

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Др Ана Д. Старчевић

**МАКРО СТРУКТУРНЕ И МИКРО СТРУКТУРНЕ
ПРОМЕНЕ ВЕЛИКОГ МОЗГА КАО ПОСЛЕДИЦА
ДЕЈСТВА ХРОНИЧНОГ СТРЕСА**

докторска дисертација

Београд, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Dr Ana D. Starcevic

**MACRO STRUCTURAL AND MICRO STRUCTURAL
CHANGES OF A CEREBRUM AS A CONSEQUENCE
OF A CHRONIC STRESS INFLUENCE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

Ментор: др Бранислав Филиповић, редовни професор, Универзитет у Београду,
Медицински факултет

Комисија:

Академик Владимир Бумбаширевић, редовни професор, Универзитет у Београду,
Медицински факултет

Др Ласло Пушкаш, редовни професор, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Др Александар Дамјановић, редовни професор, Универзитет у Београду, Медицински
факултет

Академик Љубиша Ракић, професор у пензији, Универзитет у Београду, Медицински
факултет

Др Маја Вуловић, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Медицински
факултет

Датум одбране докторске дисертације: _____ .2015. године.

Мојим најмилијима Браниславу, Филипу, Еми,...

*чија ме безусловна љубав и безрезервна подршка воде кроз живот,
инспиришу на нове подухвате и чине најсрећнијом и најпоноснијом на свету*

Свом ментору, **др Браниславу Филиповићу**, редовном професору Медицинског факултета Универзитета у Београду, захваљујем се на указаном поверењу и несебичној помоћи приликом уобличавања и финализације ове дисертације. Такође, захваљујем се на искреној личној и професионалној подршци и разумевању током израде ове докторске дисертације и помоћи у развоју моје научно истраживачке каријере.

Посебну захвалност дугујем **академику Владимиру Бумбаширевићу** на корисним саветима и сугестијама у току писања и израде ове докторске дисертације.

Велику захвалност дугујем осталим члановима комисије: **др Ласлу Пушкашу**, редовном професору Медицинског факултета у Универзитета у Београду; **др Александру Дамјановићу**, ванредном професору Медицинског факултета у Универзитета у Београду; **академику Љубиши Ракићу**, професору Медицинског факултета Универзитета у Београду у пензији; **др Маји Вуловић**, ванредном професору Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, на сарадњи, стручној помоћи, корисним саветима и сугестијама приликом израде ове докторске тезе.

Посебну захвалност дугујем **др Видосави Радоњић**, редовном професору Медицинског факултета Универзитета у Београду, на указаном поверењу и стрпљењу, професионалној помоћи, сталном интересовању за овај рад и константном храбрењу да истрајем у реализацији докторске тезе. Топла пријатељска подршка коју је она несебично пружала и разумевање учинили су овај рад много лакшим.

Неизмерно хвала **др Зорану Радојичићу**, редовном професору Факултета организационих наука Универзитета у Београду, на изузетној сарадњи и несебичној професионалној помоћи у обради података, писању и финализацији ове докторске дисертације, као и на искреној пријатељској подршци. Његова стручност, знање и безрезервна подршка су умногоме допринели квалитету ове тезе.

Хвала **Др Саше Петричевићу** на великом ентузијазму и истрајности приликом осмишљавања и извођења експеримента.

Велико хвала мојим драгим колегама **Дубравки, Милану, Лазару, Вуку** на подршци и разумевању, као и целом **колективу Института за Анатомију “Нико Миљанић”**.

Својим родитељима и брату, захваљујем на безусловној подршци током израде ове докторске дисертације, непресушном извору љубави и искреној подршци која живот значи.

МАКРО СТРУКТУРНЕ И МИКРО СТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ ВЕЛИКОГ МОЗГА КАО ПОСЛЕДИЦА ДЕЈСТВА ХРОНИЧНОГ СТРЕСА

РЕЗИМЕ

Увод: Стрес покреће каскаду биохемијских реакција које последично доводе до реверзибилних или иреверзибилних промена различитих структура великог мозга, у зависности од тога да ли траје кратко и благог је интензитета, или је хроничног карактера. Посттрауматски стресни поремећај представља стање које се може јавити код било које особе која је преживела неко трауматично искуство а које је изазвало осећај животне угрожености. Идентификација морфолошког супстрата који би био одговоран за развој посттрауматског стресног поремећаја је од круцијалног значаја јер омогућава адекватно сагледавање овог поремећаја а самим тим и развој потенцијалних механизма превенције јер се смањује стопа обољевања а самим тим и трошкови лечења који су јако високи.

Циљ: Утврђивање макро и микро промена структура великог мозга патогномоничних за посттрауматски стресни поремећај код пацова, у анималном предаторском моделу, као и код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем као и упоређивање степена промена структура великог мозга испитиваних у анималном моделу и код пацијената са нивоом кортизола у телесним течностима. Упоређивање тежине клиничке слике са степеном изражености промена циљних структура великог мозга код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем као и одређивање предиктивне вредности промена структура великог мозга везаних за развој болести за тежину клиничке слике код новодијагностикованих пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

Материјал и методе: У експерименту су били коришћени албино пацови Вистар соја, полно зрели мужјаци, телесне масе око 225 г. Животиње су одгајене у виваријуму Галеника а.д. и биле су чуване у условима 12-осатне смене светлости и таме, смештене у групама од по 2 јединке. Све експерименталне групе животиња су излагане деловању две врсте стресора: двократном акутном имобилизационом стресу два пута у току експеримента комбинованом са стресом заснованом на претњи од предатора и свакодневном социјалном стресу. Волуметријска мерења испитиваних структура

великог мозга извршена су након жртвовања експерименталних животиња и вађења мозга.

У истраживање је било укључено седамдесет девет мушких испитаника. Сви испитаници укључени у студију су били подвргнути структурираном психијатријском интервјуу и психолошком тестирању. Салива је била узоркована од свих пацијената за одређивање концентрације кортизола. Узорковање је било вршено доступним комерцијалним сетом два пута дневно ујутру у седам часова и увече у девет часова. Након узорковања саливе, испитаници су били подвргнути психотерапији без апликације лекова у трајању од месец дана. Испитаницима је било сугерисано да бележе појаву евентуалне главобоље и оцене њену јачину оценом од један до десет. Снимање нуклеарном магнетном резонанцом је било извршено помоћу скенера јачине 3.0 Т (Philips Medical Systems). Након скенирања, извршено је мерење структура великог мозга помоћу инструмената линеране и волуметријске евалуације неуроморфолошких структура софтверским пакетом MIPAV-Medical Image Processing, Analysis, and Visualization (National Institute of Health, Bethesda, USA).

Резултати: Постоји редукција масе тимуса и надбубрежне жлезде код експерименталних животиња. Није постојала разлика у концентрацијама кортизола између групе експерименталних животиња које су биле излагане стресу и оних који су били излагани стресу и којима је апликован дексаметазон. Постоји разлика у концентрацијама кортизола у зависности од времена узорковања крви, највећа је у стресној групи непосредно после излагања стресу. Нема елевације концентрације кортизола у групи експерименталних животиња којима је апликован дексаметазон услед супримирајућег дејства. Постоји редукција тоталног волумена амигдалоидног комплекса код експерименталних животиња које су биле изложене стресу без примене дексаметазона као и укупног волумена хипокампуса код експерименталних животиња које су биле изложене стресу без примене дексаметазона.

Највећи број пацијената са посттрауматским стресним поремећајем показује симптоме лаке депресије и постоји редукција волумена десног и левог амигдалоидног комплекса која је најизраженија код пацијената са знацима лаке депресије и посттрауматским стресним поремећајем. Редукција волумена амигдалоидног комплекса лево је повезана са појавом главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Логистичком регресијом смо дошли до резултата да амигдалоидни комплекс односно његова редукција и то специфично леви

амигдалоидни комплекс, представља потенцијални детерминишући фактор у одређивању субјеката са посттрауматским стресним поремећајем. Постоји редукција волумена хипокампадне формације лево која је израженија и која је повезана са појавом главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Постоји редукција волумена nucleus caudatusa обострано, putamina десно и thalamusa обострано која је повезана са појавом главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Највећу оцену субјективног бола код главобоља имају пацијенти са знацима лаке депресије и главобољама више од два пута недељно. Постоји редукција волумена префронталне коре израженија са десне стране код пацијената са тешком депресијом и посттрауматским стресним поремећајем. Постоји редукција волумена globus pallidusa обострано код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и без знакова депресије. Постоји повећање волумена бочних комора (ventriculi laterales) обострано повезано са учесталошћу главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Највиши резултати теста Хамилтонове скале депресивности су добијени код пацијената са учесталошћу главобоља више од два пута недељно и највишом субјективном оценом бола. Постоји повећана концентрација кортизола код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу и поремећеног волумена неуроморфолошких испитиваним великоможданих структура

Закључак: У овој студији је примењено транслационо истраживање посттрауматског стресног поремећаја на популацији јединки мушког пола, како у анималном моделу тако и у клиничком испитивању. Дефинисање волуметријских промена морфолошких структура великог мозга доприноси могућем дефинисању основног супстрата посттрауматског поремећаја. Транслациони приступ овом проблему омогућава да се премости јаз између испитивања посттрауматског стресног поремећаја на хуманој популацији и анималном моделу а све у циљу комплетног дефинисања овог психијатријског поремећаја и што бржег и ефикаснијег лечења. Неопходна су даља истраживања у овом правцу, да би се показао утицај стреса као неизбежног чиниоца савременог друштва и живота као и до каквих промена доводи психолошка реакција на стрес названа посттрауматски стресни поремећај.

Кључне речи: хронични стрес, посттрауматски стресни поремећај, структуре великог мозга, кортизол, анимални модел, пацијенти

MACRO STRUCTURAL AND MICRO STRUCTURAL CHANGES OF A CEREBRUM AS A CONSEQUENCE OF A CHRONIC STRESS INFLUENCE

ABSTRACT

Introduction: Stress initiates a cascade of biochemical reactions that consequently lead to reversible or irreversible changes in the various structures of the cerebrum, depending on whether duration is short and mild intensity, or a chronic character. Post-traumatic stress disorder represents a condition that can occur in any person who has survived a traumatic experience, which caused a feeling of being threatened. Identification of morphological substrate, which would be responsible for the development of post-traumatic stress disorder, is crucial because it allows adequate understanding of this disorder and consequently the development of potential mechanisms of prevention because it reduces the incidence rates and therefore the cost of treatment, which is very high.

Aim: Determination of macro and microstructure changes of a cerebrum, which are highly specific for posttraumatic stress disorder in a rat animal model of predatory, as well as in patients with posttraumatic stress disorder, and comparison of different volume structures investigated in animal models and in patients with the level of cortisol in the body fluids. Assessment its severity, its level of change of target structures of the cerebrum in patients with posttraumatic stress disorder as well as determination of the predictive value of changes in the structure of the cerebrum related to the development of the disease in the clinical picture in patients newly diagnosed with post-traumatic stress disorder.

Materials and Methods: Albino rats Wistar, which are sexually mature males, were used in the experiment, weighing about 225 g. The animals were reared in the vivarium Galenika ad. and they were kept in conditions of 12h shifts of light and darkness, housed in groups of two individuals. All experimental groups of animals were exposed to two types of stressors: acute immobilization stress twice during the experiment combined with stress-based threats from predators and everyday social stress. Volumetric measurements of the examined cerebral structures were made after sacrificing experimental animals and removing the brains.

The study included seventy-nine male subjects. All subjects included in the study underwent structured psychiatric interview and psychological testing. All patients to determine the concentration of cortisol sampled saliva. Sampling was done by commercially available kit twice a day, in the morning at seven o'clock and in the evening at nine o'clock. After

sampling saliva, subjects underwent psychotherapy without application of medication for a period of one month. Patients were suggested to record the possible appearance of any headaches and estimates its strength rating it of one to ten. Scanning by nuclear magnetic resonance imaging was performed using a 3.0 T scanner (Philips Medical Systems). After scanning, the measurement of the brain structures was performed using linear and volumetric instruments of evaluation for the cerebral structures by using the software package MIPAV-Medical Image Processing, Analysis, and Visualization (National Institute of Health, Bethesda, USA).

Results: There is a reduction in weight of the thymus and adrenal glands in the group of experimental animals. There were no difference in cortisol concentrations between groups of experimental animals that were exposed to stress and those who were exposed to stress with applied dexamethason application. There is a difference in cortisol concentrations depending on the time of blood sampling ,in the largest group stressful animals just after stress exposure. There were no cortisol concentrations elevation in a group of experimental animals, which were administered dexamethasone due to the inhibiting effects. There is a reduction in the total volume of amygdala in animals that were exposed to stress without use of dexamethasone, as the total volume of the hippocampus in experimental animals that were exposed to stress without the use of dexamethasone. Most patients with posttraumatic stress disorder showed symptoms of depression and there were reduction of the volume of the right and left amygdala, which is most pronounced in patients with signs of depression and posttraumatic stress disorder. Volume reduction of the left amygdala is associated with the appearance of a headache more than two times a week at patients with posttraumatic stress disorder. Using logistic regression, we came to the result that reduction of amygdala, specifically left amygda, presents a potential determining factor in evaluating the subjects with posttraumatic stress disorder. There is a reduction in the volume of the left hippocampal formation, which is more pronounced and associated with the appearance of a headache more than two times a week in patients with posttraumatic stress disorder. There is a reduction in the volume of the caudate nucleus bilaterally, the right putamen and thalamus bilaterally, which is associated with the appearance of a headache more than two times a week in patients with posttraumatic stress disorder. Highest pain with headaches had patients with signs of depression and headaches more than twice a week. There is a reduction in the volume of prefrontal cortex pronounced on the right side in patients with severe depression and post-traumatic stress disorder. There is a reduction in the volume of globus pallidus bilaterally in

patients with posttraumatic stress disorder and with no signs of depression. There is an increase in the volume of the lateral ventricles connected with the frequency of headaches more than twice weekly in patients with posttraumatic stress disorder. The highest test results Hamilton depression scale were obtained in patients with headache frequency more than twice a week and the highest subjective pain assessment. There were increased concentration of cortisol in patients with posttraumatic stress disorder compared to the control group and decreased volume of investigated cerebral structures.

Conclusion: This study applied translational research of posttraumatic stress disorder in a population of male individuals, both in animal models and in clinical trials. Defining of volumetric changes in the morphological structure of cerebrum contributes to a possible definition of basic substrate of posttraumatic stress disorder. Translational approach to this problem allows to bridge the gap between investigations of posttraumatic stress disorder in the human population and animal model and in order to complete the definition of psychiatric disorders and the effectiveness of treatment. Further research in this direction are needed, in order to demonstrate the impact of stress as an inevitable factor of modern society and life as well as to any changes leading psychological reaction to stress is called post-traumatic stress disorder.

Key words: chronic stress, posttraumatic stress disorder, cerebral structures, cortisol, animal model, patients

Садржај

1. УВОД	9
1.1. Стрес и реакција организма на стрес.....	9
1.2. Историјски концепти посттрауматског стресног поремећаја.....	11
1.3. Дијагностички критеријуми, еволуција и данашњи концепти	11
1.4. Дијагностички критеријуми за посттрауматски стресни поремећај по Мануелном и статистичком припучнику за дијагностику менталних поремећаја, пето издање (DSM V класификација)	12
1.5. Дијагностички критеријуми за посттрауматски стресни поремећај по Међународној класификацији болести, десето издање (МКБ 10 класификација)	14
1.6. Етиологија.....	15
1.7. Продужено дејство стреса	16
1.8. Психонеуробиолошка истраживања посттрауматског стресног поремећаја	16
1.9. Веза између стреса, посттрауматског стресног поремећаја и кортизола.....	18
1.10. Неуроанатомски морфолошки супстрати и промене	20
1.10.1. <i>Corpus striatum</i>	21
1.10.2 <i>Thalamus</i>	22
1.10.3. <i>Везе базалних ганглија</i>	23
1.10.4. <i>Formatio hippocampalis</i>	24
1.10.5. <i>Hippocampus</i>	25
1.10.6. <i>Corpus amygdaloideum</i>	25
1.10.7. <i>Ventriculi laterales</i>	28
1.10.8. <i>Cortex prefrontalis</i>	28
1.11. Анимални модели посттрауматског стресног поремећаја	31
1.11.1. <i>Павловљев модел условљавања као анимални модел ПТСП</i>	31
1.11.2. <i>Излагање глодара предатору као анимални модел ПТСП</i>	32
1.12. Анимални модели у транслационим студијама	33
2. Радна хипотеза	37
3. Циљеви истраживања	37
4. Материјал и методе.....	38
4.1. Животиње.....	38

4.1.1. Експериментална процедура	38
4.1.2. Акутни стрес	39
4.1.3. Социјални стрес	39
4.1.4. Фармаколошка манипулација	40
4.1.5. Узорковање и обрада крви	40
4.1.6. Волуметријска мерења	40
4.2. Пацијенти	41
4.2.1. Хамилтонова скала за мерење депресивности	43
4.2.2. Нуклеарна магнетна резонанца	44
5. Резултати	51
5.1. Анимални модел	51
5.2. Пацијенти	54
6. ДИСКУСИЈА	114
6.1. Експерименталне животиње	114
6.2. Пацијенти	118
7. Закључци	133
8. Литература	135
Прилог	151

1. УВОД

1.1. Стрес и реакција организма на стрес

Стрес је физичка и психичка реакција организма на сваки потенцијално угрожавајући фактор.

Чиниоци који доводе до појаве дисфункције различитих система органа могу бити разноврсни, они могу бити биолошке, психолошке или социјалне природе. Јединствена синергистичка функција и недељивост биолошке, психолошке и социјалне природе човековог бића доводе до тога да наступају сложени биопсихосоцијални поремећаји.

Реакција на акутни стрес је скоро увек бурна. Концентрације кортизола и адреналина услед акутне трауме најпре раидно расту а потом опадају, након престанка дејства негативног фактора који је довео до повећања хормона стреса, срчани ритам и крвни притисак се враћају у нормалу, а варење и метаболизам су поново регуларни. Уколико се стресне ситуације гомилају једна за другом, организам нема времена да се опорави (Biondi et Picardi.,1999).

Хронични стрес је резултат лошег адаптивног одговора на низ непријатних, дуготрајних животних ситуација које исцрпљују механизме одбране човека. Личности које имају незрелије механизме одбране у стресним ситуацијама реагују хроничним, продуженим стресом, што изазива осећање депресивности, нелагоде, потмулог страха, јављају се разне неуротске реакције. Клиничке манифестације дејства хроничног страха су мање бурне од акутних. Оне изгледају драматичније са вишим степеном агитације.

Услед постојања широког дијапазона интензитета стреса, у зависности од психолошке конструкције саме индивидуе, зависиће и степен дејства стреса на организам.

Неки од показатеља доброг менталног здравља укључују:

1. Способност прилагођавања променама,
2. Способност суочавања са реалношћу
3. Способност развијања и одржавања задовољавајуће везе са људима.

Знакови менталног стреса укључују губитак апетита и проблеме са спавањем, претеран замор, проблеми при концентрисању, претерана раздражљивост, сумња, жалити се на здравствене проблеме без узрока, беспомоћност и безнадежност, претерана брига, халуцинације и заблуде, алкохолизам и наркоманија, и мисли о убиству и самоубиству.

Озбиљни знаци да је особа под стресом:

1. Губитак апетита или повећан апетит
2. Проблеми са спавањем
3. Поремећај концентрације
4. Претерана раздражљивост
5. Осећај безнадежности
6. Претерана брига

Стрес покреће каскаду биохемијских реакција које последично доводе до реверзибилних или иреверзибилних промена различитих структура великог мозга, у зависности од тога да ли траје кратко и благог је интензитета, или је хроничног карактера. Око трећине популације, најмање једном у животу, се суочава са екстремним стресом или стресним догађајима.

Посттрауматски стресни поремећај представља стање које се може јавити код било које особе која је преживела неко трауматично искуство а које је изазвало осећај животне угрожености. То је проблем савременог друштва и као такав заузима приоритет у сферама научног истраживања. Последице посттрауматског стресног поремећаја су тешке и обухватају скоро све сфере мозга (Picardi et Gaetano.,2014).

Услед ратних збивања на територији Балкана, настао је феномен назван Вуковарски синдром, који се манифестовао код бивших војника који су били на ратним поприштима и проживљавали разне стресне ратне ситуације. Манифестација клиничких обележја посстраумтског стресног поремећаја који се због рата у бившој СФРЈ назвао Вуковарски синдром, се наставила код ратних партиципаната у виду поновних проживљавања стресних ратних ситуација (Samardzić et Špirić.,2004).

Претходно описана дешавања само су представљала увод у низ следећих ситуација које ће деловати као покретачи стресних, штетних механизма у организму и код многих последично довести до појаве посттрауматског стресног поремећаја.

1.2. Историјски концепти посттрауматског стресног поремећаја

Посттрауматски стресни поремећај (ПТСП) представља обележје концепта који потиче из давних, класичних времена. Можемо рећи да се проналазе подаци о стресним секвелама које су описане у Илијади а последица су Тројанског рата. Постоје подаци о посттрауматском стресном поремећају и његовим манифестацијама описаног као раздражљиво срце код војника који су учествовали у Грађанском рату у Северној Америци као и постојању борбеног замора и ратне неурозе код војника који су учествовали у Првом и Другом светском рату. Литература нам даје податке о другим формама истог поремећаја у виду компензаторних неуроза и синдрома концентрационог логора који се опет везују за ратове (Sexton et al., 2014).

1.3. Дијагностички критеријуми, еволуција и данашњи концепти

Прве податке о посттрауматском стресном поремећају проналазимо у Мануелном и статистичком приручнику за дијагностику менталних поремећаја (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM). Тада су на основу клиничких симптома које су показивали амерички војници који су се борили у Вијетнамском рату, психијатри осмислили како би дефинисали такав специфичан скуп симптома и окарактерисали га као један синдром који настаје након неке проживљене јако тешке трауме.

Под термином поттрауматски стресни поремећај се подразумева развој карактеристичних симптома након доживљавања психолошког трауматског догађаја који је изван опсега људског искуства које се сматра нормалним а симптоми су подељени у три групе. Прву групу чине симптоми преживљавања трауме кроз кошмарне снове и невољна сећања, прогањајуће визије стресног догађаја и такозвани флешбек (flashback). Другу групу симптома чине симптоми повишене раздражљивости. Трећу групу чине симптоми које карактерише социјална изолација, избегавање интерперсоналних комуникација и пад интересовања за уобичајене социјалне активности (Arambašić et al., 1993).

Дефиниција трауматског стресора се у четвртој ревизији DSM класификације мења, а захтева се и постојање одређене емоционалне реакције код особе која је доживела трауму. Укључени су и стресори који су раније избачени као што је животно угрожавајућа ситуација, нефизичка претња, непримерена сексуална искуства у годинама развоја, реакција туговања родитеља након губитка детета (American Psychiatric Association, 1994).

У DSM V класификацији биће издвојени у засебно поглавље означено као Траума и стрес повезани поремећаји, и за разлику од претходне класификације која је посттрауматски стресни поремећај класификовала у анксиозне поремећаје, сада ПТСП посматрамо као комплексни поремећај (American Psychiatric Association, 2014).

1.4. Дијагностички критеријуми за посттрауматски стресни поремећај по Мануелном и статистичком приручнику за дијагностику менталних поремећаја, пето издање (DSM V класификација)

Посттрауматски стресни поремећај јавља се код особа које су биле изложене трауматском догађају, што подразумева директну опасност по живот, потенцијалну смртну опасност, рањавање, угроженост властитог или туђег интегритета, а као одговор на то јавља се интензиван страх и осећај беспомоћности или ужаснутости.

Типични симптоми посттрауматског стресног поремећаја су поновно проживљавање трауматског искуства путем интрузивних сећања или снова, избегавање активности и ситуација које подсећају на трауму, а које су саставни део уобичајеног живота, потешкоће са спавањем, контролом љутње и беса, сметње на плану пажње и концентрације, пренаглашене реакције на бенигне стимулусе као што је појачана побуђеност, а јављају се и осећања емоционалне празнине и одвојености од других људи.

Истраживања су показала да развој, интензитет и трајање посттрауматског стресног поремећаја највише зависи од следећих фактора:

1. Карактеристика трауматског догађаја
2. Карактеристика личности пре трауматског догађаја
3. Раније проживљене трауме и раније присутних психичких тешкоћа

4. Квалитета социјалне подршке након трауматског догађаја

Дијагностички критеријуми за посттрауматски стресни поремећај у оба класификациона система се углавном поклапају, с тим што се код МКБ-10 (Међународна класификација болести) не разматра вулнерабилност, док се у DSM IV не негира значај индивидуалне предиспозиције, односно вулнерабилности и отпорности.

Постоји разлика у нивоима стреса и стресним искуствима који могу индуковати посттрауматски стресни поремећај, па зато треба разликовати код реакција на стрес следеће:

1. Акутну реакцију на стрес- F43.0
2. Посттрауматски стресни поремећај- F43.1
3. Поремећај прилагођавања- F43.2
4. Иреверзибилне промене личности након тешког искуства- F62.0

Приликом акутне реакције на стрес и поремећаја прилагођавања велику улогу игра индивидуална осетљивост. Иреверзибилне промене личности најчешће настају услед постојања ПТСП као последица дејства хроничног стреса. Посттрауматски стресни поремећај и иреверзибилна промена личности као заједнички етиолошки фактор имају страшно стресогено искуство индивидуе. Током времена могу да се развијају придружени поремећаји као што су злоупотреба психоактивних супстанци, депресивни поремећаји, анксиозни поремећаји, социјална неприлагођеност, оштећења когнитивних перформанси, радних перформанси. Такође могу настати и психосоматска обољења као што су најчешће главобоље различите учесталости и интензитета (Smitherman et al., 2014).

Последице посттрауматског стресног поремећаја могу бити шаренолике. Пацијенти са посттрауматским стресним поремећајем су врло често склони суицидалном понашању, дисфункционалношћу у радном и породичном окружењу како због оправданог присутног страха тако и због могућег постојања иреверзибилне промене личности. Ови пацијенти се јављају психијатру најчешће након изложености некој реалној претњи, животној угрожености која представља окидач за манифестацију посттрауматског стресног поремећаја. Тада се често поред посттрауматског стресног поремећаја дијагностикује неки коморбидитет (Buhmann, 2014).

Данашња клиничка пракса је оправдала измене односно допуне које су извршене у DSM V у односу на DSM IV. У односу на DSM IV, диференцијално дијагностички се јасније подвукла црта у критеријумима за дефинитивну дијагнозу ПТСП као и шта дефинише један трауматски догађај који би изазвао манифестацију ПТСП. Сексуални напад је посебно укључен. Језик одређује одговор појединца на трауматични догађај, интензиван страх, беспомоћност или ужас. DSM V више пажње посвећује симптомима понашања које прате ПТСП и предлаже четири одвојена дијагностичка кластера уместо три. Они су описани као поновно проживљавање, избегавање, негативна спознаја и расположење и узбуђење. Поновно проживљавање трауматичног догађаја онемогућава спонтано зацељивање рана и настављање даље са животним стихијама без флешбекова и негативних интрузионих меморија која болесника држе у сопственом кавезу.

1.5. Дијагностички критеријуми за посттрауматски стресни поремећај по Међународној класификацији болести, десето издање (МКБ 10 класификација)

Трауматска реакција се по Међународној класификацији болести МКБ 10 третира као акутна реакција прилагођавања. Посттрауматски стресни поремећај се уводи у МКБ 10 класификацију и категоризује као неуротски, са стресом повезани и соматоформни поремећаји (F40- F48) или као поткатегорија F43 која се дефинише као реакције на тежак стрес и поремећаји прилагођавања (World Health Organisation, 1992).

Постоји сличност дијагностичких концепата за посттрауматски стресни поремећај у DSM V и МКБ 10 класификацији. У систему Међународне класификације болести фокус је усмерен на постављање само једне дијагнозе, док се у DSM поставља више дијагноза и тако повећава коморбидитет. Емоционална отупелост представља највећу појединачну разлику. Она се описује као чест пратилац посттрауматског стресног поремећаја али и не као детерминишући фактор у постављању дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја.

Треба напоменути да је заједничка карактеристика оба система класификације болести симптом поновног проживљавања трауматичног догађаја као кључног окидача каскаде

даљих реакција које су у склопу клиничке слике посттрауматског стресног поремећаја (Speed et al., 1989).

1.6. Етиологија

Без обзира да ли говоримо о систему класификације DSM V или МКБ 10 у оквиру којих се посттрауматски стресни поремећај исто дефинише али описује са делимично различитим симптомима, један је исти и детерминишући, а то је стрес. Без постојања јаког стресогена посттрауматски стресни поремећај није могуће дефинисати. Сама траума није довољан услов, него и личност особе код које ће се развити посттрауматски поремећај. Релативни значај и предиспонирајући елементи трауме нису довољно дефинисани, а етиолошки модел овог поремећаја не може да буде комплетан без анализе осетљивости особе пре проживљене трауме, субјективног доживљаја трауме и посттрауматских фактора. Круцијални проблем читаве парадигме у оквиру дефинисања посттрауматског стресног поремећаја се огледа у операционализацији јачине или природе трауматичног догађаја (Schnur et al., 1993). Анализа литературе је показала да тежина трауме може бити повезана са тежином симптома и да је дужина и јачина трауматског догађаја у позитивној разлици са комплексношћу клиничке слике посттрауматског стресног поремећаја (Gerlock et al., 2014).

Литература нам говори о значају фактора као што су излагање константно истом типу трауматогених фактора, јаке повреде у детињству, преморбидне карактеристике личности као и старост и дегенеративне промене које долазе у складу са тим и излагање трауми (Solomon, 1993; Milgrom et Holt, 2014).

Остали фактори који се спомињу су социјална подршка, која се превасходно огледа у примарној породици а затим и у радној средини, као могућим изворима потенцијаних окидача поновних проживљавања трауме. Green et al., су у својој студији о ратним ветеранима из Вијетнама показали да високо излагање борбама доводи до високе стопе посттрауматског стресног поремећаја независно од преморбидних фактора (Green et al., 1990).

Посттрауматски стресни поремећај представља комбинацију фактора од којих је излагање трауми у суштини окидач покрета поремећаја (Krakow et al., 2014; Heeg, 2014).

1.7. Продужено дејство стреса

Анализа студија популација са различитим траумама показују да се спонтани опоравак пацијента након проживљене трауме најчешће догађа унутар прва три месеца. Уколико не дође до побољшања, поремећај прелази у хронични поремећај. Подаци различитих епидемиолошких студија показују да трећина особа са посттрауматским стресним поремећајем има клиничке симптоме више пута недељно, што је Kessler (1995) показао као повећану учесталост посттрауматског стресног поремећаја од 57% колико је износила у резултатима студије Brenslau et al., (1995). У Хелуеровој епидемиолошкој студији нађено је да трећина испитаника има симптоме три године после трауматичног догађаја (Yehuda et al., 1993).

1.8. Психоневробиолошка истраживања посттрауматског стресног поремећаја

Посттрауматски стресни поремећај представља комплексни поремећај чију етиологију патофизиолошких механизма није лако објаснити па се стога укључују истраживања различитих аспеката, психолошка или психофизиолошка, неурохормонска, неуроанатомска и консеквентно имунолошка као најновији аспект целог концепта поремећаја.

Патофизиолошке реакције на стрес а у оквиру посттрауматског стресног поремећаја се могу јавити као реакција на успомене на трауму или као реакција на интензивне, нервне стимулусе.

Литература нам говори да су нађене повишене базалне вредности срчане фреквенције, крвног притиска и проводљивости коже код болесника са посттрауматским стресним поремећајем (Yehuda et al., 1993; Derevenco et al., 1993; Blanchard et al., 1982; Shalev et al., 1998).

Јачина и трајност сећања на трауматичне догађаје изражене су интензивношћу аутономних реакција на те успомене које су се догодиле много раније (Norrholm et al., 2104). Убризгавањем јохимбина или лактата иницирани су напади панике и флешбекови на ранију трауму (Jensen et al., 1998).

Посебно је карактеристична промена у катехоламинергичком и хипоталамо-питуитарно-адрено-кортикалном систему (НРА), јер су оба укључена у сложену каскаду интеракције неуротрансмитерских, неуроендокриним и психоимунолошких механизма. Дисрегулација адренергичке и НРА активности изазвана стресом често је повезана са абнормалностима у тиреоидном, опоидном, серотонергичком, допаминергичком, имунолошком и другим системима.

Катехоламинергичка дисрегулација је изражена кроз повишену реактивност симпатикуса и хиперадренергичку активност. Акутни стресори индукују ексцитацију норадреналина и симпатичког нервног система. Постоји реакција норадреналина код посттрауматског стресног поремећаја и паничног поремећаја. Јохимбин, супстанца која продукује норадренергичку активност у мозгу кроз дезинхибицију locus coeruleus, блокирајући алфа-2 адренергичке ауторецепторе, изазвао је паничне нападе код 70% , а флешбекове код 40% Вијетнамских ветерана (Chrousos et Gold, 1992).

У неколико студија се наводи значај допаминергичких абнормалности код ПТСП. Нађена је повећана концентрација допамина у плазми и значајно повећање главног метаболита допамина, хомованилинске киселине, у урину (Hamner et Diamond, 1993).

Специфичне абнормалности НРА осовине сматрају се једном од најзначајнијих етиолошких и дијагностичких карактеристика неуробиолошког профила болесника са ПТСП (Yehuda et al., 1991). Нађена је значајно снижена екскреција слободног кортизола, хидрокортизона, у 24 часовном урину код болесника са ПТСП, у поређењу са другим психијатријским болесницима, чак и у случајевима коморбидне депресивне болести (Mason et al., 1986; Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1995). У једној другој студији нађено је супротно: значајно повишена екскреција слободног кортизола код вијетнамских ветерана са ПТСП, у односу на оне без овог поремећаја. Нађено је да интензитет симптома, код бораца са ПТСП, директно корелира са плазматским концентрацијама кортизола (Smith et al., 1989).

1.9. Веза између стреса, посттрауматског стресног поремећаја и кортизола

Кортизол представља примарни стресни хормон, стероидни хормон коре надбубрежне жлезде, који учествује у регулацији метаболизма угљених хидрата, масти и протеина. Има улогу у стресу и различитим упалним процесима у организму. Дисрегулација лучења овог хормона изазива озбиљне дисрегулативне механизме у организму током стреса са далекосежним последицама. Заједно са дехидроепиандростероном (DHEA), покушава да организам врати у првобитно стање хомеостазе (Rauch et al., 2014).

У току стреса долази до активације хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине са реакцијом бори се или бежи. Уколико се акутни стрес не уклони и дође до хроничног стреса, таква хронична дирегулација лучења кортизола може довести до појаве болести услед супресивног дејства кортизола на имуни систем. Такође може доћи до појаве учесталих инфекција и појаве неоплазми. Услед стимулативног дејства кортизола на проинфламаторне цитокине долази до појаве аутоимуних обољења и малигнитета.

Ендокрини аспект дисбаланса кортизола се огледа у повећаној осетљивости јетре на лучења инсулина у случају повећаног лучења кортизола све то клинички манифестујући повећаним нивоима глукозе у крви.

Хиперкортицизам и когнитивни дефицит се такође може јавити удружен са опсесивно компулсивним поремећајем, паничним поремећајем, меланхоличном депресијом. Хипокортицизам се често јавља удружен са депресивним, анксиозним расположењем, хроничним болом, поремећајима спавања и екстремним умором. Способност кортизола да повезује рецепторе у хипокампусу утиче на памћење и свест. Претерана продукција кортизола може изазвати атрофију хипокампуса која се клинички може манифестивати различитим дисоцијативним поремећајима.

Подаци клиничких истраживања говоре у прилог великог утицаја поремећеног лучења кортизола, било да се ради о повећаном или смањеном лучењу кортизола. Yehuda et al., су показали повезаност хроничног посттрауматског стресног поремећаја са нижим новоима кортизола у односу на контролну групу, објашњавајући то огромним утицајем хроничног стреса на хипоталамо-хипофизно-адrenalну осовину која се исцрпљује. Друга истраживања су показала да постоји повећано лучење кортизола код особа са ПТСП. Такво је истраживање спроведено на војним ветеранима из Вијетнама који су

имали дијагностиковани ПТСП. Постоје подаци документовани из истраживања која су пратили ток и развој ПТСП код злостављане деце, где такође постоји повећано лучење кортизола услед преживљене трауме и поново проживљаване трауме, рецимо уколико би се иста споменула. То наводи на закључак да нивои циркулишућег базалног кортизола могу постојати све док се не развије механизам који ће бити у правцу оздрављења, у смислу да се неће развити ПТСП, или у правцу појаве повећане концентрације кортизола као реакције на стрес и следствено појаве поремећаја какав је ПТСП. Упркос претходним истраживањима, неки истраживачи су документовали нормалне нивое кортизола у току стреса (Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1995; Yehuda et al., 2015).

Породица и окружење су од круцијалног значаја при анализи повезаности ПТСП и нивоа кортизола. Yehuda et al., су документовали смањене концентрације кортизола код деце која су преживела Холокауст и код којих се развио ПТСП, у поређењу са здравом контролом. Такође, деца која имају оба родитеља са дијагнозом ПТСП показују ниже концентрације кортизола у поређењу са оном децом чији је само један родитељ са дијагнозом ПТСП. Као објашњење ових резултата наводи се утицај како биолошких механизма, на првом месту генетских фактора, тако и социјалног окружења и интеракције са родитељима, у виду запостављања дечијих потреба било васпитних, емоционалних или основних егзистенцијалних који представљају окидач каскаде реакција које ће се клинички манифестовати развојем ПТСП (Yehuda et al., 1995).

Избегавање, негирање, представља један од главних обележја ПТСП, који може престављати везу између самог ПТСП и нивоа кортизола. Наводи се да повлачење из свакодневних активности, избегавање суочавања са стресом и изолација могу бити удружене са нижим концентрацијама кортизола, док су суочавање са стресним ситуацијама или њихово поновно проживљавање повезане са високим концентрацијама кортизола.

Кортизол игра кључну улогу у физичком и менталном благостању појединца и одржавању физиолошке хомеостазе. Истраживања су показала да особе са дијагностификованим ПТСП имају врло често нерегулисане нивое кортизола нејасне етиологије а за које се касније утврди да су породичне природе.

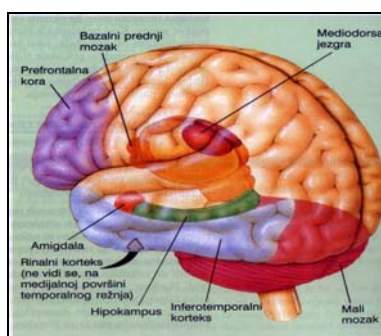
У нашој студији упоређивали смо различите нивое кортизола код пацијената са дијагностикованим ПТСП са степеном промена неуроанатомских структура великог

мозга као морфолошког супстрата за развој поремећаја, као и утврђивали повезаност различитих концентracија кортизола у оквиру анималног предаторског модела.

1.10. Неуроанатомски морфолошки супстрати и промене

Многи истраживачи данас тврде да је анатомија мозга од пресудног значаја за начин реаговања на стрес и степен обољавања од посттрауматског стресног поремећаја. Hedges (2003) је у свом истраживању који се бави етиолошким факторима ПТСП навела да код особа оболелих од ПТСП долази до смањења хипокампуса и предњег цингулатног кортекса. Помоћу функционалне магнетне резонанце је забележена смањена активност у префронталном кортексу, делу мозга заслужном за закључивање и доношење одлука, као и повећање активности у хипокампадноамигдалоидном региону који је заслужан за процену страха и емоција. Постоји могућност да две различите особе доживе исту трауму и да једна развије ПТСП а друга не. Ту сада долази до изражаја различитост у анатомији мозга и код особа које не развију ПТСП једноставно не долази до манифестације горе описаних промена. (Слика 1.)

Структуре великог мозга које су у највећој мери инволвиране у патогенези поремећаја какав је посттрауматски стресни поремећај, а које представљају анатомске, морфолошке супстрате су: corpus striatum, thalamus, formatio hippocampalis, corpus amygdaloideum, ventriculi laterales, cortex prefrontalis.



Слика 1. Анатомске структуре најчешће повезиване са ПТСП

(<https://dopaminabienrepartida.wordpress.com/2011/03/06/%C2%BFpor-que-dormimos-%C2%BFque-significan-los-suenos/>)

1.10.1. Corpus striatum

Corpus striatum или пругасто тело је састављен из nucleus caudatus, putamena и globus pallidus. Putamen и globus pallidus чине nucleus lentiformis. Развојно гледано corpus striatum се дели на старији део палеостријатум (globus pallidus) и млађи део (nucleus caudatus и putamen).

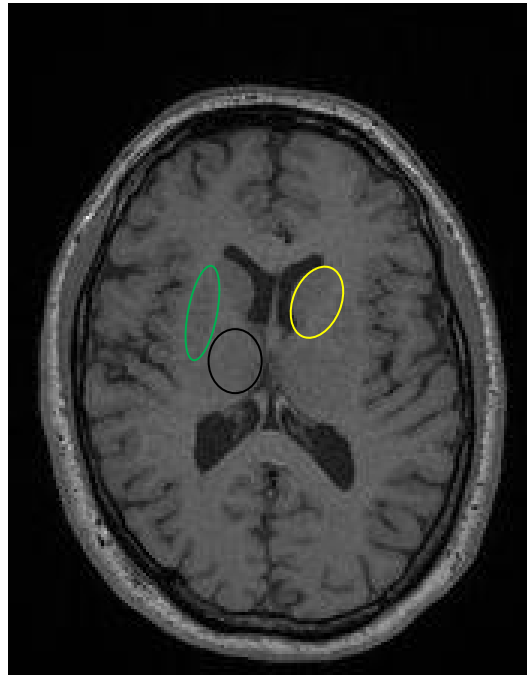
Nucleus caudatus је највеће базално једро које улази у састав спољашњег дела бочне коморе а делови су caput nuclei caudati, corpus nuclei caudati и cauda nuclei caudati. (Слика 2)

Caput nuclei caudati је најволуминознији и најочљивији део. Скоро у потпуности изграђује вентрални зид чеоног рога бочне коморе- cornu frontale ventriculi laterales. Од genu corpori callosi пружа се дорзокаудално сужавајући се у врат, collum nuclei caudati у нивоу tuberculuma anterius thalami. Nucleus accumbens спада у лимбичка једра а уједно чини и вентрални део caput nuclei caudati. Заједно са substantia perforata anterior и tuberculum olfactorium, caput nuclei caudati и nucleus accumbens формирају вентрални striatum (Filipovic et Djulejic, 2007).

Corpus nuclei caudati опкружује горњу површину таламуса (thalamus) од кога га раздваја stria terminalis. Corpus nuclei caudati у целини изграђује вентрални зид централног дела бочне коморе. Nucleus caudatus је карактеристичан по репу, cauda nuclei caudati, по коме је и добио назив а који улази у састав горњег зида темпоралног рога бочне коморе- cornu inferius s.temporale ventriculi lateralis. Завршава се у нивоу централног једра амигдалоидног комплекса.

Путамен (putamen) је структура највећег волумена базалних ганглија, врло симиларних карактеристика nucleus caudatusу па их то цини заједничком целином коју зовемо neostriatum. База putamena која је шира окренута је ка claustrumu а мања ка globus pallidusu. Од claustruma га одваја capsula externa а бела маса која пролази између putamena и globus pallidusa је lamina medularis externa. Pontes grisei caudatolenticulares повезују caput nuclei caudati са putamenom и пробијају crus anterius capsulae internaе.

Globus pallidus садржи велики број мијелинизованих влакана која пролазе кроз њега и подећа на купу чија је база окренута ка putamenu. Globus pallidus и putamen су морфолошки повезани, јер је globus pallidus филогенетски старије од putamena и nucleus caudatusa (Filipovic et Djulejic, 2007).



Слика 2. Nucleus caudatus (жута), putamen (зелено) и thalamus (црно) код пацијента са посттрауматским стресним поремећајем

1.10.2 Thalamus

Таламус (thalamus) је део међумозга, релејни центар и представља врло компликовану неуроанатомску структуру у морфолошком и функционалном аспекту. Леви и десни thalamus леже на бочном зиду треће коморе, пружајући се и позади од ње, најчешће спојена сивом масом, *adhesio interthalamica s. masa intermedia*. На thalamusu уочавамо *tuberculum anterius thalami* и *columnae fornicis* који граде отвор за комуникацију треће бочне коморе, *foramen interventriculare Monroi*. Латерално и испод *pulvinara thalami* који се дефинише као проширени, дорзолатерални део, смештена су коленаста тела.

Thalamus је структура сиве моздане масе која је састављена из једара, специфичних и неспецифичних. (Слика 2)

Специфична су: предња група (*nuss.anteriores*), медијална група (*nuss.mediales*), латерална група (*nuss.laterales*), вентрална група (*nuss.ventrales*), задња група (*nuss.posteriores*).

Неспецифична су: интраламинарна једра (*nuss.intralaminares*), једра средње линије (*nuss.mediani thalami*), ретикуларна једра (*nuss.reticulares*).

Унутар самог thalamusa налази се узана, бела формација Y. Lamina medullaris interna је формација у облику слова Y која се протеже пут напред и дели на lamina medullaris medialis и lamina medullaris lateralis, и која дели thalamus на предњи, латерални и медијални део. Унутар ње су разбацана интраламинарна једра а највеће међу њима је nucleus centromedianus.

Таламокортикална влакна формирају белу масу која се зове radiatio thalami а у односу на правац пружања влакана, групишу као radiatio anterior thalami, које пролазе идући ка кори великог мозга кроз предњи крак унутрашње чауре великог мозга; radiatio thalami centralis, које пролазе кроз таламолентикуларни део задњег крака унутрашње чауре; radiatio thalami posterior, које пролазе кроз ретролентиформни део задњег крака унутрашње чауре; radiatio thalami inferior, које пролазе кроз сублентиформни део задњег крака унутрашње чауре.

1.10.3. Везе базалних ганглија

Везе које постоје између ових анатомских великоможданих структура нам омогућавају верификацију конекција између могућих неуроморфолошких корелата који могу бити супстрат за дефиницију поремећаја а њихова конекција објашњење патофизиолошких механизма који се одвијају, а све у циљу што бољег дефинисања поремећаја или болести и ефикаснијег третмана што доприноси побољшању квалитета живота.

Први неуронски круг полази од соматомоторног кортекса преко corpus striatum до вентралне групе једара thalamusa, до групе интраламинарних једара. Влакна из вентралне групе једара се враћају ка моторном и премоторном кортексу а влакна из интраламинарних једара враћају у putamen и nucleus caudatus где се и завршавају.

Други неуронски круг полази такође од соматомоторне коре до putamena и nucleus caudatus, а одатле се даље пружа сноп стријопалидних влакана све до globus pallidus, односно други сноп влакана до pars reticularis substantiae nigrae. Сноп влакана која припадају нигростријатном систему се пружајући из pars compacta, преко nucleus subthalamicus, враћају у putamen и nucleus caudatus и даље продужавају у соматомоторну кору, док се други део влакана који полази из pars reticularis до colliculus superiora путем tractus tectospinalis завршава у вратни део кичмене мождине.

Трећи неуронски круг повезује cerebellum преко nucleus ventralis anterior и lateralis са супкортикалним сивим масама. Ansa lenticularis, fasciculus lenticularis и fasciculus thalamicus, представљају посебне везе које постоје између ових супстрата.

Ansa lenticularis садржи влакна из спољашњег дела медијалног сегмента која се пружају венстромедијално правећи омчу око задњег крака унутрашње чауре затим каудално до aree prerubralis. Fasciculus lenticularis се пружа од унутрашњег дела медијалног сегмента globus pallidusa затим пролазе кроз дорзомедијални део globus pallidusa и пробијају предњи крак унутрашње капсуле, пружајући се кроз subtalamus у правцу од zonaе incertae до nucleus subthalamica (Filipovic et Djulejic, 2007) .

Спајањем ansae lenticularis и fasciculus lenticularis настаје fasciculus thalamicus коме се додају цереброталамичка влакна и nucleus ventralis lateralis у thalamusu.

Nucleus caudatus и nucleus lentiformis заједно са capsulom internom образују један функционални концепт са до сада јасно дефинисаном моторном делатношћу. Наведене структуре представљају део система унутар кога постоје интегративни нивои, кортикални, тегментални и стријатни, а чија конекција и међусобни утицај је у тој мери сложена да је до сада било немогуће јасно дефинисати.

Формација или концепт чији су главни актери corpus striatum, чија влакна иду до церебеларних једара па преко њих до кичмене мождине, затим до globus pallidusa, који има инхибиторно дејство на мишиће. Globus pallidus и nucleus caudatus заједно са једрима таламуса и cerebelluma имају главну улогу у интегративним моторичким функцијама тако што врше инхибицију основних импулса из моторног кортекса. Тиме се контролише степен контракције мишића и контролишу импулси из ретикуларне формације који, пак делују побуђујуће, инхибирајући основни импулс из моторног кортекса чиме се обезбеђује сврсисходност степена контракције мишића у намерном покрету. Овде се врши и контрола над импулсима из ретикуларне супстанце, који на мишиће имају ексцитаторну функцију.

1.10.4. Formatio hippocampalis

Хипокампадна формација (formatio hippocampalis) се развија на унутрашњој страни хемисфере у удубљењу fissurae choroïdalis на доњем зиду темпоралног рога бочне коморе и покривена је archiocortexом или archipalliumом. Она се састоји од gyrusa

hippocampalis, gyrus dentatus i subiculum. У његов састав улазе: gyrus dentatus, gyrus hippocampalis, subiculum, indusium griseum, gyrus fasciolaris, deo uncusa.

Indusium griseum, чије постојање није до сада разјашњено, је дефинисан танаким слојем сиве масе на горњој страни corpus callosa и идући напред стапа се са gyrus paraterminalisom, док се позади наставља се на gyrus fasciolaris.

1.10.5. Hipocampus

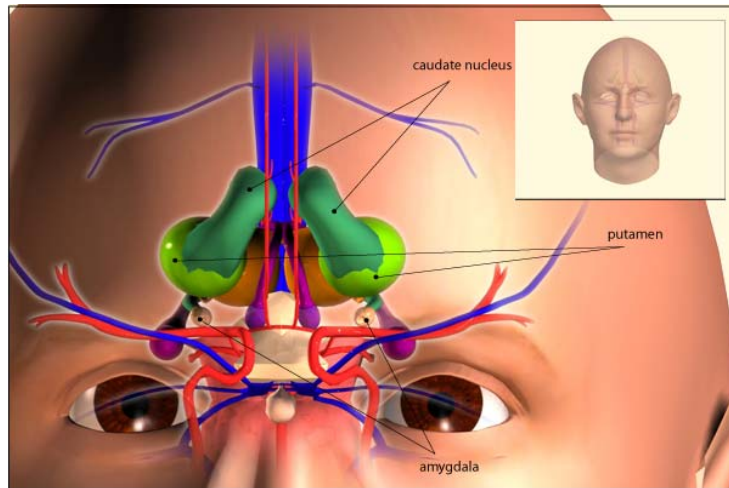
Према Gray-у се састоји из три дела: gyrus dentatus, cornu ammonis и subiculum. Сва три дела се спајају у пределу pes hippocampi. Прелазни део између неокортикалног gyrus parahippocampalis и алокортикалног Амоновог рога (cornu Ammonis) и gyrus dentatus је дефинисан кором Амоновог рога који прелази у subiculum. Изнад subicula је gyrus dentatus од кога га одваја sulcus hippocampi а позади се дефинише у континуитету са gyrus fasciolarisom i indusium griseumom. Tractus s. limbus Giacomini који нестaje спајајући се са медијалним делом ункуса, полази са предње стране репа gyrus dentatus (Filipovic et Djulejic, 2007).

Кора хипокампуса се дели на подручја која су дефинисана као СА чији назив потиче од cornu ammonis. Подручја СА1,СА2,СА3 припадају хипокампусу а СА4 регион залази у gyrus dentatus и назива се хилус Амоновог рога.

Улога хипокампуса (hipocampus) је вишеструко дефинисана. Осим дефиниције као једне од филогенетски најстарије структуре мозга, места складиштења свих проживљених ситуација и догађаја, смањење волумена се осим у епилепсији помиње и код дејства хроничног стреса, како у анималним студијама, тако и код пацијента. У стресу долази до активација НРА осовине и лучења кортизола који доводе до редукције волумена хипокампуса (Tessner et al., 2007).

1.10.6. Corpus amygdaloideum

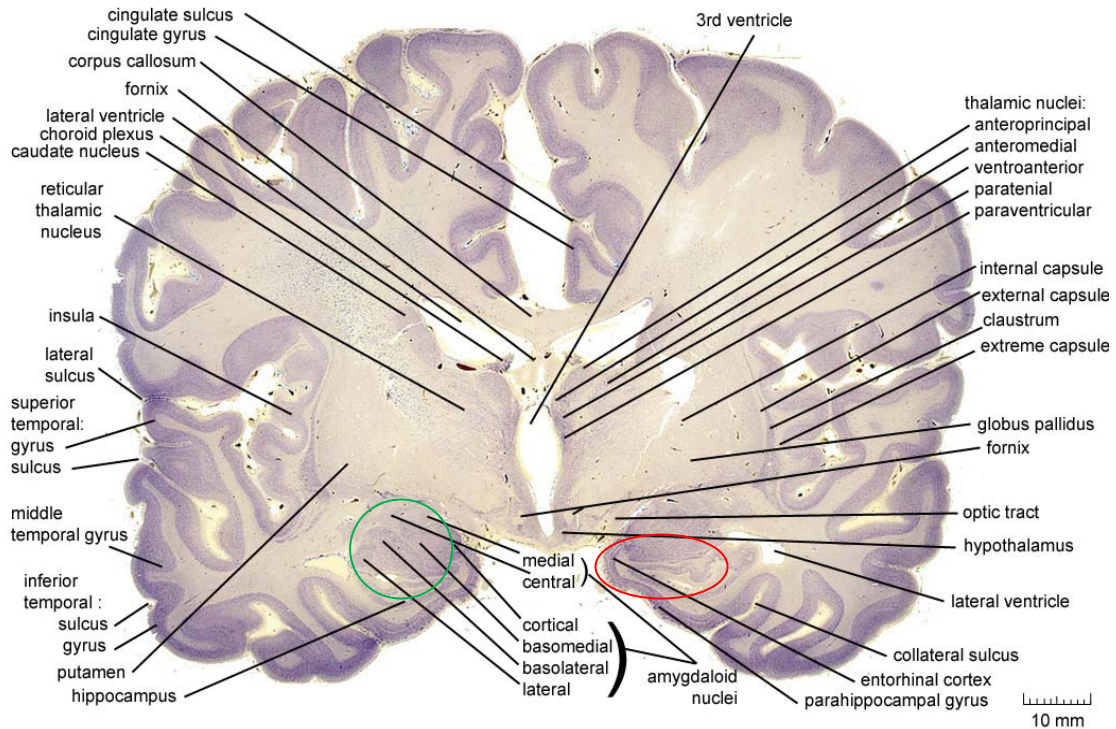
Амигдалоидни комплекс (corpus amygdaloideum) се дефинише као супкортикална сива маса. Налази на предњем крају темпоралног рога бочне коморе а тачна димензија је јако тешка па се врло често из дидактичких разлога може пронаћи израз хипокампадноамигдалоидна формација. (Слика 8) Овај комплекс је у врло блиском контакту са базалним ганглијама.(Слика 3)



Слика 3. Однос амигдалоидног комплекса и базалних ганглија (http://www.3d-brain.ki.se/atlas/basal_ganglia.html)

Corpus amygdaloideum се састоји из мноштва једара са јасно дефинисана два дела (слика 4.):

1. Кортикомедијални део који се састоји од nucleus amygdale centralis, nucleus amygdale medialis и nucleus amygdale corticalis;
- 2.Базолатерални део који представља складиште емоционалних искустава а стимулацијом овог региона могуће је евоцирање напади беса, страха, агресивности, различитих емоционалних реакција
- 3.Централни део који представља део вегетативне регулације на основу дефинисаних функционалних веза са ретикуларном формацијом



Слика 4. Једра амигдалоидног комплекса (зелено) и хипокампус (црвено)

(http://pl.wikipedia.org/wiki/Wikiprojekt:T%C5%82umaczenie_artyku%C5%82%C3%B3w/Hipokamp)

Амигдалоидни комплекс је врло сложена морфолошка јединица или супстрат чије је учешће потврђено могућим експерименталним евоцираним различитим емоционалним реакцијама, па стога је јасно да представља морфолошки супстрат различитим психијатријским поремећајима. Дејство стреса, нарочито хроничног се огледа у редукцији волумена комплекса а манифестно клинички као изражене емоционалне реакције. Појачано учење и реакција на знакове стресора повезани су са амигдалом. Амигдала је кључна структура у унутрашњим круговима регулације страха. Сматра се централном структуром у развоју и одржавању симптома посттрауматског стресног поремећаја (Rauch et Kappler, 2006; LeDoux et al., 1990; Matthews et al., 2012). Постоји хиперактивација на надолazeћи стимулус. Општеприхваћене теорије то описују као поремећај регулације "top-down", инхибиције амигдале и лимбичког састава од стране префронталног кортекса а редукција инхибиције од стране префронталног кортекса повезана је с хипоактивацијом предњег цингуларног кортекса и медијалног орбитофронталног кортекса (Suvak et Barrett, 2011; Liberzon et Sripada, 2008; Shin et al., 2006).

1.10.7. *Ventriculi laterales*

Бочна комора или *ventriculus lateralis* је централна шупљина теленцефалона, која са трећом комором комуницира путем *foramena interventriculare Monroi*. Обложена је епендимом и садржи цереброспинални ликвор. Делови су *pars centralis*, *cornu frontale*, *cornu occipitale* и *cornu temporale*.

Pars centralis ventriculi lateralis се простире од интервентрикуларног отвора до *splenium corporis collosi*. Кров изграђује *corpus callosum*, док под чине *nucleus caudatus*, *stria terminalis*, *vv.thalamostriatae* и спољашња површина таламуса док је унутрашњи зид је састављен из *septum pellucidum* и *corpus fornicis*.

Cornu anterius s.cornu frontale се наставља у *pars centralis* иза *foramena interventriculare*. Кров комора гради *truncus et genu corporis callosi* док под образује *caput nuclei caudati*. Унутрашњи зид изграђен је од стране *septum pellucidum* и *columnae fornicis*.

Cornu posterius s.cornu occipitale је најмањи од свих делова и понекад може и да недостаје. *Cornu inferius s.cornu temporale* је највећи део и пролази кроз темпорални режањ, па се даље наставља на окципитални режањ, кривином иза задњег дела таламуса завршавајући се уз *uncus*. Кров је формиран од стране *tapetum* и *corpus callosum* са *caudom nucelei caudati*. На поду се налази *eminetia collateralis* и хипокампус.

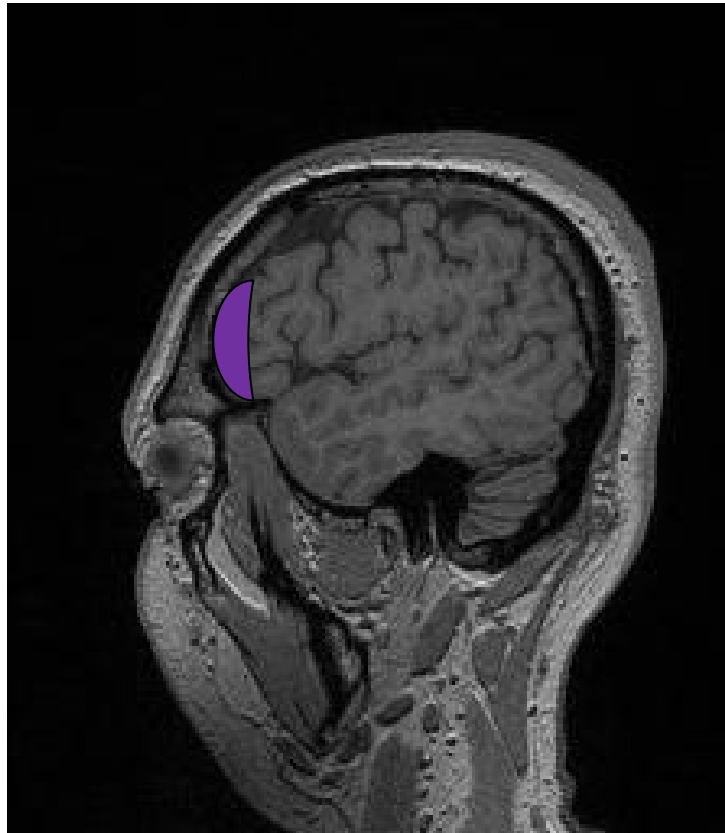
1.10.8. *Cortex prefrontalis*

Префронтална асоцијациона област обухвата највећи део фронталног режња испред *sulcus centralis* (осим прецентралног и цингуларног предела) и чини једну четвртину целокупне мождане коре (BA9, BA10, BA11, BA12, као и BA45 и BA46). Префронтална кора човека пружа се и у доњу чеону вијугу, чији је задњи део (BA44, 45) седиште Брокиног говорног подручја.

Овај део мождане коре је реципрочно повезан са различитим деловима мозга или са другим областима коре, хипоталамусом и медиодорзалним једром таламуса што се дефинише као једна од основних карактеристика префронталне коре. (Слика 5)

Аферентне везе префронталне коре долазе из медиодорзалног једра таламуса, из лимбичке коре, *gugusa singuli BA24*, делова видне, акустичке соматосензорне и темпоробазалне коре. Префронтална кора прима аферентна влакна из других

асоцијативних области неокортекса из супкортикалних региона, па и из области алокортекса.



Слика 5. Префронтална коре код пацијента са посттрауматским стресним поремећајем

Еферентне везе префронталне коре постоја ка медиодорзалном једру таламуса, амигдалоидном комплексу, као и асоцијативна влакна ка другим областима неокортекса (осим потичљачне коре), ка *caput nuclei caudati*, ка лимбичком структурама као што су *gyrus cinguli*, *area entorhinalis* i *perirhinalis*, *septum*, *hypothalamus*, затим ка *mesencephalonu*, *nuclei raphe* i *locus ceruleus*.

Једно од главних функција префронталне коре је да се у њој одвијају процеси радне меморије, па отуда дефинисање ове структуре као главног морфолошког супстрата у когнитивним процесима као што су размишљање, просуђивање, планирање мишљења па до промена интелектуалних функција долази због прекида веза префронталне коре и паријетотемпороокципиталне асоцијативне коре. Оштећења фронталног режња обично обухватају префронталну кору која заузима његове највеће делове па модификација у афективној и емоционалној сфери долази уколико постоји обострано оштећење фронталног режња, са медијалном и доњом орбиталном кором што се

клинички манифестује недостатком увида или предвиђања, неспособношћу организовања и планирања дневних активности (Malobabic et al., 2007).

Оштећења дорзолатерлане стране праћена су оштећењем когниције са настанком поремећаја који се огледа у немогућности издвајања значења из одређеног искуства са дезорганизацијом кохерентног менталног садржаја.

Поремећаји у испољавању или доживљавању афеката и нагона који би водили ка покретању настају услед оштећења медијалне стране чеоног режња. Gyrus singuli и медијална страна фронталног режња су оштећени код мутизма праћеног бардикинезијом или акинезијом.

Код оштећења орбиталне коре нарочито су изражене емоционалне промене, нарочито у сфери социјалног животног аспекта са олфактивним патолошким сензацијама. Може доћи и до манифестације абнормалних рефлекса, психомоторних знакова, који су базично примитивни као што су рефлекс хватања, пућења или сисања.

Подаци из различитих студија рађених магнетном резонанцом нам говоре у прилог смањеног волумена хипокампуса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у поређењу са контролом (Bremner et al., 1997). Повећана деснострана активност амигдалоидног комплекса, инсуле и медијалног темпоралног режња је нађена код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем приликом поновног излагања критичним трауматогеним доживљајима. Активација ових структура била је повезана са повишеном активношћу десног визуелног кортекса и смањеном активношћу леве Брокине регије (Rauch et al., 1996; Henry, 1997).

Смањени волумен хипокампуса вероватно је последица хелијског оштећења услед дејства кортизола и вероватно серотонина (Weiss, 2007; Talbot, 2004; Bremner, 1999; Harvey et al., 2003). Резултати проспективне НМР (нуклеарна магнетна резонанца) студије вршене на 37 особа непосредно после излагања стресогеним факторима или трауми, показали су да није пронађен мањи волумен хипокампуса па су закључили да мањи волумен хипокампуса није детерминишући фактор ризика за развој посттрауматског стресног поремећаја и да се ова абнормалност вероватно испољава код особа са хроничним и компликованим посттрауматским стресним поремећајем (Bonne et al., 2008; Brandes et al., 2002; Bonne et al., 2001).

Магнетном резонанцом је нађено да особе са ПТСП имају мањи инатракранијални и церебрални волумен. Укупна мидсагитална регија corpus callosum и средњих и задњих

регија је мања, док су десни, леви, и укупни волумени бочних комора пропорционално већи него код контролне групе (De Bellis et al., 1999; van Rooij et al., 2014).

1.11. Анимални модели посттрауматског стресног поремећаја

Развој адекватног анималног модела који би на најбољи могући начин приказао промене на целуларном, молекуларном и поринуо унутар измењених бихејвиоралних механизма је преломна тачка у круцијалним истраживањима на пољу посттрауматског стресног поремећаја. Такав анимални модел би морао да испуњава услов валидности неког анималног модела за испитивани психијатријски поремећај (Van der Staay, 2009). Симптоми који су везани за испитивани поремећај а описују се код људи оболелих, морају бити транслаторни у експерименталним условима. Анимални модел мора предвидети механизме у настанку посттрауматског стресног поремећаја код људи укључујући и клиничке симптоме који се могу са експерименталног модела пренети на људе у циљу испитивања, модификације или дефинисања нових метода лечења или апликовања. Основна предност анималног модела је експериментална и временска контрола која је неопходна за испитивање неуроморфолошких корелата или супстрата или патофизиолошких механизма повезаних са нразвијањем поремећаја код људи.

1.11.1. Павловљев модел условљавања као анимални модел ПТСП

Постоји пуно анималних модела који на свој начин покушавају да опонашају посттрауматски стресни поремећај а Павловљев модел условљавања страхом је можда највалиднији анимални модел психијатријских анксиозних поремећаја у које се убраја посттрауматски стресни поремећај. Један приступ је подразумевао да се животиње излажу трауми односно страху или шоку који је више пута понављан како би меморисали тај негативни догађај и кад би се он поновио у будућности они реаговали на специфични начин. Условљавање страхом има много предности. Пацови као експерименталне животиње су изложени непосредном страху, трауми, шоку који код њих изазива стрес који остаје меморисан дуго времена. Није неопходно излагати животиње непосредном стресу поново уколико желимо да евоцирамо негативно сећање на трауму већ да одређеним стимулусом индукујемо негативна сећања. Амигдалоидни комплекс, хипокампус и префронтални кортекс учествују као

неуроанатомски супстрат у патофизиологији посттрауметски стресни поремећај. На основу реакција које су произникле из кондиционирања страха може се претпоставити даља реакција и планирати, као и појачавати или сплашњавати фактори стреса у поновљеним стимулусима односно експерименталним процедурама. На пример, озбиљност и тежина односно комплексност дејства једног трауматичног догађаја на јединку се може мењати модификацијом интензитета стресогених фактора, који се могу користити за евалуацију везе између тежине трауме и снаге и издржљивости јединке у оквиру кондиционирања страха.

1.11.2. Излагање глодара предатору као анимални модел ПТСП

Све чешћа методологија која се користи као анимални модел посттрауматског стресног поремећаја, а коју смо и ми користили са благим модификацијама, је излагање експерименталне животиње, пацова, предатору, у различитим степенима излагања и на различите начине, било то самом предатору или његовом мирису, што је још стресније, као потенцијална претња. Овде се експерименталне животиње излажу једном или два пута предатору или његовом мирису. Појава ПТСП симптома као одговор на стрес је типична реакција за одложени период без стреса као маска која покрива период латентни за развој ПТСП који се дешава код људи. На пример, симптоми понашања избегавања и анксиозности код људи могу се експериментално иницирати код животиња применом модела узвишеног лавиринта (elevated plus maze), који показује у којој мери глодари избегавају анксиогене отворене руке од анксиолитично затворених руку. Постоји низ тестова којима се може мерити когнитивни дефицит који се често може видети код пацијената са ПТСП.

Валидни анимални ПТСП модел укључује комбинацију излагања животиње експерименталне предатору и социјалне нестабилности (Zoladz et Diamond, 2008). У овом моделу, пацови као експерименталне животиње су везани, фиксирани при излагању предатору како би се максимално интензивирало учешће страха код експерименталне животиње и осећај беспомоћности, која је једна од круцијалних одлика односно фактора која иницира ПТСП код људи. Друго излагање предатору, мачки, је десет дана након првог како би се избегао фактор предвидивости, а опет имао фактор кондиционирања страха и иницирао ПТСП. Пацови су врло организоване животиње. Фактор организације је један врло важан фактор у правилном

функционисању. Када се он поремети, долази до јаке конфузије и кумулације страха која у комбинацији са излагањем предатору доводи до манифестације ПТСП. Социјална нестабилност се спроводи свакодневним мењањем партнера у кавезима током 31 дана трајања експеримента. Ова парадигма са сигурношћу доводи до смањења у расту експерименталних животиња, повећању величине и тежине адреналне жлезде, манифестном анксиозношћу, дефицитима меморије и дисрегулације хипоталамусно хипофизно адреналне осовине.

Варијација анималног предаторског модела ПТСП подразумева индивидуалну разлику у иницирању и манифестацији ПТСП и његових симптома (Cohen et Zohar, 2004). У овом моделу, пацови као експерименталне животиње са историјом излагања предатору су подељени на оне који су се адаптирали на стрес и на оне који то нису. Класификација ја вршена на основу резултата након теста узвишеног лавиринта и одговора на страх, изненађење. Користећи ове критеријуме, Cohen и Zohar су идентификовали 22% пацова са манифестним бихејвиоралним и физиолошким симптомима ПТСП. Постоји и манифестна дисрегулација хипоталамусно хипофизно адреналне осовине и повећана активност симпатичког нервног система. Овај модел илуструје важност узимања у обзир индивидуалних разлика и наглашава потребу за разумевањем специфичних целуларних и молекуларних механизма који разликују појединце који су отпорни на развој ПТСП и они који то нису. Овај модел се не бави етиологијом поремећаја који би могли утицати на специфичност отпорности појединца на ПТСП. Али клинички подаци нам указују да изложеност трауматичним, стресним догађајима рано у животном периоду, било као изоловани фактор дејства или у комбинацији са специфичним окружењем и генима, значајно утиче на то код кога ће се развити ПТСП а код кога не.

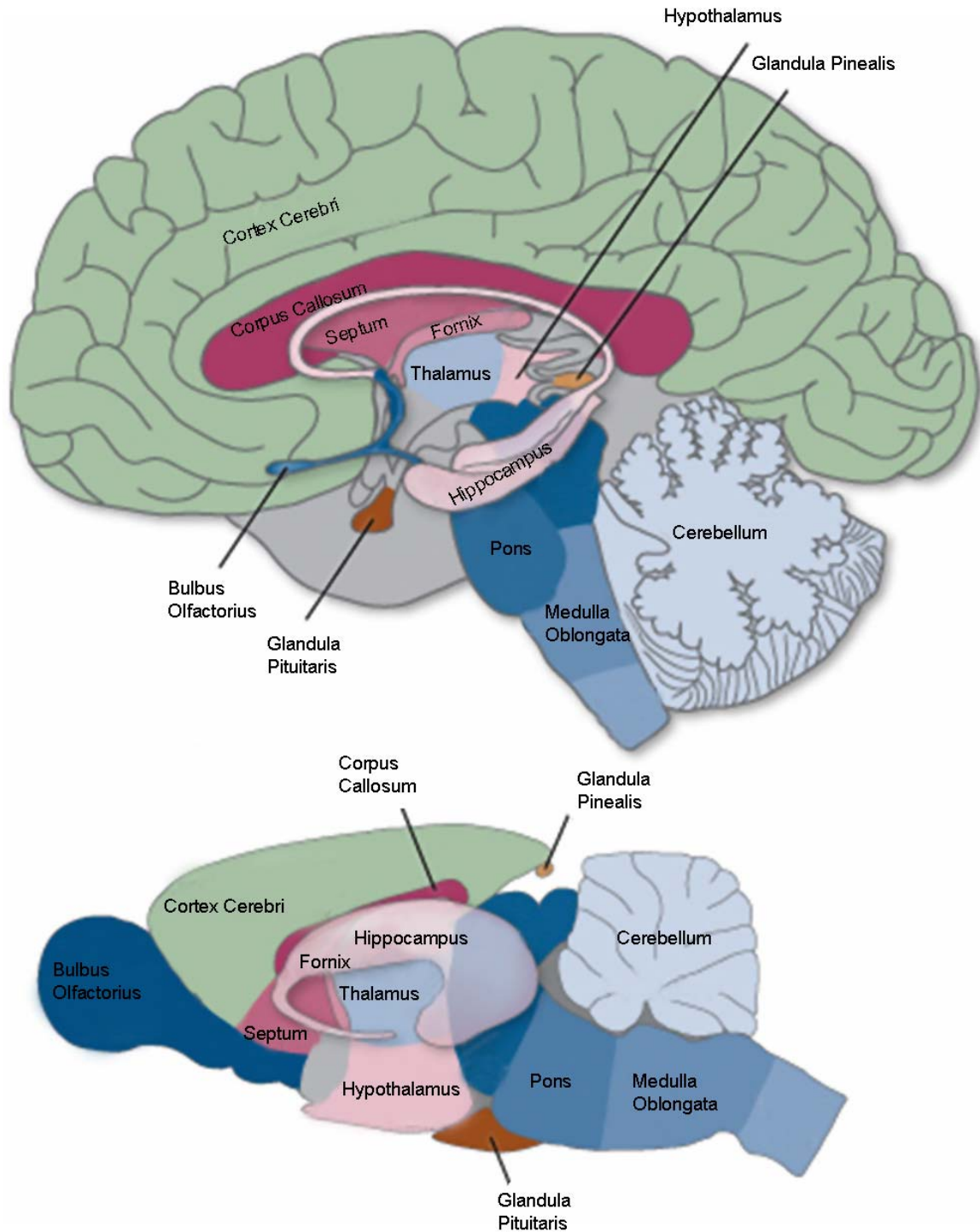
1.12. Анимални модели у транслационим студијама

Разумевање неуробиолошких механизма посттрауматског стресног поремећаја је од виталног значаја за развој биомаркера и ефикаснију фармакотерапију овог поремећаја. Потребно је направити адекватно дизајниране транслационе двосмерне анималне студије које би се бавиле свим аспектима и проблематиком поремећаја какав је посттрауматски стресни поремећај. Комплексност посттрауматског поремећаја се

најбоље огледа у анималним студијама и због тога су оне неопходне, нарочито у сагледавању бихејвиоралних карактеристика ПТСП, али и да упуте својом експерименталном методологијом на утицај различитих фактора који могу утицати на рањивост појединца или отпорност на трауму: генетска предиспозиција, рано животно искуство и социјална подршка. Ово истраживање покушава да премости јаз између људи и животиња у оквиру посттрауматског стресног поремећаја и ствара оквире за откривање биомаркера како већ детерминисаних, тако и нових биомаркера у терапеутске сврхе и побољшање квалитета живота код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем (Daskalakis et al., 2013).

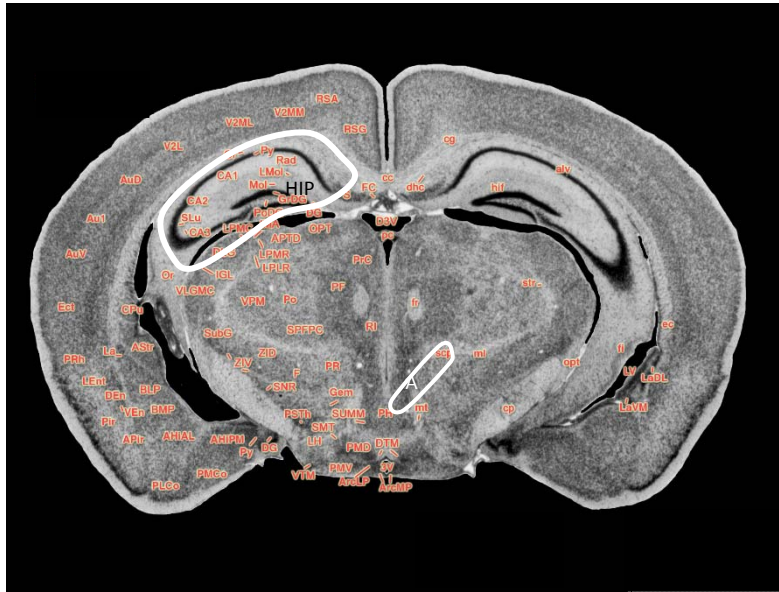
Савремене технике *in vivo* испитивања хуманог мозга не дозвољавају испитивање високе специфичности које дозвољавају анимални модели.

Анатомија мозга пацова је слична анатомији мозга човека, нарочито се мисли на структуре обухваћене експерименталним истраживањем на пољу посттрауматског стресног поремећаја. (Слика 6.) Због свега наведеног, уочене морфолошке промене се могу односити и на хумани мозак, с обзиром да је извођење процедура које су изведене на пацовском мозгу биле неизводљиве на хуманом мозгу.

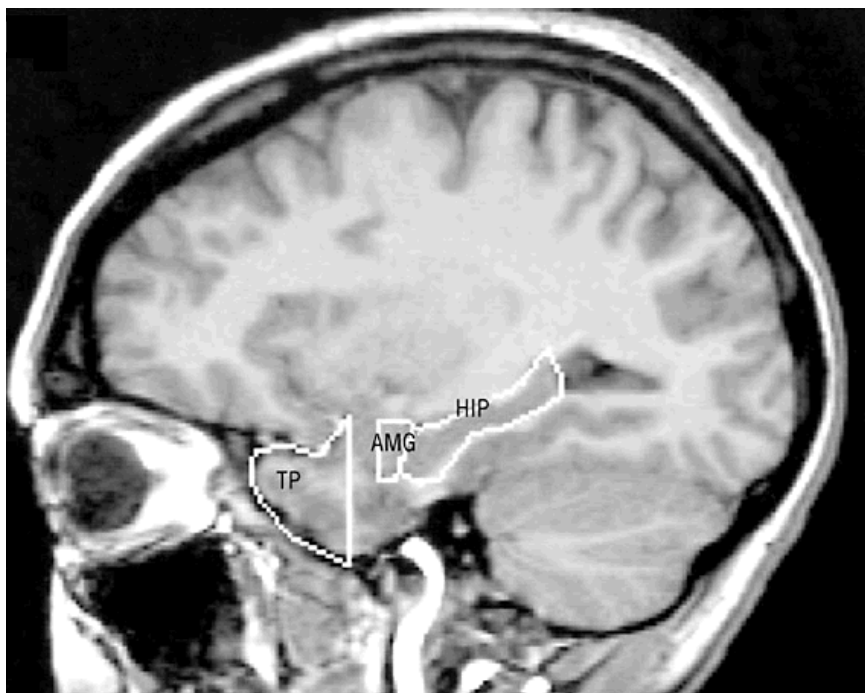


Слика 6. Анатомија мозга пацова је врло слична анатомији мозга човека што се може видети и на приказаној слици доле.

(<https://danavanderford.wordpress.com/2011/02/08/complexities-of-animal-emotion/>)



Слика 7. Хипокамбални комплекс и амигдалоидна формација код пацова (<http://brainmaps.org/index.php?y2=caudate-putamen&y=CPu&species=mus%20musculus>)



Слика 8. Хипокамбални комплекс и амигдалоидна формација код пацијента са посттрауматским стресним поремећајем (<https://slo-tech.com/novice/povezano/18239>)

2. Радна хипотеза

Хронични стрес индукује структурне и хормоналне промене у великом мозгу и његовим специфичним деловима: corpus striatum, thalamus, formatio hippocampalis, corpus amygdaloideum, ventriculi laterales, cortex prefrontalis, код пацијената мушког пола са посттрауматским стресним поремећајем и код јединки пацова мушког пола у анималном предаторском моделу.

3. Циљеви истраживања

1. Утврђивање макро и микро промена структура великог мозга патогномоничних за посттрауматски стресни поремећај код пацова, у анималном предаторском моделу, као и код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.
2. Упоредивање степена промена структура великог мозга испитиваних у анималном моделу и код пацијената са нивоом кортизола у телесним течностима.
3. Упоредивање тежине клиничке слике са степеном изражености промена циљних структура великог мозга код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.
4. Одређивање предиктивне вредности промена структура великог мозга везаних за развој болести за тежину клиничке слике код новодијагностикованих пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

4. Материјал и методе

4.1. Животиње

У експерименту су били коришћени албино пацови Wistar соја, полно зрели мужјаци, телесне масе од 220г до 350 г. Животиње су одгајене у виваријуму Галеника а.д.

Животиње су биле чуване у условима 12-осатне смене светлости и таме, смештене у макролонске кавезе са поклопцем од челичне жице, у групама од по 2 јединке. Кавези су били прописно обележени. Температура у просторији у којој се чувају животиње износила је између 18 и 22°C, а релативна влажност 55-65%, о чему је била вођена вођена свакодневна евиденција. Животиње су имале слободан приступ храни (потпуна крмна смеша за исхрану пацова са 20% сирових протеина, Ветеринарски завод Суботица) и воде (вода из Београдског система водовода).

Брига и нега животиња је била у складу са стандардним оперативним процедурама Галенике а.д.

Експерименти су били изведени уз поштовање важеће националне (Закон о добробити животиња), европске (Directive 2010/63/EU; European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes) и међународне регулативе и стандарда (ISO 10993-2: 2006 (E) Animal Welfare Requirements; International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals).

4.1.1. Експериментална процедура

Након периода аклиматизације од 7 дана, животиње су биле подељене у 2 групе: животиње које ће бити изложене стресу (експериментална група, 8 животиња) и животиње које неће бити изложене стресу (контролна група, 4 животиње). Предвиђено је излагање свих животиња експерименталне групе деловању две врсте стресора: двократном акутном имобилизационом стресу два пута у току експеримента (први стрес је био извршен током светлог дела дана, у периоду између 9 и 11 сати, а други стрес који је заснован на истој процедури је био извршен након десет дана у току тамног дела дана, у периоду између 19 и 21сат), комбинованом са стресом заснованом на претњи од предатора (стављање животиња у пластичне кутије и излагање мирису

4.1.4. Фармаколошка манипулација

Двадесет првог дана након другог акутног стреса, експериментална група животиња је била подељена на 2 подгрупе, од које је једној био апликован дексаметазон (50 mcg/kg т.м., супкутано). Примена дексаметазона доводи до веће супресије кортизола као јаког инхибитора хипоталамусно хипофизне осовине, тако да на тај начин можемо утврдити стварно дејство стреса.

4.1.5. Узорковање и обрада крви

Крв је од свих животиња (експериментална и контролна група) била узоркована 21 дан после другог акутног стреса, према следећој процедури. Животињама је прво била узоркована крв, након чега је одмах била изложене стресу смештањем у пластичне тубусе за имобилизацију у трајању од 20 минута. Након ослобађања животиња из тубуса за имобилизацију поново је била узоркована крв, а затим су животиње биле смештане у кавезе да се одморе. Крв је трећи пут била узоркована два сата после ослобађања животиња из тубуса за имобилизацију.

Крв је била узоркована из подјезичне вене (наша модификација методе описане од Zeller и сар.), која је пунктирана ињекционом иглом промера 0,6mm (Zeller et al.,1998; Zeller et al.,2008). Узорковано је 0,5 mL крви, која је након тога остављена на собној температури да коагулише (око 20 минута), а потом центрифугирана на 5000 обртаја током 5 минута, у циљу одвајања серума.

Серум је у услужној приватној лабораторији Biomedica испитиван на садржај кортизола.

4.1.6. Волуметријска мерења

Након увођења животиња у анестезију хлорал хидратом (и.п.), извршена је перфузија свеже припремљеним 4% параформалдехидом на 4°C. Узети мозгови пацова су били пребачени у 4% раствор параформалдехида на 24h. Након тога мозгови су били пребачени у растући градијент сахарозе (10%, 20%, 30%) у 0.1M фосфатном пуферу pH=7.4 . Мозгови су били тренутно замрзавани на -80°C урањањем у 2-метилбутан. Замрзнути мозгови су били сечени криокатом (Leica Instruments, Nussloch, Germany) на -25°C, а дебљина исечака је износила 25 µm. Исечени узорци су били стављани на

суперфрост хистолошке плочице (Menzel, Braunschweig, Germany) и чувани на -20°C . Након тога су били бојени Нисл хистолошким бојењем користећи метилен азурно плаво, ради квантификације структура мозга пацова у оквиру стереолошких мерења.

Све испитиване структуре великог мозга пацова су одређиване помоћу атласа Paxinos et Watson (Paxinos et Watson, 1998). Одређивали смо волуметрију неких неуроморфолошких великоможданих корелата хуманих субјаката укључених у наше истраживање. Мерили смо *formatio hippocampalis, corpus amygdaloideum*.

Волуметријска анализа је рађена помоћу Stereo Investigator System (MicroBrightField, Inc.Colchester,VT).Персонални рачунар у чији систем је интегрисан hardware software систем је повезан са ВН 2 микроскопом (Olympus America,Inc.,Melville,NY) који служи као средство за визуелизацију која се врши помоћу видео камере високе резолуције. Покретни микроскоп у све три равни се контролисао мануелно ручицом чиме би се омогућила адекватна и егзактна визуелизија неуроморфолошког корелата. Из комплетне серије пресека свих мозгова користили смо сваки четврти у одређивању волуметрије, са насумично одређеном почетном позицијом. Границе сваке испитиване структуре су опцртане помоћу софтверског пакета Image J, а претходно на монитору увеличане 140 пута, помоћу објектива 2.5x. Дефинитивно израчунавање волуметрије испитиваних структура је вршено помоћу Кавалијеријевог принципа, користећи податке добијене са опцртаних структура сваког пресека у комбинацији са оригиналном дебљином пресека.

Цели неуроморфолошки супстрати великог мозга су узети у обзир приликом процењивања волумена, користећи Image Tool 3.0 Software. Сва мерења су вршена билатерално.

4.2. Пацијенти

Истраживање је било спроведено на Институту за психијатрију Клиничког центра Србије. У истраживање је било укључено осамдесет мушких испитаника. Искључивање испитаника женског пола је вршено због могућих утицаја нивоа хормона у току месечних циклуса и настанка главобоља услед тога.

У студију су били укључени сви пацијенти са посттрауматским стресним поремећајем лечени у наведеним установама са дефинитивном дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја постављеном на основу Међународне класификације болести (МКБ 10) у периоду од 1.11.2009 до 1.11.2012 .

Критеријуми за искључивање у студију били су:

1. Постојање других психијатријских болести или поремећаја
2. Постојање удружених неуролошких болести или поремећаја
3. Претходне примене психотропних лекова, алкохола или дрога, верификована анамнестички или налазом трагова коришћења психотропних супстанци у урину и крви
4. Позитивна породична анамнеза о психијатријским болестима, убиствима или самоубиствима
6. Оштећење памћења
7. Траума главе
8. Велике абнормалности мозга детектоване на нуклеарној магнетној резонанци

Сви испитаници укључени у студију су били подвргнути структурираном психијатријском интервјуу и психолошком тестирању (Vech, 2012).

Салива је била узоркована од свих пацијената за одређивање концентрације кортизола. Узорковање је било вршено два пута дневно ујутру у седам часова и увече у девет часова. Узорковање је било вршено доступним комерцијалним сетом. Узорци су потом чувани на -20 °C до обраде. Кортизол из саливе је мерен помоћу комерцијалног сета за биохемијске анализе узорака (Immolute 2000, Siemens). Након тога, испитаници су били подвргнути психотерапији без апликације лекова у трајању од месец дана. Испитаницима је било сугерисано да бележе појаву евентуалне главобоље и оцене њену јачину оценом од један до десет.

Снимање нуклеарном магнетном резонанцом је било извршено помоћу скенера јачине 3.0T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Након скенирања, извршено је мерење структура великог мозга помоћу инструмената линеране и волуметријске евалуације неуроморфолошких структура софтверским пакетом MIPAV -Medical Image

Processing, Analysis, and Visualization (National Institute of Health, Bethesda, USA).

Инструменти мерења су били:

1. Хамилтонова скала за одређивање депресивности и анксиозности која је верификована и у рутинској употреби (Hamilton,1960).
2. Инструменти линеарне и волуметријске евалуације неуроморфолошких структура великог мозга помоћу софтверског пакета MIPAV - Medical Image Processing, Analysis, and Visualization (National Institute of Health, Bethesda, USA) (Bazin et al.,2007).

Сви пацијенти су, по пријему, подвргнути структурираном психијатријском испитивању, психолошким тестовима и снимању нуклеарном магнетном резонанцом. Дефинитивна дијагноза је вршена у складу са критеријумима МКБ 10 и DSM V.

Месец дана је период који је коришћен за праћење пацијената и њихово посматрање и реаговање на психотерапију којој су подвргнути. Нису коришћени медикаменти. Такође им је речено да рангирају своју главобољу ако је осећају на скали од један до десет као и да опишу интензитет тих главоља као и њихову учесталост. Тражено је да нотирају у које време или доба дана осећају најјаће главобоље. Скала за рангирање је имала десет сегмената од нуле, којом би нотирали да главобоља не постоји, до десет, којом би описивали најгори могући бол, скоро неиздржив.

За градирање степена депресивности у оквиру посттрауматског стресног поремећаја, користили смо Хамилтонову скалу депресивности. Сви испитаници су били подвргнути биохемијском тестирању на евентуалне недопуштене дроге.

4.2.1. Хамилтонова скала за мерење депресивности

Хамилтонова скала за депресију (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD, позната као HDRS ili HAM-D), је најраспрострањенија скала у медицинским истраживањима. То је незаобилазан инструмент у клиничким, фармаколошким истраживањима, као и у рутинском раду са пацијентима. Професор Макс Хамилтон (1912-1988), немачки психијатар и научник објавио је ову скалу 1960. године а потом је ажурирао и урадио додатну евалуацију 1966,1967,1969 и 1980 године. Овом скалом се не поставља дијагноза депресије, већ се примењује код дијагностикованих пацијената ради квантификације интензитета симптома. Користи се за одређивање степена депресије

код пацијената. Спада у групу скала коју попуњава испитивач, користи се једном недељно, у исто време и од истог испитивача.

4.2.2. Нуклеарна магнетна резонанца

Нуклеарна магнетна резонанција је техника опсервације унутрашњости људског тела користећи се неким специфичним особинама атома као прецесионо кретање протона и њихове интеракције са околином.

Техника се базира на појави која настаје када се језгро одређеног хемијског елемента налази у хомогеном магнетном пољу и истовремено је изложено другом осцилујућем магнетном пољу. Код избора атома највише фигурира његова вредност магнетног момента и спин који поседује а могу се користити само атоми са непарним бројем протона. Ти атоми показују значајна магнетна својства и због тога се могу посматрати као намагнетисане честице са јасно дефинисаним магнетним моментом.

При овој фреквенцији језгро селектује и апсорбује пристигли електромагнетни талас тачно те фреквенције да би после тога одашиљао енергију коју је и примио у виду електромагнетног таласа. Ово је механизам по коме ради НМР снимање. Начин одашиљања електромагнетног таласа можемо закључити из његових времена релаксација који се дефинишу као T1 и T2.

Природа T1 и T2 релаксације:

- побуђује их радиофреквентни импулс од 90°
- дешавају се истовремено
- различите су природе њиховог настанка
- њихова дужина је карактеристична за свако ткиво и зависна је од јачине спољашњег поља

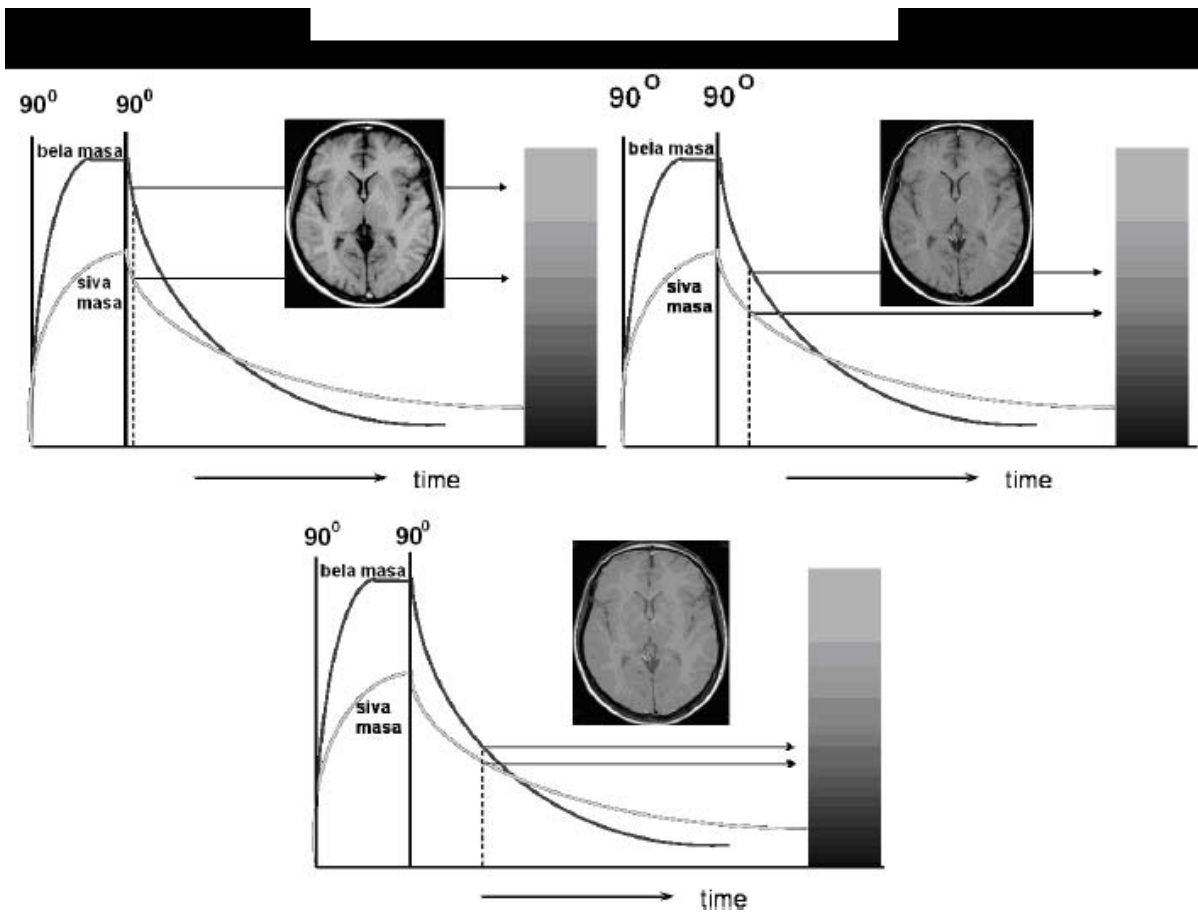
Ове релаксације по природи настанка различите али постоји веза између њих. Ако је за неко ткиво T1 дугачко, T2 ће исто бити дугачко, и обрнуто. За добијање квалитетне слике неке области потребно је познавати особине релаксације околних ткива, да бисмо знали који контраст да користимо.

4.2.2.1. T1 контраст

Карактеристично за ову методу је недозвољавање потпуне релаксације магнетног вектора, за ткива са великим временом T1. Због тога је TR кратко, мање од 600 ms а да би елиминисали утицај T2 време TE мора бити мање од T2. Сигнал за обраду слике се узима у тренутку TE док контраст слике зависи од дужине TE. Са дужим T1 ткива ће слати РСИ сигнал мање амплитуде у односу на ткива са краћим T1 и тиме ће слика бити светлија за ткива са краћим T1, нпр. сигнал добијен од беле масе. Слика добијена овом методом даје контраст ткива какав бисмо имали кад би ткиво видели уживо ан пример приликом операције. Типично време TE је мање од 25 ms. Треба да буде што краће код ове методе јер постоји могућност компликације при коме се губи контраст између ткива. Разлог је у пресецању кривих T2 код неких ткива приликом дужег временског периода. Код T2 контраста такав проблем не постоји.

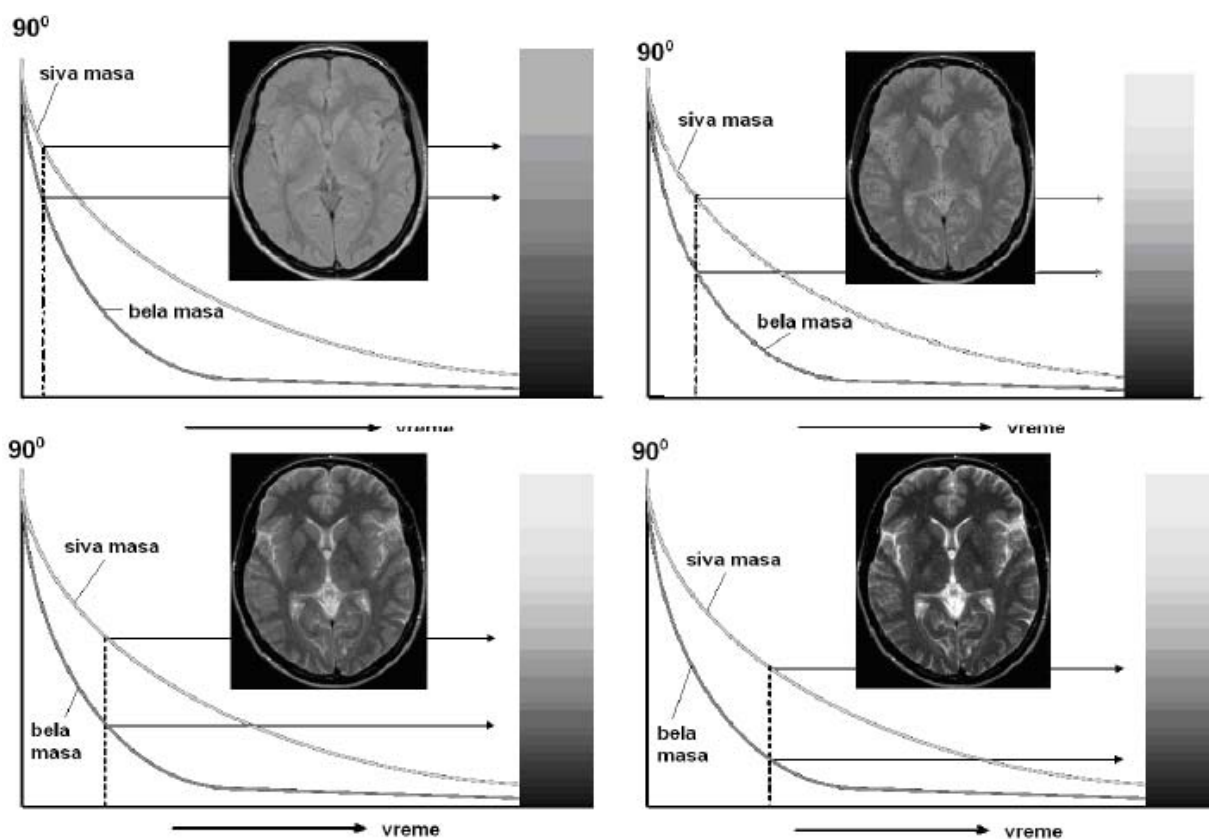
4.2.2.2. T2 контраст

Ова метода, супротно од претходно описане, даје довољно времена да се протони ткива релаксирају пре него што поново буду побуђени импулсом од 90°. Због тога је TR велико, чиме се елиминише утицај T1. Још једна предност коришћења спин-ехо секвенце је елиминација утицаја нехомогености спољашњег магнетног поља. Вредност контраста што се дефинише као сепарација T2 између ткива, јако зависи од времена одабира, који је TE. Сепарација је највећа за TE једнакој просечној вредности T2 узетој од околних ткива из којих се информација узима па значи да сигнал зависи од локације из које се сигнал посматра. Слично као у T1 контрасту, овде веза између T1 и T2 даје предност ткивима са дужим T2, сигнал им је јачи па је на слици приказан светлије. Слика добијена том методом је негатив. Слична слика добија и код T1 контраста, кад би време TE било довољно дуго, али се то не практикује. Вредност TR за ову методу је типично веће од 1800 ms, а TE је веће од ms.



Слика 2. Приказ зависности времена одбирка сигнала од контраста слике, добијене у T1 контрасту (<http://www.scribd.com/doc/25332382/Nuklearna-Magnetna-Rezonancija-Seminarski#scribd>)

Ткива која испитујемо су бела и сива маса у мозгу. На временском дијаграму, измеђудва импулса од 90° приказана је њихова T1 карактеристика, после је приказ T2 карактеристике.



Слика 3. Приказ зависности времена одбирака од контраста слике добијене у T2 контрасту (<http://www.scribd.com/doc/25332382/Nuklearna-Magnetna-Rezonancija-Seminarski#scribd>)

Због једноставности и знања да су T1 карактеристике у сатурацији, са дијаграма је избачено T1 карактеристика. Времена TE са су гледано у смеру казаљке на сату, респективно 20 ms, 60 ms, 100 ms и 140 ms; за вредност T P једнаку 2500 ms

У овим методама је присутан утицај густине протона на стварање НМР сигнала али је он занемарљив у односу на утицај селектованог параметра. Једини начин да укључимо утицај густине протона је да минимизујемо утицај претходна два параметара. Из сазнања за добијање претходних метода, може се извести закључак да за добијање сигнала који ће зависити искључиво од густине протона TP мора бити велико а TE мало. Такву спин-ехо импулсну секвенцу називамо Proton Density Weighted.

Ова студија је спроведена на 3.0 T НМР скенеру (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Мерење структура мозга је вршено помоћу 3D T1 снимака нуклеарном магнетном резонанцом према следећим параметрима TR=9.8 ms; TE = 4.6 ms; flip angle = 8; section thickness = 1.2 mm; number of sections = 120; no section gap; whole brain

coverage; FOV = 224 mm; matrix = 192; reconstruction matrix = 256. Стандардни T2 и FLAIR су извођени да би се искључиле масовне трауматске или патолошке лезије које могу утицати на губљење памћења или когницију.

4.2.2.3. MIPAV (Medical Image Processing, Analysis and Visualization)

Софтверски пакет MIPAV (engl. Medical Image Processing, Analysis and Visualisation, MIPAV) омогућава квантитативну анализу и визуелизацију медицинских снимака различитих модалитета као што су PET, MRI (HMP), СТ или микроскопија (<http://mipav.cit.nih.gov/>). Сегментација структура мозга добијених магнетном резонанцом представља критичну секвенцу у морфолошкој анализи нервних структура, карактеризацији односа између структура мозга и функција као и у лечењу, мониторингу и планирању. Недостатак многих сличних софтверских пакета који се користе за сегментацију можданих структура се огледа у отежаној компатибилности унакрасних платформи, ограниченој подршки формата датотека, комплексних корисничких интерфејса као и немогућности мануелне исправке или корекције резултата. У тим случајевима врло често се прибегава укључивању већег броја софтверских пакета у анализи сегментације можданих структура као и за конверзију датотека, обраду слике, мануелно уређивање и волуметријску евалуацију.

Постоје три софтверске алатке које се користе у квантитаивној анализи података

1. brain extraction tool, који се користи за изолацију можданог испитиваног региона и уклањање околних структура
2. tissue classification, идентификација сиве масе, беле масе и цереброспиналне течности
3. Talairach alignment, поравнање, усклађивање са стандардизованим координантним системом и квантитативно коришћање дигиталних атласа.

Све ове методе су интегрисане у MIPAV софтверском пакету који смо ми користили у волуметријској анализи испитиваних можданих структура које смо идентификовали као неуроморфолошке супастате у посттрауматском стресном поремећају код хуманих пацијената.

У нашем истраживању смо користили скенер нуклеарне магнетне резонанце јачине 3.0T (Philips Medical System, Best, The Netherlands).

Волуметријска евалуација великоможданих испитиваних структура је извођена је на 3D T1 контрасном снимку магнетне резонанце са параметрима експозиције TR=9.8ms; TE=4.6MS; flip angle=8; дебљина пресека=1.2 mm; број пресека=120; без размака између пресека, покривен цели мозак; FOV=224 mm; matrix=192; реконструкцијски матрикс=256. Стандардни T2 контрасни снимак магнетне резонанце и FLAIR су извођени да би се уочиле и разјасниле лезије масе услед патолошких процеса деменције или трауме.

Алгоритам FIRST који је део софтверског пакета функционалне магнетне резонанце (FSL) је коришћен у сврху истовременог али опет независног волуметријског евалуисања и сегментације структура великог мозга који су укључени у наше истраживање.

Након регистрације, улазни подаци добијени контрастним снимком магнетне резонанце (3D T1 снимци) се трансформишу софтверски и алгоритамски на основу дванаест степени слободе (три translације, три ротације, три паралеле и три косине). Након идентификације и регистровања великоможданих структура, субкортикална маска се аплицира у циљу лоцирања и утврђивања тачне позиције испитиваних структура. Након тога рађена је сегментација на основу протоколарних модела и на основу интензитета воксела. Апсолутни волумени испитиваних неуроморфолошких великоможданих структура су утврђивани и израчунавани, на основу параметара прикупљених из прве фазе. Корекција граница које су ограничавале испитивану структуру је рађена у смислу испитивања да ли гранични воксели припадају испитиваној структури или не. У нашем истраживању користили смо Z вредност од 3, коме одговара 99.998% тачности односно прецизности када је утврђивање локације воксела у питању.

Након регистрације и сегментације свих снимака магнетне резонанце, све сегментисане испитиване структуре су визуелно, оком испитивача, проверене да ли су макроскопски тачно одређене.

Процена и евалуација волумена ткива мозга је рађена помоћу софтверског пакета SIENAX, који представља део софтверског пакета FSL.

SIENAX функционише по принципу индивидуалног екстраховања свих структура које су присутне на снимку а које нису предвиђене за волуметријску евалуацију као на

пример лобања или структуре или ткиво мозга које није укључено у тренутно истраживање.

Типска сегментација možданог ткива са проценом парцијалног волумена је рађена у циљу одређивања тоталног волумена možданог ткива укључујући засебне процене волумена беле и сиве масе. У нашем истраживању смо користили апсолутне волумене коју су алгоритмаски генерисани.

4.2.2.4. Статистичка обрада података

Студија испитивања је кохортна студија. У анализи резултата користили смо методе дескриптивне и експлораторне анализе ради описа добијених података. Методе кластер анализе искористили смо у раздвајању и формирању група пацијената према степену поремећаја. Студентов Т тест и Mann-Whitney тест смо користили за поређење група, као и ANOVA и Kruskal–Wallis тест за поређење група тежина поремећаја. За мерење степена повезаности користили смо коефицијент разлике а за дискретне податке хи квадрат тест. За откривање независних предикторских фактора користили смо мултиваријациону логистичку регресију, као и методе дискриминационе анализе. Осим наведених метода ради откривања степена сензитивности и специфичности посматраних параметара користили смо ROC криву. За анализу резултата користили смо софтвер SPSS и Statistics, а за степен значајности узимали смо 95%. Ради поређења анималног модела и истраживања на пацијентима користили смо статистички тест поређења коефицијента разлике различитих популација као и методе структурног моделирања (Structural Equation Modeling) ради тестирања и процене узрочних односа ова два приступа користећи комбинацију статистичких података и квалитативних узрочних претпоставки.

5. Резултати

5.1. Анимални модел

У студији су коришћене три групе пацова. Испитивани параметри су били концентрације кортизола у три различита времена узорковања. Остали испитивани параметри су били маса тимуса, маса надбубрежних жлезди, телесна маса.

Табела 1. Поређење испитиваних параметара код пацова.

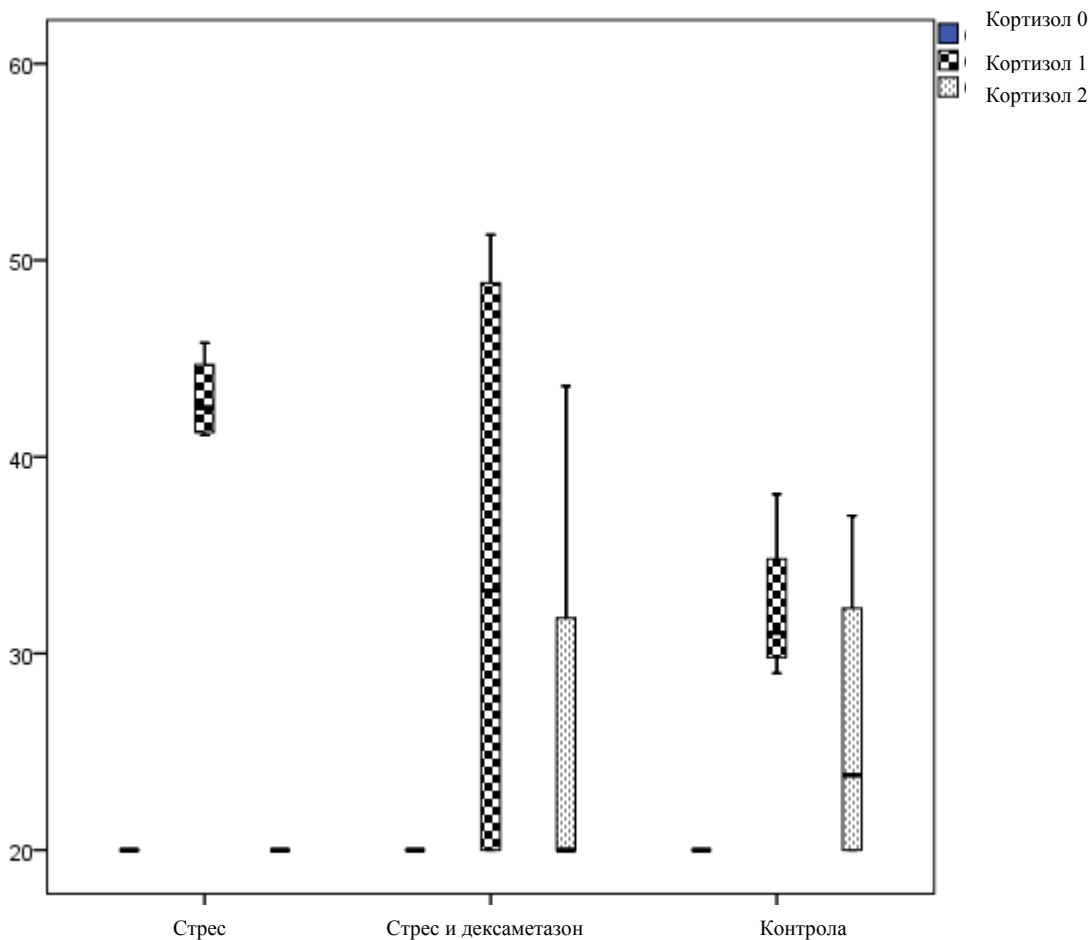
Група		n	\bar{X}	SEM	F	
					F	P
Телесна маса	Стрес	4	348.500	11.383	0.639	0.550
	Стрес и дексаметазон	4	340.750	9.159		
	Контролна група	4	357.000	9.823		
	Укупно	12	348.750	5.673		
Маса тимуса	Стрес	4	0.475	0.039	4.336	0.048
	Стрес и дексаметазон	4	0.362	0.018		
	Контролна група	4	0.445	0.028		
	Укупно	12	0.427	0.021		
Маса надбубрежне жлезде	Стрес	4	0.038	0.002	1.752	0.228
	Стрес и дексаметазон	4	0.038	0.003		
	Контролна група	4	0.033	0.001		
	Укупно	12	0.036	0.001		
Кортизол 0	Стрес	4	20.000	0.000	-	-
	Стрес и дексаметазон	4	20.000	0.000		
	Контролна група	4	20.000	0.000		
	Укупно	12	20.000	0.000		
Кортизол 1	Стрес	4	42.975	1.094	1.268	0.327
	Стрес и дексаметазон	4	34.425	8.388		
	Контролна група	4	32.300	2.001		
	Укупно	12	36.567	2.967		
Кортизол 2	Стрес	4	20.000	0.000	0.711	0.517
	Стрес и дексаметазон	4	25.900	5.900		
	Контролна група	4	26.150	4.036		
	Укупно	12	24.017	2.319		

Резултати средње вредности и стандардне грешке претходно описаних параметара су приказани у табели 1. Уочавамо да је постојала разлика у маси тимуса, $p=0.048$.

Табела 2. Резултати упоредног Т теста унутар испитиваних група пацова.

Група			\bar{X}	n	SE	p
Стрес	Пар 1	Кортизол 0	20,00	4	0,000	0.000
		Кортизол 1	42,975	4	1,0942	
	Пар 2	Кортизол 0	20.00 ^a	4	0,000	1.000
		Кортизол 2	20.000 ^a	4	0,0000	
	Пар 3	Кортизол 1	42,975	4	1,0942	0.000
		Кортизол 2	20,000	4	0,0000	
Стрес и дексаметазон	Пар 1	Кортизол 0	20,00	4	0,000	0.184
		Кортизол 1	34,425	4	8,3881	
	Пар 2	Кортизол 0	20,00	4	0,000	0.551
		Кортизол 2	25,900	4	5,9000	
	Пар 3	Кортизол 1	34,425	4	8,3881	0.391
		Кортизол 2	25,900	4	5,9000	
Контрола	Пар 1	Кортизол 0	20,00	4	0,000	0.009
		Кортизол 1	32,300	4	2,0012	
	Пар 2	Кортизол 0	20,00	4	0,000	0.304
		Кортизол 2	26,150	4	4,0360	
	Пар 3	Кортизол 1	32,300	4	2,0012	0.225
		Кортизол 2	26,150	4	4,0360	

Приликом компарације парова унутар група користили смо Т тест за упарене узорке а резултати за сваки пар су дати у табели 2. са просечним вредностима и стандардним грешкама. Сигнификантне вредности добили смо поређењем нивоа кортизола пре извођења експеримента и после излагања стресном параметру експерименталне парадигме психосоцијалног стреса, првог и трећег пара унутар стресне групе, при чему је у оба случаја поређења, што је и графички приказанао на графикону 1.



Графикон 1. Приказ резултата упоређивања нивоа кортизола између група.

На графикону 1. дат је приказ резултатат упоређивања концетрације кортизола унутар група. Можемо рећи да је ниво кортизола код експерименталних животиња код којих је апликован дексаметазон непосредно пре излагања стресу далеко мањи него код оних животиња код којих није апликован дексамтеазон што само говори о позитивном дејству дексаметазона код ситуација излагања стресу, што се види из графикона. У свим случајевима анализираних парова није утврђена разлика у групи срес и дексаметазон, $p > 0.05$.

Резултати компарације волумена хипокампадне формације пацова из експерименталне групе и контролне показују статистичку значајност што је приказано у Табели 3. Приликом упоређивања волумена хипокампадне формације између испитиваних мозга пацова излаганих стресу и контролне групе, приметили смо смањење волумена

хипокампуса експерименталних пацова који су били изложени психосоцијалном фактору парадигме.

Табела 3. Вредности хипокампалне формације пацова.

	Група	n	\bar{X}	SE	p
Хипокампус	Експериментална	25	0,6144	0,02093	0.000
	Контрола	25	0,9688	0,05967	

Табела 4. Вредности амигдалоидног комплекса пацова.

	група	N	\bar{X}	SEM	P
Амигдала	Експериментална	25	10,0156	,11661	0.000
	Контрола	25	11,5041	,13026	

У табели 4. приказане су средње вредности и стандардна грешка приликом поређења амигдалоидног комплекса пацова из експерименталне групе и контролне са високом статистичком значајношћу.

5.2. Пацијенти

У испитивану групу је иницијално било укључено осамдесет мушких испитаника. Искључивање женских испитаника је вршено због могућег утицаја нивоа хормона у току месечног циклуса и настанка главобоља услед тога. Након извршеног структурираног психијатријског интервјуа и психолошког тестирања њих четрдесет деветоро је било са дефинитивном дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја по критеријумима МКБ 10 и DSM V. Један испитаник је искључен из истраживања због неодазивања на психолошка тестирања. Контролну групу чинило је тридесет здравих испитаника без дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја. Просечна старост испитаника је била 46.47 ± 8.16 година. На основу одговора у току психијатријског интервјуа о учесталости главобоља, све пацијенте са посттрауматским стресним поремећајем смо поделили на оне који имају главобоље више од два пута недељно, затим на оне који имају мање од два пута недељно и на оне пацијенте који немају главобоље.

Табела 5. Приказ учесталости главобоља код свих учесника судије.

		Учесталост	Проценти
Учесталост	више од 2 главобоље недељно	25	31,6
	мање од две главобоље недељно	14	17,7
	ПТСП без главобоља	10	12,7
	Контроле	30	38,0
	Укупно	79	100,0

Од свих испитаника са посттрауматским стресним поремећајем највише је било у групи са главобољама више од две недељно, 31,6%.

Табела 6. Приказ испитиваних група у зависности од постојања ПТСП.

		Учесталост	Проценти
Учесталост	ПТСП+	49	62,0
	ПТСП-	30	38,0
	Укупно	79	100,0

Од укупног броја пацијената који су ушли у студију, 62% је било са дијагнозом ПТСП, што је приказано у табели 6. У испитивану групу је било укључено седамдесет девет мушких испитаника.

Табела 7. Постојање различитог степена депресивности код испитаника.

		Учесталост	Проценти
Учесталост	здрава популација	30	38,0
	без депресије	2	2,5
	лака депресија	33	41,8
	умерена депресија	10	12,7
	тешка депресија	4	5,1
	Укупно	79	100,0

Приказ постојања различитог степена депресивности код испитаника са дијагнозом ПТСП је приказан у табели 7. Подела на подгрупе унутар испитаника са

посттрауматским стресним поремећајем који су ушли у студију на оне са тешком, умереном, лако депресијом, је извршена на основу резултата добијених Хамилтоновом скалом депресивности. Видимо да је највећи део пацијената са посттрауматским стресним поремећајем верификован са лако депресијом, 41.8%.

Табела 8. Приказ статистичке значајности промењеног волумена амигдалоидног комплекса код пацијената са ПТСП.

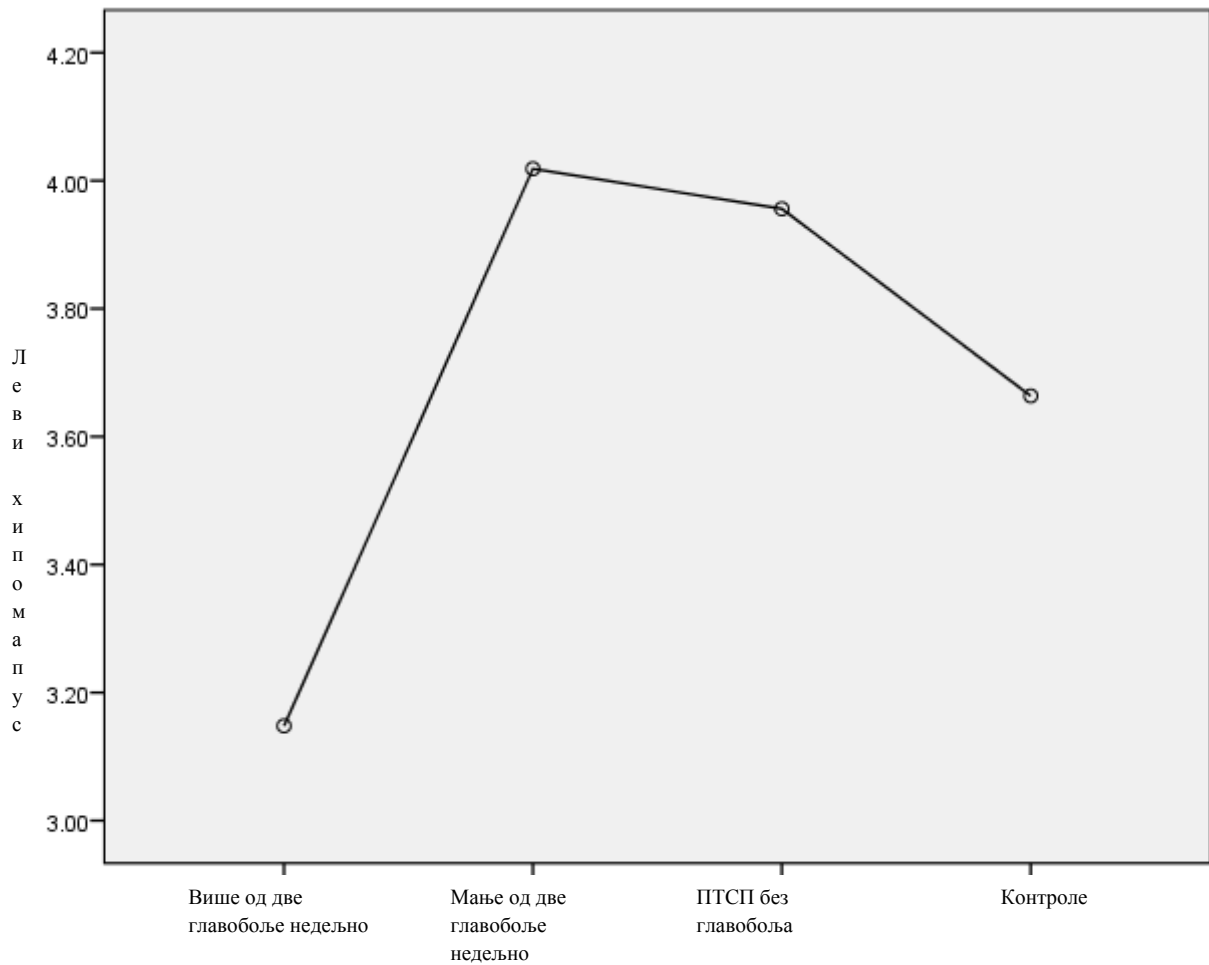
Испитивани параметар		n	\bar{X}	SEM	p
године	ПТСП+	49	46,4694	1,16646	0,836
	ПТПС-	30	46,8667	1,53183	
Хипокампус лево	ПТСП+	49	3,5616	,10168	0,339
	ПТПС-	30	3,6637	,02912	
Хипокампус десно	ПТСП+	49	3,5704	,10025	0,235
	ПТПС-	30	3,6957	,02910	
Амигдалоидни комплекс лево	ПТСП+	49	1,6645	,02962	,000
	ПТПС-	30	1,9553	,01750	
Амигдалоидни комплекс десно	ПТСП+	49	1,6760	,03155	,000
	ПТПС-	30	1,9677	,01616	
Префронтални кортекс лево	ПТСП+	49	164,7553	3,10254	0,657
	ПТПС-	30	162,4967	4,04239	
Префронтални кортекс десно	ПТСП+	49	162,2963	3,05623	0,657
	ПТПС-	30	160,0714	3,98205	

Резултати средње вредности и стандардне грешке као и висока статистичка значајност код измењеног волумена амигдалоидног комплекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем су приказани у Табели 8. Амигдалоидни комплекс у целини је показао редукцију волумена и то специфично са леве стране, $p=0.000$. Висока статистичка значајност нас упућује на детаљнију анализу неуроморфолошког корелата амигдалоидног комплекса у циљу детерминисања ове структуре као дефинитивног супстрата поремећаја какав је посттрауматски стресни поремећај. Поредџи ову анатомску структуру између две основне групе, испитаника са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја и испитанике без посттрауматског стресног поремећаја види се амигдалоидни комплекс далеко статистички значајнијом морфолошком структуром од хипокампадне формације и префронталног кортекса у нашем истраживању, што се може видети по резултатима из табеле 8.

Табела 9. Резултати морфолошких структура унутар ПТСП групе код пацијената код којих је верификована главобоља.

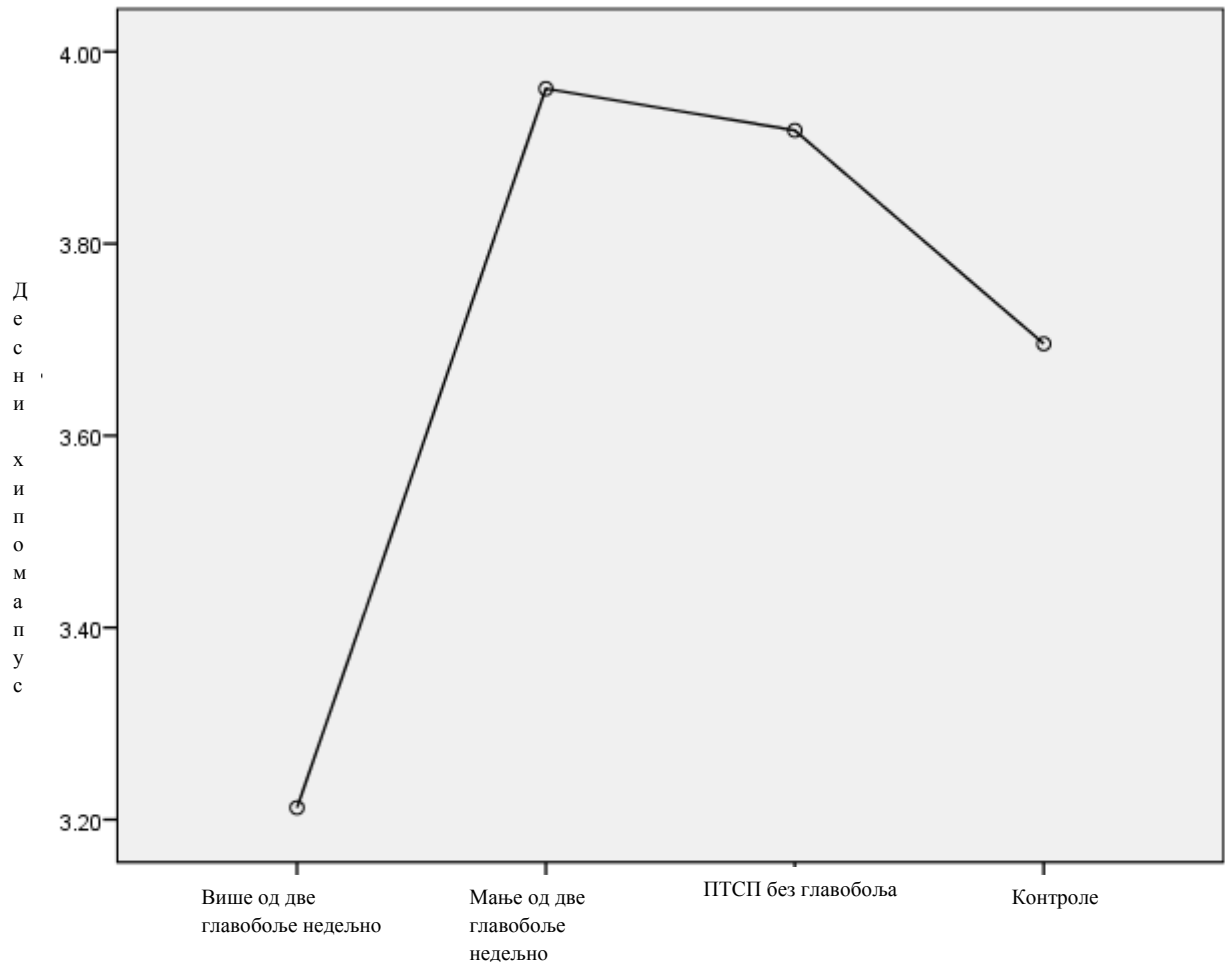
		n	\bar{X}	SEM
Хипокампус лево	више од 2 главобоље недељно	25	3,1480	0,10094
	мање од две главобоље недељно	14	4,0186	0,14185
	ПТСП без главобоља	10	3,9560	0,25357
	Контроле	30	3,6637	0,02912
	Укупно	79	3,6004	0,06401
Хипокампус десно	више од 2 главобоље недељно	25	3,2124	0,10182
	мање од две главобоље недељно	14	3,9614	0,15220
	ПТСП без главобоља	10	3,9180	0,27180
	Контроле	30	3,6957	0,02910
	Укупно	79	3,6180	0,06327
Амигдалоидни комплекс лево	више од 2 главобоље недељно	25	1,6560	0,04494
	мање од две главобоље недељно	14	1,6607	0,05205
	ПТСП без главобоља	10	1,6910	0,06237
	Контроле	30	1,9553	0,01750
	Укупно	79	1,7749	0,02517
Амигдалоидни комплекс десно	више од 2 главобоље недељно	25	1,6792	0,04444
	мање од две главобоље недељно	14	1,6501	0,06479
	ПТСП без главобоља	10	1,7040	0,06454
	Контроле	30	1,9677	0,01616
	Укупно	79	1,7867	0,02596
Префронтални кортекс лево	више од 2 главобоље недељно	25	164,8420	4,50508
	мање од две главобоље недељно	14	167,0756	6,76159
	ПТСП без главобоља	10	161,2903	4,64970
	Контроле	30	162,4967	4,04239
	Укупно	79	163,8976	2,44880
Префронтални кортекс десно	више од 2 главобоље недељно	25	162,3816	4,43784
	мање од две главобоље недељно	14	164,5820	6,66067
	ПТСП без главобоља	10	158,8830	4,58030
	Контроле	30	160,0714	3,98205
	Укупно	79	161,4514	2,41225

У табели 9. су приказани резултати разлике неуроморфолошких великоможданих испитиваних параметара и различитих учеталости главобоља унутар групе пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Приказана је стандардна грешка и средња вредност испитиваних неуроморфолошких корелата.



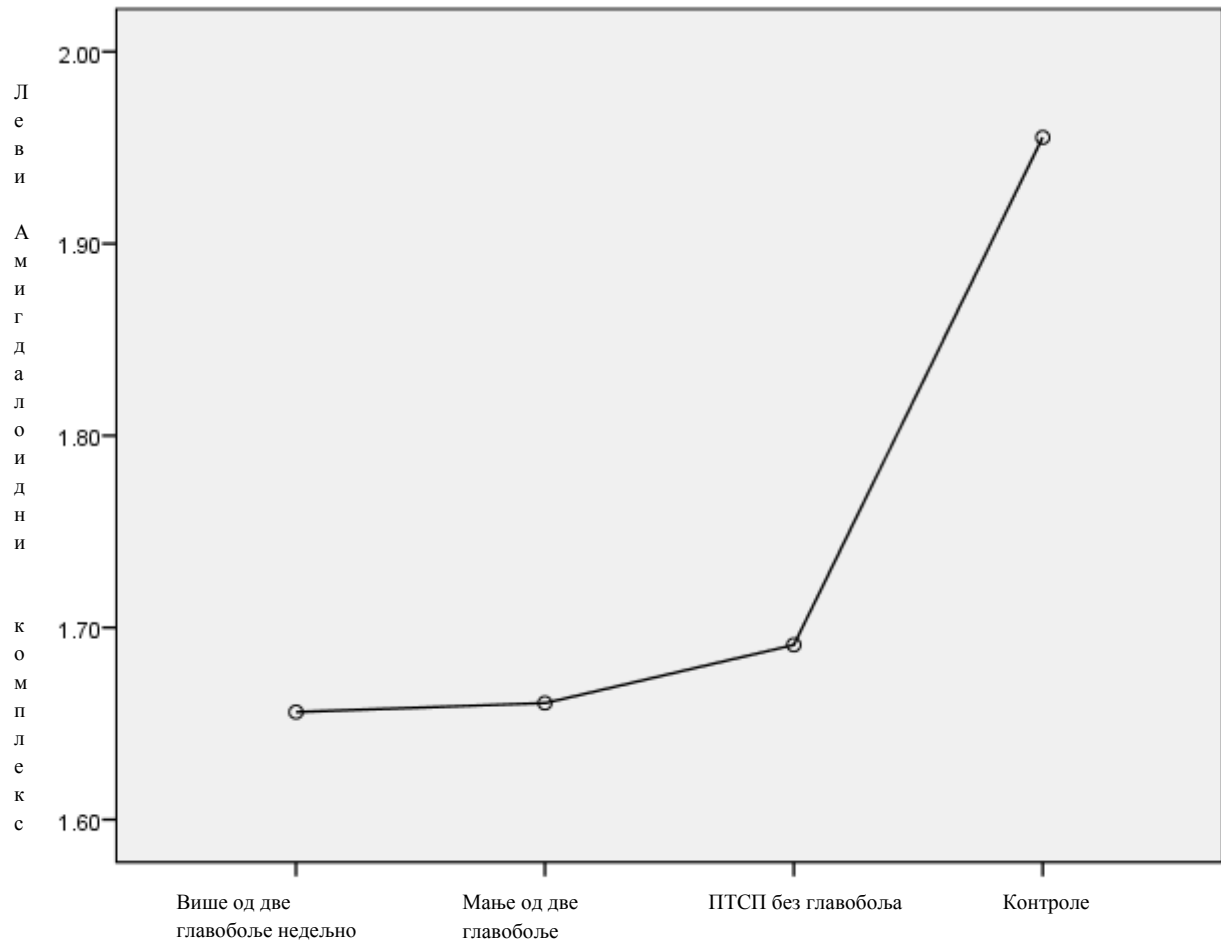
Графикон 2. Приказ вредности хипокамуса према учесталости главобоља код пацијената са ПТСП са редукованим левим хипокампусом.

На графикону 2. приказана је мања вредност код пацијената са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја који су имали главобоље више од два пута недељно а такође имали редукован волумен левог хипокампуса. Пацијенти са минималном редукијом волумена хипокампадне формације и нормалним волуменом хипокампадне формације нису давали податке о главобољама или су имали јако умерене главобоље.



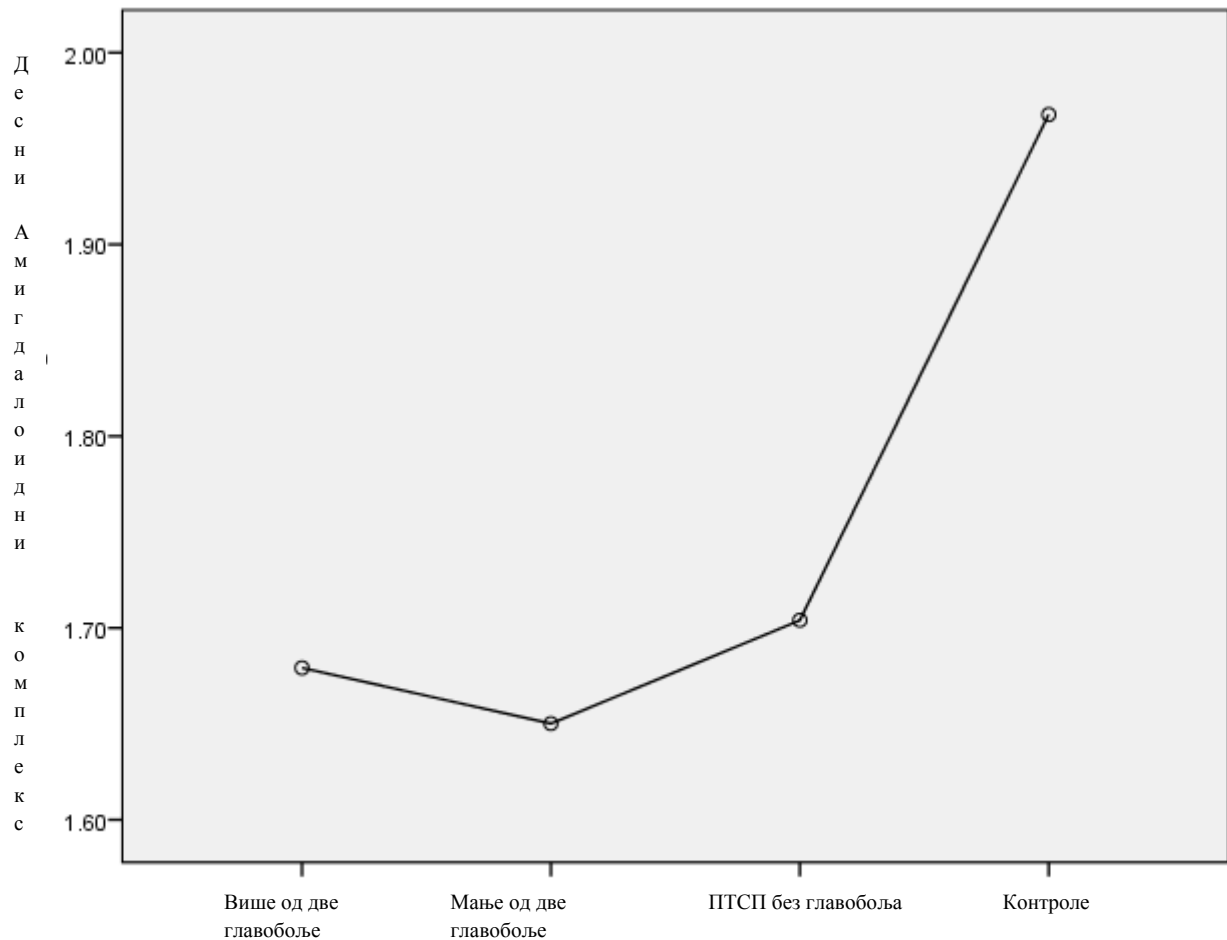
Графикон 3. Приказ вредности хипокампуса према учесталости главобоља код пацијената са ПТСП са редукованим десним хипокампусом.

На графикону 3. Приказана је мања вредност код пацијената са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја који су имали главобоље више од два пута недељно а такође имали редукован волумен десног хипокампуса



Графикон 4. Приказ вредности редукованог волумена амигдалоидног комплекса левострано и степена учесталости главобоља код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

На графикону 4. приказана је мања вредност волумена левог амигдалоидног комплекса пацијената са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја који су имали главобоље у односу на контролну групу.



Графикон 5. Приказ вредности редукованог волумена амигдалоидног комплекса деснострано и степена учесталости главобоља код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

На графикону 5. приказана је вредност волумен десног амигдалоидног комплекса пацијената са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја који су имали главобоље мање од два пута недељно и оних који су изјавили да нису имали неке значајније главобоље. Пацијенти који су имали главобоље више од два пута недељно и они који су изјавили да их нису имали су сличан степен редукције мождане структуре на десној хемисфери.

Табела 10. Резултати Фишеровог (Fisher test) теста испитиваних неуроморфолошких структура.

	F	p
Хипокампус лево	13,726	0,000
Хипокампус десно	9,602	0,000
Амигдалоидни комплекс лево	17,047	0,000
Амигдалоидни комплекс десно	15,687	0,000
Префронтална кора лево	0,198	0,897
Префронтална кора десно	0,198	0,897

Користећи Фишеров тест добили смо високу статистичку значајност код пацијената са ПТСП у погледу хипокампалне формације и амигдалоидног комплекса што је приказано у табели 10.

Табела 11. Резултати разлике волумена неуроморфолошких испитиваних структура великог мозга са учесталашћу главобоља код пацијената са ПТСП унутар група пацијената са главобољама.

			p
Хипокампус лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	0,000
		ПТСП без главобоља	0,070
		Контроле	0,000
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	0,000
		ПТСП без главобоља	1,000
		Контроле	0,156
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	0,070
		мање од две главобоље недељно	1,000
		Контроле	0,862
	Контроле	више од 2 главобоље недељно	0,000
		мање од две главобоље недељно	0,156
		ПТСП без главобоља	0,862
Хипокампус десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	0,002

		ПТСП без главобоља	0,179
		Контроле	0,001
		мање од две главобоље недељно	0,002
	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља	1,000
		Контроле	0,498
		ПТСП без главобоља	0,179
	ПТСП без главобоља	мање од две главобоље недељно	1,000
		Контроле	0,968
		Контроле	0,001
	Контроле	мање од две главобоље недељно	0,498
		ПТСП без главобоља	0,968
		мање од две главобоље недељно	1,000
Амигдалоидни комплекс лево	више од 2 главобоље недељно	ПТСП без главобоља	0,998
		Контроле	0,000
		мање од две главобоље недељно	1,000
	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља	0,999
		Контроле	0,000
		више од 2 главобоље недељно	0,998
	ПТСП без главобоља	мање од две главобоље недељно	0,999
		Контроле	0,012
		Контроле	0,000
	Контроле	мање од две главобоље недељно	0,000
		ПТСП без главобоља	0,012
		мање од две главобоље недељно	0,999
Амигдалоидни комплекс десно	више од 2 главобоље недељно	ПТСП без главобоља	1,000
		Контроле	0,000
		мање од две главобоље недељно	0,999
	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља	0,993
		Контроле	0,002
		више од 2 главобоље недељно	1,000
	ПТСП без главобоља	мање од две главобоље недељно	0,993
		Контроле	0,015
		мање од две главобоље недељно	0,999

	Контроле	више од 2 главобоље недељно	0,000
		мање од две главобоље недељно	0,002
		ПТСП без главобоља	0,015
Префронтални кортекс лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	0,995
		Контроле	0,999
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	0,982
		Контроле	0,993
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	0,995
		мање од две главобоље недељно	0,982
		Контроле	1,000
	Контроле	више од 2 главобоље недељно	0,999
		мање од две главобоље недељно	0,993
		ПТСП без главобоља	1,000
Префронтални кортекс десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	0,995
		Контроле	0,999
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	0,982
		Контроле	0,993
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	0,995
		мање од две главобоље недељно	0,982
		Контроле	1,000
	Контроле	више од 2 главобоље недељно	0,999
		мање од две главобоље недељно	0,993
		ПТСП без главобоља	1,000

Постоји висока статистичка значајност разлика испитиваних волумена структура великог мозга и степеном учесталости главобоља код испитиваних пацијената са ПТСП, што је приказано у табели 11. Испитивали смо разлику волумена морфолошких

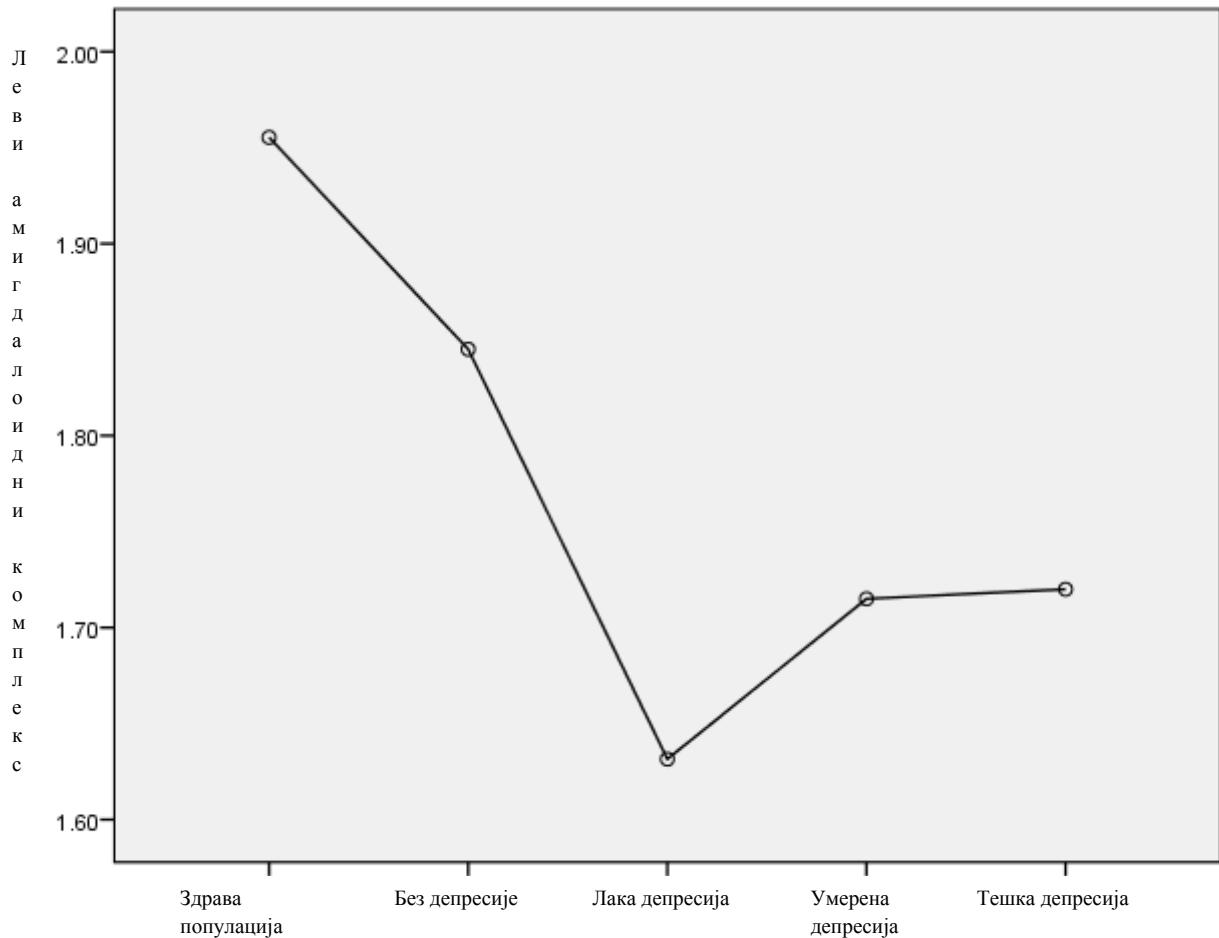
структура унутар групе пацијената са посттрауматским стресним поремећајем а који су имали главобоље различите учесталости или је нису имали. Постоји разлика са високом статистичком значајношћу код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем који су имали редуковане волумене анатомских супстрата и различитих степена учесталости главобоља, нарочито у разлици редукованог хипокампуса билатерално и пацијената са главобољама више од два пута недељно и контролном групом и редукованог волумена амигдалоидног комплекса билатерално и пацијената са учесталошћу главобоља више од два пута недељно и контролном групом, $p < 0.05$. Постоји висока статистичка значајност, $p = 0.000$, у разлици укупног волумена амигдалоидног комплекса и учесталости главобоља више од два пута недељно и левог хипокампуса и учесталости главобоље мање од два пута недељно, што се може видети у табели 11.

Табела 12. Неуроморфолошке структуре и степен депресије код пацијената са ПТСП.

	n	\bar{X}	SEM	
Хипокампус лево	Здраве контроле	30	3,6637	,02912
	без депресије	2	4,0750	,20500
	лака депресија	33	3,6603	,12735
	умерена депресија	10	3,2510	,19908
	тешка депресија	4	3,2675	,33935
	укупно	79	3,6004	,06401
Хипокампус десно	здраве контроле	30	3,6957	,02910
	без депресије	2	4,1450	,16500
	лака депресија	33	3,6582	,12910
	умерена депресија	10	3,2460	,17234
	тешка депресија	4	3,3700	,31377
	укупно	79	3,6180	,06327
Амигдалоидни комплекс лево	Здраве контроле	30	1,9553	,01750
	без депресије	2	1,8450	,07500
	лака депресија	33	1,6315	,03418
	умерена депресија	10	1,7150	,07024
	тешка депресија	4	1,7200	,14024
	тотал	79	1,7749	,02517
Амигдалоидни комплекс десно	здраве контроле	30	1,9677	,01616
	без депресије	2	1,9350	,03500
	лака депресија	33	1,6349	,03704

	умерена депресија	10	1,7250	,06707
	тешка депресија	4	1,7625	,14180
	укупно	79	1,7867	,02596
Префронтални кортекс лево	Здраве контроле	30	162,4967	4,04239
	без депресије	2	147,1512	7,73868
	лака депресија	33	171,4569	3,82979
	умерена депресија	10	155,0528	4,51621
	тешка депресија	4	142,5255	3,82652
	укупно	79	163,8976	2,44880
Префронтални кортес десно	Здраве контроле	30	160,0714	3,98205
	без депресије	2	144,9549	7,62317
	лака депресија	33	168,8979	3,77263
	умерена депресија	10	152,7386	4,44880
	тешка депресија	4	140,3982	3,76941
	укупно	79	161,4514	2,41225

Резултати средње вредности и стандардне грешке можданих структура и степена депресије код пацијената са ПТСП су приказани у табели 12. Испитиване су разлике вредности неуроморфолошких варијабли и њихових волумена са једне стране, и присуства различитог степена депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у зависности од скорова Хамилтонове скале депресивности, што је графички приказано на графикону 6.

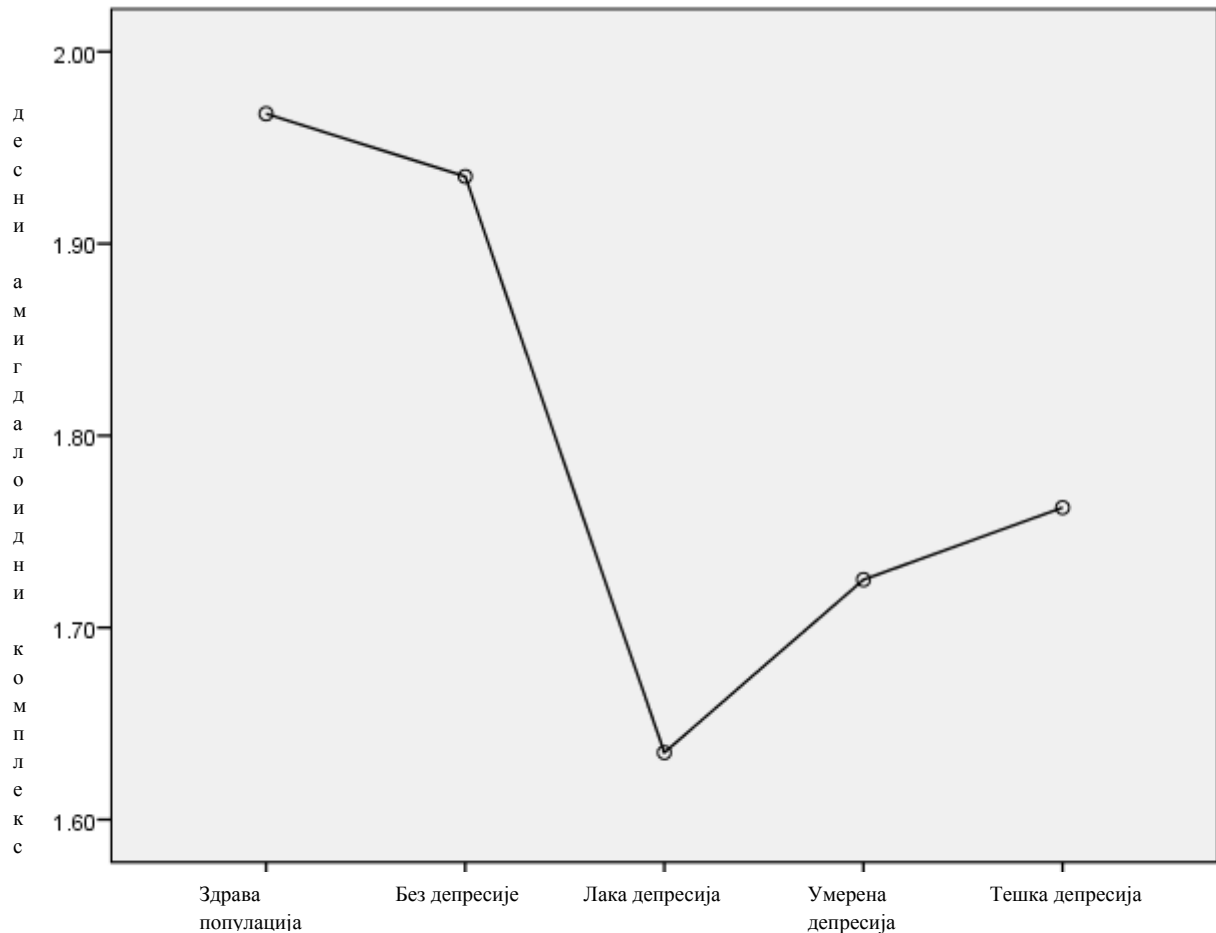


Графикон 6. Приказ средњих вредности анатомских параметара и скорова Хамилтонове скале.

На графикону 6. се налази графички приказ испитиваних односа параметара морфолошких, анатомских структура великог мозга, њихових редукованих волумена и депресивних ПТСП пацијената. На основу резултата који су добијени решавањем теста Хамилтонове скале депресивности, утврђени су различити степени депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Испитивана разлика је показала статистички значај у односу на леви амигдалоидни комплекс и различитог степена депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

На графикону 7. се налази графички приказ испитиваних односа параметара морфолошких, анатомских структура великог мозга, њихових редукованих волумена и депресивних ПТСП пацијената. На основу резултата који су добијени решавањем

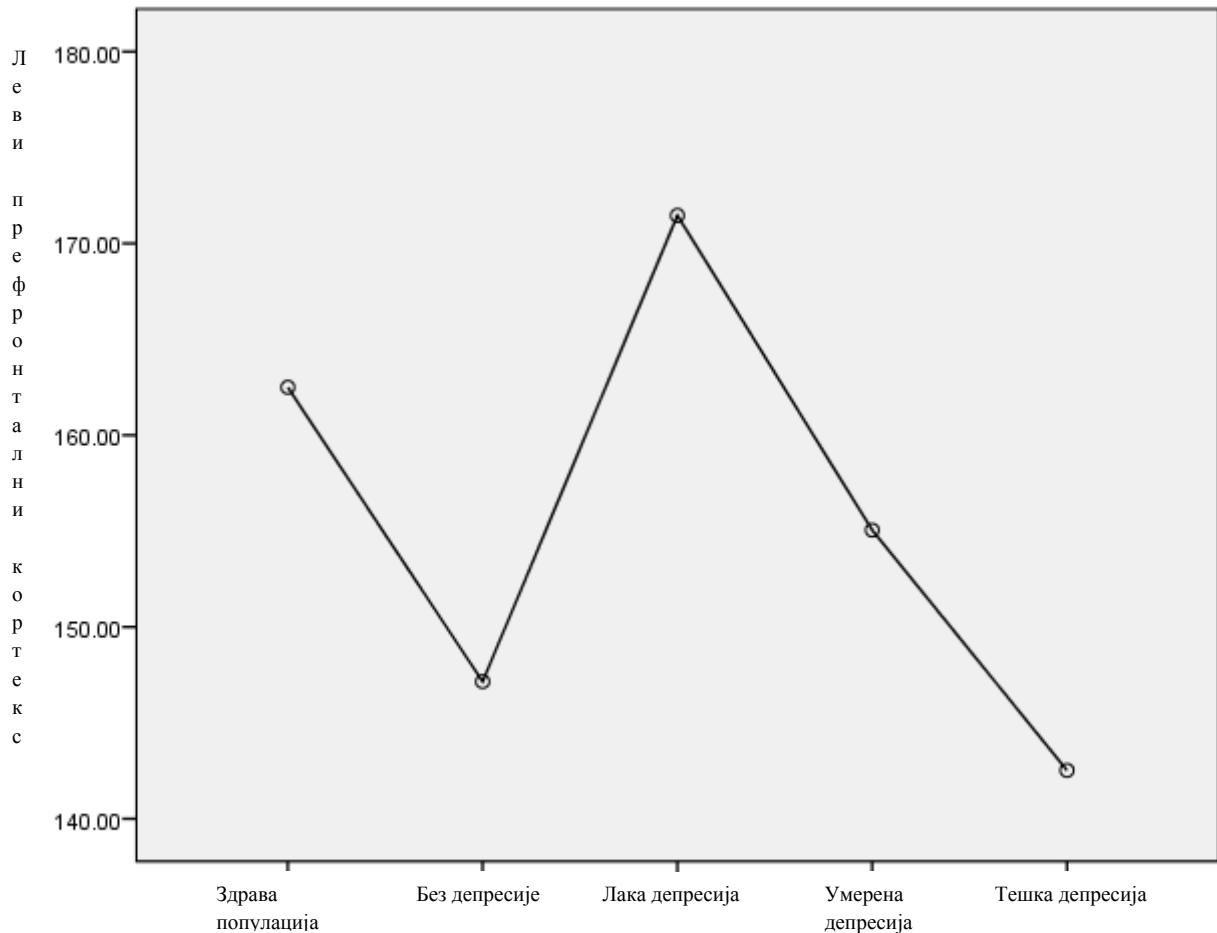
теста Хамилтонове скале депресивности, утврђени су различити степени депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Испитивана разлика је показала статистички значај у односу десног амигдалоидног комплекса и различитог степена депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.



Графикон 7. Приказ средњих вредности анатомских параметара и скорова Хамилтонове скале.

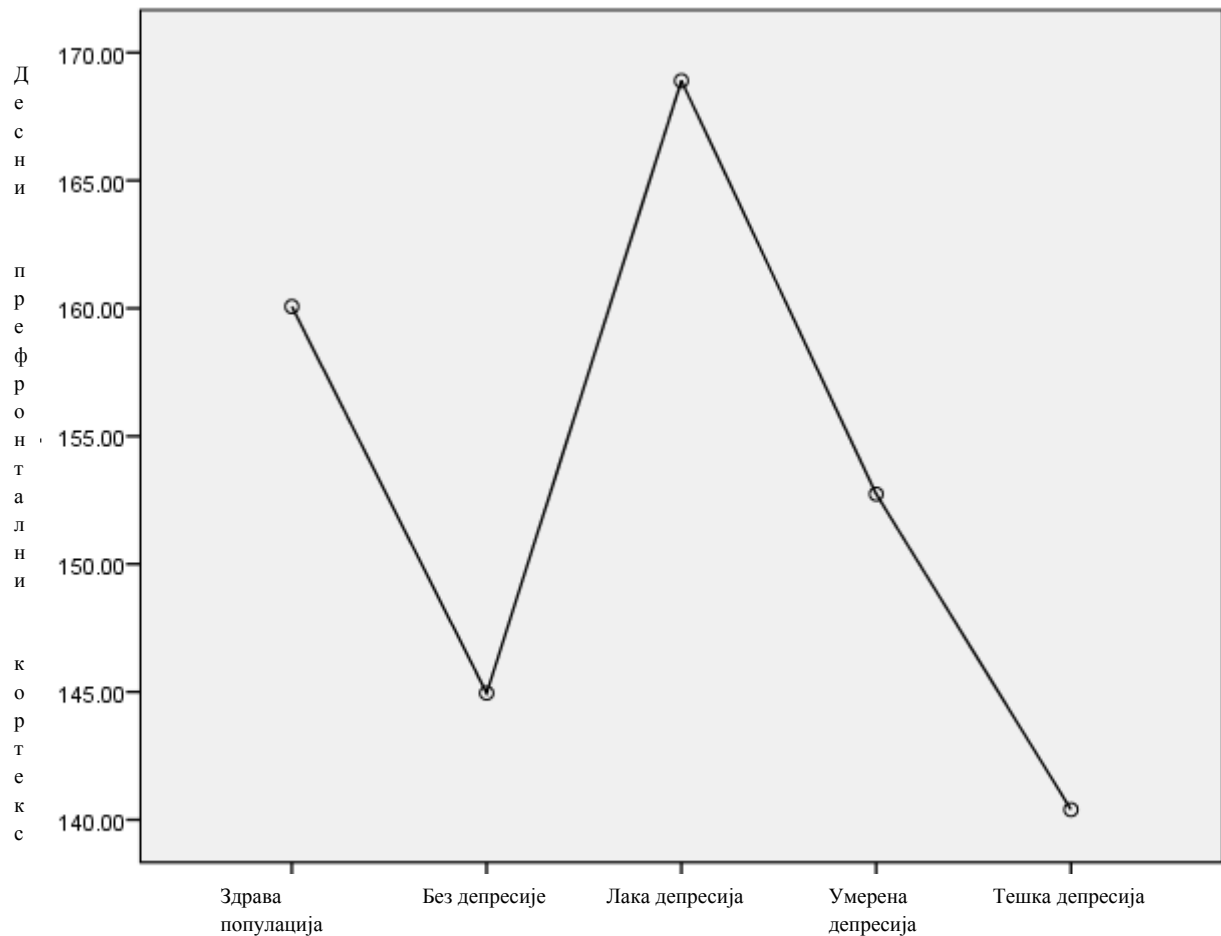
На графикону 8. се налази графички приказ испитиваних односа параметара морфолошких, анатомских структура великог мозга, њихових редукованих волумена и депресивних ПТСП пацијената. На основу резултата који су добијени решавањем теста Хамилтонове скале депресивности, утврђени су различити степени депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Испитивана разлика је показала

статистички значај у односу редукције леве префронталне коре и различитог степена депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.



Графикон 8. Приказ средње вредности анатомских параметара и скорова Хамилтонове скале.

На графикону 9. се налази графички приказ испитиваних односа параметара морфолошких, анатомских структура великог мозга, њихових редукованих волумена и депресивних ПТСП пацијената. На основу резултата који су добијени решавањем теста Хамилтонове скале депресивности, утврђени су различити степени депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Испитивана разлика је показала статистички значај у односу редукције десне префронталне коре и различитог степена депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.



Графикон 9. Приказ средњих вредности анатомских параметара и скорова Хамилтонове скале.

У табели 13. су приказани резултати разлике испитиваних неуроморфолошких структура и Хамилтонове скале.

Осим дефинисаних како морфолошких тако и путем неуралних конекција и физиолошких веза хипокампуса, амигдалоидног комплекса и префронталне коре, може се видети и висока статистичка значајност разлике средњих вредности амигдалоидног комплекса билатерално хемисферички, $p=0.000$, и префронталне коре обострано $p=0.025$, што се види у табели 13. на основу резултата добијених Фишеровим тестом.

Табела 13. Статистичка значајност испитиваних структура.

	F	p.
Хипокампус лево	1,901	0,119
Хипокампус десно	2,012	0,102
Амигдалоидни комплекс лево	14,459	0,000
Амигдалоидни комплекс десно	14,540	0,000
Префронтални кортекс лево	2,972	0,025
Префронтални кортекс десно	2,972	0,025

Постоји статистичка значајна разлика код испитиваних морфолошких структура у оквиру поређења параметара Хамилтонове скале код пацијената са ПТСП, што је приказано у табели 14.

Табела 14. Резултати поређења параметара Хамилтонове скале.

			p
Хипокампус лево	здрава популација	без депресије	,967
		лака депресија	1,000
		умерена депресија	,512
		тешка депресија	,981
	без депресије	здрава популација	,967
		лака депресија	,930
		умерена депресија	,425
		тешка депресија	,693
	лака депресија	здрава популација	1,000
		без депресије	,930
		умерена депресија	,656
		тешка депресија	,985
	умерена депресија	здрава популација	,512
		без депресије	,425
		лака депресија	,656
		тешка депресија	1,000
	тешка депресија	здрава популација	,981
		без депресије	,693
		лака депресија	,985
		умерена депресија	1,000
Хипокампус десно	здрава популација	без депресије	,911
		лака депресија	1,000

		умерена депресија	,253
		тешка депресија	,991
	без депресије	здрава популација	,911
		лака депресија	,713
		умерена депресија	,191
		тешка депресија	,629
	лака депресија	здрава популација	1,000
		без депресије	,713
		умерена депресија	,516
		тешка депресија	,997
	умерена депресија	здрава популација	,253
		без депресије	,191
		лака депресија	,516
		тешка депресија	1,000
	тешка депресија	здрава популација	,991
без депресије		,629	
лака депресија		,997	
умерена депресија		1,000	
Амигдалоидни комплекс лево	здрава популација	без депресије	,990
		лака депресија	,000
		умерена депресија	,073
		тешка депресија	,881
	без депресије	здрава популација	,990
		лака депресија	,839
		умерена депресија	,967
		тешка депресија	,998
	лака депресија	здрава популација	,000
		без депресије	,839
		умерена депресија	,973
		тешка депресија	1,000
	умерена депресија	здрава популација	,073
		без депресије	,967
		лака депресија	,973
		тешка депресија	1,000
	тешка депресија	здрава популација	,881
		без депресије	,998
		лака депресија	1,000
		умерена депресија	1,000
Амигдалоидни комплекс десно	здрава популација	без депресије	,999
		лака депресија	,000
		умерена депресија	,054
		тешка депресија	,939
	без депресије	здрава популација	,999
		лака депресија	,032

		умерена депресија	,201
		тешка депресија	,977
	лака депресија	здрава популација	,000
		без депресије	,032
		умерена депресија	,949
		тешка депресија	,997
	умерена депресија	здрава популација	,054
		без депресије	,201
		лака депресија	,949
		тешка депресија	1,000
	тешка депресија	здрава популација	,939
		без депресије	,977
лака депресија		,997	
умерена депресија		1,000	
Префронтални кортекс лево	здрава популација	без депресије	,943
		лака депресија	,698
		умерена депресија	,928
		тешка депресија	,037
	без депресије	здрава популација	,943
		лака депресија	,781
		умерена депресија	,999
		тешка депресија	1,000
	лака депресија	здрава популација	,698
		без депресије	,781
		умерена депресија	,103
		тешка депресија	,002
умерена депресија	здрава популација	,928	
	без депресије	,999	
	лака депресија	,103	
	тешка депресија	,457	
тешка депресија	здрава популација	,037	
	без депресије	1,000	
	лака депресија	,002	
	умерена депресија	,457	
Префронтални кортекс десно	здрава популација	без депресије	,943
		лака депресија	,698
		умерена депресија	,928
		тешка депресија	,037
	без депресије	здрава популација	,943
		лака депресија	,781
		умерена депресија	,999
		тешка депресија	1,000
	лака депресија	здрава популација	,698
		без депресије	,781

		умерена депресија	,103
		тешка депресија	,002
	умерена депресија	здрава популација	,928
		без депресије	,999
		лака депресија	,103
		тешка депресија	,457
	тешка депресија	здрава популација	,037
		без депресије	1,000
		лака депресија	,002
		умерена депресија	,457

Види се јасна статистичка разлика између редукованог волумена амигдалоидног комплекса и лаке депресије, и редукованог волумена префронталног кортекса и тешке депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

Табела 15. Учесталост главобоља и ПТСП

			група				Укупно
			више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља	Контроле	
оболели	ПТСП +	број	25	14	10	0	49
		% оболели	51%	28,6%	20,4%	0,0%	100,0%
	ПТПС-	број	0	0	0	30	30
		% оболели	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Укупно		број	25	14	10	30	79
		% оболели	31,6%	17,7%	12,7%	38,0%	100,0%

Постоји висока статистичка значајност у асоцијацији учесталости главобоља и пацијената са ПТСП и контролне групе, што је приказано у табели 15. Ако посматрамо параметре целог узорка који је укључен у студију а има главобоље у односу на оне пацијенте који немају главобоље али са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја.

Табела 16. Резултати упоређивања параметара Хамилтонове скале и пацијената са ПТСП.

			хамилтон					Укупно
			здрава популација	без депресије	лака депресија	умерена депресија	Тешка депресија	
оболели	птсп+	број	0	2	33	10	4	49
		% оболели	0,0%	4,1%	67,3%	20,4%	8,2%	100,0%
	птсп-	број	30	0	0	0	0	30
		% оболели	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Укупно		број	30	2	33	10	4	79
		% оболели	38,0%	2,5%	41,8%	12,7%	5,1%	100,0%

Резултати упоређивања параметара Хамилтонове скале и пацијената са ПТСП као и контролне групе, приказани су у табели 16. Уколико упоредимо параметре као што су групе пацијената са посттрауматским стресним поремећајем без знакова депресивности и пацијенте са посттрауматским стресним поремећајем који имају знакове различитог степена депресивности на основу скорова Хамилтонове скале депресивности, да постоји статистичка значајност, као што се види у табели 16., $p=0.000$.

У табели 17. дат је приказ резултата логистичке регресије код амигдалоидног комплекса као једне од најзначајнијих морфолошких структура.

Табела 17. Приказ резултата логистичке регресије код амигдалоидног комплекса.

	p	OR	95%CI OR	
Амигдалоидни комплекс лево	0,000	175805,117	515,691	59934050,685

На основу резултата логистичке регресије са поузданошћу од 95% можемо рећи да је леви амигдалоидни комплекс, детерминишућа структура у дефинисању да ли неки пацијент може имати поттрауматски стресни поремећај или не, $p=0.000$.

Табела 18. Приказ средње вредности испитиваних параметара анатомских структура и различитих степена депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

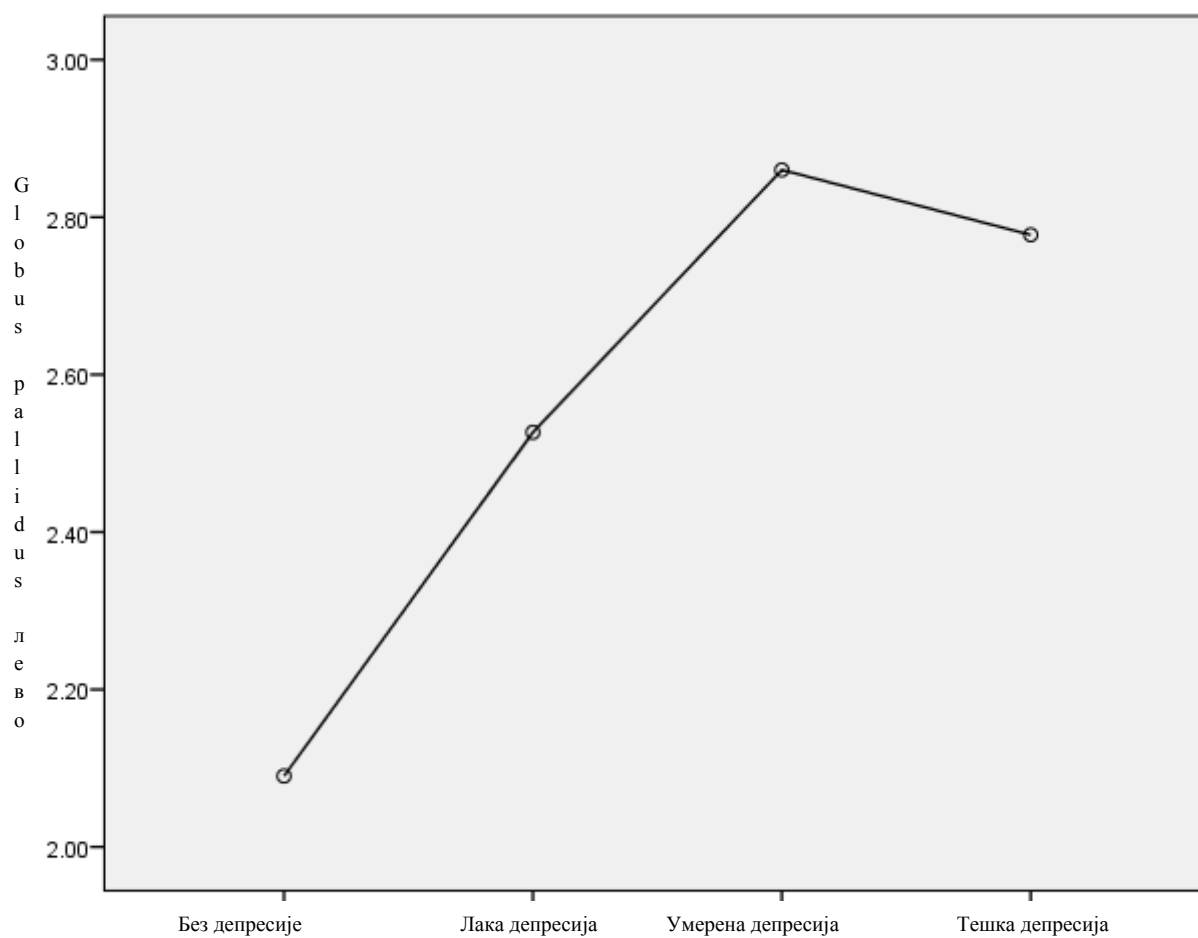
		n	\bar{X}	SEM
године	без депресије	2	37,5000	1,50000
	лака депресија	33	47,1818	1,28692
	умерена депресија	10	48,4000	3,34730
	тешка депресија	4	40,2500	2,39357
	укупно	49	46,4694	1,16646
Nucleus caudatus лево	без депресије	2	3,8200	,63000
	лака депресија	33	3,9145	,11068
	умерена депресија	10	3,8340	,14694
	тешка депресија	4	4,0900	,13266
	укупно	49	3,9086	,08271
Nucleus caudatus десно	без депресије	2	3,9700	,70000
	лака депресија	33	3,9594	,10495
	умерена депресија	10	3,8380	,16113
	тешка депресија	4	4,1800	,16538
	укупно	49	3,9531	,08149
Putamen лево	без депресије	2	5,9750	,20500
	лака депресија	33	6,0082	,06946
	умерена депресија	10	5,8130	,19884
	тешка депресија	4	5,9450	,26859
	укупно	49	5,9618	,06487
Putamen десно	без депресије	2	5,8950	,21500
	лака депресија	33	5,9845	,07567
	умерена депресија	10	5,7820	,18017
	тешка депресија	4	5,8200	,19326
	укупно	49	5,9261	,06480
Globus pallidus лево	без депресије	2	2,0900	0,00000
	лака депресија	33	2,5267	,06158
	умерена депресија	10	2,8600	,09738
	тешка депресија	4	2,7775	,23496
	укупно	49	2,5973	,05463
Globus pallidus десно	без депресије	2	2,0900	,02000
	лака депресија	33	2,4724	,05655
	умерена депресија	10	2,8630	,09932
	тешка депресија	4	2,7750	,24541
	укупно	49	2,5612	,05371
Thalamus лево	без депресије	2	6,3750	,41500
	лака депресија	33	7,2515	,10071

	умерена депресија	10	7,3300	,23423
	тешка депресија	4	7,0550	,29407
	укупно	49	7,2157	,08921
Thalamus десно	без депресије	2	6,4400	,44000
	лака депресија	33	7,1867	,10865
	умерена депресија	10	7,2900	,21755
	тешка депресија	4	7,1050	,34070
	укупно	49	7,1706	,09162
Ventriculus lateralis лево	без депресије	2	5,8400	,40000
	лака депресија	33	6,1212	,10745
	умерена депресија	10	5,9310	,09735
	тешка депресија	4	6,6825	,24689
	укупно	49	6,1167	,08215
Ventriculus lateralis десно	без депресије	2	5,7600	,46000
	лака депресија	33	6,0736	,11262
	умерена депресија	10	5,9020	,12366
	тешка депресија	4	6,7350	,35741
	укупно	49	6,0798	,08980
Zapremina mozga	без депресије	2	1264,50	66,500
	лака депресија	33	1473,36	32,910
	умерена депресија	10	1332,40	38,809
	тешка депресија	4	1224,75	32,882
	укупно	49	1415,78	26,661
Хамилтонова скала	без депресије	2	18,50	8,500
	лака депресија	33	16,45	,654
	умерена депресија	10	24,00	,683
	тешка депресија	4	22,50	4,272
	укупно	49	18,57	,761
Бол	без депресије	2	3,00	3,000
	лака депресија	33	3,79	,421
	умерена депресија	10	4,90	,314
	тешка депресија	4	5,25	,250
	укупно	49	4,10	,314
Хипокампус лево	без депресије	2	4,0750	,20500
	лака депресија	33	3,6603	,12735
	умерена депресија	10	3,2510	,19908
	тешка депресија	4	3,2675	,33935
	укупно	49	3,5616	,10168
Хипокампус десно	без депресије	2	4,1450	,16500
	лака депресија	33	3,6582	,12910
	умерена депресија	10	3,2460	,17234
	тешка депресија	4	3,3700	,31377
	укупно	49	3,5704	,10025
Амигдалоидни комплекс лево	без депресије	2	1,8450	,07500

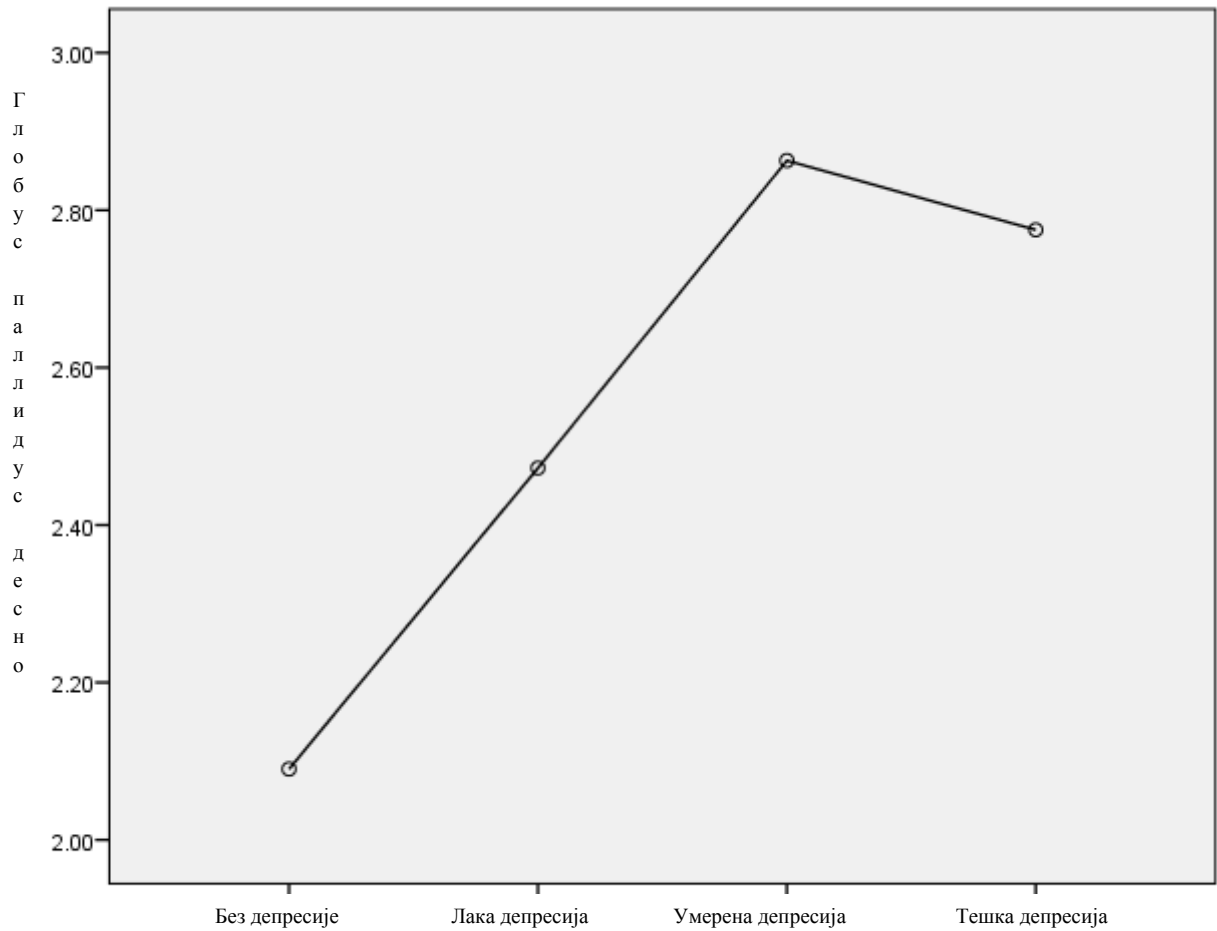
	лака депресија	33	1,6315	,03418
	умерена депресија	10	1,7150	,07024
	тешка депресија	4	1,7200	,14024
	укупно	49	1,6645	,02962
Амигдалоидни комплекс десно	без депресије	2	1,9350	,03500
	лака депресија	33	1,6349	,03704
	умерена депресија	10	1,7250	,06707
	тешка депресија	4	1,7625	,14180
	укупно	49	1,6760	,03155
Префронтални кортекс лево	без депресије	2	147,1512	7,73868
	лака депресија	33	171,4569	3,82979
	умерена депресија	10	155,0528	4,51621
	тешка депресија	4	142,5255	3,82652
	укупно	49	164,7553	3,10254
Префронтални кортекс десно	без депресије	2	144,9549	7,62317
	лака депресија	33	168,8979	3,77263
	умерена депресија	10	152,7386	4,44880
	тешка депресија	4	140,3982	3,76941
	укупно	49	162,2963	3,05623

У табели 18. приказани су резултати свих испитиваних параметара као што су амигдалоидни комплекс билатерално, хипокампадна формација билатерално, таламус билатерално, nucleus caudatus билатерално, globus pallidus билатерално, putamen билатерално, обе бочне коморе, префронтални кортекс обострано и запремине мозга, као и скорови Хамилтонове скале депресивности и бола који се манифестовао у виду различитог степена у учесталости главобоља код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

На графикону 10 је приказан резултат упоређивања редукованог волумена globus pallidusa и различитих скорова Хамилтонове скале депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, где је израженија разлика умерене депресије са globus pallidus, што се види на графикону.

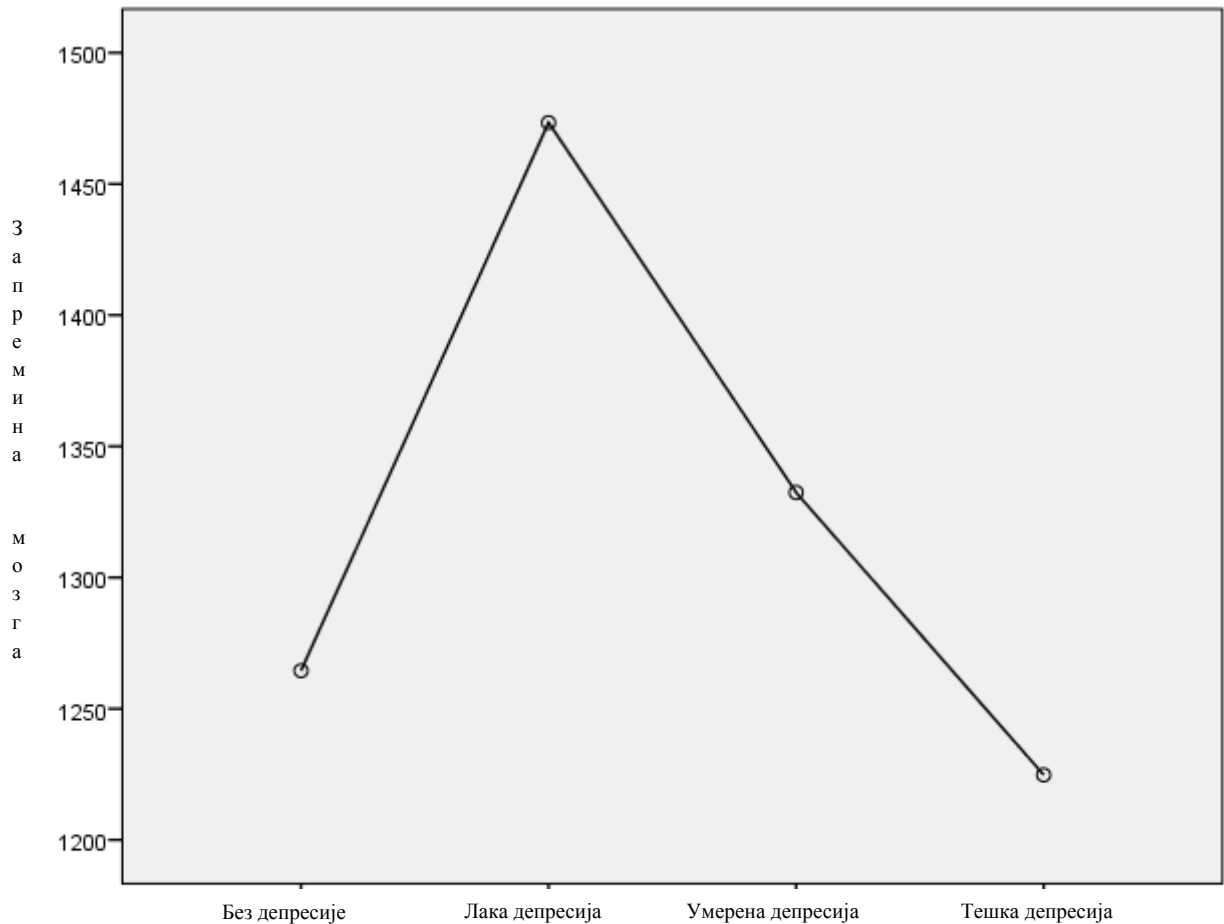


Графикон 10. Приказ односа степена депресивности и волумена левог globus pallidusa.



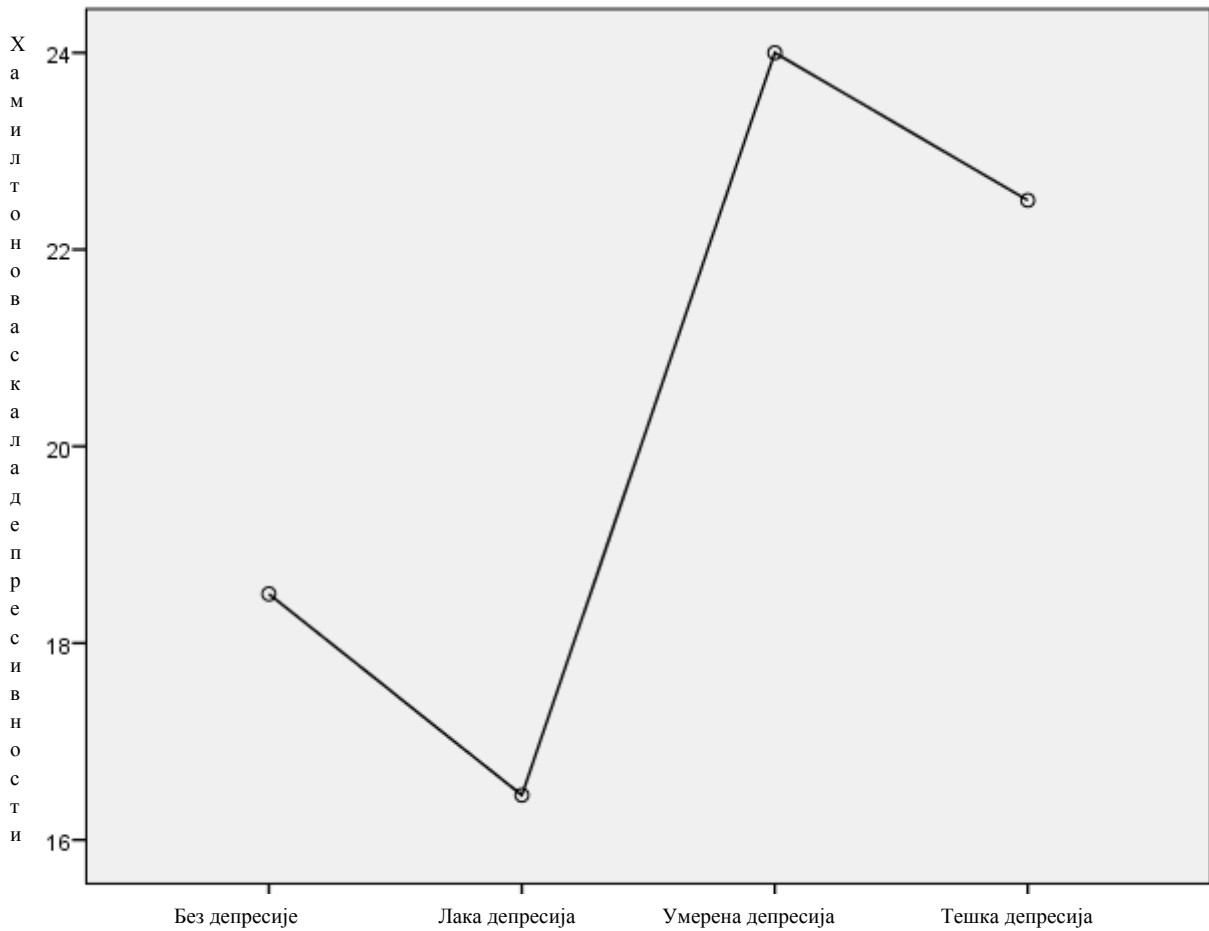
Графикон 11. Приказ односа степена депресивности и волумена десног globus pallidusa.

На графикону 11 је приказан резултат упоређивања запремине мозга и различитих скорова Хамилтонове скале депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, где је израженија разлика умерене и тешке депресије у односу на друге категорије код редуковане запремине мозга.



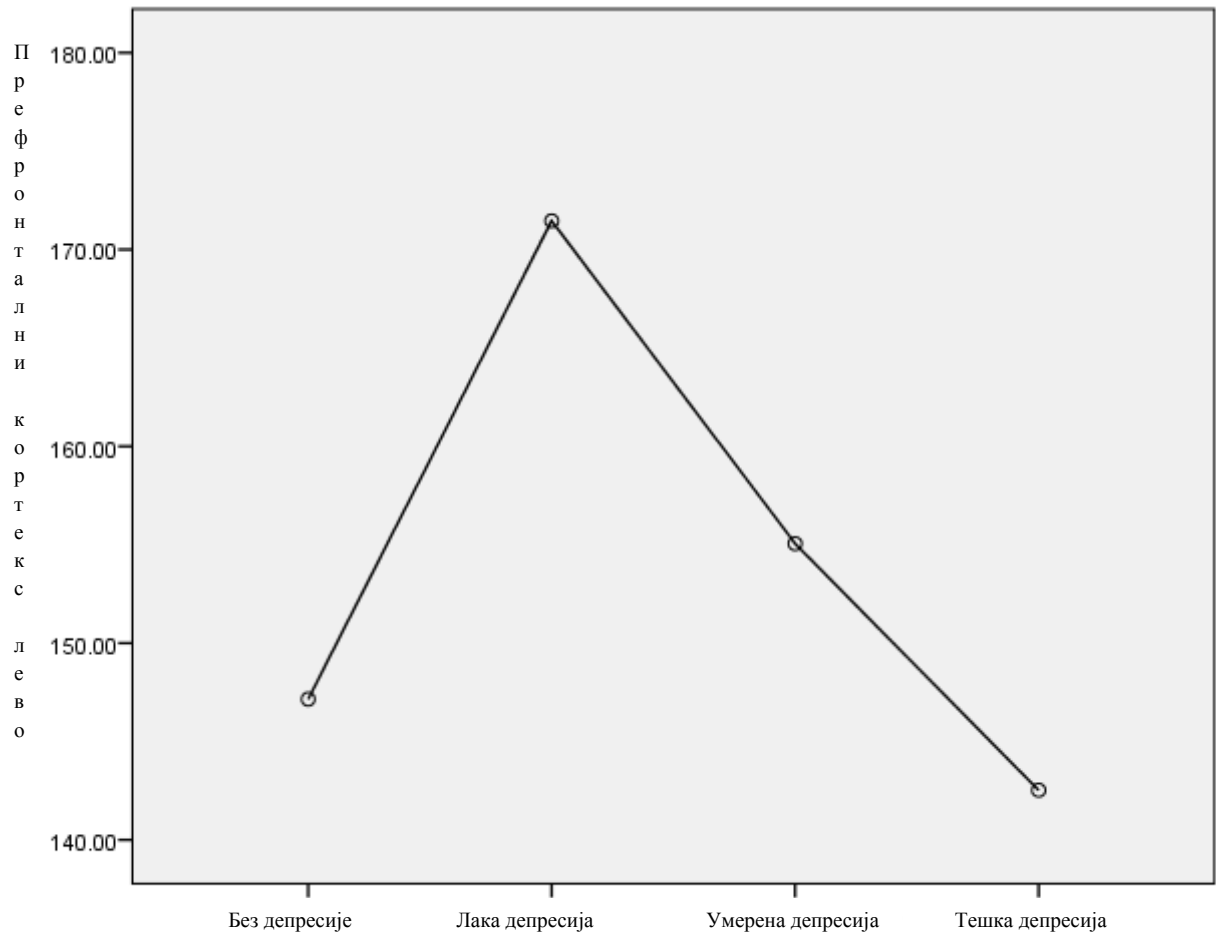
Графикон 12. Приказ односа степена депресивности и запремине мозга код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

На графикону 12 је приказан резултат упоређивања запремине мозга и различитих скорова Хамилтонове скале депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, где је израженија разлика без депресије код редуковане запремине мозга.



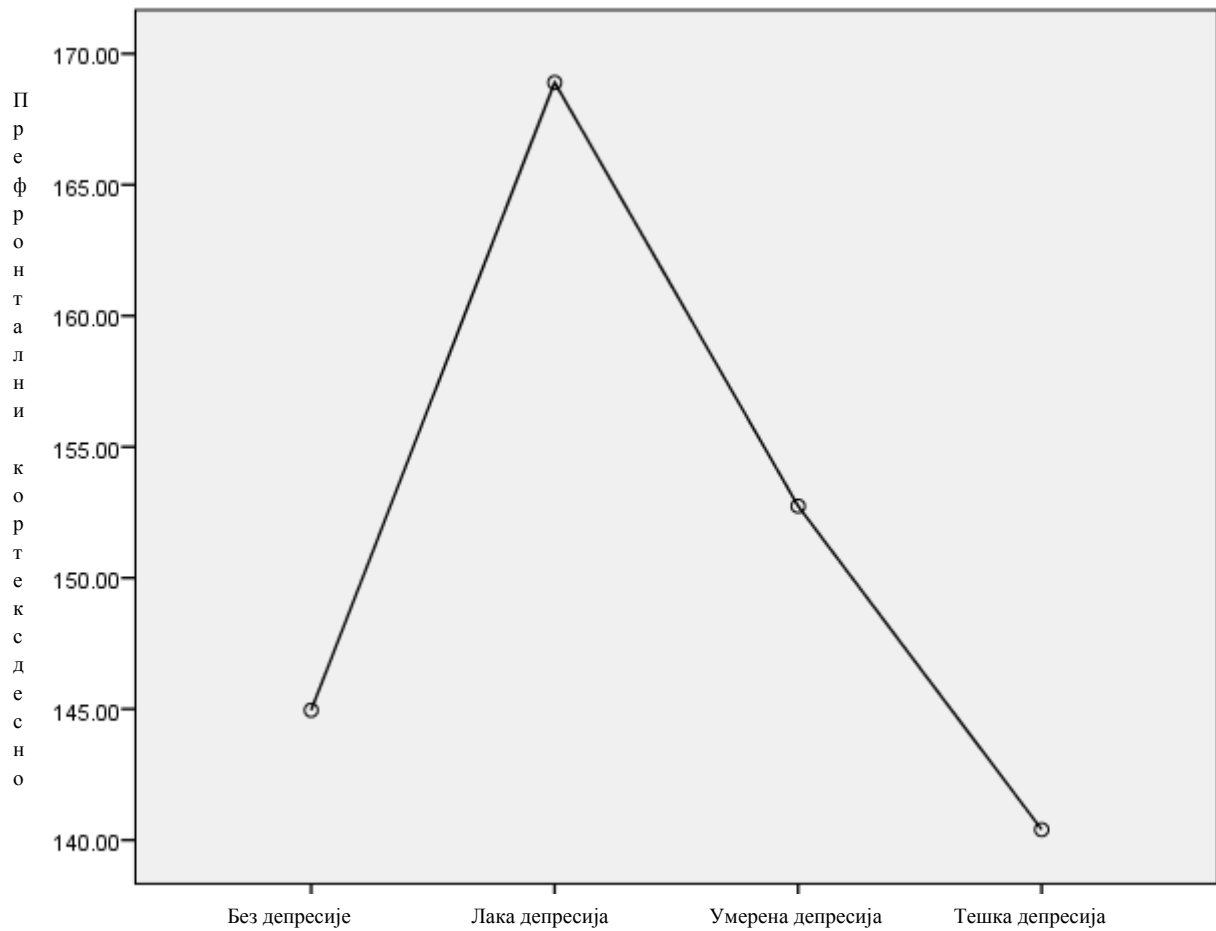
Графикон 13. Приказ односа степена депресивности и клиничких симптома депресије.

На графикону 13 је приказан резултат упоређивања степена депресивности и клиничких симптома депресије, што може представљати један параметар разлике унутар групе пацијената са посттрауматским стресним поремећајем који показују знаке клиничке депресивности у склопу клиничке слике посттрауматског стресног поремећаја.



Графикон 14. Приказ односа волумена префронталне коре лево и различитих степена депресивности.

На основу приказа разлике левог префронталног кортекса и његовог волумена код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и различитих степена депресивности код истих пацијената можемо рећи да је изражена разлика редукованог волумена левог префронталног кортекса код пацијената са умереном и тешком депресијом.



Графикон 15. Приказ односа волумена префронталне коре десно и различитих степена депресивности.

На основу приказа разлике десног префронталног кортекса и његовог волумена код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и различитих степена депресивности код истих пацијената можемо рећи да је изражена разлика редукованог волумена десног префронталног кортекса код пацијената са тешком депресијом.

Табела 19. Фишеров тест разлике испитиваних морфолошких структура великог мозга, бола у виду главобоља и Хамилтонове скале депресивности.

	F	p
године	1,959	,134
Nucleus caudatus лево	,193	,901
Nucleus caudatus десно	,334	,801
Putamen лево	,459	,712
Putamen десно	,579	,632
Globus pallidus лево	4,074	,012
Globus pallidus десно	5,406	,003
Thalamus лево	1,488	,230
Thalamus десно	1,002	,401
Ventriculus lateralis лево	1,893	,144
Ventriculus lateralis	2,008	,126
Запремина мозга	4,274	,010
Бол	1,208	,318
Хипокампус лево	1,462	,238
Хипокампус десно	1,484	,232
Амигдалоидни комплекс лево	1,082	,366
Амигдалоидни комплекс десно	1,744	,172
Префронтални кортекс лево	4,274	,010
Префронтални кортекс десно	4,274	,010

Постоји статистичка значајност у разлици испитиваних морфолошких структура великог мозга, бола у виду главобоља и Хамилтонове скале депресивности, што је приказано у табели 19.

На основу разлике испитиваних параметара који су вршени Фишеровим тестом можемо рећи да постоји статистичка значајност код globus pallidusa обострано, запремине мозга, префронталне коре обострано, $p < 0.05$.

Табела 20. Резултати упоређивања параметара Хамилтонове скале код пацијената са ПТСП и испитиваних морфолошких структура.

			p
године	без депресије	лака депресија	,096
		умерена депресија	,085
		тешка депресија	,946
	лака депресија	без депресије	,096
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	,273
	умерена депресија	без депресије	,085
		лака депресија	1,000
		тешка депресија	,361
	тешка депресија	без депресије	,946
		лака депресија	,273
		умерена депресија	,361
Nucleus caudatus лево	без депресије	лака депресија	1,000
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	1,000
	лака депресија	без депресије	1,000
		умерена депресија	,999
		тешка депресија	,916
	умерена депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,999
		тешка депресија	,784
	тешка депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,916
		умерена депресија	,784
Nucleus caudatus десно	без депресије	лака депресија	1,000
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	1,000
	лака депресија	без депресије	1,000
		умерена депресија	,990
		тешка депресија	,887
	умерена депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,990
		тешка депресија	,681
	тешка депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,887
		умерена депресија	,681
Putamen лево	без депресије	лака депресија	1,000
		умерена депресија	,996

	лака депресија	тешка депресија	1,000	
		без депресије	1,000	
		умерена депресија	,940	
		тешка депресија	1,000	
	умерена депресија	без депресије	,996	
		лака депресија	,940	
		тешка депресија	,999	
	тешка депресија	без депресије	1,000	
		лака депресија	1,000	
		умерена депресија	,999	
	Putamen десно	без депресије	лака депресија	1,000
			умерена депресија	,999
тешка депресија			1,000	
лака депресија		без депресије	1,000	
		умерена депресија	,901	
		тешка депресија	,978	
умерена депресија		без депресије	,999	
		лака депресија	,901	
		тешка депресија	1,000	
тешка депресија		без депресије	1,000	
		лака депресија	,978	
		умерена депресија	1,000	
Globus pallidus лево	без депресије	лака депресија	,000	
		умерена депресија	,000	
		тешка депресија	,315	
	лака депресија	без депресије	,000	
		умерена депресија	,059	
		тешка депресија	,937	
	умерена депресија	без депресије	,000	
		лака депресија	,059	
		тешка депресија	1,000	
	тешка депресија	без депресије	,315	
		лака депресија	,937	
		умерена депресија	1,000	
Globus pallidus десно	без депресије	лака депресија	,000	
		умерена депресија	,000	
		тешка депресија	,344	
	лака депресија	без депресије	,000	
		умерена депресија	,022	
		тешка депресија	,890	
	умерена депресија	без депресије	,000	
		лака депресија	,022	
		тешка депресија	1,000	
	тешка депресија	без депресије	,344	

		лака депресија	,890
		умерена депресија	1,000
Thalamus лево	без депресије	лака депресија	,845
		умерена депресија	,744
		тешка депресија	,891
	лака депресија	без депресије	,845
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	,993
	умерена депресија	без депресије	,744
		лака депресија	1,000
		тешка депресија	,982
	тешка депресија	без депресије	,891
		лака депресија	,993
		умерена депресија	,982
Thalamus десно	без депресије	лака депресија	,907
		умерена депресија	,838
		тешка депресија	,918
	лака депресија	без депресије	,907
		умерена депресија	,999
		тешка депресија	1,000
	умерена депресија	без депресије	,838
		лака депресија	,999
		тешка депресија	,999
	тешка депресија	без депресије	,918
		лака депресија	1,000
		умерена депресија	,999
Ventriculus lateralis лево	без депресије	лака депресија	,996
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	,787
	лака депресија	без депресије	,996
		умерена депресија	,736
		тешка депресија	,475
	умерена депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,736
		тешка депресија	,254
	тешка депресија	без депресије	,787
		лака депресија	,475
		умерена депресија	,254
Ventriculus lateralis десно	без депресије	лака депресија	,997
		умерена депресија	1,000
		тешка депресија	,775
	лака депресија	без депресије	,997
		умерена депресија	,896
		тешка депресија	,648

	умерена депресија	без депресије	1,000
		лака депресија	,896
		тешка депресија	,458
	тешка депресија	без депресије	,775
		лака депресија	,648
		умерена депресија	,458
Запремина мозга	без депресије	лака депресија	,598
		умерена депресија	,980
		тешка депресија	,998
	лака депресија	без депресије	,598
		умерена депресија	,063
		тешка депресија	,001
	умерена депресија	без депресије	,980
		лака депресија	,063
		тешка депресија	,307
	тешка депресија	без депресије	,998
		лака депресија	,001
		умерена депресија	,307
Бол	без депресије	лака депресија	1,000
		умерена депресија	,998
		тешка депресија	,995
	лака депресија	без депресије	1,000
		умерена депресија	,223
		тешка депресија	,037
	умерена депресија	без депресије	,998
		лака депресија	,223
		тешка депресија	,954
	тешка депресија	без депресије	,995
		лака депресија	,037
		умерена депресија	,954
Хипокампус лево	без депресије	лака депресија	,797
		умерена депресија	,282
		тешка депресија	,508
	лака депресија	без депресије	,797
		умерена депресија	,473
		тешка депресија	,918
	умерена депресија	без депресије	,282
		лака депресија	,473
		тешка депресија	1,000
	тешка депресија	без депресије	,508
		лака депресија	,918
		умерена депресија	1,000
Хипокампус лево	без депресије	лака депресија	,527
		умерена депресија	,119

	лака депресија	тешка депресија	,449	
		без депресије	,527	
		умерена депресија	,353	
	умерена депресија	тешка депресија	,970	
		без депресије	,119	
		лака депресија	,353	
	тешка депресија	тешка депресија	1,000	
		без депресије	,449	
		лака депресија	,970	
	Амигдалоидни комплекс лево	без депресије	умерена депресија	1,000
			лака депресија	,665
			тешка депресија	,979
лака депресија		без депресије	,665	
		умерена депресија	,886	
		тешка депресија	,994	
умерена депресија		без депресије	,871	
		лака депресија	,886	
		тешка депресија	1,000	
тешка депресија		без депресије	,979	
		лака депресија	,994	
		умерена депресија	1,000	
Амигдалоидни комплекс десно	без депресије	лака депресија	,019	
		умерена депресија	,126	
		тешка депресија	,897	
	лака депресија	без депресије	,019	
		умерена депресија	,833	
		тешка депресија	,969	
	умерена депресија	без депресије	,126	
		лака депресија	,833	
		тешка депресија	1,000	
	тешка депресија	без депресије	,897	
		лака депресија	,969	
		умерена депресија	1,000	
Префронтални кортекс лево	без депресије	лака депресија	,598	
		умерена депресија	,980	
		тешка депресија	,998	
	лака депресија	без депресије	,598	
		умерена депресија	,063	
		тешка депресија	,001	
	умерена депресија	без депресије	,980	
		лака депресија	,063	
		тешка депресија	,307	
	тешка депресија	без депресије	,998	

		лака депресија	,001
		умерена депресија	,307
Префронтални кортекс десно	без депресије	лака депресија	,598
		умерена депресија	,980
		тешка депресија	,998
	лака депресија	без депресије	,598
		умерена депресија	,063
		тешка депресија	,001
	умерена депресија	без депресије	,980
		лака депресија	,063
		тешка депресија	,307
	тешка депресија	без депресије	,998
		лака депресија	,001
		умерена депресија	,307

Постоји статистичка значајност код упоређивања параметара Хамилтонове скале депресивности код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и испитиваних морфолошких структура, што је приказано у табели 20. Можемо рећи да постоји статистичка значајност у разлици волумена globus pallidusa обострано, лаке и без депресије, код запремине мозга у случају лаке и тешке депресије, бола и тешке и лаке депресије, волумена амигдалоидног комплекса десно између лаке и без депресије као и префронталне коре обострано између лаке и тешке депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

Табела 21. Разлика учесталости различитог степена главобоље код пацијената са ПТСП са морфолошким структурама.

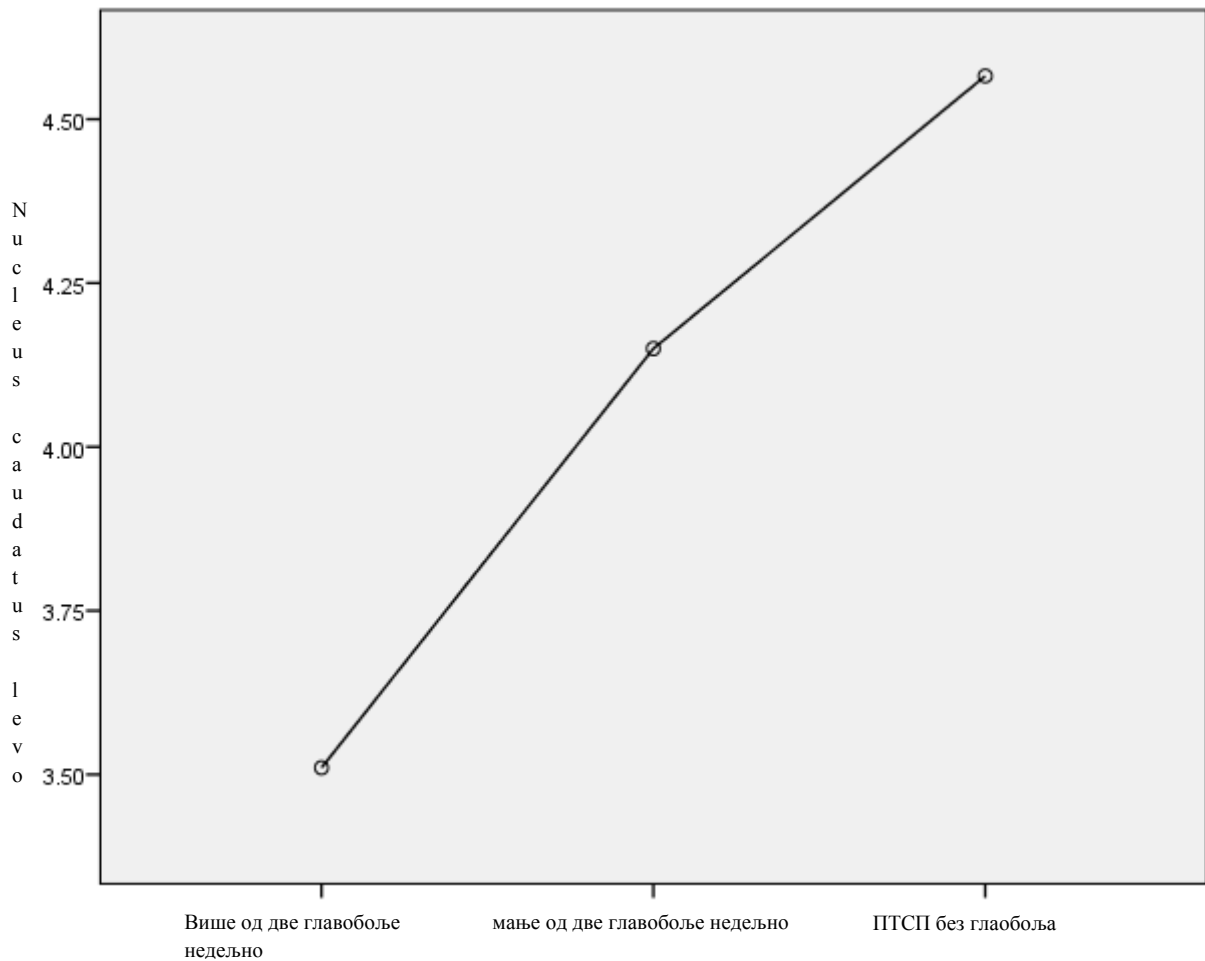
		n	\bar{X}	SEM
године	више од 2 главобоље недељно	25	45,1600	1,78762
	мање од две главобоље недељно	14	47,8571	2,13515
	ПТСП без главобоља	10	47,8000	2,01550
	Укупно	49	46,4694	1,16646
Nucleus caudatus лево	више од 2 главобоље недељно	25	3,5104	,09316
	мање од две главобоље недељно	14	4,1500	,09160

	ПТСП без главобоља	10	4,5660	,05302
	Укупно	49	3,9086	,08271
Nucleus caudatus десно	више од 2 главобоље недељно	25	3,5544	,08264
	мање од две главобоље недељно	14	4,1800	,09072
	ПТСП без главобоља	10	4,6320	,08933
	Укупно	49	3,9531	,08149
Putamen лево	више од 2 главобоље недељно	25	5,7492	,08101
	мање од две главобоље недељно	14	6,0943	,12860
	ПТСП без главобоља	10	6,3080	,06462
	Укупно	49	5,9618	,06487
Putamen десно	више од 2 главобоље/недељно	25	5,6936	,06813
	мање од две главобоље недељно	14	6,0743	,13590
	ПТСП без главобоља	10	6,3000	,08644
	Укупно	49	5,9261	,06480
Globus pallidus лево	више од 2 главобоље недељно	25	2,6284	,08886
	мање од две главобоље недељно	14	2,5786	,09169
	ПТСП без главобоља	10	2,5460	,08798
	Укупно	49	2,5973	,05463
Globus pallidus десно	више од 2 главобоље недељно	25	2,5576	,08782
	мање од две главобоље недељно	14	2,6571	,09141
	ПТСП без главобоља	10	2,4360	,06252
	Укупно	49	2,5612	,05371
Thalamus лево	више од 2 главобоље недељно	25	7,1268	,12929
	мање од две главобоље недељно	14	7,0929	,16141
	ПТСП без главобоља	10	7,6100	,14852
	Укупно	49	7,2157	,08921
Thalamus десно	више од 2 главобоље недељно	25	7,0288	,13017
	мање од две главобоље недељно	14	7,1443	,17517
	ПТСП без главобоља	10	7,5620	,14708
	Укупно	49	7,1706	,09162
Ventriculus lateralis лево	више од 2 главобоље недељно	25	6,2992	,11122

	мање од две главобоље недељно	14	6,1771	,13175
	ПТСП без главобоља	10	5,5760	,12849
	Укупно	49	6,1167	,08215
Ventriculus lateralis десно	више од 2 главобоље недељно	25	6,2756	,13008
	мање од две главобоље недељно	14	6,0786	,14857
	ПТСП без главобоља	10	5,5920	,12722
	Укупно	49	6,0798	,08980
Запремина мозга	више од 2 главобоље недељно	25	1416,52	38,713
	мање од две главобоље недељно	14	1435,71	58,104
	ПТСП без главобоља	10	1386,00	39,956
	Укупно	49	1415,78	26,661
Хамилтонова скала	више од 2 главобоље недељно	25	21,84	,697
	мање од две главобоље недељно	14	16,57	1,354
	ПТСП без главобоља	10	13,20	1,181
	Укупно	49	18,57	,761
бол	више од 2 главобоље недељно	25	4,72	,274
	мање од две главобоље недељно	14	4,93	,518
	ПТСП без главобоља	10	1,40	,718
	Укупно	49	4,10	,314
Хипокампус лево	више од 2 главобоље недељно	25	3,1480	,10094
	мање од две главобоље недељно	14	4,0186	,14185
	ПТСП без главобоља	10	3,9560	,25357
	Укупно	49	3,5616	,10168
Хипокампус десно	више од 2 главобоље недељно	25	3,2124	,10182
	мање од две главобоље недељно	14	3,9614	,15220
	ПТСП без главобоља	10	3,9180	,27180
	Укупно	49	3,5704	,10025
Амигдалоидни комплекс лево	више од 2 главобоље недељно	25	1,6560	,04494
	мање од две главобоље недељно	14	1,6607	,05205
	ПТСП без главобоља	10	1,6910	,06237
	Укупно	49	1,6645	,02962

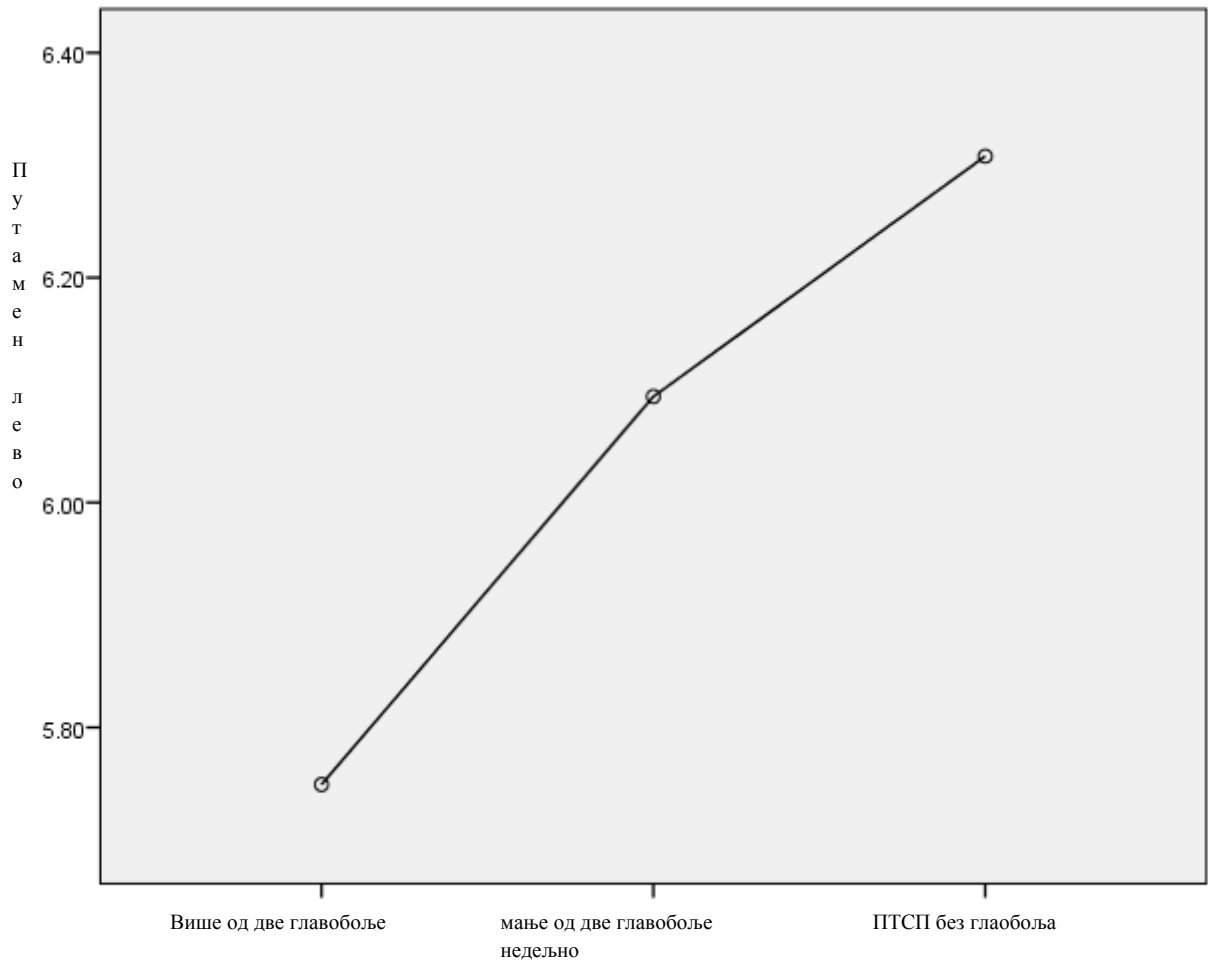
Амигдалоидни комплекс десно	више од 2 главобоље недељно	25	1,6792	,04444
	мање од две главобоље недељно	14	1,6501	,06479
	ПТСП без главобоља	10	1,7040	,06454
	Укупно	49	1,6760	,03155
Префронтални кортекс лево	више од 2 главобоље недељно	25	164,8420	4,50508
	мање од две главобоље недељно	14	167,0756	6,76159
	ПТСП без главобоља	10	161,2903	4,64970
	Укупно	49	164,7553	3,10254
Префронтални кортекс десно	више од 2 главобоље/недељно	25	162,3816	4,43784
	мање од две главобоље недељно	14	164,5820	6,66067
	ПТСП без главобоља	10	158,8830	4,58030
	Укупно	49	162,2963	3,05623

Резултати средње вредности, стандардне грешке код различитог степена главобоље пацијената са посттрауматским стресним поремећајем са морфолошким структурама, главобољама и Хамилтоновом скалом су приказани у табели 21.



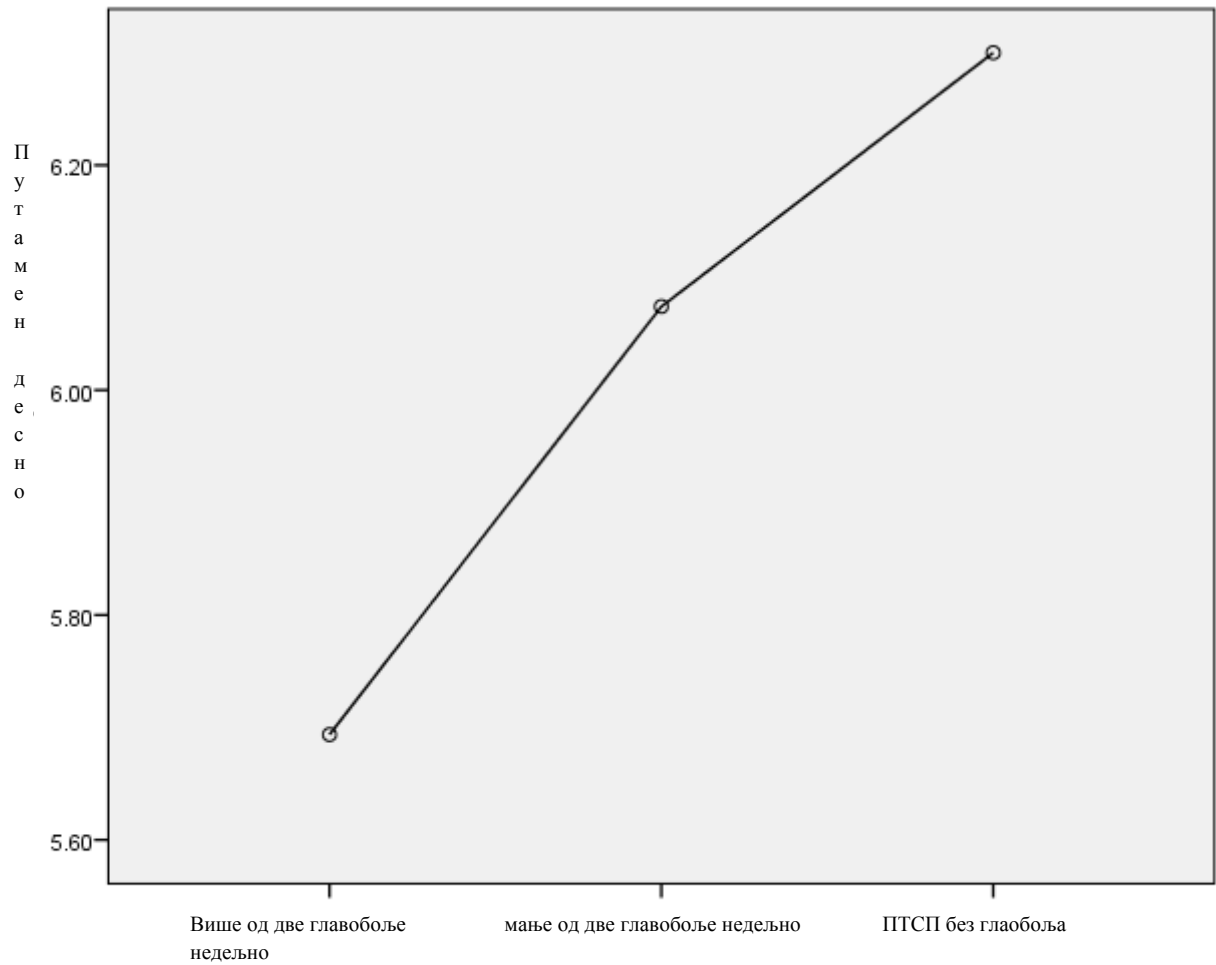
Графикон 16. Приказ односа волумена nucleus caudatusa лево и главобоља.

На основу приказа разлике волумена nucleus caudatusa лево и различите учесталости главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно са сниженим волуменом nucleus caudatusa са леве стране.



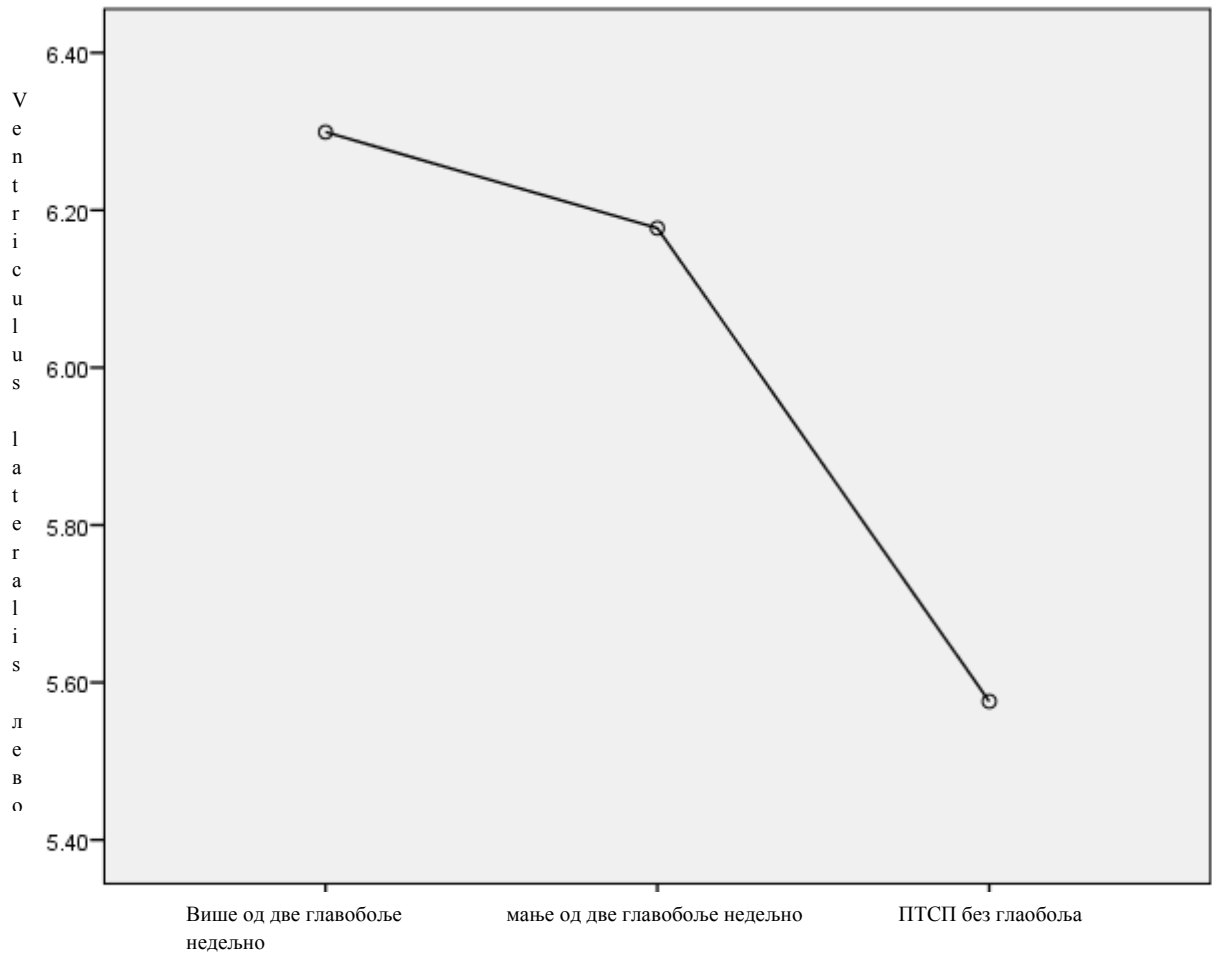
Графикон 17. Приказ односа волумена putamena лево и главобоља.

На основу приказа разлике волумена путамена и различите учесталости главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно са сниженим волуменом putamena са леве стране.



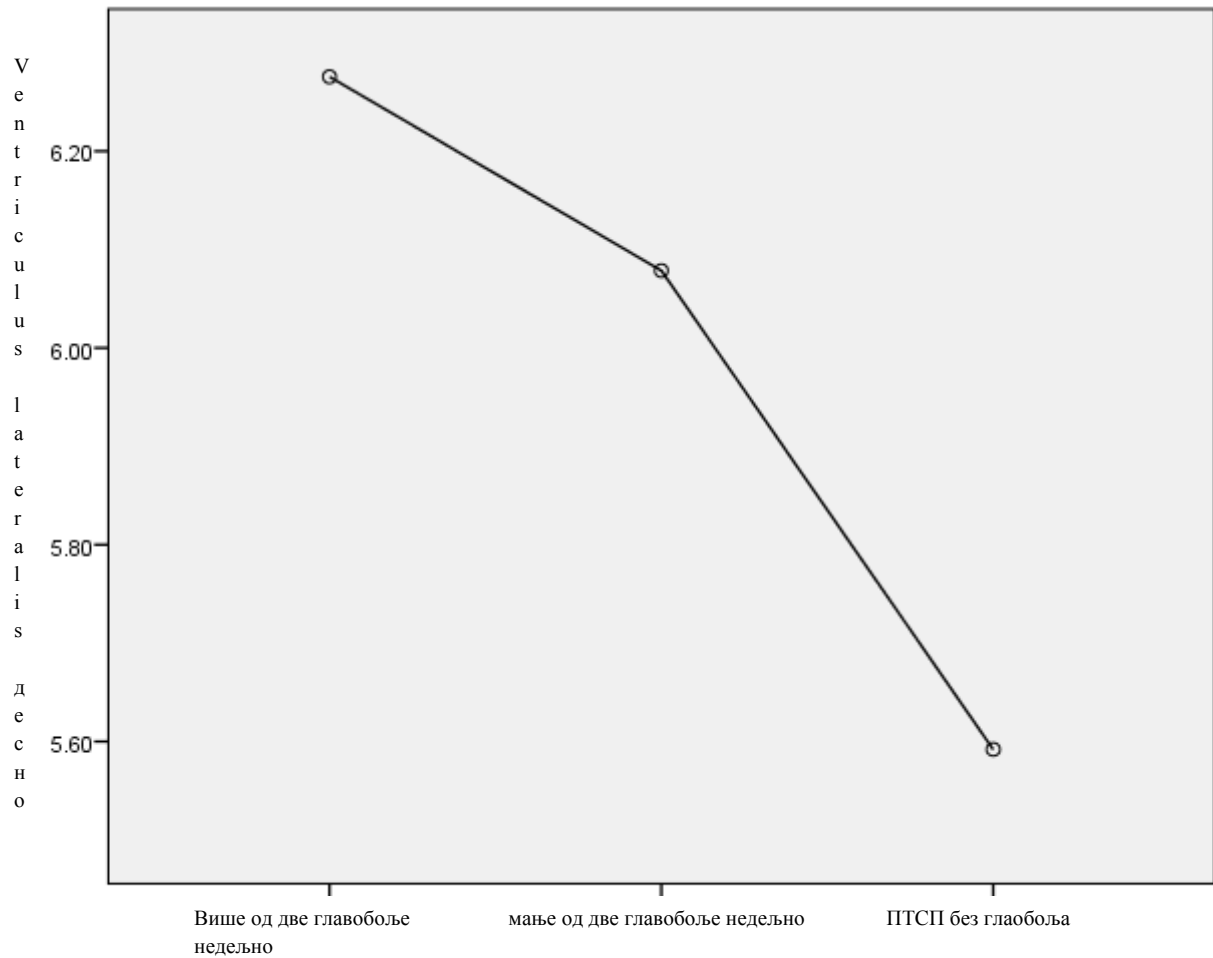
Графикон 18. Приказ односа волумена putamena десно и главобоља.

На основу приказа разлике волумена putamena и различите учесталости главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно са сниженим волуменом putamena са десне стране.



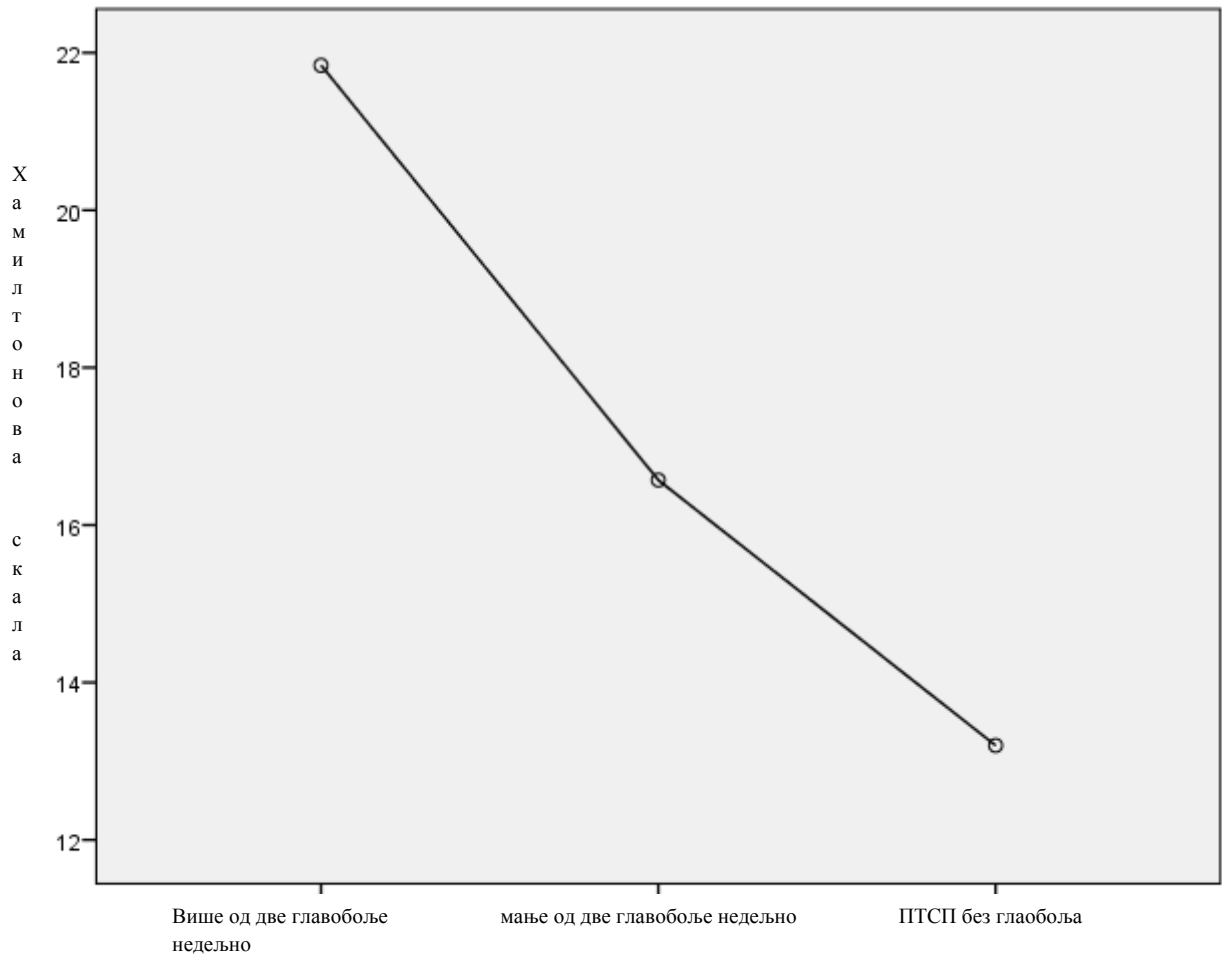
Графикон 19. Приказ односа волумена латералних комора лево и главобоља.

На основу приказа разлике волумена латералних комора лево и различите учесталости главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно са већим волуменом латералних комора.



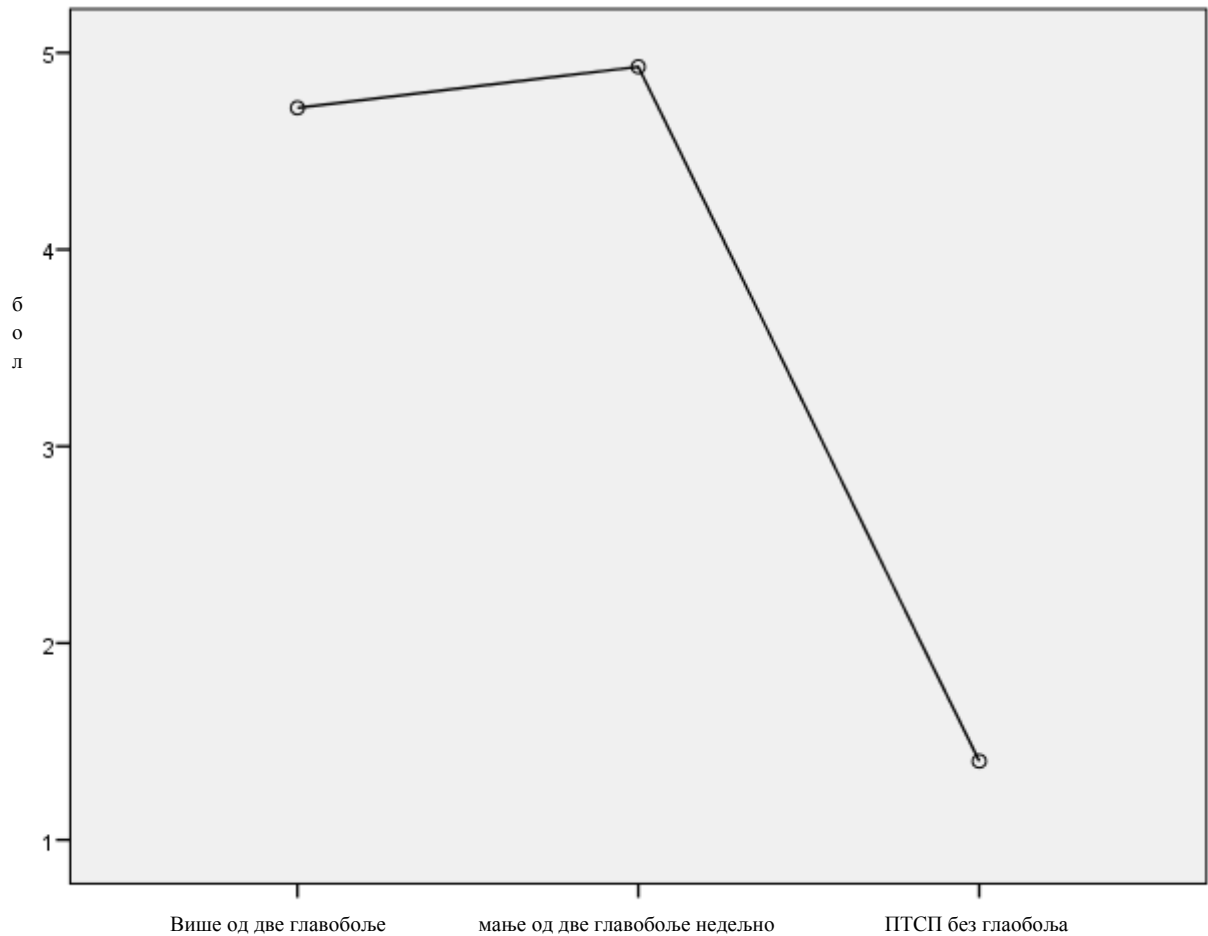
Графикон 20. Приказ односа волумена латералних комора десно и главобоља.

На основу приказа разлике волумена латералних комора десно и различите учесталости главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно су са већим волуменом латералних комора.



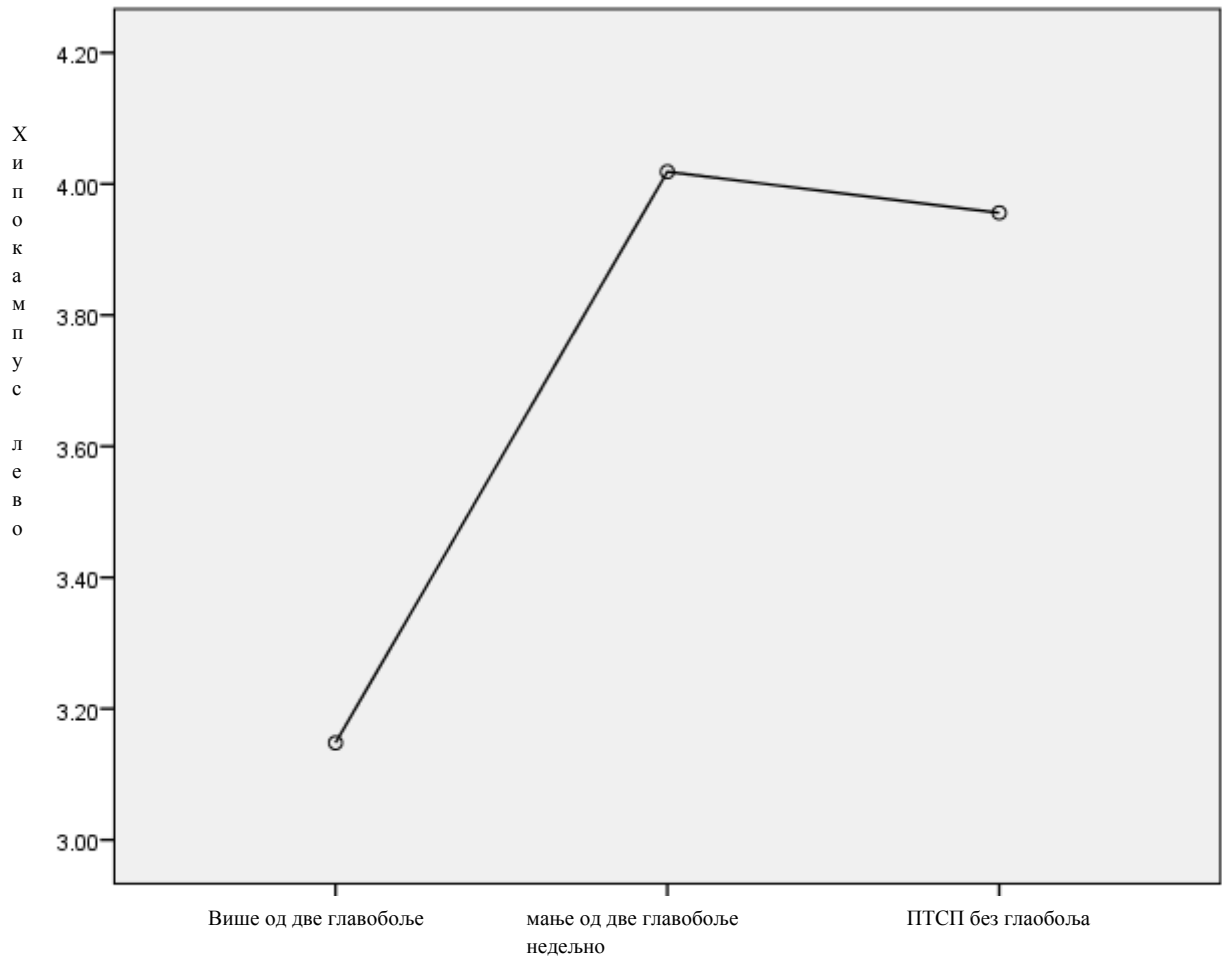
Графикон 21. Приказ односа главобоља и скорова Хамилтонове скале депресивности.

На основу приказа различите учесталости главобоља и скорова Хамилтонове скале депресивности можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно имају већу вредност Хамилтонове скале депресивности док пацијенти без главобоље имају ниже вредности.



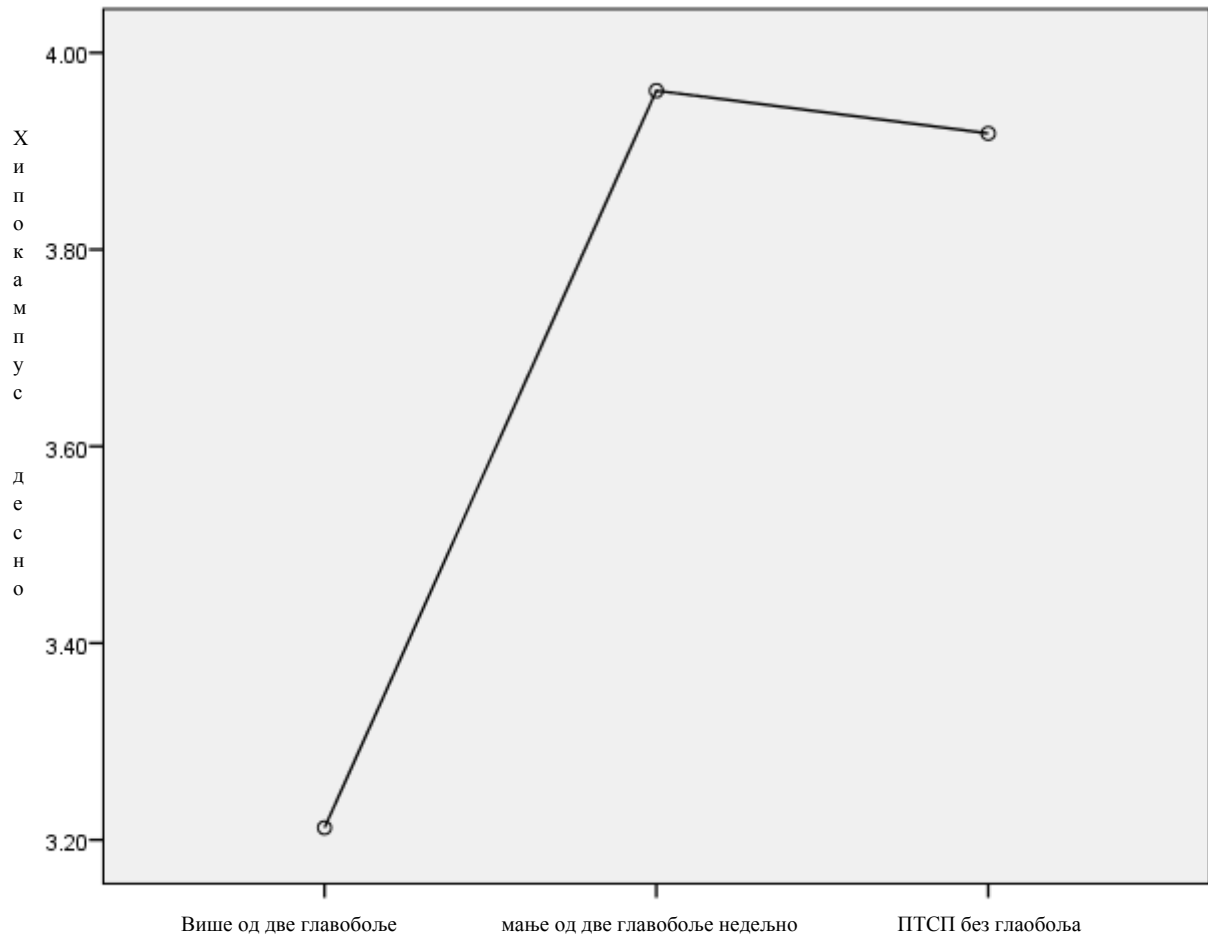
Графикон 22. Приказ односа главобоља код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и субјективне оцене бола.

На основу приказа разлике односа главобоља код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и субјективне оцене бола можемо рећи да вече вредности имају пацијенти са више од две главобоље недељно.



Графикон 23. Приказ односа волумена левог хипокампуса и различите учесталости главобоља.

На основу приказа разлике волумена хипокампуса лево и главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно имају мању вредност волумена хипокампуса.



Графикон 24. Приказ односа волумена десног хипокампуса и главобоља.

На основу приказа разлике волумена десног хипокампуса и главобоља можемо рећи да су главобоље које се јављају више од два пута недељно имају нижу вредност хипокампалног волумена.

У табели 22 приказани су резултати статистичке значајности испитиваних параметара код ПТСП пацијената. Постоји висока статистичка значајност у волумену nucleus caudatus и десног putamena, $p=0.000$. Из табеле можемо видети статистичку значајност у скоровима Хамилтонове скале депресивности, субјективне оцене бола и левог хипокампуса, $p=0.000$. Постоји и статистичка значајност код параметара обе бочне коморе, $p<0.05$, десног хипокампуса и левог putamena $p<0.05$.

Табела 22. Резултати статистичке значајности испитиваних параметара код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и главобоља.

	F	p
године	,647	,528
Nucleus caudatus лево	29,959	,000
Nucleus caudatus десно	33,892	,000
Putamen лево	8,085	,001
Putamen десно	10,311	,000
Globus pallidus лево	,183	,833
Globus pallidus десно	1,012	,372
Thalamus лево	2,695	,078
Thalamus десно	2,657	,081
Ventriculus lateralis лево	7,257	,002
Ventriculus lateralis десно	4,913	,012
Запремина мозга	,200	,819
Хамилтонова скала	18,746	,000
Бол	15,094	,000
Хипокампус лево	12,940	,000
Хипокампус десно	8,822	,001
Амигдалоидни комплекс лево	,101	,904
Амигдалоидни комплекс десно	,173	,842
Префронтални кортекс лево	,200	,819
Префронтални кортекс десно	,200	,819

Табела 23. Удруженост главобоља и морфолошких промена структура великог мозга код испитаника са ПТСП.

			p
године	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,713
		ПТСП без главобоља	,709
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,713
		ПТСП без главобоља	1,000
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,709
		мање од две главобоље недељно	1,000
Nucleus caudatus лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,000

		ПТСП без главобоља	,000
		мање од две главобоље недељно	,000
	ПТСП без главобоља	ПТСП без главобоља	,002
		мање од две главобоље недељно	,002
Nucleus caudatus десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,000
		ПТСП без главобоља	,000
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,000
		ПТСП без главобоља	,006
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,000
		мање од две главобоље недељно	,006
Putamen лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,095
		ПТСП без главобоља	,000
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,095
		ПТСП без главобоља	,395
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,000
		мање од две главобоље недељно	,395
Putamen десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,062
		ПТСП без главобоља	,000
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,062
		ПТСП без главобоља	,440
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,000
		мање од две главобоље недељно	,440
Globus pallidus лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,973
		ПТСП без главобоља	,886
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,973
		ПТСП без главобоља	,992
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,886
		мање од две главобоље недељно	,992

Globus pallidus десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,822
		ПТСП без главобоља	,607
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,822
		ПТСП без главобоља	,166
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,607
		мање од две главобоље недељно	,166
Thalamus лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,998
		ПТСП без главобоља	,065
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,998
		ПТСП без главобоља	,081
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,065
		мање од две главобоље недељно	,081
Thalamus десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,936
		ПТСП без главобоља	,036
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,936
		ПТСП без главобоља	,225
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,036
		мање од две главобоље недељно	,225
Ventriculus lateralis лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,863
		ПТСП без главобоља	,001
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,863
		ПТСП без главобоља	,011
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,001
		мање од две главобоље недељно	,011
Ventriculus lateralis десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,694
		ПТСП без главобоља	,003
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,694
		ПТСП без главобоља	,061
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,003
		мање од две главобоље недељно	,003

		мање од две главобоље/недељно	,061
Запремина мозга	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,930
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,866
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,930
		мање од две главобоље недељно	,866
Хамилтонова скала	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,007
		ПТСП без главобоља	,000
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,007
		ПТСП без главобоља	,206
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,000
		мање од две главобоље недељно	,206
бол	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,979
		ПТСП без главобоља	,003
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,979
		ПТСП без главобоља	,003
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,003
		мање од две главобоље недељно	,003
Хипокампус лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,000
		ПТСП без главобоља	,035
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,000
		ПТСП без главобоља	,995
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,035
		мање од две главобоље недељно	,995
Хипокампус десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,001
		ПТСП без главобоља	,094
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,001

		ПТСП без главобоља	,999
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,094
		мање од две главобоље недељно	,999
Амигдалоидни комплекс лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	,959
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	1,000
		ПТСП без главобоља	,976
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,959
		мање од две главобоље недељно	,976
Амигдалоидни комплекс десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,977
		ПТСП без главобоља	,985
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,977
		ПТСП без главобоља	,916
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,985
		мање од две главобоље недељно	,916
Префронтални кортекс лево	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,930
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,866
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,930
		мање од две главобоље недељно	,866
Префронтални кортекс десно	више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,930
	мање од две главобоље недељно	више од 2 главобоље недељно	,990
		ПТСП без главобоља	,866
	ПТСП без главобоља	више од 2 главобоље недељно	,930
		мање од две главобоље недељно	,866

Добили смо високу статистичку значајност код разлике главобоља код ПТСП пацијената са морфолошким параметрима, Хамилтонове скале и главобоља, што се види у табели 23. Испитивањем разлике морфометријских структура, њихових волумена и учесталости главобоља, као и скорова Хамилтонове скале депресивности и субјективне оцене бола пацијента које се односе на главобоље, добили смо високу статистичку значајност $p=0.000$, у случају разлике nucleus caudatusa обострано и главобоља које се јављају више од два пута недељно, затим у случају разлике волумена putamina обострано и учесталости главобоља више од два пута недељно. Високу статистичку значајност добили смо у разлици волумена левог хипокампуса и главобоља више од два пута недељно, као и разлике скорова Хамилтонове скале депресивности и главобоља које су најучесталије, два пута недељно, $p=0.000$. Статистичку значајност смо добили разликом волумена таламуса обострано, бочних комора, субјективне оцене бола и десног хипокампуса у односу на учесталост главобоља, $p<0.05$.

Табела 24. Резултати анализе разлике степена депресивности и главобоља.

		ХАМИЛТОНОВА СКАЛА				укупно	
		БЕЗ ДЕПРЕСИЈЕ	ЛАКА ДЕПРЕСИЈА	УМЕРЕНА ДЕПРЕСИЈА	ТЕШКА ДЕПРЕСИЈА		
БОЛ	0	број	1	8	0	0	9
		% БОЛ	11,1%	88,9%	0,0%	0,0%	100,0%
	3	број	0	1	0	0	1
		% БОЛ	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	4	број	0	10	4	0	14
		% БОЛ	0,0%	71,4%	28,6%	0,0%	100,0%
	5	број	0	6	4	3	13
		% БОЛ	0,0%	46,2%	30,8%	23,1%	100,0%
	6	број	1	5	1	1	8
		% БОЛ	12,5%	62,5%	12,5%	12,5%	100,0%
	7	број	0	2	1	0	3
		% БОЛ	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
	8	број	0	1	0	0	1
		% БОЛ	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Укупно	број	2	33	10	4	49
		% БОЛ	4,1%	67,3%	20,4%	8,2%	100,0%

Не постоји статистичка значајност у разлици Хамилтонове скале односно степена депресивности са болом, што је приказано у табели 24. $p=0.381$.

Табела 25. Резултати анализе разлике степена учесталости главобоља и бола.

		група			Укупно	
		више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља		
БОЛ	0	број	1	1	7	9
		% БОЛ	11,1%	11,1%	77,8%	100,0%
	3	број	1	0	0	1
		% БОЛ	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	4	број	8	5	1	14
		% БОЛ	57,1%	35,7%	7,1%	100,0%
	5	број	8	3	2	13
		% БОЛ	61,5%	23,1%	15,4%	100,0%
	6	број	6	2	0	8
		% БОЛ	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
	7	број	1	2	0	3
		% БОЛ	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	8	број	0	1	0	1
		% БОЛ	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Укупно	број	25	14	10	49
		% БОЛ	51,0%	28,6%	20,4%	100,0%

Постоји статистичка значајност у разлици параметара учесталости главобоља са оценом субјективног бола који осећају у глави, $p=0.008$, што је приказано у табели 25.

Табела 26. Резултати разлике параметара Хамилтонове скале и учесталости главобоља.

			група			укупно	
			више од 2 главобоље недељно	мање од две главобоље недељно	ПТСП без главобоља		
тхамилт	без депресије	број	1	0	1	2	
		% хамилтон	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%	
	лака депресија	Н	13	12	8	33	
		% хамилтон	39,4%	36,4%	24,2%	100,0%	
	умерена депресија	број	8	2	0	10	
		% хамилтон	80,0%	20,0%	0,0%	100,0%	
	тешка депресија	број	3	0	1	4	
		% хамилтон	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%	
	укупно		број	25	14	10	49
			% хамилтон	51,0%	28,6%	20,4%	100,0%

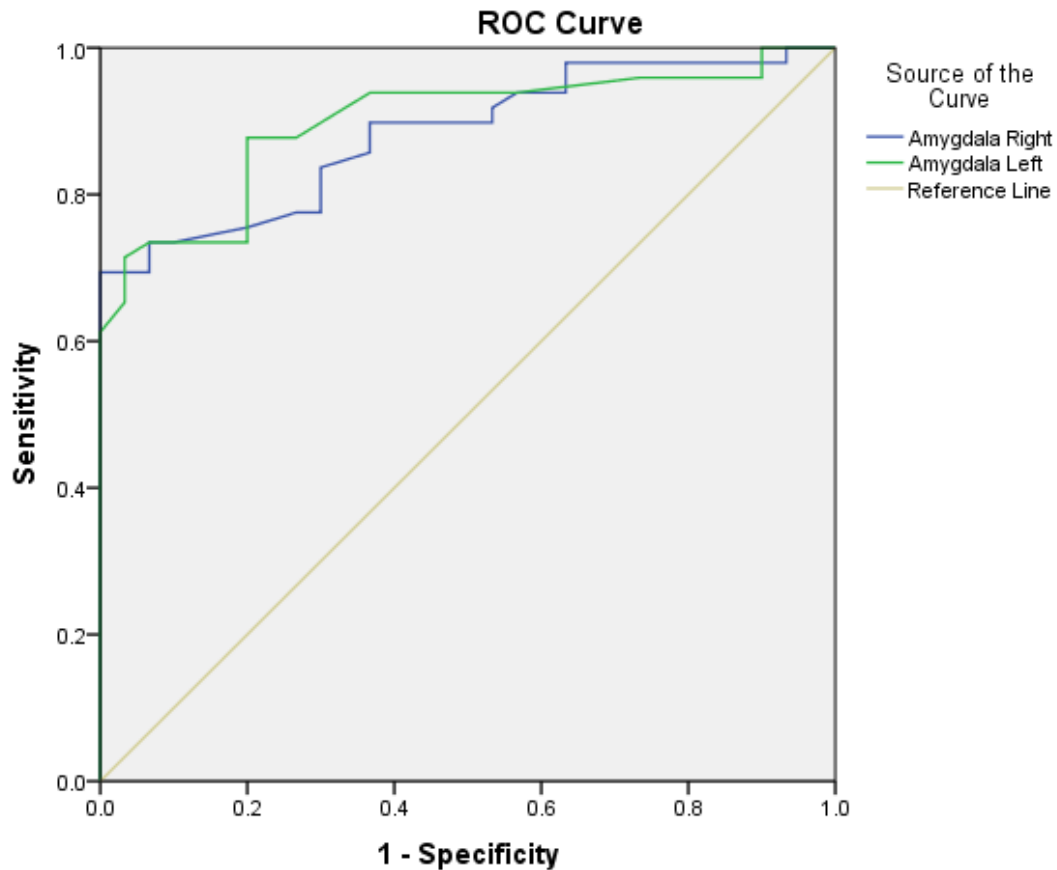
Резултати разлике параметара Хамилтонове скале и учесталости главобоља су приказани у табели 26. Не постоји статистичка значајност код одређивања ових параметара, $p=0.061$.

Из табеле 27 можемо видети резултате разлике основног параметра, кортизола између испитиваних група, пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и оних без дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја.

Табела 27. Резултати разлике концентрација кортизола између испитиваних група.

	оболели	n	\bar{X}	SEM
кортизол	ПТСП +	49	767,7489	17,72030
	ПТПС -	30	368,8579	22,09814

Упоредивањем концентрација кортизола код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и контролном групом долазимо до резултата постојања статистичке значајности, $p=0.000$.



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 25. Приказ ROC криве у случају сензитивности амигдалоидног комплекса.

У случају испитивања сензитивности амигдалоидног комплекса лево и десно дошли смо до закључка да су обе варијабле високо статистички значајне. Леви амигдалоидни комплекс је показивао већу сензитивност од десног са тачношћу од 95%.

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Експерименталне животиње

Излагање експерименталних животиња стресогеним условима експерименталне парадигме доводи до активације хипоталамо-хипофизно-адреналне неуроендокрине осовине (НРА). Како ће и у ком степену реаговати та осовина и како ће функционисати зависи од начина прецизне регулације која се одвија на неколико нивоа система (Wismer et al.,2008). Поремећена активност хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине може бити повезана са великим бројем патофизиолошких механизма који представљају супстрат за бројне психијатријске поремећаје укључујући и посттрауматски стресни поремећај. Код присутних стресних услова експерименталне парадигме анималног предаторског модела посттрауматског стресног поремећаја који се поред излагања пацова као експерименталне животиње предатору, односно изазивање осећаја страха а самим тим и стреса, излажу још једном стресу који је нимало занемарљив код пацова као експерименталне животиње а то је психосоцијални стрес. Животиње су након успостављене хармоније у својој микросредини, кавезу, након аклиматизације поново премештане, што код њих изазива поновни стрес. Све то доводи до активације главне неуроендокрине осовине, хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине. Постоји статистички значајна разлика коју смо добили користећи Фишеров тест а када смо поредили групе пацова у тежини тимуса. Тимус представља ендокрину жлезду и орган имунитета, па се овде можемо рећи, инволвира и имунолошка теорија као дефиниција супстрата код посттрауматског стресног поремећаја. Узрок може према различитим студијама бити у атеросклеротичним променама које оштећују зид крвних судова самог тимуса па следствено долази до исхемичних промена и инволуције. Услед повећаног садржаја глукокортикоидних хормона у организму долази до повећаног катаболизма где страдају сва ткива и органи али пре свега органи имунитета. На тај начин долазимо до закључка да повећане концентracије кортизола доводе до редукције волумена тимуса што је у разлици са нашим резултатима где постоји статистичка значајност која се огледа у маси тимуса поредећи стрес групу и стрес групу са администрацијом дексаметазона, $p=0.024$ (Starcevic et al.,2014).

Животиње које су биле изложене дејству психосоцијалних стресора експерименталне парадигме су сасвим очекивано дали резултате смањеног тимуса што је приказано у табели 1, а у складу са резултатима које су добили и други истраживачи у оквиру посттрауматског експерименталног модела (Zoladz et Diamond, 2013;Starcevic et al.,2014).

Није било статистички значајне разлике поређећи концентрације кортизола између стрес групе и стрес групе са администрацијом дексаметазона.

Дексаметазон је врло моћан синтетички производ глукокортикоидне класе стероидних хормона, који има антиинфламаторно и имunosупресивно дејство а његово дејство је око 20 до 30 пута моћније од кортизола. Често се у дијагностичкој употреби користи као инхибитор НРА осовине у циљу верификовања многих поремећаја. Тест сузбијања дексаметазона се користи код пацијената са вишком глукокортикоида, код људи је то кортизол а код пацова или других животиња кортикостерон, а састоји се од праћења промене концентracије дексаметазоне односно глукокортикоида, у смислу њиховог смењења односно супресије дексаметазона. На тај начин прате се и ефекти дејства хроничног стреса. Хронични психосоцијални стрес, који укључује два излагања експерименталних животиња предатору као и дневну социјалну нестабилност која се огледа у свакодневним размештањем групе пацова, резултира у појачаној негативној спреси НРА осовине и осетљивости на глукокортикоидне рецепторе што се огледа у манифестацији различитих резултата супресивног дексаметазонског теста, који онда може а не мора показивати статистичку значајност (Meijer et al.,1998). Експериментално психосоцијално стресирани животиње су показале већу супресију концентracије кортикостерона након апликације дексаметазона (Zoladz et al.,2008). Апликовано је 10, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ дексаметазона, с тим што су резултати у случају апликовања најниже дозе од 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ такви да је дошло до враћања концентracије кортикостерона или кортизола врло брзо, док са дозом од 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ је дошло до граничне вредности брзине враћања на претходни ниво кортизола код групе која је излагана психосоцијалном стресу у односу на контролну групу. Те апликоване концентracије нису прелазиле мождану баријеру па можемо рећи да се читава реакција одигравала на нивоу питуитарне жлезде (Meijer et al.,1998; Schinkel et al.,1995)

Мало је студија које су испитивале утицај хроничног стреса на активност и регулацију хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине и негативни фидбек на различите стресогене утицаје на ову неуроендокрину осовину. Liberazon et al., су показали да

пацови који су били изложени једном сингуларном продуженом стресу показују повећање АСТН након администрације кортизола као и Kohda et al., који су на основу исте експерименталне парадигме али са применом дексаметазона дошли до закључка да пролонгирана стресна парадигма доводи до повећања активности хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине које личи на негативну повратну спрегу (Li et al.,2006; Kohda et al.,2007).

Нашли смо статистички значајну разлику поређењем група са временом узимања узорак крви и нивоом кортизола, $F=30.762$ и $p<0.01$. Добили смо статистичку значајност поређећи субјекте унутар самих група, $F = 15.024$; $p = 0.003$.

Нашли смо статистичку значајност поређећи интергрупне ефекте субјекта, $F = 1035.978$; $p<0.001$.Компарација парова унутар групе је показала статистичку значајност у погледу времена узимања узорак крви за анализу концентracије кортизола код испитивањих животиња, и то између основног, основног новоа кортизола и нивоа кортизола индукованог стресом, ($p < 0.001$) и између стрес групе и групе са основним baseline новоом кортизола, ($p = 0.022$). Нашли смо статистичку значајност у стрес групи између кортизол 1 и друга два мерења, ($p< 0.001$).

Поређећи парове унутар стрес групе са апликацијом дексаметазона, нисмо добили статистичку сигнификантну вредност тако да можемо рећи да је дексаметазон деловао у овој групи а да стрес није остварио хипоталамусно-хипофизно-адренални дисбаланс. У контролној групи је пак било статистички значајне разлике код упоређивања нивоа кортизола унутар група са различитим временом узорковања крви, што указује на повећане нивое кортизола у крви након излагања стресу. Ови резултати су у великој мери су конзистентни са резултатима других истраживача. Тако, већина студија говори о у повећаном броју глукокортикоидних рецептора и повећаној осетљивости на те исте рецепторе услед дејства хроничног стреса на јединку, као и манифестацију повећане супресије кортизола након примене дексаметазона (Rohleder et al.,2004; Stein et al.,2006; Yehuda et al.,2002; Duval et al.,2004; Nemeroff et al.,2006; Newport et al.,2004).

Неке студије говоре о повећаној активацији хипофизе код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, код примене кортикостероидних препарата за које се сматра да повећава негативну повратну спрегу (Otte et al., 2006). Постоје две врло занимљиве студије које су се бавиле испитивањем активности, било повећане или смањене хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине у оквиру анималног модела

(Liberzon et al.,1999a; Liberzon et al.,1999b; Kohda et al.,2007). Предност анализе добијених резултата у оквиру анималног модела је хомогеност експерименталних животиња у односу на хумане пацијенте код којих не можемо говорити о хомогености. Заједничке карактеристике активације хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине између експерименталних животиња, пацова, и пацијената као хуманих субјеката са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја, оправдавају и валидирају психосоцијалну компоненту парадигме у циљу испитивања емоционалних механизма које леже унутар поремећаја какав је посттрауматски стресни поремећај и њихових адекватних морфолошких супстрата, структура великог мозга.

Резултати анализе волумена хипокампадне формације код пацова у оквиру нашег истраживања су показала статистичку значајност испитујући корелацију између експерименталних животиња и контролне групе. Наши резултати корелирају са резултатима осталих студија које су се бавиле истим питањем. Волумен хипокампуса је редуциран услед дугострајног дејства стресогена на индивидуу у оквиру различитих депресивних стања и посттрауматског стресног поремећаја (Stein et al.,1997; Videbech et Ravnkilde,2004). Величина ове великомоздане структуре у мозгу пацове је нестрасмерно индиректно пропорционална величини хуманог (Paxinos et Watson,1998). Механизми који стоје иза редукције волумена хипокампуса су до данас потпуно неразјашњени али постоје чврсте индиције да стресом проузрокована хиперкортизолемија доводи до хипокампадне атрофије, што су показале студије рађене на анималним моделима посттрауматског стресног поремећаја (McEwen, 2000; Lyons et al.,2001). Претходне студије су показале да волумен хипокампуса недвосмислено указује на позитивну корелацију између ове моздане структуре и стреса, код људи (Rusch et al.,2001).

Амигдалоидни комплекс представља структуру која служи као морфолошка основа за кондиционирање страха, основне компоненте парадигме унутар формирања анималног модела посттрауматског стресног поремећаја. Поредити са резултатима студије коју су изводили Chareyton et al., код кога су вредности амигдалоидног комплекса биле 10.62 ± 1.02 у случају четири пацова у односу на наше две групе добијамо да статистички нема разлике између експерименталне групе и референтне $p=0.839$, док је статистички значајна разлика на нивоу 10% уочена између контролне и референтне групе $p=0.090$ (Chareyton et al.,2001). Разлог за узимање границе од 10% је мали број узорака у референтној студији. Претходне студије које су се бавиле испитивањем

волумена структура хипокампадне формације и амигдалоидног комплекса показале су различите резултате али можемо рећи да су наши резултати у поређењу са њима различити. Резултати две независне студије које су испитивале волумен амигдалоидног комплекса су показале смањење волумена истог, што се слаже са нашим резултатима (Tuunanen et Pitkanen, 2000; Pego et al., 2008).

У групи стресом изложених испитаника није било значајних разлика између посматраних параметара, док разлика у стресној групи са апликацијом дексаметазона је показала сигнификантне вредности поређећи телесну масу пацова и концентрацију кортизола из крви код пацова након излагања стресу. Код осталих параметара није уочена статистички значајна веза.

6.2. Пацијенти

У испитивану групу је иницијално било укључено осамдесет мушких испитаника. Искључивање женских испитаника је вршено због могућег утицаја нивоа хормона у току месечног циклуса и настанка главобоља услед тога. Након извршеног структурираног психијатријског интервјуа и психолошког тестирања њих четрдесет деветоро је било са дефинитивном дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја по критеријумима МКБ 10 и DSM V. Један испитаник је искључен из истраживања због неодазивања на психолошка тестирања. Контролну групу чинило је тридесет здравих испитаника без дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја. На основу одговора у току психијатријског интервјуа о учесталости главобоља, све пацијенте са посттрауматским стресним поремећајем смо поделили на оне који имају главобоље више од два пута недељно, затим на оне који имају мање од два пута недељно и на оне пацијенте који немају главобоље. На основу скорова које смо добили применом Хамилтонове скале депресивности, све пацијенте са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја смо поделили на оне са знацима лаке, умерене или тешке депресије, као и на оне без депресије али са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја, што смо приказали у табели 7.

Депресија је незабиолозни пратилац посттрауматског стресног поремећаја. У оквиру једног таквог специфичног стања стопа самоубиства је велика. Сматра се да чак 60% пацијената који покушају самоубиство или га изврше болују од депресије и

посттрауматског стресног поремећаја. Депресија мајог представља врло чест пратилац посттрауматског стресног поремећаја.

Да ли ће се она манифестовати у својој правој клиничкој симптоматологији, зависи од интраперсоналних карактеристика али и у великој мери интеракције са социјалном средином (Sher, 2009).

Структуре великог мозга чију промену волумена смо упоређивали са осталим параметрима укљученим у наше истраживање су означене као неуронални филтери односно структуре које представљају станицу или место обраде неуроналних сензација које су укључене у сфере психичког функционисања индивидуе и у великој мери одговорне за манифестацију симптома унутар клиничке слике поремећаја, где спадају амигдалоидни комплекс, хипокампадна формација, thalamus, nucleus caudatus, globus pallidus, бочне коморе, запремина мозга (Rauch et al., 1996). Амигдалоидни комплекс (corpus amygdaloideum) има улогу у евалуацији емоционалног значења сензорног улаза. Излагање трауматском догађају резултује аутономном активацијом, након чега се укључује амигдала и евалуира информацију и зависно од те процене одређује се емоционално значење улаза и активирају структуре hypothalamus, hippocampus и базални prosencephalon, што потом одређује бихејвиоралну, аутономну и неурохормоналну функцију. У нашем истраживању постоји статистичка значајност у редукцији волумена амигдалоидног комплекса билатерално код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у поређењу са здравима тј. контролном групом, нарочито код левог амигдалоидног комплекса као и да је леви амигдалоидни комплекс најзначајнији параметар у одређивању разлике између испитаника са посттрауматским стресним поремећајем и контролне групе (Starcevic et al., 2014).

ROC (енгл. receiver operating curve) крива је метода одређивања односа сензитивности и специфичности. Она нам приказује статистичку значајност смањеног волумена амигдалоидног комплекса код испитаника са посттрауматским стресним поремећајем, леви амигдалоидни комплекс $AUC=0.898$ (95% $CI=0.830-0.967$), и десни амигдалоидни комплекс $AUC=0.882$ (95% $CI=0.810-0.954$), што видимо на графикону 23. Корелација између левог и десног амигдалоидног комплекса у групи испитаника са посттрауматским стресним поремећајем је била $r=0.878$, $p<0.001$. Иста корелација ових параметара је нађена и у контролној групи $r=0.830$, $p<0.001$. Није нађена разлика између ове две корелације, $p>0.05$. Поређење у случају cut-off поинта показује 81.6% сензитивности и 80% специфичности, што указује да вредност левог амигдалоидног

комплекса нам јасно и са сигурношћу може указати који испитаник је са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја, а који не, $p < 0.001$. Класификација до, и од границе 1.87 показује да се може користити као тест ако се узме $OR = 17.778$ са 95% CI од 5.627-56.162, што значи да они испитаници са смањеним волуменом левог амигдалоидног комплекса су у релативном ризику од обољевања од 4.082 са 95% CI од 1.971-8.452. У случају десног амигдалоидног комплекса, граница је 1.88. Постоји удруженост између испитаника са посттрауматским поремећајем и контролне групе и десног амигдалоидног комплекса до, и изнад 1.88. У овом случају, сензитивност од 77.6% и специфичност од 73.3% је мања у односу на исте параметре посматране у случају левог амигдалоидног комплекса али и даље врло статистички значајни, $p < 0.001$. Резултати везани за десни амигдалоидни комплекс који показују статистичку значајност су $OR = 9.500$ са 95% CI од 3.320-27.181 и релативни ризик код оних са резултатима нижим од 1.88 показују $RR = 2.908$ (1.577-5.346). Користили смо позитиван/негативан рацио за утврђивање cut-off pointa следећих варијабли: за леви амигдалоидни комплекс је то 1,87 а за десни амигдалоидни комплекс то је 1.88. Те вредности деле испитивану групу пацијената на оне са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја и на оне без дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја.

Gurvits et al., су показали у својој волуметријској студији која је укључивала амигдалоидни комплекс да је волумен десне амигдале већи од леве (Gurvits et al.,1996). У постмортем студији коју су спроводили Wignall et al., приказана је присутна асиметрија у билатерално анализираним структурама амигдалоидног комплекса (Wignall et al.,2004).Постоје подаци о неизмењеним волуменима амигдалоидног комплекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем (Woon et Hedges,2009).

До сада се није придавала велика пажња измањеним волуменима амигдалоидног комплекса. Највише се пажње посвећивало редукованом хипокампусу јер су сва истраживања била усмерена на ту великомождану структуру. Наши резултати показују повезаност редукције хипокампадне формације (formatio hippocampalis) и амигдалоидног комплекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем са високом статистичком значајношћу. Повезаност хипокампуса (hippocampus) и амигдалоидног комплекса је вижеструка. LeDoux (2007) је открио кључну улогу амигдалоидног комплекса у емоционалном мозгу коју је назвао кључном структуром за узбуну или неурални аларм, која може преузети контролу над понашањем чак и док је

префронтални кортекс још увијек у фази одабирања адекватне реакције на екстерну стимулацију. LeDoux истраживање показало је да сигнали из ока или уха путују до таламуса (thalamus), а затим конвертујући се у једној синапси доспевају до амигдалоидног комплекса, док други сигнал који пролази дужи пут јер пролази когнитивну обраду из таламуса доспева до неокортекса, а затим из њега одлази у лимбички мозак, из кога се одговарајућа реакција шири целим телом. Све ово може указивати да нервни путеви који регулишу емоције могу заобилазити кортекс (LeDoux, 2007)

Описани пут представља у ствари краћи пут који се активира за свега 12 милисекунди у амигдалоидном комплексу, и може помоћи у дефинисању манифестације неких емоционалних реакција и успомена које могу настати на несвесном нивоу односно без когнитивног доприноса. Хипокампус (hippocampus) помаже у стварању емоционалне реакције давањем адекватног контекста, анализом и упоређивањем долазећих сигнала са онима који су инкорпорирани у сећању. Кад систем амигдалоидни комплекс-хипокампадна формација реагује без повратне информације из кортекса, доводи до јаких и брзих емоционалних реакција, али у исто време површних и нетачних јер се анализа ситуације врши методом асоцијације (Doyère et al., 2007).

Како смо већ претходно напоменули, амигдалоидном комплексу и његовој промени волумена у оквиру психосоцијалне парадигме се није посебно поклањала пажња, што се може потврдити подацима из литературе. Али, у студијама које су се бавиле овом проблематиком примећује се тренд форсирања мањег волумена амигдалоидног комплекса, што коегзистира са нашим резултатима (Rogers et al., 2009; Lenroot et Giedd, 2010; Matsuoka et al., 2003; Etkin et Wager, 2007; Sher, 2009). У до сада највећој студији која је рађена на пацијентима са посттрауматским стресним поремећајем а бавила се истраживањем волумена амигдалоидног комплекса, по нашим сазнањима, укључивала је 4443 пацијената и то деце. Али због чињенице да је рађена на деци, не може се узети као релевантна и референтна, због саме концепције дечијег мозга, који временом се мења као и степен и врста неуралних веза код њих. У вези са тим, студије рађене на адултим пацијентима су укључивале мањи број пацијената и хетерогеност испитиваних група пацијената, по саставу. Наше истраживање базирано је искључиво на мушким пацијентима. Глобални трендови су условили повећану изложеност стресу у мушкој популацији услед чешћих ратова, бржег стила живота, већег психолошког притиска у социјалним животним сферама и екстремно повећаном степену

морталитета и повреда у саобраћајном трауматизму. Статистички подаци нам говоре да су до сада жене биле и даље по неким подацима да су угроженије од мушкараца (Chalavi et al., 2015).

Истраживање које је рађено на пацијентима коју су имали карцином дојке а оздравили су, на основу психолошких кластер симптома који се могу подударати са симптомима пацијената са солитарном дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја, показало је мањи волумен структуре амигдалоидног комплекса, што је у разлици са нашим резултатима (Zhang et al., 2001).

Везе између фактора који доводе до редукције волумена амигдалоидног комплекса нису јасно дефинисане и разјашњене. Стрес као негативни фактор за који сматрамо да утиче на редукцију волумена било које испитиване структуре великог мозга не мора да буде детерминишући фактор, што показују неке мета анализе у којима је волумен амигдалоидног комплекса остао исти. Ту се укључује гентска теорија као предиспонирајући фактор јединке али и имунолошка теорија која коегзистира са њом. Као потврда претходном, резултати студије која је рађена на пацијентима са посттрауматском стресном поремећају функционалном магнетном резонанцом, показали су абнормалну активност у левом амигдалоидном комплексу са патолошком активацијом два суптилна кластера унутар структуре, предње-горњи и задње-доњи кластер (Van Ommeren et al., 2002). У нашем истраживању нисмо добили статистичку значајност у променама волумена префронталног кортекса код испитаника са посттрауматским стресним поремећајем али смо нашли статистичку значајност користећи Тамхане тест у случају пацијената са лакоом депресијом која је дијагностикована користећи Хамилтонову скалу депресивности, код оних испитаника са променама волумена оба амигдалоидна комплекса, $p < 0.001$, и код оних испитаника са променама у волумену префронталног кортекса са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја, $p < 0.025$ у односу на испитанике без депресије али са дијагнозом посттрауматског стресног поремећаја. Уочили смо повезаност редукције волумена кортекса префронталног и учесталости главобоља које су се јављале чешће од два пута недељно а такође биле повезане са знацима тешке депресије код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем.

Користећи се функционалну магнетну резонанцу, истраживачи су на основу уочених и дефинисаних веза између префронталног кортекса, хипокампуса и амигдалоидног комплекса код пацијената који су били изложени стресу и трауматичним догађајима, да

префронтални кортекс супримира и дозива ситуације из памћења које је процесуирао хипокампус (hippocampus) у синергији са амигдалоидним комплексом (corpus amygdaloideum). Такође, истраживачи су уочили у оквиру резултата добијених испитивањем помоћу функционалне магнетне резонанце, абнормалну активацију у префронталном кортексу приликом приказивања стресних догађаја који евоцирају њихове трауматичне догађаје а у склопу испитиване парадигме (Comte et al., 2015). Неколико морфометријских студија је добило смањење волумена фронталног кортекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, али само неколицина се бавила истраживањем степена промене волумена код медијалног префронталног кортекса (Carrion et al., 2001; De Bellis et al., 2002; Fennema-Notestine et al., 2002).

Резултати једне студије показали су редукацију волумена предњег цингулатног кортекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем (Rauch et al., 2003; Yamasue et al., 2003; Woodward et al., 2006). Такође, постоје подаци о постојању разлика у облицима самог предњег цингулатног кортекса (Corbo et al., 2005).

Истраживања на пољу неурохемије су показала резултате који су конзистентни са абнормалностима у префронталном кортексу. Једна студија чије је основно средство испитивања била магнетна спектроскопија показала је смањен однос концентрација Н-ацетил-аспартата (NAA) и креатина код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, што би значило да је у тој структури или регији нарушен интегритет. (Seedat et al., 2005). Према резултатима једног приказа случаја код злостављаног дечака са последичним посттрауматским стресним поремећајем, постоји нарушен однос NAA/Cre однос али повећане концентрације холина и миоинозитола (Bremner et al., 2000).

Функционалне neuroimaging студије говоре о смањеној активности или потпуној неактивацији префронталног кортекса код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем (Fujita et al., 2004). Делови парадигме који би требало да произведу неку активност су биле слике терора и насиља, рата, ужаса и страдања као и свакодневних потенцијално животно угрожавајућих ситуација са сценама страдања (Britton et al., 2005; Lindauer et al., 2004; Lanius et al., 2003; Yang et al., 2004; Bremner et al., 2004; Shin et al., 2001; Bremner et al., 2003; Fernandez et al., 2001). Неколико студија је дошло до резултата који говоре о активацији или неактивацији префронталног кортекса код пацијената са ПТСП у току парадигме у зависности од озбиљности и изражености симптома посттрауматског стресног поремећаја (Seedat et al., 2004). Осим неактивности

префронталног кортекса, има студија са тотално дискрепантним резултатима у којима има истовремене активације и неактивације (Shin et al., 1997). Дакле, промена волумена није стриктно детерминишући фактор, док резултати функционалних испитивања ове регије могу пружити далекосежније и релевантније информације о степену учешћа овог дела кортекса у оквиру посттрауматског стресног поремећаја (Sachinvala et al., 2000). Разлог за овакве резултате може се наћи у техникама *neuroimaginga* или у дисоцијативном стању пацијента.

Истраживачи који су се бавили анализирањем префронталног кортекса као дела мозга који супримира сећања, показали су да он може функционисати на нижем нивоу код људи с поремећајима повезаним са стресом него код здравих испитаника. Када су појединци с поремећајима повезаним са стресом замољени да потисну своје сећање одређене речи, њихови мозгови су показивали активацију у хипокампусу која је била већа од нормалне (Reichel et al., 2015).

Коморбидитет депресије и посттрауматског стресног поремећаја је честа појава у клиничког пракси, потврђена мноштвом истраживања (Seckl et Meaney, 2006; Southwick et al., 2002; Bleich et al., 1997; Blanchard et al., 1998; Carrion et al., 2001). Добијени резултати нашег истраживања су важни са клиничког становишта. Примена инструмента Хамилтонове скале депресивности омогућава детекцију депресије озбиљне клиничке тежине на коју указују симптоми: размишљања о самоубиству, гастроинтестинални телесни симптоми, осећање кривице, хипохондрија, глобални пад ефикасности, психичка анксиозност и агитација, а потом и губитак телесне тежине, генитални симптоми и телесна анксиозност. Резултати су важни и са истраживачког становишта, јер одражавају везу анксиозних и поремећаја расположења, осликавају могући механизам међудејства наведених поремећаја и пружају дубљи увид у комплексну људску реактивност на екстремне трауматске доживљаје. Хамилтонова скала депресивности и њени скорови код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, нарочито оних који пате од учесталих главобоља и имају редуковане волумене неуроморфолошких структура се може превасходно објаснити присутним поремећајима у спавању које доводе прво до анксиозних а после и депресивних промена код пацијената. Друго, утицај стресогеног фактора утиче на хиперактивацију НРА осовине и повећано лучење кортизола, што доводи до нежељених дејстава на ћелије великоможданих структура и њихово изумирање или абнормалну модификацију у морфолошком или патофизиолошком смислу. До сада у литератури смо проналазили

податке о далеко већој учесталости посттрауматског стресног поремећаја код особа женског пола, али услед све чешћих ратних дешавања особе мушке популације су тренутно више погођене овим поремећајем услед дејства трауматогених и других стресних фактора (Ohayon,2002).

Приликом селекције, испитаницима је тражен податак о постојању главобоља и њиховом интензитету и учесталости. У зависности од тога поделили смо пацијенте са посттрауматским стресним поремећајем на две подгрупе у зависности од тога да ли се главобоље јављају више или мање од два пута недељно. Студије које су рађене на већем броју пацијената и укључивале и женске испитанике, навеле су преваленцу од 63,6% (Wuest et al.,2008). Код женских испитаника постоји могућност утицаја месечних хормоналних дисбаланса који се обично манифестују главобољама, чији узрок онда може бити другог порекла а не условљен посттрауматским стресним поремећајем, чак и у случајевима код постављене дијагнозе посттрауматског стресног поремећаја женских пацијената. У циљу елиминисања таквог физиолошког фактора, укључени су само пацијенти мушког пола. Дефинисање утицаја правог узрока, било да је један или их је више, у случају дефинисања посттрауматског стресног поремећаја је врло сложено. Утицај етиолошких фактора на озбиљност и сложеност клиничке слике и манифестних неуроморфолошких радиолошких промена структура великог мозга је различит а покретачи читавог механизма могу бити исти они који се јављају у студијама са пацијентима у оквиру посттрауматског стресног поремећаја а узроци су трауме, сексуално злостављање, природне катастрофе. У случају дефинисања неуроморфолошког супстрата као круцијалног фактора у лечењу посттрауматског стресног поремећаја, већина студија која се бавила истраживањем овог поремећаја, дефинисала је хипокампаљну формацију као главни морфолошки супстрат. Постоји врло сигнификантна статистичка значајност у случају смањеног волумена хипокампаљне формације као једног од већ утврђеног неуроморфолошког супстрата поремећаја какав је посттрауматски стресни. У нашем истраживању констатовали смо да постоји билатерално хемисферично смањење волумена интрацеребралних структура nucleus caudatus и putamen. Користећи ANOVU, добили смо статистичку значајност поредећи групе испитаника са посттрауматским стресним поремећајем и контролне групе. Постоји билатерална редукција хипокампаљне формације код пацијената који су имали главобоље више од двапут недељно. У случају путамена (putamen) постоји статистички значајна разлика поредећи две групе. Можемо рећи да су степен редукције

волумена испитиваних структура директно повезани са веома честим главобољама које се јављају код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем. Уочили смо повезаност редукције волумена амигдалоидног комплекса и хипокампадне формације са учесталошћу главобоља више од две недеље код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем, и то са високом статистичком значајношћу $p=0.000$. Равић и сарадници су доказали смањење десног хипокампуса и генерално редукцију сиве масе мозга код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем (Pavic et al., 2007). Билатерално смањење хипокампуса код ратних ветерана Вијетнамског рата који нису користили алкохол или опојне дроге је приказан у оквиру резултата студије коју је предводио (Hedges et al., 2003). Треба поставити инверзно питање, да ли су особе са редукованим хипокампадним волуменом предиспониране на посттрауматски стресни поремећај? У овом случају јасан одговор не постоји, јер још увек није јасно утврђена узрочно последична веза, не постоји јасно дефинисан морфолошки супстрат овог поремећаја јер је условљен вишеструким факторима, пре свега карактеристикама личности понаособ и њеном осетљивошћу на стрес (Gilbertson et al., 2002; Pitman, 2001). Студија која је рађена на близанцима од којих је половина учествовала у Вијетнамском рату а половина није, и који су имали благе неуролошке знаке и редуковане хипокампадне волумене као и присутан *savum septum pellucidum* као абнормални морфолошки супстрат присутан у обема групама близанаца (Study Investigators, 2006). Ова студија показује очигледан утицај генетских фактора на развој поремећаја. *Nucleus caudatus* и путамен (*putamen*) су супкортикалне сиве масе које су до сада превасходно биле дефинисане као морфолошки супстрат у моторним функцијама, али и у многим когнитивним и као супстрат у оквиру развоја Алцхајмерове болести или депресије (American Psychiatric Association, 1994; Solomon, 1993).

Такође, нашли смо статистички значајну разлику поредећи запремине мозга код испитаника са посттрауматским стресним поремећајем и контролном групом, можемо закључити да је запремина мозга смањена код оних ПТСП пацијената са учесталим главобољама и знацима депресивности.

Редукција запремина може настати као последица промена на молекуларном нивоу. Студије које су рађене у оквиру истраживања посттрауматског стресног поремећаја а као варијабле су коришћене полне разлике, показале су повећан проток крви у горњој префронталној регији мозга код мушкараца или у лимбичкој регији код жена (Wang et

al.,2008).Ово је за очекивати јер се различите великомождане структуре активирају при истом задатку парадигме код мушкараца и жена. Велики утицај има кортизол, као главни хормон стреса који учествује у апоптотичним акцијама у мозгу и следственој редукцији како солитарне структуре, тако и билатералне и генералном смањењу запремине мозга на рачун повећања комора мозга (Mei-Hong et al., 2014).

Постоји статистичка значајност у случају globus pallidusa бихемисферично поредећи групу испитаника са посттрауматским стресним поремећајем и лаком депресијом по Хамилтоновој скали и оних испитаника без посттрауматског стресног поремећаја и депресије.

Globus pallidus је базална ганглија која учествује у регулацији спавања, преко нигростријатног допамина и путем веза са супталамичким једром (Goelman et al., 2014). Студије рађене на експерименталном моделу пацова су показале да оштећење globus pallidusa доводи до поремећаја спавања. Поремећаји у спавању који се сматрају једним од најдрастичнијих симптома посттрауматског стресног поремећаја доводе до хипоксичних промена и промена у метаболизму круцијалних материја у мозгу какав је допамин као и степена протока крви кроз мозак, што последично доводи до атрофичних промена мозга (Nofzinger et al., 2002).

Студије које су се бавиле утицајем бола и главобоља повезаних са посттрауматским стресним поремећајем су показале да постоји различит степен смањења можданих структура сиве масе (Bendtsen et Jensen, 2006).Главобоља, различита по јачини, широко је распрострањена у целом становништву. Иако лекови против болова могу често да ослободе болова, главобоље ипак негативно утичу на здравље и живот многих људи. Смањење стреса може бити један од приступа лечењу главобоље. Међутим, још увек постоје бројна питања о томе да ли виши нивои стреса заиста повећавају шансе за настанак главобоље. Да би истражили ово, истраживачи у Немачкој прегледали су и испитали групу од 5.159 одраслих особа узраста од 21 до 71. Људи су попуњавали упитнике четири пута годишње током две године о томе колико су пута месечно имали главобољу. Они су такође оценили свој тренутни ниво стреса на скали од 0 до 100. Истраживачи су затим упоређивали податке о томе да ли је повећање стреса повезано са више главобоље.Истраживање је било фокусирано на две главне врсте главобоље: тензиону и мигрену. Узети су у обзир и људи који су имали мигрену и главобољу услед напетости у исто време. Људи су чешће имали главобољу ако је њихов ниво стреса био повећан. Истраживачи су били фокусирани на повећање од 10 поена у

стресу, и установили да је то повезано са повећањем броја дана са главобољом месечно. То је било заједничко за све врсте главобоља, иако је веза била најјача за људе који су имали тензиону главобољу.

Кортизол као један од најважнијих биохемијских маркера дејства стреса на целокупан организам и моздане структуре истовремено смо користили у нашем истраживању. Циљ је био да испитамо његово дејство на испитиване великомоздане структура испитаника са посттрауматским стресним поремећајем и утврдимо његово евентуално дејство на исте.

Утврдили смо статистичку значајност у концентрацијама кортизола код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу и поремећеног волумена неуроморфолошких испитиваним великомозданих супстрата, структура, $p=0.000$.

Снижење волумена хипокампадне формације може се објаснити негативним дејством кортизола на хипокампадне ћелије. Или уопштено редуција структура великог мозга може бити проузрокована негативним дејством кортизола на ћелије тих структура (Yehuda et al., 1990).

Интензивни стрес је праћен ослобађањем ендогених стрес хормона и трансмитера кортизола, адреналина и норадреналина, вазопресина, окситоцина и ендогених опијата њихова улога се огледа у покретању метаболизма и ослобађању енергије неопходне за одговор на стрес. Долази до ослобађања глукозе и до промена у имуном систему. Код здравог организма ове промене су кратког трајања, и базални ниво функционисања се успоставља чим опасност прође, док у случају продуженог стреса, уколико је јаког интензитета, долази до дисфункције овог система одговора на стрес и до његове десензитизације. Студије које су се бавиле испитивањем функције неурохормона у оквиру посттрауматског стресног поремећаја показују реакције које су супротне у односу на уобичајени одговор на стрес. Студије које су се бавиле истраживањем посттрауматског стресног поремећаја код ратних ветерана Вијетнамског рата су показале резултате који говоре о ниском нивоу кортизола, високом норадреналину и адреналину, високом тестостерону, високом слободном и тоталном Т3 и тоталном Т4 (Yehuda et al.,1990; Kosten et al.,1987; Mason et al.,1990; Mason et al.,1994). Према студији Wang et al., постоји позитивна корелација између скорга потраге за новим и тоталног и слободног Т3 и норадреналина, као и негативну корелација са кортизолом

(Wang et al.,1997). Утврдили су и позитивну корелацију са индексом слободног и тоталног Т3 који је повишен у посттрауматском стресном поремећају, као и са односом норадреналин и кортизол. Нагли скок кортизола је један од стандардних елемената одговора на стрес а као последица може доћи до оштећења хипокампадне формације што доводи до когнитивних дефицита у виду оштећења меморије. Глукокортикоиди и катехоламини модулишу међусобне ефекте тако што код акутног стреса кортизол регулише одговор стресних хормона путем негативне повратне спреге преко хипокампуса, хипоталамуса и хипофизе. Yehuda et al., на основу резултата својих студија тврди да је кортизол врло потентан хормон који може чак и да стопира друге процесе у организму након излагања акутном стресу (Yehuda et al.,1990). Наизменично ослобађање катехоламина и кортикостероида стимулише активно понашање неопходно за превазилажење стреса, док би у случају сниженог нивоа кортикостероида повећана надражљивост узроковала неадекватне и неконтролисане реакције борбе или бега. Хронични стрес индукује снижени базални ниво кортизола. При акутном стресу долази до смањене активације пулсатилног ослобађања хормона стреса и повећаног броја глукокортикоидних рецептора у хипокампусу (Yehuda et al.,1995). Куљић и сарадници су у својој студији показали да хронични стрес изазива снижење концентрације кортикостерона што указује на исцрпљеност хипоталамо-хипофизо-адrenalне осовине, у оквиру експерименталне студије на пацовима (Kuljić et al.,1999). Resnick et al., су у свом истраживању показали да снижени кортизол чини људе осетљивијим за посттрауматски стресни поремећај као на пример особе са позитивном личном анамнезом за сексуално злостављање код којих се ПТСП манифестује чешће након наредног силовања а ређе код особа са негативном анамнезом на силовања или било какве трауме тог типа (Resnick et al.,1995). Непосредно након саобраћајне несреће регистрован је нижи ниво кортизола код оних испитаника којих се три месеца после тога развила слика ПТСП-а (Lazarus,1966).

Стрес покреће каскаду биохемијских реакција које последично доводе до реверзибилних или иреверзибилних промена различитих структура великог мозга, у зависности од тога да ли траје кратко и благог је интензитета или је хроничног карактера. Око трећине поулације се најмање једном у животу суочава са неком врстом стреса. Посттрауматски стресни поремећај представља стање које се може јавити код било које особе која је преживела неку трауму а која је изазвала осећај животне угрожености, последице посттрауматског стресног поремећаја су тешке и обухватају

скоро све сфере мозга. Посебна компликација јесте придружена, односно коморбидна психопатологија, што терапијски процес чини далеко сложенијим. Идентификација морфолошког супстрата који би био одговоран за развој посттрауматског стресног поремећаја је од круцијалног значаја јер омогућава адекватно сагледавање овог поремећаја а самим тим и развој потенцијалних механизма превенције јер се смањује стопа обољевања а самим тим и трошкови лечења који су јако високи. Због актуелне, глобалне проблематике у свету, хронични стрес представља свскодневни чинилац живота а самим тим и повећава вероватноћу развоја посттрауматског стресног поремећаја. У нашој студији је по први пут примењено транслационо истраживање поттрауматског стресног поремећаја на популацији јединки мушког пола, како у анималном тако и у клиничком испитивању. Особе мушког пола су због глобалног дешавања у свету тренутно више угрожени од развоја поремећаја какав је посттрауматски, а у оквиру кога се могу провући, управо због своје мозаичности, друга психијатријска обољења или поремећаји. Експериментални модел посттрауматског стресног поремећаја је значајан за корелацију промена понашања и морфолошких промена на мозак испитиваних експерименталних животиња. Корелација између нивоа кортизола и волумена одређених великоможданих структура показује индиректни утицај стреса као покретача патофизиолошких дешавања у организму, на структуре великог мозга преко кортизола као хормона стреса.

Посматране су структуре које имају улогу у интерпретацији сензорних информација, које су означене као неуронални филтри, где спадају амигдалоидни комплекс (*corpus amygdaloideum*), хипоцампална формација (*formatio hippocampalis*), таламус (*thalamus*), *nucleus caudatus*, *globus pallidus*, бочне коморе (*ventriculi lateralis*), запремина мозга (Rauch et al.,1996). Излагање трауматском догађају резултује аутономном активацијом, након чега се укључује амигдалоидни комплекс и евалуира информацију и зависно од те процене одређује се емоционално значење улаза и активирају структуре хипотхаламус (*hypothalamus*), хипокампус (*hippocampus*) и базални *prosencephalon*, што потом одређује бихејвиоралну, аутономну и неурохормоналну функцију. Смањени волумен хипокампуса су регистровали Bremner et al., код Вијетнамских ветерана, као и Stein et al., код жена које су биле сексуално злостављане у детињству (Bremner et al.,1995; Stein et al.,1994). То је у разлици са нашим резултатима али код пацијената мушког пола. озбиљност симптома је у пропорцији са степеном смањења хипокампалног волумена и клиничком манифестацијом поремећаја. Дуготрајни ефекат

интрузивних симптома, везаних за трауму доводи путем кортизолом индукованог целуларног оштећења до смањења хипокампалног волумена (Gray, 1982). Хипокампадно оштећење омета правилну обраду информација које стижу из амигдалоидног комплекса, и чини јединку јако вулнерабилном на нове узнемирујуће стимулусе. Ове налазе потврђују и експерименти на животињама, где оштећење хипокампадне функције директно резултује у бихејвиоралној дезинхибицији (LeDoux, 1990). Функционална испитивања код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем су показала да током подсећања на трауматично искуство долази до повећања активности у десној хемисфери, а посебно у деловима битним за емоционалне надражаје: амигдалоидни комплекс, инсула (*insula*) и медиобазални део темпоралног режња као и десни визуелни кортекс, долази до снижења активности леве Брокине зоне одговорне за претварање сећања у њихов говорни облик. Десна хемисфера је укључена у разумевање и експресију невербалне опште емоционалне комуникације док лева хемисфера има улогу у ланцу операција које имају за исход решавање проблема и студије говоре о томе да дисфункција ове хемисфере има улогу у настанку дисоцијативних феномена код посттрауматског стресног поремећаја. Током излагања особе трауматичном догађају долази до смањења активности у Брокиној зони. Пошто током приказивања стресних ситуација пацијенту са посттрауматским стресним поремећајем долази до смањене активације у Брокиној зони а она утиче на способност описивања емоција, можемо рећи да услед поремећаја ове функције настаје немогућност пацијента за разумевање и описивање о томе шта им се догађа и зато они то доживљавају као безвременско дешавање.

Иако још не постоје званични биолошки маркери за посттрауматски стресни поремећај, истраживања на пољу посттрауматског стресног поремећаја су направила напредак у идентификацији неуроанатомских структура које би могле да се дефинишу као супстрати овог психијатријског поремећаја. С обзиром на сву сложеност генезе посттрауматског стресног поремећаја, мало је вероватно да ће бити дефинисан само један биомаркер. Истраживања иду у правцу препознавања различитих биомаркера који би указивали на присутност клинички значајних симптома и предиспозицију односно повећани ризик за развој посттрауматског стресног поремећаја, а који би могли дефинисали начин лечења или на неки начин предвиђали или указивали на трајање и исход лечења.

Koenigs et Grafman су у својој великој студији на пољу посттрауматског стресног поремећаја која се бавила специфичношћу повреда главе код ратних ветерана Вијетнама, показали да оштећења мозга постају прави, дефинисани морфолошки супстрати у оквиру манифестног поремећаја у смислу клинички симптоматолошки посттрауматског стресног поремећаја. То значи да су извесне регије можда више инволвиране и имају већи утицај на патофизиологију поремећаја. Тако, префронтани кортекс, и то нарочито његов горње унутрашњи део као и амигдалоидни комплекс су по њима структуре које индукују поремећај. Амигдалоидни комплекс представља структуру која је центар за нормално испољавање емоција у складу са спољашњим стимулусима и реалну перцепцију и одговор на стрес и страх. Код ратних ветерана постојала је слаба активација у оквиру парадигме експерименталног функционалног НМР (Fmri). Уобичајено је да постоји већа активност јер се проток крви повећава сходно емоционалној реакцији и узбуђењу испитаника што код бивших ратника није случај. Што се тиче волуметрије нашли су редукован амигдалоидни комплекс. Занимљиво је да они пацијенти који су имали већ верификовано оштећење амигдалоидног комплекса нису испољавали симптоме посттрауматског стресног поремећаја, тако да су закључили да их је то на неки начин изоловало од манифестације посттрауматског стресног поремећаја (Koenigs et al.,2008; Koenigs et Grafman,2009).

Савремене технике *in vivo* испитивања хуманог мозга не дозвољавају испитивање високе специфичности на начин на који се то чини у анималним моделима.

Анатомија мозга пацова је слична анатомији мозга човека, што се нарочито односи на структуре обухваћене базалним теленцефаломом. Нађене морфолошке промене се могу, претпостављамо применити и на хумани мозак, обзиром на бројна етичка ограничења студија на хуманом материјалу.

7. Закључци

1. Експерименталне животиње излагане стресу имале су смањење тимуса и надбубрежне жлезде, $p=0.048$.
2. Није постојала разлика у концентрацијама кортизола између групе експерименталних животиња које су биле излагане стресу и оних који су били излагани стресу и којима је апликован дексаметазон.
3. Концентрација кортизола је највећа у групи експерименталних животиња којима је крв узоркована непосредно након излагања стресу, $p=0.000$.
4. Код животиња које су биле изложене стресу а које нису биле третиране дексаметазоном, нађена је редукција тоталног волумена амигдалоидног комплекса.
5. Код животиња које су биле изложене стресу а које нису биле третиране дексаметазоном, нађена је редукција тоталног волумена хипокампадне формације.
6. Највећи број пацијената са посттрауматским стресним поремећајем показује симптоме лаке депресије у односу на контролну групу пацијената без посттрауматског стресног поремећаја.
7. Смањење тоталног волумена амигдалоидног комплекса је најизраженије код пацијената са знацима лаке депресије и посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу.
8. Појава главобоља које се јављају више од два пута недељно је повезана са смањењем волумена амигдалоидног комплекса лево код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу.
9. Утврдили смо да смањење запремина амигдалоидног комплекса, поготово са леве стране представља потенцијални детерминишући фактор у одређивању субјеката са посттрауматским стресним поремећајем.
10. Смањење волумена хипокампадне формације лево је израженије код пацијената са појавом главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу.

11. Појава главобоља које се јављају више од два пута недељно је повезана са смањењем тоталног волумена nucleus caudatus код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу.
12. Највећу оцену субјективног бола код главобоља имају пацијенти са знацима лаке депресије и главобољама више од два пута недељно у односу на контролну групу
13. Смањење волумена префронталне коре је израженије са десне стране код пацијената са тешком депресијом и посттрауматским стресним поремећајем у поређењу са контролном групом
14. Смањење волумена globus pallidus присутно је обострано код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем и без знакова депресије у поређењу са контролном групом
15. Повећање тоталног волумена бочних комора (ventriculi laterales) повезано је са учесталашћу главобоља више од два пута недељно код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у поређењу са контролном групом
16. Највиши резултати теста Хамилтонове скале депресивности су добијени код пацијената са учесталашћу главобоља више од два пута недељно и највишом субјективном оценом бола у поређењу са контролном групом
17. Постоји повећана концентрација кортизола код пацијената са посттрауматским стресним поремећајем у односу на контролну групу и измењеног волумена неуроморфолошких испитиваних структура великог мозга

8. Литература

1. Arambašić, L., Vizek-Vidović, V. i Anić, N. (1993). Posttraumatski stresni poremećaj – Priručnik za psihoterapeute pri susretu s ratnim traumama. Ministarstvo obrane Republike Hrvatske: Zagreb.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washigton, DC: American Psychiatric Association. 1994
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washigton, DC: American Psychiatric Association. 2014
4. Biondi, M; Picardi, A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1999 68(3), 114-150.
5. Buhmann CB. Traumatized refugees: morbidity, treatment and predictors of outcome. *Dan Med J*. 2014 Aug; 61(8):B4871.
6. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Risk factors for PTSD-related traumatic events: a prospective analysis. *Am J Psychiatry*. 1995 Apr;152(4):529-35.
7. Blanchard EB., Kolb LC., Pfallmeyer TP., Gerardi RJ. A psychophysiological study of post traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Psychiatr Q* 1982;54(4):220-9.
8. Bremner JD., Randall P., Vermetten E., Staib L., Bronen RA., et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):23-32.
9. Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*. 1999 Apr 1;45(7):797-805
10. Bonne O., Vythilingam M., Inagaki M., Wood S., Neumeister A., et al. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1087-91.
11. Brandes D., Ben-Schachar G., Gilboa A., Bonne O., Freedman S., Shalev AY. PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors. *Psychiatry Res*. 2002 Jul 31;110(3):231-8.
12. Bonne O., Brandes D., Gilboa A., Gormi JM., Shenton ME., et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1248-51.

13. Bech P. Stress and psychometrics. *Ugeskr Laeger*. 2012 Jan 23;174(4):195-7.
14. Bazin PL., Cuzzocreo JL., Yassa MA., Gandler W., McAuliffe MJ., et al. Volumetric neuroimage analysis extensions for the MIPAV software package. *J Neurosci Methods*. 2007 Sep 15;165(1):111-21.
15. Bleich A, Koslowsky M, Dolev A, Lerer B. Post-traumatic stress disorder and depression. An analysis of comorbidity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 479–82.
16. Blanchard EB, Buckley TC, Hickling EJ, Taylor AE. Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: is the correlation an illusion? *J Anxiety Disord* 1998; 12(1): 21–37.
17. Bremner JD., Innis RB., Southwick SM. et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*(2000) ;157: 1120–1126
18. Britton JC., Phan KL., Taylor SF. et al. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol. Psychiatry*(2005); 57:832–840.
19. Bremner JD., Vermetten E., M. Vythilingam M., et al. Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2004); 55: 612–620.
20. Bremner JD., Vythilingam M., Vermetten E., et al. Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biol. Psychiatry*(2003); 53: 879–889.
21. Bendtsen L , Jensen R . Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder . *Curr Opin Neurol* 2006 ; 19 : 30 – 309
22. Bremner JD, Randal P, Scot TM et al. MRI-based measure of hippocampal volume in patients with PTSD. *Am J Psychiatry* 1995;152:973-981.
23. Corbo V., Clement MH., Armony JL., et al. Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*2005, (58): 119– 124.
24. Carrion VG., Arrion VG., Weems CF., Eliez S., et al. Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* (2001) 50: 943–951.
25. Comte M., Cancel A., Coull JT., Schön D., Reynaud E., et al. Effect of trait anxiety on prefrontal control mechanisms during emotional conflict. *Hum Brain Mapp*. 2015 Feb 9. doi: 10.1002/hbm.22765. [Epub ahead of print]

26. Chalavi S., Vissia EM., Giesen ME., Nijenhuis ER., Draijer N., et al. Similar cortical but not subcortical gray matter abnormalities in women with posttraumatic stress disorder with versus without dissociative identity disorder. *Psychiatry Res.* 2015 Jan 21. pii: S0925-4927(15)00015-3. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.01.014. [Epub ahead of print]
27. Chareyron Lj., Lavenex PB., Amaral DG., Lavenex P. Stereological Analysis of the Rat and Monkey Amygdala. *The Journal of Comparative Neurology* 2001;519(16):3218-3239.
28. Cohen H, Zohar J. An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032:167-78.
29. Chrousos GP., Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267(9):1244-52.
30. Derevenco P, Băban A, Dumitrașcu D, Birt M. Post-traumatic stress disorders; psychophysiological and medical aspects. *Rom J Physiol.* 1993 Jul-Dec;30(3-4):199-206. Review.
31. De Bellis MD., Keshavan MS., Clark DB., Casey BJ., Giedd JN., et al. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry.* 1999 May 15;45(10):1271-84.
32. Daskalakis NP, Yehuda R, Diamond DM. Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology,* 2013;38:1895–191.
33. Duval F., Crocq MA., Guillon MS., Mokrani MC., Monreal J., et al. Increased adrenocorticotropin suppression after dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:273-275.
34. Doyère V., Debiec J., Monfils MH., Schafe GE., LeDoux JE. Synapse-specific reconsolidation of distinct fear memories in the lateral amygdala. *Nat Neurosci.* 2007 Apr;10(4):414-6.
35. De Bellis MD., Keshavan MS., Shifflett H., et al. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol. Psychiatry* (2002)52: 1066–1078.
36. Etkin A., T. D. Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia,” *American Journal of Psychiatry,* 2007;164(10):1476–1488.

37. Fennema-Notestine C., Stein MB., Kennedy CM., et al. Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2002) 52: 1089–1101.
38. Fujita M., Southwick SM., Denucci CC., et al. Central type benzodiazepine receptors in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2004); 56: 95–100.
39. Fernandez M., PISSIOTA A., Frans O., et al. Brain function in a patient with torture related post-traumatic stress disorder before and after fluoxetine treatment: a positron emission tomography provocation study. *Neurosci. Lett.*(2001); 297: 101–104.
40. Filipovic B., Djulejic V. Osnovi bazične i primenjene anatomije centralnog nervnog sistema. Romanov, Banja Luka, 2007.
41. Gerlock AA, Grimesey J, Sayre G. Military-related posttraumatic stress disorder and intimate relationship behaviors: a developing dyadic relationship model. *J Marital Fam Ther.* 2014 Jul;40(3):344-56.
42. Green BL., Grace MC., Lindy JD., Leonard A. Risk factors for PTSD and other diagnoses in a general sample of Vietnam veterans. *Am J Psychiatry* 1990;147(6):729-33.
43. Gilbertson MW , Shenton ME , Ciszewsky A et al . Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma .*Nature Neurosci* 2002 ; 5 : 1242 – 1247
44. Gurvits TV., Shenton ME., Hokama et al., “Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder,” *Biological Psychiatry*, 1996 ;40:111091–1099.
45. Goelman G, Ilinca R, Zohar , Weinstock M. Functional connectivity in prenatally stressed rats with and without maternal treatment with ladostigil, a brain-selective monoamine oxidase inhibitor. *Eur J Neurosci.* 2014 Sep;40(5):2734-43.
46. Gray JF. The neuropsychology of anxiety: An inquiry into the functions of the Septo-hippocampal system. New York, NY: Oxford University Press, 1982.
47. Heeg KA. Treating veteran posttraumatic stress disorder using the Comprehensive Resource Model. *Int J Emerg Ment Health.* 2014 Winter;16(2):338-44.
48. Hamner MB., Diamond BI. Elevated plasma dopamine in posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1993;33(4):304-6.

49. Henry JP. Psychological and physiological responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1997;640:10-25.
50. Harvey BH., Naciti C., Brand L., Stein DJ. Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain Res.* 2003 Sep 5;983(1-2):97-107.
51. Hamilton M., "A rating scale for depression," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 23, pp. 56–62, 1960.
52. Hedges DW , Allen S , Tate DF et al . Reduced hippocampal volumes in alcohol and substance naïve Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder . *Cogn Behav Neurol* 2003 ; 16 : 219 – 224
53. Jensen CF, Peskind ER, Keller TW, McFall ME, Raskind MA. Comparison of sodium lactate-induced panic symptoms between panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 1998;7(3):122-5.
54. Krakow BJ, Ulibarri VA, Moore BA, McIver ND. Posttraumatic stress disorder and sleep-disordered breathing: a review of comorbidity research. *Sleep Med Rev.* 2014 Nov 21;24C:37-45.
55. Kessler RC., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(12):1048-62. Kohda K., Harada K., Kato K., Hoshino, A., Motohashi, J., Yamaji, T., et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 2007;148:22-33.
56. Kohda K., Harada K., Kato K., Hoshino, A., Motohashi, J., Yamaji, T., et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 2007;148:22-33.
57. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist.* 2009 Oct;15(5):540-8.

58. Kosten TR, Mason JW, Giller EL, Ostroff RB and Harkness L. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12:13-20
59. Kuljić B, Savić V, Černak I, Lepasavić Lj, Milovanović S. Hronična stres procedura - eksperimentalni model depresije ili posttraumatskog stresnog poremećaja (neuroendokrine karakteristike). *Psihijat.dan.* 1999;31(4):283-295.
60. Koenigs M, Huey ED, Raymond V, Cheon B, Solomon J, et al. Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Nat Neurosci.* 2008 Feb;11(2):232-7.
61. Lindauer R.J., Booij J., Habraken JB et al. Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2004); 56: 853–861.
62. Lazarus RS. *psychological stress and the coping process.* New York: McGraw-Hill, 1966.
63. LeDoux JE, Farb C, Ruggiero DA. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *J Neurosci.* 1990 Apr;10(4):1043-54.
64. Liberzon I., Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res.* 2008;167:151-69.
65. Li S., Murakami Y., Wang M., Maeda K., Matsumoto K. The effects of chronic valproate and diazepam in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85: 324-331.
66. Liberzon I., Abelson J.L., Flagel S.B., Raz J., Young E.A. Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 1999a;21: 40-50.
67. Liberzon I., Krstov M., Young E.A. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinol* 1999b; 22:443-453.
68. Liberzon I., Taylor S.F., Amdur R., Jung T.D., Chamberlain K.R., et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 1999b;45:817-826.
69. Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 1145–1151.

70. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol.* 2007 Oct 23;17(20):R868-74.
71. Lenroot RK., Giedd JN. The structural and functional developmental trajectory of the frontal cortex, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2010;44:A7.
72. Lindauer RJ., Booij J., Habraken JB et al. Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2004); 56: 853–861.
73. Lanius RA., Anis RA., Williamson PC., Hopper J., et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biol. Psychiatry*(2003); 53: 204–210.
74. LeDoux JE. Information flow from sensation to emotion: plasticity of the neural computation of stimulus value. In: Gabriel, M. and Moore, J. eds. *Learning computational Neuroscience: Foundations of adaptive networks*. Cambridge, Mass: MIT Press, 1990.
75. Milgrom J, Holt C. Early intervention to protect the mother-infant relationship following postnatal depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Oct 3;15:385.
76. Matsuoka Y., S. Yamawaki S., M. Inagaki M., T. Akechi T., and Y. Uchitomi Y., “A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections,” *Biological Psychiatry*, 2003;54(7):736–743.
77. Mason JW., Giller EL., Kosten TR., Ostroff RB., Podd L. Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(3):145-9.
78. Matthews SC, Spadoni AD, Lohr JB, Strigo IA, Simmons AN. Diffusion tensor imaging evidence of white matter disruption associated with loss versus alteration of consciousness in warfighters exposed to combat in Operations Enduring and Iraqi Freedom. *Psychiatry Res.* 2012 Nov 30;204(2-3):149-54.
79. Meijer OC., de Lange EC., Breimer DD., de Boer AG., Workel JO., et al. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in mdr1A P-glycoprotein knockout mice. *Endocrinology* 1998;139: 1789-1793.
80. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48: 721–731.

81. Mei-Hong Q., Qiao-Ling Y., Ramalingam V., Chen MC., Lu J. Nigrostriatal Dopamine Acting on Globus Pallidus Regulates Sleep. *Cereb. Cortex* (2014) doi: 10.1093/cercor/bhu241 142.
82. Mason JW, Giller EL, Kosten TR and Wahby VS. Serum testosterone levels in posttraumatic stress disorder inpatients. *J Traum Stress* 1990;3:449-457
83. Mason J et al. Elevation of serum free T3, total T3, TBG, and total T4 levels in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:629-641
84. Malobabić S, Krivokuća D, Puškaš L (urednici): Osnovni principi funkcionalne neuroanatomije. QUARK, Beograd, 2007.
85. Norrholm SD., Glover EM., Stevens JS., Fani N., Galatzer-Levy IR., Bradley B., et al. Fear load: The psychophysiological over-expression of fear as an intermediate phenotype associated with trauma reactions. *Int J Psychophysiol.* 2014 Nov 18. pii: S0167-8760(14)01646-8. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.11.005. [Epub ahead of print]
86. Nemeroff CB., Bremner JD., Foa EB., Mayberg HS., North CS., Stein MB. Posttraumatic stress disorder: A state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 2006;40:1-21.
87. Newport DJ., Heim C., Bonsall R., Miller AH., Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* 2004;55:10-20.
88. Nofzinger EA , Buysse DJ , Miewald JM et al . Human regional cerebral glucose metabolism during non rapid eye movement sleep in relation to waking . *Brain* 2002 ; 125 : 1105 – 1115.
89. Otte, C., Muhtz, C., Daneshkhah, S., Yassouridis, A., Kiefer, F., Wiedemann, K., et al. Mineralocorticoid receptor function in posttraumatic stress disorder after pretreatment with metyrapone. *Biol Psychiatry* 2006;60:784-787.
90. Ohayon MM . Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn . *Sleep Med Rev* 2002 ; 6 : 97 – 111.
91. Picardi A, Gaetano P. Psychotherapy of mood disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2014; 26(10):140-58.

92. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th edn. Academic Press(1998).: San Diego.
93. Pego JM, Morgado P, Pinto LG, Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N. Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *Eur J Neurosci* 2008;27: 1503–1516.
94. Pitman RK . Hippocampal diminution in PTSD: more (or less?) than meets the eye . *Hippocampus* 2001 ; 11 : 73 – 74.
95. Pavic L , Gregurek R , Rados M et al . Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder . *Psychiatry Research:Neuroimaging* 2007 ; 154 : 191 – 198.
96. Rauch SA, King AP, Abelson J, Tuerk PW, Smith E, Rothbaum BO, et al. Biological nad symptom changes in posttraumatic stress disorder treatment: a randomized clinical trial.*Depress Anxiety*. 2014 Dec 30. doi: 10.1002/da.22331. [Epub ahead of print]
97. Rauch U, Kappler J.Chondroitin/Dermatan sulfates in the central nervous system: their structures and functions in health and disease.*Adv Pharmacol*. 2006;53:337-56. Review.
98. Rauch SL., van der Kolk BA., Fisler RE., Alpert NM., Orr SP., et al.A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 May;53(5):380-7.
99. Rohleder N., Joksimovic L., Wolf J. M., Kirschbaum, C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:745-751.
100. Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ. Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry* 2001;50: 960–964.
101. Rogers MA., Yamasue H., Abe O., et al.Smaller amygdala volume and reduced anterior cingulate graymatter density associated with history of post-traumatic stress disorder,*Psychiatry Research-Neuroimaging*,2009 ;174(3):210–216.

102. Reichel JM., Nissel S., Rogel-Salazar G., Mederer A., Käfer K, Bedenk BT., et al. Distinct behavioral consequences of short-term and prolonged GABAergic depletion in prefrontal cortex and dorsal hippocampus. *Front Behav Neurosci.* 2015 Jan 13;8:452.
103. Rauch SL., Shin LM., Segal E., et al. AUCH, S.L., L.M. SHIN, E. SEGAL, et al. 2003. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport* 2003, (14): 913–916.
104. Resnick H, Yehuda R, Pitman RK et al. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J psychiatry* 1995;152:1675-1677.
105. Rauch S, van der Kolk BA, Fisler R et al. A symptom provocation study using positron emission tomography and script driven imagery. *Arch gen Psychiatry* 1996;53:380-387.
106. Samardžić R., Špirić Ž. Posttraumatski stresni poremećaj. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(1):47-57.
107. Sexton MB, Hamilton L, McGinnis EW, Rosenblum KL, Muzik M. The roles of resilience and childhood trauma history: Main and moderating effects on postpartum maternal mental health and functioning. *J Affect Disord.* 2014;18(174C):562-568.
108. Speed N., Engdahl B., Schwartz J., Eberly R. Posttraumatic stress disorder as a consequence of the POW experience. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177(3):147-53.
109. Schnur PP., Friedman MJ., Rosenberg SD. Premilitary MMPI scores as predictors of combat-related PTSD symptoms. *Am J Psychiatry* 1993; 150(3): 479-83.
110. Solomon Z. *Combat stress reaction: the enduring toll of war.* New York: Plenum Press; 1993.
111. Shin LM., Kosslyn SM., McNally RJ., et al, Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Arch. Gen. Psychiatry*(1997); 54: 233–241. 78th Annals New York Academy of sciences
112. Shalev AY., Sahar T., Freedman S., Peri T., Glick N., Brandes D., et al. A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(6):553-9.

113. Smith MA., Davidson J., Ritchie JC., Kudler H., Lipper S., Chapell P., et al. The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989;26(4):349-55.
114. Smitherman TA, Black AK, Davis CN. Treatment of PTSD and Chronic Daily Headache. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(10):312.
115. Suvak MK, Barrett LF. Considering PTSD from the perspective of brain processes: a psychological construction approach. *J Trauma Stress.* 2011 Feb;24(1):3-24.
116. Shin HS, Lee J, Song I. Genetic studies on the role of T-type Ca²⁺ channels in sleep and absence epilepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006 Dec;5(6):629-38.
117. Schinkel AH., Wagenaar E., Van Deemter L., Mol CAAM., Borst P. (1995). Absence of the *mdr1a* P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest* 1995; 96:1698-1705.
118. Stein DJ., Ipser JC., Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 1, (2006). CD002795.
119. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997;27: 951–959.
120. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 351–78.
121. Southwick SM, Davis M, Horner B, Cahill L, Morgan CA 3rd, Gold PE, et al. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8): 1420–2.
122. Seedat S., Videen JS, Kennedy CM. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in women with and without intimate partner violence related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.: Neuroimaging* (2005),139: 249– 258.
123. Shin LM., Whalen PJ., R.K. Pitman RK., et al. 2001. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*(2001); 50: 932–942.
124. Seedat S., Warwick J., Van Heerden B., et al.. Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J. Affect. Disord*(2004):. 80: 45– 53.

125. Shin LM., Kosslyn SM., McNally RJ., et al, Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. Arch. Gen. Psychiatry(1997); 54: 233–241. 78th Annals New York Academy of sciences
126. Sachinvala N., Kling A., Suffin S., et al. Increased regional cerebral perfusion by 99mTc hexamethyl propylene amine oxime single photon emission comp computed tomography in post-traumatic stress disorder. Mil. Med.(2000); 165: 473– 479.
127. Study Investigators. Clarifying the origin of biological abnormalities in PTSD through the study of identical twins discordant for combat exposure . Ann NY Acad Sci 2006 ; 1071 : 126.242 – 254
128. Stein MB, Hannah C, Koverola C et al. Neuroanatomical and neuroendocrine correlates in adulthood of severe sexual abuse in childhood. Presented at the 33rd Annual Meeting, American College of Neuropsychopharmacology; December 1994; San Juan, puerto Rico.
129. Starcevic A., Petricevic S., Djulejic V., Radojicic Z., Starcevic B., Filipovic B. Effects of Chronic Psychosocial Stress on Reduction of Basal Glucocorticoid Levels and Suppression of Glucocorticoid Levels Following Dexamethasone Administration in Animal Model of PTSD. Maced J Med Sci. 2014; 7(1):18-22.
130. Sher L. A model of suicidal behavior in war veterans with posttraumatic mood disorder. Med Hypotheses. 2009 Aug;73(2):215-9.
131. Starcevic A, Postic S, Radojicic Z, Starcevic B, Milovanovic S, Ilankovic A, Dimitrijevic I, Damjanovic A, Aksić M, Radonjic V. Volumetric analysis of amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex in therapy-naive PTSD participants. Biomed Res Int. 2014;2014:968495.
132. Tessner KD, Walker EF, Dhruv SH, Hochman K, Hamann S. The relation of cortisol levels with hippocampus volumes under baseline and challenge conditions. Brain Res. 2007 Nov 7;1179:70-8.
133. Talbot PS. The molecular neuroimaging of anxiety disorders. Curr Psychiatry Rep. 2004 Aug;6(4):274-9.
134. Trichlormethiazide and Dexamethasone for veterinary use. Wedgewood Pharmacy.
135. Tuunanen J, Pitkanen A. Do seizures cause neuronal damage in rat amygdala kindling? Epilepsy Res 2000;39: 171–176.

136. Van Rooij SJ., Rademaker AR., Kennis M., Vink M., Kahn RS., Geuze E. Neural correlates of trauma-unrelated emotional processing in war veterans with PTSD. *Psychol Med.* 2014 Jul 18;1-13.
137. Van der Staay FJ, Schuurman T, van Reenen CG, Korte SM. Emotional reactivity and cognitive performance in aversively motivated tasks: a comparison between four rat strains. *Behav Brain Funct.* 2009 Dec 15;5:50.
138. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1957–1966.
139. Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland LM, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 119–125.
140. Van Ommeren M., Sharm B., Sharma GK., Komproe I., Carde~na E., and J. T. V. M. de Jong JTVM. The relationship between somatic and PTSD symptoms among Bhutanese refugee torture survivors: examination of comorbidity with anxiety and depression,” *Journal of Traumatic Stress*, 2002;15(5):415–421.
141. World Health Organisation. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.* Geneva: World Health Organisation; 1992.
142. Weiss SJ. Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Perspect Psychiatr Care.* 2007 Jul;43(3):114-22.
143. Wismer Fries AB., Shirliff EA., Pollak SD. Neuroendocrine dysregulation following early social deprivation in children. *Dev Psychobiol.* 2008; 50(6): 588–599.
144. Wignall EL., Dickson JM., Vaughan P., et al. Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic BioMed Research International stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2004; vol. 56; (11): 832–836,
145. Woon FL., Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis,” *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2009;2(11): 5– 12.
146. Woodward SH., Kaloupek DG., Streeter CC., et al. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol. Psychiatry* 2006(59): 582–587.

147. Wuest J. , Merritt-Grey M , Ford-Gilboe M et al . Chronic pain in women survivors of intimate partner violence . *J Pain* 2008 ; 9 : 1049 – 1057.
148. Wang J , Korczykowsky M , Rao H et al . Gender difference in neural response to psychological stress . *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008 ; 2 : 227 – 239.
149. Wang S, Mason J, Charney D, Yehuda R, Riney S. and Southwick S. Relationships between hormonal profile and novelty seeking in combat related posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry* 1997;41:145-151.
150. Yehuda R, Giller EL Jr, Mason JW. Psychoneuroendocrine assessment of posttraumatic stress disorder: current progress and new directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993 Jul;17(4):541-50. Review.
151. Yehuda R., Giller EL., Southwick SM., Lowy MT., Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Bio Psychiatry* 1991;30(10):1031-48.
152. Yehuda R., Southwick SM., Nussbaum G., Wahby V., Giller EL Jr., Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(6):366-9.
153. Yehuda R., Kahana B., Binder-Brynes K., Southwick SM., Mason JW., Giller L. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(7):982-6.
154. Yehuda R, Bierer LM, Pratchett LC, Lehrner A, Koch EC, Van Manen JA, et al. Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:589-97.
155. Yamasue H., K. Kasai K., Iwanami A., et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, (100): 9039–9043.
156. Yang P., Wu MT., Hsu CC., et al. Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Neurosci. Lett.*(2004); 370: 13–18.
157. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller Mason J. Low urinary cortisol excretion in PTSD. *J Nerv Mnet Dis* 1990;178:366-369.

158. Yehuda R, Southwick SM et al. Interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the catecholaminergic system of the stress disorder. In: Giler, E.L. ed. *Biological Assessment and treatment of PTSD*. Washington, DC: American psychiatric press, 1990.
159. Yehuda R, Kahana B, Binder-Byrnes K. et al. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-986.
160. Zoladz PR, Diamond DM. Linear and non-linear dose-response functions reveal a hormetic relationship between stress and learning. *Dose Response*. 2008 Oct 16;7(2):132-48.
161. Zoladz PR., Fleshner M., Diamond DM. Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Sep;37(9):1531-45.
162. Zoladz, P.R., Conrad, C.D., Fleshner, M., Diamond, D.M., 2008. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress* 11, 259—281.
163. Zohar, J., Matar, M.A., Ifergane, G., Kaplan, Z., Cohen, H., 2008. Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: Short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 653—666.
164. Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N., Cwikel-Hamzany S., Matar MA., et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Nov;21(11):796-809
165. Zeller W, Weber H, Panoussis B, Burge T, Bergmann R (1998) Refinement of blood sampling from sublingual vein of rats. *Laboratory Animals* 32, 369–76
166. Zeller J., Poulsen KT., Sutton JE., Abdiche YN., Collier S., et al. CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol.* 2008 Dec;155(7):1093-103.

167. Zoladz PR., Diamond DM. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jun;37(5):860-95.
168. Zhang Y., Brady M., Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2001;20(1): 45–57.

Прилог

ХАМИЛТОНОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ

1. ДЕПРЕСИВНО РАСПОЛОЖЕЊЕ –туга, безнађе, безвољност	0	1	2	3	4
2. ОСЕЋАЊЕ КРИВИЦЕ – самооптуживање, идеје кривице или казне	0	1	2	3	4
3. СУИЦИД	0	1	2	3	4
4. РАНА ИНСОМНИЈА	0	1	2		
5. ТЕШКОЋЕ ПРОСНИВАЊА	0	1	2		
6. КАСНА ИНСОМНИЈА	0	1	2		
7. РАД И АКТИВНОСТ	0	1	2	3	4
8. РЕТАРДАЦИЈА Успореност мишљења и говора, поремећај концентрације, снижена мот. активност	0	1	2	3	4
9. АГИТАЦИЈА – „занима се рукама”, крши и ломи руке	0	1	2	3	4
10. АНКСИОЗНОСТ	0	1	2	3	4
11. ТЕЛЕСНА АНСКИОЗНОСТ, ГИ, КВС и УГ	0	1	2	3	4
12. ТЕЛЕСНИ ГИ СИМПТОМИ	0	1	2		
13. ОПШТИ ТЕЛЕСНИ СИМПТОМИ – осећај тежине, болови, анергија, замарање	0	1	2		
14. ГЕНИТАЛНИ СИМПТОМИ – пад либида, пор. менструалног циклуса	0	1	2		
15. ХИПОХОНДРИЈАЗА	0	1	2		
16. ГУБИТАК ТТ	0	1	2	3	4
17. УВИД У БОЛЕСТ – зна да ли је болестан	0	1	2		
18. ДНЕВНЕ ВАР. РАСПОЛОЖЕЊА	0	1	2		
19. ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИЈА И ДЕРЕАЛИЗАЦИЈА – нихилист. идеје	0	1	2	3	4
20. ПАРАНОИДНОСТ	0	1	2	3	4
21. ОПСЕСИВНО-КОМПУЛЗИВНА СИМПТОМАТОЛОГИЈА	0	1	2		

УКУПНИ ЗБИР

Не постоји 0	Слабо 1	Умерено 2	Озбиљно 3	Изражено 4
-----------------	------------	--------------	--------------	---------------

ХАМИЛТОНОВА СКАЛА АНКСИОЗНОСТИ (ПОПУЊАВА ОБУЧЕНО ЛИЦЕ)

НАЗИВ	Не постој и 0	Слабо 1	Умере но 2	Озбиљ но 3	Израж ено 4
1. АНКСИОЗНО РАСПОЛОЖЕЊЕ – туга, безнађе, безвољност					
2. НАПЕТОСТ					
3. СТРАХОВИ – мрак, самоћа, животиње и сл.					
4. ИНСОМНИЈА – рана, транз., касна					
5. ИНТЕЛЕКТУАЛНЕ ТЕШКОЋЕ – памћење, тешкоће у комуникацији					
6. ДЕПРЕСИВНО РАСПОЛОЖЕЊЕ					
7. МИШИЋНИ СИМПТОМИ					
8. СЕНЗОРНИ СИМПТОМИ – тинитус, замагљен вид, таласи врућине, жигање					
9. КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИМПТОМИ – Тахикардија, палпитације, пусирање к.с., несвестице, прескакање					
10. РЕСПИРАТОРНИ СИМПТОМИ					
11. ГИ СИМПТОМИ					
12. УГТ СИМПТОМИ					
13. НЕУРОВЕГЕТАТИВНИ СИМПТОМИ – црвенило, сувоћа уста, вртоглавице, знојење					
14. ПОНАШАЊЕ ТОКОМ ИНТЕРВЈУА – нестрпљење, немир, шеткање, намрштеност, напетост, уздисање, убрзано дисање, бледило, гутање, подригивање, пој. тетивни рефлекси, трзаји, дил. зенице, егзофталмус					

УКУПНИ ЗБИР

РАУКЕЛ-ОВА СКАЛА ЖИВОТНИХ ДОГАЂАЈА

Ранг	ДОГАЂАЈ	ТРОМЕСЕЧЈЕ			
		I	II	III	IV
1.	Смрт детета				
2.	Смрт супружника				
3.	Осуђен на затвор				
4.	Смрт блиског чалана породице				
5.	Неверство				
6.	Велике финансијске тешкоће				
7.	Пословни неуспех				
8.	Отпуштен са посла				
9.	Спонтани побачај или мртворођеност				
10.	Развод				
11.	Раздвајање због свађе				
12.	Излазак пред суд због озбиљне повреде закона				
13.	Нежељена трудноћа				
14.	Одлазак члана породице у болницу због озбиљне болести				
15.	Незапослен око месец дана				
16.	Смрт блиског пријатеља				
17.	Пребацивање на ниже радно место				
18.	Тешка органска болест				
19.	Почетак ванбрачне везе				
20.	Губитак лично вредног предмета				
21.	Под истрагом				
22.	Неуспех у школовању				
23.	Брак ван воље родитеља				
24.	Раскид веридбе				
25.	Чешће брачне свађе				
26.	Чешће свађе са родитељима				
27.	Чешће свађе са младићем-девојком-вереником-вереницом				
28.	Узимање велике позајмице				
29.	Одлазак сина у војску				
30.	Преприке са шефом или колегама				
31.	Свађа са чланом шире породице				
32.	Селидба у другу земљу				
33.	Менопауза				
34.	Мање финансијске тешкоће				
35.	Одвајање од блиске особе				
36.	Важан испит				
37.	Одвајање од супружника (не свађа)				
38.	Промена радног времена				
39.	Нова особа у домаћинству				
40.	Пернзионисање				

41.	Промена услова рада				
42.	Промена врсте посла				
43.	Престанак забављења (после најмање три месеца)				
44.	Селидба у други град				
45.	Промена школе				
46.	Престанак редовног школовања				
47.	Дете напушта дом (одлазак на факултет и сл.)				
48.	Брачно помирења				
49.	Блажа повреда закона				
50.	Рођење детета (за мајку)				
51.	Жена у другом стању				
52.	Венчање				
53.	Унапређење				
54.	Лакша органска болест (потребан лекарски преглед)				
55.	Селидба унутар истог места				
56.	Рођење или усвојење детета (за оца)				
57.	Почетак школовања				
58.	Веридба детета				
59.	Веридба (сопствена)				
60.	Жељена трудноћа				
61.	Венчање са пристанком родитеља				

Сваки догађај рангирати од 0 до 20 поена, тако да 0 нема утицаја, а 20 представља најјачи доживљај

Биографија кандидата

Ана Старчевић, рођена 07.04.1979. године у Јагодини, уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду школске 1998/99. године. Дипломирала је 2007. године са просечном оценом током студирања 8.00. Након обавезног лекарског стажа на Хирургији ИИИ Ургентног центра Клиничког центра Србије и положеног државног испита, добијања лекарске лиценце, др Ана Старчевић наставља волонтерски стаж на Хирургији ИИИ да би убрзо била запослена на одређено време у Дому здравља Врачар. Од септембра 2009. године др Ана Старчевић је запослена као асистент на Институту за Анатомију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Др Ана Старчевић је 2007. године уписала специјалистичке академске студије из „Хируршке анатомије“. Положила је све испите предвиђене планом и програмом из ове области као завршни испит са оценом 10. Дана 07.06.2010, пред комисијом у саставу Проф др Видосава Радоњић, председник, Проф др Бранко Ђуровић, члан и Проф др Бранислав Филиповић, ментор, јавно одбранила завршни специјалистички академски рад из “Хируршке анатомије” под називом: Морфолошке карактеристике базалног теленцефалона код матернално депривираних пацова. Одлуком Програмског савета Молекуларне медицине, признају се сви положени испити и кандидат се уписује у другу годину докторских студија из молекуларне медицине. Др Ана Старчевић је положила све испите предвиђене планом и програмом докторских студија из молекуларне медицине. Др Ана Старчевић је специјализант треће године специјализације из Психијатрије.

Оригинални радови *in extenso* у часописима са ЈЦР листе

1. Lazić D, Marinković S, Tomić I, Mitrović D, **Starčević A**, Milić I, Grujičić M, Marković B. Brain and art: illustrations of the cerebral convolutions. A review. *Folia Morphol (Warsz)*. 2014 Aug;73(3):247-58 IF 0.524 M23
2. Marinković S, Lazić D, Kanjuh V, Valjarević S, Tomić I, Aksić M, **Starčević A**. Heart in anatomy history, radiology, anthropology and art. *Folia Morphol (Warsz)*. 2014 May;73(2):103-12 IF 0.524 M23
3. **Starcevic A**, Postic S, Radojicic Z, Starcevic B, Milovanovic S, Ilankovic A, Dimitrijevic I, Damjanovic A, Aksić M, Radonjic V. Volumetric analysis of amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex in therapy-naive PTSD participants. *Biomed Res Int*. 2014 ;2014:968495 IF 2.71 M22
4. Daković M, Stojiljković AS, Bajuk-Bogdanović D, **Starčević A**, Puškaš L, Filipović B, Uskoković-Marković S, Holclajtner-Antunović I. Profiling differences in chemical composition of brain structures using Raman spectroscopy. *Talanta*. 2013 Dec 15;117:133-8. IF 3.756 M21
5. Filipovic BR, Djurovic B, Marinkovic S, Stijak L, Aksic M, Nikolic V, **Starcevic A**, Radonjic V. Volume changes of corpus striatum, thalamus, hippocampus and lateral ventricles in posttraumatic stress disorder (PTSD) patients suffering from headaches and without therapy. *Cent Eur Neurosurg*. 2011 Aug;72(3):133-7. IF 0.864 M23
6. **Starcevic A.**, Petricevic S., Djulejic V., Radojicic Z., Starcevic B., Filipovic B. Effects of Chronic Psychosocial Stress on Reduction of Basal Glucocorticoid Levels and Suppression of Glucocorticoid Levels Following Dexamethasone Administration in Animal Model of PTSD. *Maced J Med Sci*. 2014; 7(1):18-22. M24
7. **Starcevic A.**, Dimitrijevic I., Aksić M., Stijak L., Radonjic V., Aleksic D., Filipovic B. Brain Changes in Patients with Posttraumatic Stress Disorder and Associated Alcoholism: MRI Based Study (Article). *Psychiatria danubina* 2015; 27(1):78-83. M23 IF 0.653

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Др Ана Старчевић

Број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

МАКРО СТРУКТУРНЕ И МИКРО СТРУКТУРНЕ
ПРОМЕНЕ ВЕЛИКОГ МОЗГА КАО ПОСЛЕДИЦА ДЕЈСТВА
ХРОНИЧНОГ СТРЕСА

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

Потпис докторанда

У Београду, 24.04.2015

Ана Старчевић

Прилог 2.

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

Име и презиме аутора Ана Старчевић

Број уписа _____

Студијски програм МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА

Наслов рада МАКРО СТРУКТУРНЕ И МИКРО СТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ ВЕЛИКОГ
МОЗГА КАО ПОСЛЕДИЦА ДРУСТВА ХРОНИЧНОГ СТРЕСА

Ментор Проф. др Бранислав Филиповић

Потписани Др Ана Старчевић

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 24.04.2015

Ana Starcevic

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

МАКРО СТРУКТУРНЕ И МИКРО СТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ ВЕЛИКОГ
МОЗГА КАО ПОСЛЕДИЦА ДУЖЕГ ХРОНИЧНОГ СТРЕСА

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 24.04.2015

