

NEUROBIOLOGIJA DEPRESIJA

THE NEUROBIOLOGY OF DEPRESSION

Zahida Binakaj (1), Svetlana Stojkov (2), Edina Gafić (3), Sabina Čongo (3), Sonja Djurić (4), Emina Binakaj (5)

(1) CHAMBER OF PHYSICIANS OF THE PHARMACY OF THE FEDERATION OF BIH, SARAJEVO, FBiH; (2) FACULTY OF PHARMACY, PRIVREDNA AKADEMIIJA, NOVI SAD, SERBIA; (3) POSTGRADUATE DOCTORAL STUDIES IN PHARMACY; MEDICAL CENTRE PHARMACY GAMES, TRAVNIK, BOSNIA AND HERZEGOVINA; (4) GENTEXT RESEARCH GROUP, UNIVERSITY OF VALENCIA, SPAIN; (5) UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR TUZLA

Sažetak: Tokom poslednjih decenija farmakoterapija depresija je doživela dramatične promene. Nasuprot nekadašnjem, srazmerno malom broju dostupnih preparata, danas kliničarima praktično stoji na raspolaganju čitava paleta antidepresiva. Mnogi od njih su lansirani tek posljednjih godina, pri čemu potreba na tržištu za ovim preparatima konstantno raste, što dodatno inicira istraživanja u ovoj oblasti. U predvečerje epidemije depresije, pitanja nozologije, etiologije, prevencije i terapije ovog poremećaja postaju prioritet svakog ko pokuša da pomogne bližnjima. Farmakološka terapija depresije zahteva od lekara pravilan odabir prema svetskim vodičima, usko praćenje pacijenta kao i kontrolu nuspojava i interakcija. Zbog preopterećenosti lekara psihijatarata i visokom prevalencom depresije, pacijent koji boluje od depresije je često marginalizovan, stigmatizovan i neadekvatno zbrinut. S toga magistar farmacije kroz interdisciplinarni pristup i upražnjavanje farmaceutske nege može pridoneti racionalnom pristupu tretmanu pacijenta putem: praćenja komplijanse pacijenta, savetovanja o nuspojavama i interakcijama lekova i konačno podrškom pacijentu obolelog od depresije pomoći da popravi kvalitet života.

Ključne reči: depresija, farmakološka terapija, podrška pacijentu, zdravstveno vaspitanje, komplijansa

Summary: In recent decades, pharmacotherapy for depression has undergone dramatic changes. In contrast to the formerly relatively small number of available preparations, the entire range of antidepressants is now practically available to clinicians. Many of them have been launched only in recent years, with the market demand for these preparations constantly increasing, further initiating research in this area. On the eve of the epidemic of depression, the issues of nosology, etiology, prevention, and treatment of this disorder become a priority for anyone who tries to help their loved ones. Pharmacological therapy of depression requires physicians to make the right choice according to world guidelines, close monitoring of the patient, and to control side effects and interactions. Due to the overload of psychiatrists and the high prevalence of depression, patients suffering from depression are often marginalized, stigmatized and inadequately cared for. Therefore, a Master of Pharmacy, through an interdisciplinary approach and practice in pharmaceutical care, can contribute to a rational approach to patient treatment through: monitoring patient compliance, counseling on side effects and drug interactions, and finally supporting a patient with depression to help improve quality of life.

Keywords: depression, pharmacological therapy, patient empowerment, health education, compliance

Monoaminska teorija depresije, definisana pedesetih godina prošlog veka, ovaj fenomen u kliničkom smislu, počela je da tumači posle opservacija: da kod pacijenta lečenih rezerpinom, zbog arterijske hipertenzije, kao neželjeni efekat javlja se depresija [1]. Novim istraživanjima i dokazima ova jednostavna hipoteza intenzivno se osporava i potrebne su

modifikacije ili čak potpuno nove hipoteze. Patogeneza ovog složenog poremećaja je i dalje nejasna, takodje, biomarkeri oboljenja nisu definisani [2]. Osim toga, farmakološki tretmani za depresiju imaju znacajnu ogranicenja, uključujući relativno nisku delotvornost, odloženo vreme kliničkog delovanja u odnosu na početak tretmana.

Adresa autora: Zahida Binakaj, Chamber of Physicians of the Pharmacy of the Federation of BiH, Sarajevo, FBiH

E-mail: hida_b123@hotmail.com

Rad primljen: 14.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.

www.tmg.org.rs

Nedavna istraživanja pokušala su da razjasne neurobiologiju depresije, ulogu neurotrofičnih faktora, kao i ulogu neurobiološke sekvele u hroničnom stresu [3,4]. Antidepresivna delotvornost elektrokonvulzivne terapije, repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija i nov antidepresiv, ketamin (stari anestetik) i njegovi derivati dodatno rasvetljavaju neurobiologiju depresija [5]. Na osnovu ovih istraživanja u oblasti monoamina, neuroendokrinih odgovora i neurotrofičnog sistema trenutno su aktuelne sledeće patofiziološke hipoteze:

- Monoaminska;
- Monoaminiergički receptor;
- Neurotrofična;
- Neuroplastična;
- Neuroendokrina.

Monoaminska hipoteza je preovladavajuća hipoteza, koja se fokusira na moždane monoamine u kortikalnom i limbičkom delu centralnog nervnog sistema: serotonin (5-HT), noradrenalin (NE) i dopamin (DA). Potvrde, da je deficit monoamina u nastanku depresije osnovni poremećaj, zagovornici ove hipoteze sagledavaju u sledećim podacima [6, 7, 8]:

- Supstance (rezerpin) koje iscrpljuju depoe kateholamina uzrokuju nastanak depresije;
- Pacijenti koji imaju dobar terapijski odgovor na tretman inhibitorima preuzimanja serotonina, imaju relaps ukoliko imaju ishranu siromašnu sa triptofanom;
- Primena inhibitora sinteze norepinefrina, takodje, dovodi do brze pojave depresivnih simptoma u pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor na inhibitore preuzimanja norepinefrina ali ne i kod pacijenata koji su dobro reagovali na inhibitore preuzimanja serotonina;
- Genetska podloga i funkcionalni polimorfizam [9, 10, 11].

Sumnja u hipotezu da je nizak nivo 5-HT u sinaptičkoj pukotini uzrok depresije pojedini autori potkrepljuju sledećim nalazima [12, 13,14]:

- Brz porast nivoa 5-HT u sinaptičkoj pukotini, nije praćen istovremenom kliničkom delotvornošću tretmana;
- Snižavanje koncentracije 5-HT u sinaptičkoj pukotini usled deplecije triptofana ili serotonininskog pojačivača transporta (serotonin transporter – SERT enhancer), kod zdravih ne dovodi do depresije;

- Genetske varijacije povezane sa SERT funkcijom (l allele 5-HTTLP) ili (s allele 5-HTTLPR) definišu nastanak depresivnog poremećaja.

Koncentracija neurotransmiterskih amina u sinaptičkoj pukotini je niska (10^{-9} mol/kg), dok je koncentracija gamaamino buterne kiseline (GABA) i glutamata (10^{-6} mol/kg) znatno viša. Niska koncentracija monoamina može da posluži kao precizan modulator GABA/glutamatne neurotransmisije i ovaj koncept se oslanja na sledeće podatke [15, 16, 17]:

- U animalnim modelima GABA oslobadja monoamine;
- Spektroskopska magnetna rezonanca u određenim područjima okcipitalnog, frontalnog i prednjeg cingularnog korteksa pokazuje snižene vrednosti GABA kod depresivnih pacijenata;
- U animalnim modelima fenelzin (inhibitor supstrata monoamino-oksidge – MAOI) povišava nivo GABA u kortikalnim regijama;
- MAO deaminacija GABA-e, može se javiti kao sekundarni put u katabolizmu GABA-e, što objašnjava delotvornost inhibitora monoamino-oksidge (MAOI), kada nisu efektivni selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) i triciklični antidepresivi (TCA).

Odložen odgovor na primenu antidepresiva, pokušao je da se obrazloži smanjenjem broja ili desenzibilizacijom somatodentičkog monoaminskog autoreceptora (5-HT-1A). Pošto somatodendritički autoreceptor 5-HT-1A inhibira protok impulsa 5-HT neurona, nishodna regulacija ili desenzibilizacija somatodendritičkog receptora indukovana povišenom koncentracijom 5-HT usled unosa antidepresiva, dovodi do povećanog 5-HT u aksonalnim završecima [18]. Poboljšana aksonska 5-HT transmisija i njeni kasniji neurobiohemijski događaji, kao što je regulacija transkripcije gena i sinteze proteina, konačna su medijatorska delotvornost antidepresiva. Kako je potrebno nekoliko dana, do dve nedelje, za snižavanje 5-HT-1A autoreceptora, to bi bio uzrok odloženog početka delotvornosti antidepresiva. Molekularna i postmortalna ispitivanja nisu uspela da potvrde ovu hipotezu [19, 20].

Preklinička i klinička ispitivanja ekspresije gena kao i imidžing istraživanja, podržavaju neurotrofočnu hipotezu depresije i antidepresivnog odgovora, po kojoj je

depresija rezultat snižene neurotrofične podrške, što dovodi do atrofije neurona i smanjenja volumena limbičkih moždanih struktura, naročito izraženih u predelu hipokampusa i prefrontalnog korteksa [111, 112]. Postmortalna istraživanja pokazuju smanjenje veličine neurona i gubitak glije. Takodje, preklinička ispitivanja pokazala su da ponovljeni psihički stres, uzrokuje atrofiju neurona u hipokampusu i prefrontalnom korteksu kao i gubitak glije. Morfološki gubici neurona, uzrokuju funkcionalne gubitke u dugotrajnoj potencijaciji (long-term potentiation-LTP) ili dugotrajnoj depresiji (long-term depression-LTD) hipokampusa, što snižava GABA-ergičku kontrolu hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine [21, 22].

Uloga neurotrofnih faktora u atrofiji ćelija i njihovom propadanju, potkrepljena je dokazima da stres ili depresija snižavaju pojedine faktore u limbičkoj regiji mozga, naročito moždani neurotrofični faktor (brain-derived neurotrophic factor-BDNF). Na BDNF i ostale neurotrofične ili faktore rasta :vaskularni endotelijalni factor rasta (vascular endothelial growth factor-VEGF), fibroblastni factor rasta 2 (fibroblast growth factor 2) i insulin sličan factor rasta 1 (insulin-like growth factor 1- IGF-1) stres i antidepresivi imaju suprotno delovanje. Ushodna regulacija BDNF se beleži posle hronične, ali ne i akutne primene različitih grupa antidepresiva, kako inhibitora preuzimanja serotonina, tako i inhibitora preuzimanja noradrenalina [23]. Ispitivanja na animalnim modelima, pokazala su jasno da infuzija BDNF dovodi do antidepresivnog delovanja. Istraživanja deplecije BDNF, nisu jasno pokazala da nedostatak BDNF dovodi do depresije. Izmene u nivou BDNF, kao i drugih neurotrofičnih faktora, ukazuju da somatski ili socijalni stres i tretman antidepresivima rezultiraju ćelijskim promenama, u smislu neurogeneze-formiranja novih neurona u određenim zonama mozga odraslih (subventrikularna zona-neuroni olfaktornog bulbusa; subgranularna zona-hipokampalni dentalni girus) [24]. Uloga BDNF u regulaciji kompleksnosti dentritske mreže i formiranja sinapsi u kičmenoj moždini, takodje je izučavana na animalnim modelima. Pored regulacije neurogeneze, kompleksnost dendritske mreže neurona se menja tokom stresa ili tretmana antidepresivima. Formiranje spinalnih sinapsi-sinaptogeneza je ključni oblik neuroplastičnosti i predstavlja strukturnu promenu na subcelularnom nivou [25]. Odvija se kao odgovor na sinaptičku aktivnosti i obezbeđuje mehanizam za obradu i

uključivanje novih informacija, koje se mogu koristiti, da se razvije odgovarajući, adaptivni odgovor [26].

Skorašnja istraživanja pokazuju da neselektivan NMDA antagonist receptora, ketamin, ostvaruje antidepresivno delovanje ne samo blokadom NMDA receptora, već i regulacijom sinaptičke transmisije i/ili neuroplastičnosti. Glutamatni receptori grupisani su u one koji su vezani za jonske kanale (N-metil-D-aspartat-NMDA; alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina -AMPA; i kainati) i one koji su vezani za G proteine (metabotropni receptori) [27]. Ispitivanja sinteze proteina za dugotrajno pamćenje, pokazala su da indukcija sinaptogeneze zahteva sintezu i aktivaciju mammalian target of rapamycin-mTOR. Na osnovu ovih istraživanja pokazano je da stres smanjuje BDNF, a da BDNF i drugi neurotrofni faktori stimulišu mTOR signaliziranje [28]. Sposobnost ketamina i antagonista NMDA receptora za brzo povećanje sinaptogeneze, predstavlja fundamentalni pomak u našem razumevanju mehanizama, koji su u osnovi brzog delovanja antidepresiva [29]. Ketamin je psihomimetik pri nižim dozama i disocijativni anestetik pri višim dozama. Rapidan antidepresivni odgovor na intravensku primenu ketamina (0,5 mg/kg-1) beleži se već 2 sata nakon primene i efekti traju do 7 dana. Brz odgovor je beležen i kod pacijenata koji su bili rezistentni na terapiju, na dva ili više tipičnih antidepresiva. Takodje, beležena je delotvornost ketamina u lečenju bipolarnе depresije i posttraumatskog stresa [30]. Primena ketamina ima i određena ograničenja usled zloupotrebe (street drug), a pokazani su na animalnim modelima i neurotoksični efekti pri svakodnevnoj primeni (GABA-ergički interneuroni).

Neuroplastičnost podrazumeva prilagodjavanje nervnog sistema unutrašnjim i spoljašnjim stimulusima kako bi se adaptivno prilagodio na odgovore na buduće stimulus i ogleda se u [31, 32]:

- Morfološkoj neuroplastičnosti: neurogeneza, sinaptogeneza, dužina dentrita i njihovo grananje, gustina;
- Funkcionalnoj neuroplastičnosti: homologna polja adaptacije (homologous area adaptation), krosmodalna ponovna raspodela (cross-modal reassignment), mape ekspanzija (map expansion) i kompezatorna maskarada (compensatory masquerade);

Neuroplastična teorija depresije počiva na sledećim dokazima:

- Snižena je neuroplastičnost u hipokampusu i prefrontalnom korteksu kod depresivnih pacijenata;
- Sniženi su nivoi neurotrofičnih faktora (BDNF) kod pacijenata sa depresijom;
- Antidepresivi bi trebalo da povise koncentraciju neurotrofnih faktora i poboljšaju neuroplastičnost u hipokampusu i prefrontalnom korteksu.

Termin metaplasticitet (metaplasticity; plasticity of neuroplasticity) označava aktivnošću uslovljene trajne promene u neuronskom statusu, koje oblikuju pravac, trajanje ili veličinu budućih sinaptičkih promena, što uključuje neke ključne funkcije, kao što su priprema sinapsi za plastičnost i učenje i regulisanje sinaptičke homeostaze plastičnosti [33]. Metaplastičnost je osetljiva na stimulans životne sredine, kao što je psihički stres. Poremećena regulacija metaplastičnosti indukovane hroničnim stresom, može doprineti indukciji depresije. Antidepresivi mogu da poboljšaju neuroplastičnost na nekoliko načina [34, 35]:

- Monoaminskom neurotransmitterskom stimulacijom postsinaptičkih monoaminskih receptora;
- Redukcijom presinaptičkog oslobađanja glutamata, naročito sniženjem depolarizacijomm provokiranog oslobađanje glutamata u prefrontalnoj regiji;
- Izmenom AMPA i NMDA propusnosti;
- Direktnim uticajem na dugotrajnu potencijaciju (long-term potentiation – LTP);
- Poboljšanjem neurogeneze u hipokampusu aktivacijom 5-HT1A receptora.

Funkcionalne i morfološke promene mozga izazvana hiperkortizolemijom, koja je rezultat hroničnog psihičkog stresa, u skladu su sa nalazima sledećih abnormalnosti u velikoj depresiji: atrofija i hipofunkcija hipokampusu i prefrontalnog korteksa, hipertrofija i hiperfunkcija amigdale [36]. Promene u različitim regionima mozga mogu da uslove drugačije simptome depresije: strukturne i funkcionalne promene u celini prefrontalni korteks -amigdala/hipokampus mogu biti u osnovi depresivnih emocija; abnormalnosti u celini u prefrontalnom korteksu- nucleus accumbens mogu poslužiti kao neuronski supstrat anhedonije; promene medijalnog i dorzolateralnog prefrontalnog

korteksa mogu učestvovati u kognitivnoj disfunkciji depresije [37,38].

Hipotalamičko-hipofizno-adrenalna (HPA) osovina aktivira se kod pacijenata sa depresijom i istraživanja ukazuju, da je to uslovljeno hiperaktivnošću hipotalamičkih i ekstrahipotalamičkih kortikotropnih faktora oslobađanja (corticotrophin-releasing factor-CRF) [39]. Neuron paraventrikularnih jezgara hipotalamusa projektuju se do eminentie mediane, gde izlučuju CRF u hipotalamo-hipofizni portalni sistem. CRF se zatim transportuje ovim vaskularnim sistemom do prednjeg dela hipofize, gde deluje na kortikotrofe da povećaju sekreciju ACTH, čime se kontroliše aktivnost HPA osovina. Kortikotropin-oslobađajući hormon se oslobađa iz hipotalamusa kao odgovor na percepciju psihičkog stresa u kortikalnim regionima mozga [40]. Kortikotropin-oslobađajući hormon igra glavnu ulogu u patogenezi određenih tipova depresije. Nivoi kortikotropin-oslobađajućeg hormona u cerebrospinalnoj tečnosti su povišeni kod nekih depresivnih pacijenata. Post mortem studije su pokazale povećan broj neurona koji luče kortikotropin-oslobađajući hormon u limbičke regione mozga u depresiji, verovatno odrazavajući kompenzatorni odgovor na povećane koncentracije kortikotropin-oslobađajućeg hormona [41]. Pored toga, kortikotropin-oslobađajući hormon proizvodi brojne fiziološke i bihevioralne promene koje liče na simptome velike depresije, uključujući smanjen apetit, poremećen san, smanjen libido i psihomotorne promene. Pored ove neuroendokrine uloge, kortikotropin-oslobađajući hormon igra centralnu ulogu u koordinaciji ponašanja, autonomnom i imunskom odgovoru na psihički stres.

Inflamatorni odgovori imaju važnu ulogu u patofiziologiji depresije. Utvrđeno je da pacijenti sa depresijom imaju viši nivo pro-inflamatornih citokina, proteina akutne inflamatorne faze, hemokina i ćelijskih adhezivnih molekula. Klinički dokazi ukazuju, da postoje povećani nivoi prostaglandina E2 (PGE2) u plazmi depresivnih pacijenata. Antidepresivi, kao što su triciklički i MAO-inhibitori, normalizuju centralnu neurotransmisiju smanjenjem koncentracije citokina i PGE2 [42,43].

Estrogeni, posebno estradiol, igraju aktivnu ulogu u organizaciji razvoja mozga i igraju ključnu ulogu u održavanju aktivnosti mozga [44,45,46]. Takođe, štite neurone od poremećaja u razvoju i degenerativnih disfunkcija [47,48]. Ciklične fluktuacije

estrogena i progesterona povećavaju stresne reakcije, što pacijentkinje čini podložnim depresiji i anksioznosti (postpartalne i postmenopauzalne depresije) [49,50]. Serotonin posreduje u efektima estrogena na modulaciju raspoloženja i kogniciju [51,52]. Istraživanja, posebno kod žena u menopauzi, koje se podvrgavaju terapiji estrogenom, pružile su dokaze za ove tvrdnje i identifikovale situacije u kojima su promene raspoloženja i kognicije praćene promenama serotonergičke funkcije i hormonskog statusa [53, 54]. Visoke stope kortizola, u kombinaciji sa depresivnim ponašanjem mogu biti prvi biološki marker depresije [55,56]. Na antagonistički način, estrogen ima

antidepresivno dejstvo, koje poboljšava stanje monoaminske homeostaze, dok je progesteron povezan sa smanjenjem depresivnog efekta serotonina [57,58].

Preklapanje simptoma između pacijenata sa hipotiroidizmom i onih sa velikom depresijom ukazuje na značaj hipotalamo-hipofizo-tiroidne osovine kod pacijenata sa poremećajima raspoloženja [53, 54]. Beleži se da do 25% depresivnih pacijenata ima poremećaje funkcionisanja tireoideje [55]. Klinička slika hipotireoidizma često je praćena depresivnim simptomima, koji se povlače posle suplementacije tireoidnim hormonom [59,60].

REFERENCE:

- Andrews P. W., Bharwani A., Lee K. R., Fox M., Thomson J. A., Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;51:164–188.
- Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P. C., Angst J., Möller H. J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2013;14:334–385.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27–30.
- Jentsch, M. C., Van Buel, E. M., Bosker, F. J., Gladkevich, A. V., Klein, H. C., Oude Voshaar, R. C., et al. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. *Biomark. Med.* 2015;9:277–297.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2013;14:334–385.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P. et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can. J. Psychiatry* 2016;61:540–560.
- Mulinari, S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J. Hist. Neurosci.* 2012;21:366–392.
- Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M., and Thomson, J. A. Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;1:164–188.
- Bosker, F. J., Tanke, M. A., Jongasma, M. E., Cremers, T. I., Jagtman, E., Pietersen, C. Y., et al. Biochemical and behavioral effects of long-term citalopram administration and discontinuation in rats: role of serotonin synthesis. *Neurochem. Int.* 2010;57:948–957.
- Haenisch B, Herms S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013;146:438–40.
- Duncan LE, Pollastri AR, Smoller JW. Mind the gap: why many geneticists and psychological scientists have discrepant views about gene-environment interaction (G_E) research. *Am Psychol* 2014;69:249–68.
- Hek K, Demirkan A, Lahti J, et al. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2013;73:667–78.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., and Sen, S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011;68:444–454.
- Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th Edn. Cambridge, MA: Cambridge University Press. 2013.
- Ruhé, H. G., Visser, A. K. D., Frokjaer, V. G., Haarman, B. C. M., Klein, H. C., and Booij, J. "Molecular imaging of depressive disorders," in *PET and SPECT in Psychiatry*, eds R. A. J. O. Dierckx, A. Otte, E. F. J. de Vries, A. van Waarde, and J. A. den Boer (Berlin, Heidelberg: Springer), 2014;93–172.
- Young, E., and Korszun. A. Sex trauma, stress hormones and depression. *Mol. Psychiatry* 2010;15:23–28.
- Pizzagalli, D. A. Depression, stress and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;10:393–423.
- Goldberg JS. Selected gamma aminobutyric acid (GABA) esters may provide analgesia for some central pain conditions. *Perspect Medicin Chem.* 2010;4:23–31.
- Mazak K, Kokosi J, Noszal B. Lipophilicity of zwitterions and related species: a new insight. *Eur J Pharm Sci.* 2011;44(1–2):68–73.
- Saravana Babu C, Kesavanarayanan KS, Kalaivani P, Ranju V, Ramanathan M. A simple densitometric method for the quantification of inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) in rat brain tissue. *Chromatogr Res Int.* 2011;2011:1–5.
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S., Harrington, H., Israel, S., Moffitt, T. E. The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*, 2014;2:119–137.
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 2011;134:1591–1609.
- Serafini, G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J. Psychiatry* 2012;2:49–57.
- Hulme, S. R., Jones, O. D., and Abraham, W. C. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci.* 2013;36:353–362.
- Vose, L. R., and Stanton, P. K. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression. *Curr. Neuropharmacol.* 2017;15:71–86.
- Harmer, C. J., and Cowen, P. J. 'It's the way that you look at it'—a cognitive neuropsychological account of SSRI action in depression. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013;368:201–204.

27. Hayley, S., and Litteljohn, D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Front. Cell. Neurosci.* 2013;7:218.
28. MacQueen, G., and Frodl, T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol. Psychiatry* 2011;16:252–264.
29. Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., Nemeroff, C. B., et al. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am. J. Psychiatry* 2015;172:950–966.
30. Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M. K., aan het Rot, M., et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol. Psychiatry* 2013;74:250–256.
31. Browne, C. A., and Lucki, I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front. Pharmacol.* 2013;4:161.
32. Zunszain, P. A., Horowitz, M. A., Cattaneo, A., Lupi, M. M., and Pariante, C. M. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties. *Mol. Psychiatry* 2013;18:1236–1241.
33. Kavalali, E. T., and Monteggia, L. M. How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;20:35–39.
34. Scheuing, L., Chiu, C. T., Liao, H. M., and Chuang, D. M. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. *Front. Neurosci.* 2015;9:249.
35. Sanacora, G., Treccani, G., and Popoli, M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012;62:63–77.
36. Monteggia, L. M., Gideons, E., and Kavalali, E. T. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol. Psychiatry* 2013;73:1199–1203.
37. Yoshii, A., and Constantine-Paton, M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev. Neurobiol.* 2010;70:304–322.
38. Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., and Simon, M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016;64:293–310.
39. Egeland, M., Zunszain, P. A., and Pariante, C. M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015;16:189–200.
40. Gilman, S. E., Trinh, N. H., Smoller, J. W., Fava, M., Murphy, J. M., and Breslau, J. Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychol. Med.* 2013;43:303–316.
41. Harkness, K. L., Theriault, J. E., Stewart, J. G., and Bagby, R. M. Acute and chronic stress exposure predicts 1-year recurrence in adult outpatients with residual depression symptoms following response to treatment. *Depress. Anxiety* 2014;31:1–8.
42. Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can. J. Psychiatry* 2016;61:540–560.
43. Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., and Nobrega, J. N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014;38:173–192.
44. Phillips, M. L., Chase, H. W., Sheline, Y. I., Etkin, A., Almeida, J. R., Deckersbach, T., et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am. J. Psychiatry* 2015;172:124–138.
45. Siesser, W. B., Sachs, B. D., Ramsey, A. J., Sotnikova, T. D., Beaulieu, J. M., Zhang, X., et al. Chronic SSRI treatment exacerbates serotonin deficiency in humanized Tph2 mutant mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2013;4:84–88.
46. Abdallah C. G., Jiang L., De Feyter H. M., Fasula M., Krystal J. H., Rothman D. L., et al. Glutamate metabolism in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2014;171:1320–1327.
47. Azcoitia I., Yague J. G., Garcia-Segura L. M. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience* 2011;191:139–147.
48. Backstrom T., Bixo M., Johansson M., Nyberg S., Ossewaarde L., Ragagnin G., et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014;113:88–94.
49. Backstrom T., Haage D., Lofgren M., Johansson I. M., Stromberg J., Nyberg S., et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011;191:46–54.
50. Benmansour S., Weaver R. S., Barton A. K., Adeniji O. S., Frazer A. Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. *Biol. Psychiatry* 2011;71:633–641.
51. Bethea C. L., Reddy A. P. Ovarian steroids increase glutamatergic related gene expression in serotonin neurons of macaques. *Mol. Cell. Neurosci.* 2012;49:251–262.
52. Bredemann T. M., McMahon L. L. 17beta Estradiol increases resilience and improves hippocampal synaptic function in helpless ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:77–88.
53. Carr G. V., Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology* 2011;213:265–287.
54. Comasco E., Hahn A., Ganger S., Gingnell M., Bannbers E., Orelund L., et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2014;35:4450–4458.
55. Daubner S. C., Le T., Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011;508:1–12.
56. Dowlati Y., Segal Z. V., Ravindran A. V., Steiner M., Stewart D. E., Meyer J. H. Effect of dysfunctional attitudes and postpartum state on vulnerability to depressed mood. *J. Affect. Disord.* 2014;161:16–20.
57. Faravelli C., Alessandra Scarpato M., Castellini G., Lo Sauro C. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res.* 2013;210:1301–1303.
58. Gressier F., Verstuyft C., Hardy P., Becquemont L., Corruble E. Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study. *Arch. Womens Ment. Health.* 2014;17:569–573.
59. Hampson E., Morley E. E. Estradiol concentrations and working memory performance in women of reproductive age. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2897–2904.
60. Soares C. N. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198–206.