amnezije, ki se nanaša na različna obdobja bolnikovega življenja.<sup>35</sup> Negativen odnos laične in dela strokovne javnosti je zlasti posledica dejstva, da so vse do sredine petdesetih let prejšnjega stoletja tudi v razvitih državah EKZ uporabljali brez anestezijske in mišične relaksacije, kar je zaradi močnih konvulzij včasih privedlo do zlomov kosti in je zato pri bolnikih vzbujalo upravičen strah.<sup>36</sup> Mehanizme delovanja EKZ ne poznamo. Deluje na različne prenašalske sisteme ter zniža krvni pretok in frekvenco EEG v čelnem režnju. Izrazito poviša tako koncentracijo mRNA BDNF kot tudi samega BDNF pri poskusnih živalih; kaže, da se enako dogaja tudi pri ljudeh.<sup>37</sup>

Magnetno konvulzivno zdravljenje uporabljajo od leta 2000, vendar zaenkrat v raziskovalne namene. Povzroča depolarizacijo relativno omejenega predela možganske skorje in s tem konvulzivni napad.<sup>26</sup> Zaenkrat kaže, da je terapevtska učinkovitost morda primerljiva s tisto pri EKZ, stranski učinki – zlasti motnje kognitivnih funkcij – pa so manj izraziti.<sup>38</sup>

### Transkranijska magnetna stimulacija

Pri tej metodi z uporabo pulzirajočega magnetnega polja, ki nastane zunaj lobanje, induciramo električni tok v možganskem tkivu.<sup>39</sup> Neposredni učinek seže do globine največ 2 cm, globlje strukture pa se aktivirajo posredno, preko spodbujene nevronske aktivnosti. Indukcija električnega toka sproži spremembo akcijskih potencialov v nevronu, kar pomeni vzdraženje ali inhibicijo v nevronskega sistema, odvisno od vrste vzdraženih nevronov.<sup>39</sup> Pred uporabo v kliniki so transkranijsko magnetno stimulacijo (TMS) uporabljali za raziskovanje možganskih funkcij, saj na neinvaziven način aktivira nevrone: če jo izvajamo nad motorično skorjo, povzroči mišične zgbike, pri izvajanju nad vidno skorjo vidne senzacije in nad Brocovim področjem začasno afazijo.<sup>39,40</sup> TMS je učinkovita metoda pri zdravljenju depresije, vendar so mnenja glede njene praktične

uporabnosti deljena,<sup>26,34,39,41</sup> verjetno tudi zato, ker optimalnih pogojev stimulacije še ne poznamo. Zdravljenje traja štiri do šest tednov, v tem času stimulirajo čelno skorjo od 20 do 40 minut dnevno, pet dni na teden. Najpogostejši stranski učinek je občutek mravljinčenja v koži skalpa ali prehodni glavobol, zelo redko in zlasti ob stimulaciji motorične skorje pa se lahko pojavi epileptični napad; okvare spoznavnih funkcij – razen ob izredni intenzivnosti in trajanju stimulacije – ne opisujejo.<sup>39,42</sup> Ni znano, zakaj TMS deluje antidepresivno, saj so učinki na možgane številni (aktiviranje različnih prenašalskih sistemov, povišanje koncentracije nevrotrofičnih dejavnikov in povečanje sinaptične plastičnosti, sprememba oscilacij v nevronskih omrežjih in sprememba možganskega krvnega pretoka).<sup>40</sup>

### Stimulacija vagusa

To metodo najpogosteje uporabljajo za zdravljenje epilepsije, ki je odporna na zdravljenje z zdravili. Pri približno 40 % bolnikov dosežejo zmanjšanje števila napadov za polovico. Ob ugotovitvi, da se je nekaterim bolnikom z epilepsijo izboljšalo razpoloženje ne glede na potek epilepsije, so metodo začeli uporabljati tudi pri bolnikih z depresijo.<sup>43</sup> Bolniku vstavijo pod kožo na prsnem košu baterijski generator električnih impulzov, njegovo delovanje pa lahko spreminjamo neinvazivno s telemetričnim programatorjem. Generator je z žico povezan z elektrodo, ki je v vratu pritrjena na levi vagus. Vagus z določenim časovnim vzorcem dražimo vsakodnevno tudi več let. Ob stranskih učinkih, med katerimi so najpogostejši dispnea, kašelj in hripavost, lahko z magnetom napravo začasno izključimo.<sup>39</sup>

Terapevtski odziv nastopi počasi, pomembno izboljšanje pa se v povprečju pojavi v približno 50 dneh, vendar se povečuje še nekako do enega leta.<sup>43</sup> Pregled 18 raziskav, izmed teh je bila le ena dvojno slepa, je v načelu potrdil učinkovitost. Zaradi metodoloških pomanjkljivosti pa vprašanje praktične uporabnosti še ni povsem rešeno.<sup>44</sup> Vagus vsebuje 80 % aferentnega nitja. Po tej poti pride dražljaj, ki ga je sprožil električni impulz, v nucl. tractus solitarii, od tam pa v

druge dele možganov, med drugim v locus coeruleus in nucl. raphe, jedra noradrenergičnega in serotonergičnega sistema. Draženje vagusa vpliva tudi na GABA in glutamatni sistem. Funkcijske slikovne metode pokažejo spremembe nevronske aktivnosti, med drugim v amigdali, hipokampusu in inzuli. Aktivnost ventromedialne čelne skorje se zniža, podobno kot pri drugih načinih zdravljenja depresije.<sup>26,39,43</sup> V živalskem poskusu stimulacija vagusa povečuje nevroge-nezo v hipokampusu.<sup>45</sup>

### Stimulacija globokih možganskih jeder

Pri stimulaciji globokih možganskih jeder s kirurškim postopkom namestijo elektrodo, ki stimulira do 3 mm veliko področje tkiva (za podrobnejšo razlago postopka in etične vidike glej<sup>46</sup>). Metodo so pričeli uporabljati pri zdravljenju bolnikov z depresijo, potem ko so ob zdravljenju Parkinsonove bolezni opazili pomembni vpliv na razpoloženje. Elektrode namestimo različno, npr. subgenualni cingulum ali nucleus accumbens.<sup>39</sup> V posameznih primerih so opazili spremembo razpoloženja takoj po aktiviranju elektrode in poslabšanje po prekinitvi stimulacije; pomembne so že majhne, milimetre razlike v položaju elektrode. Pri bolnikih z dobrim terapevtskim učinkom so ugotovili znižanje nevronske aktivnosti v stimuliranem področju, posredno pa se je spremenila tudi aktivnost na drugih področjih.<sup>26</sup> Z živalskim poskusom so z globoko stimulacijo možganov povišali število novonastalih nevronov v hipokampusu.<sup>47</sup>

### Deprivacija spanja

Zdravljenje depresije s skrajševanjem dolžine spanja ima tudi v medicini, podprti z dokazi, že nekaj tradicije, saj so prvo pozitivno raziskavo objavili že leta 1971.<sup>48</sup> Kasneje so na podlagi 61 raziskav, ki so skupaj vključevale 1700 bolnikov, potrdili terapevtsko učinkovitost pri približno 60 %. Žal pa se po prvi epizodi spanja depresija povrne pri več kot 80 % bolnikov, če hkrati ne poteka tudi zdravljenje z zdravili. Opisani so celo primeri ponovitve depresije po nekajminutnem spanju.<sup>49</sup> Vendar pa je lahko učinkovita že

samo ena deprivacija. To je (poleg stimulacije globokih možganskih jeder) najhitreje delujoč način zdravljenja depresije, saj pride do izboljšanja že v nekaj urah. Učinkoviti obliki sta popolna deprivacija spanja ali deprivacija v drugi polovici in ne v prvi polovici noči. Kot hkratno zdravljenje priporočajo antidepressive (zlasti zaviralce ponovnega privzema serotonina), litijev karbonat ali premik faze spanja naprej, ko gre bolnik spat več ur prej kot običajno in tudi vstane prej kot sicer, potem pa v nekaj dneh postopno preide na običajni ritem spanja.<sup>50,51</sup> Deprivacija spanja spada med kronoterapevtske metode, ki temeljijo na cirkadianih hipotezah depresije, med katerimi je najpomembnejša hipoteza faznega premika. Temelji na dejstvu, da se npr. najvišje vrednosti krivulj telesne temperature in koncentracije kortizola v serumu glede na ritem spanja in budnosti pri depresivnih bolnikih pogosto pojavijo prej kot pri zdravih ljudeh. Deprivacija spanja naj bi ta fazni premik popravila oz. ponovno sinhronizirala posamezne cirkadiane krivulje.<sup>52</sup> Napovedni dejavniki za ugoden terapevtski odziv so tipično dnevno nihanje depresivnih simptomov (jutranje poslabšanje in večerno izboljšanje), krajša latenca spanja REM (ki se po deprivaciji normalizira), in »endogene« značilnosti depresije v nasprotju z nevrotskimi ali reaktivnimi. Deprivacija povzroči v možganih več sprememb: vplete se v delovanje serotoninskega sistema, pri čemer podatki niso enoznačni, in najverjetneje okrepi dopaminski prenos. Bolj zanesljivo učinkuje pri bolnikih s hiperaktivnostjo orbitofrontalne skorje in sprednjega cinguluma, saj je pri njih izboljšanje klinične slike povezano z znižanjem aktivnosti v teh predelih.<sup>34</sup> Opisani so posamezni primeri, ko obratna metoda – podaljševanje spanja – ublaži izrazito nagle spremembe razpoloženja v okviru bipolarni motnje s hitro menjavo faz.<sup>34</sup>

### Zdravljenje s svetlobo

Že leta 1984 je bila objavljena prva raziskava zdravljenja sezonske depresije, pri kateri se depresivno razpoloženje pojavi jeseni ali pozimi, izboljša pa spomladi. Primerjali so učinek močne bele svetlobe (2500 luks) s šibko rumeno svetlobo; prva je za razliko



od druge povzročila pomembno ublažitev depresivnih simptomov.<sup>53</sup> Danes je zdravljenje s svetlobo uvrščeno v smernice za zdravljenje depresije Ameriškega psihiatričnega združenja, pri zmernih oblikah sezonske depresije lahko celo kot monoterapija, pri intenzivnih pa kot dodatek zdravlilom.<sup>54</sup> Čeprav je zaradi specifičnega načina zdravljenja precej težav z raziskovalno metodologijo, je metaanaliza pokazala, da je zdravljenje s svetlobo učinkovito tako pri sezonskih kot nesezonskih depresijah; v posameznih raziskavah so uporabljali svetlobo med 2500 in 10.000 luks, izpostavljenost pa je trajala od pol ure do šest ur, najpogosteje približno dve uri, celotno zdravljenje pa 1–6 tednov.<sup>55</sup> Ker je svetloba najmočnejši zunanji urejevalec cirkadianega ritma,<sup>52</sup> lahko sklepamo, da zdravljenje s svetlobo deluje preko usklajevanja cirkadianih krivulj. Tako razmišljanje podpira tudi ugotovitev, da je zdravljenje učinkovito zlasti pri tistih bolnikih z depresijo, ki se ugodno odzovejo tudi na deprivacijo spanja.<sup>34</sup> Zdravljenje s svetlobo je učinkovitejše zjutraj kot zvečer, vendar izkušnje kažejo, da za optimalni učinek izbiro dnevnega časa prilagodimo cirkadianemu ritmu posameznega bolnika.<sup>56</sup> Stranski učinki so blagi, v redkih primerih glavobol, navzea in draženje veznic. Pri bolnikih z bipolarno motnjo lahko nastopi obrat v manično fazo, vendar pojav ni pogostejši kot pri uporabi novejših antidepressivov.<sup>52</sup>

neposredno na širša ali omejena področja v možganih, pomagajo pri procesu ozdravitve morda predvsem zato, ker spreminjajo aktivnost specifičnih, s čustvovanjem povezanih omrežij v možganih.

## Zaključek

Z različnimi biokemijskimi hipotezami nastanka depresivne motnje ne moremo v celoti pojasniti vseh opažanj, predvsem pa je glede na sodobna spoznanja o delovanju možganov malo verjetno, da bi lahko zajele vso nevrobiološko raven dogajanja pri depresiji. Možna alternativna razlaga je omrežna hipoteza. Možgani omogočajo komunikacijo in interakcijo z zunanjim svetom in se s procesi od aktivnosti odvisne nevroplastičnosti učinkovito in hitro prilagajajo spremembam v zunanjem okolju. Zunanji stres v različnih oblikah verjetno pomembno vpliva na nastanek in vzdrževanje depresivne motnje pri velikem številu bolnikov. Biološki načini zdravljenja depresije, ki delujejo

## Literatura

1. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Rev Drug Disc* 2004; 3: 136–150.
2. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 3: 241–246.
3. Moerk A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 167–73.
4. Booij L, Van der Does AJ, Riedel WJ. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 951–973.
5. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med* 2001; 7: 541–547.
6. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 2: 148–158.
7. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516–1518.
8. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 2: 240–249.
9. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 6: 410–422.
10. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006; 2: 137–151.
11. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 7215: 894–902.
12. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805–9.
13. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12796–81.
14. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 5: 355–367.
15. Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingstroem A, Papp M, Wiborg O. Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2395–404.
16. Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 299–303.
17. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–32.
18. Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 514–22.
19. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2376–89.
20. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20 : 1–17.
21. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for OCD. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 : 681–9.
22. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 : 425–33.
23. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 34–41.
24. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390–402.
25. Koch JM, Hinze-Selch D, Stingele K, Huchzermeyer C, Goder R, Seeck-Hirschner M, et al. Changes in CREB phosphorylation and BDNF plasma levels during psychotherapy of depression. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 187–92.
26. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1116–24.
27. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2080–92.
28. Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22: 761–86.
29. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–64.
30. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatry Res* 2000; 34: 171–81.
31. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 564–6.
32. Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1121–9.
33. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004; 20: 13–20.
34. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press, 2007: 674–793.

35. Rasmussen KG, Sampson SM, Rummans TA. Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 552–6.
36. Fink M. Convulsive therapy. In: Freeman H, ed. *A century of psychiatry, vol.2*. London: Mosby-Wolfe Medical Communications, 1999: 229–32.
37. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) increases serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 620–4.
38. Kirov G, Ebmeier KP, Scott AI, Atkins M, Khalid N, Carrick L, et al. Quick recovery of orientation after magnetic seizure therapy for major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 152–5.
39. Higgins ES, George MS. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2009: 97–119.
40. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil* 2009; 6: 7.
41. Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 379–80.
42. George MS, Bohning DE, Lorberbaum JP. Overview of transcranial magnetic stimulation: history, mechanisms, physics, and safety. In: George MS, Belmaker RH, eds. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2007: 1–38.
43. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: Clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345–55.
44. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110 : 1–15.
45. Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, Mocchetti I, et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1209–21.
46. Markota M, Vranič A, Bresjanac M. Sodobna psihokirurgija: draženje globokih možganskih struktur pri zdravljenju rezistentne depresije. *Zdrav Vestn* 2010; 79(5): 433–41.
47. Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2008; 108: 132–8.
48. Pflug B, Toelle R. Therapie endogener Depression durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 1971; 41: 117–24.
49. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14–21.
50. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders*. Basel: Karger, 2009: 25–31.
51. Popp R, Hajak G. Circadian rhythm resynchronization in the treatment of depression. In: Mendlewicz J, ed. *Circadian rhythms and depression*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2008: 77–94.
52. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 571–85.
53. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72–80.
54. American Psychiatric Association. *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders*. Arlington: American Psychiatric Association, 2004: 472.
55. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656–62.
56. Terman M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 497–507.