

Analiza multielementnog profila, aminokiselina i vazopresina nakon pokušaja samoubojstva osoba s velikim depresivnim poremećajem

Drmić, Stipe

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:997242>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Stipe Drmić

**Analiza multielementnog profila,
aminokiselina i vazopresina nakon
pokušaja samoubojstva osoba s velikim
depresivnim poremećajem**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE
DIVISION OF BIOLOGY

Stipe Drmić

**Analysis of multielement profile,
aminoacids and vasopressin in suicide
attempters with major depression
disorder**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.

Ovaj doktorski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof.dr.sc. Ninoslava Mimice, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog dokorskog studija Biologije pri Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ninoslavu Mimici na vodstvu i savjetima, prof.dr.sc. Berislavu Momčiloviću na strpljenju i svemu što me naučio, kumu Tomi što je uvijek imao vremena, prijateljicama Anji i Lani koje su uvijek pod pritiskom davale najviše. Veliko hvala svim liječnicima i osoblju u suradničkim kliničkim ustanovama koji su pomogli u provedbi ovog istraživanja, a posebno prof.dr.sc. Kseniji Fumić i dr.sc. Željki Bukovec Megla. Velika zahvala i mojoj sestri Ireni na bezgraničnoj pomoći i strpljenju. Ovu disertaciju posvećujem svojoj obitelji, Mirni i Marku, koji su mi najveća podrška i inspiracija.

**ANALIZA MULTIELEMENTNOG PROFILA, AMINOKISELINA I VAZOPRESINA
NAKON POKUŠAJA SAMOUBOJSTVA OSOBA S VELIKIM DEPRESIVNIM
POREMEĆAJEM**

STIPE DRMIĆ
Klinika za psihijatriju Vrapče

SAŽETAK

Stopa depresivnih poremećaja u pandemijskom je porastu. Većinu samoubojstava i pokušaja samoubojstva počine depresivne osobe. Zbog navedenog, neophodni su pouzdani biomarkeri individualizirane procjene rizika suicidalnog ponašanja. Mjerenje koncentracije elemenata u pojedinim biološkim uzorcima omogućuje uvid u promjenu stanja dinamike metabolizma normalnih i patoloških procesa. Metabolički status bioelemenata (BE) te razina hormona i aminokiselina koje sudjeluju u regulaciji metabolizma mogu biti potencijalni biomarkeri suicidalnog ponašanja. Glavni cilj istraživanja bio je ispitati povezanost i međudnos elektrolita i elemenata u tragovima, aminokiselina i vazopresina u plazmi ispitanika oboljelih od depresije koji su pokušali samoubojstvo (n=38) u odnosu na kontrolnu skupinu (n=47). Istraživanjem nije potvrđena povezanost koncentracije natrija sa suicidalnošću, a rizik za suicid raste sa sniženom ili prosječnom koncentracijom joda (I), litija (Li), povišenom ili prosječnom koncentracijom barija (Ba) kao i s dobi iznad 43,5 godina. Utvrđena je statistički značajno niža koncentracija asparagina kod suicidalne skupine. Potvrđena je obrnuto proporcionalna povezanost vazopresina i suicidalnosti ($p < 0,001$). Dobiveni rezultati mogli bi biti temelj za pronalazak neurospecifičnih biomarkera za depresiju u sklopu personalizirane medicine.

Ova disertacija sadrži 115 stranica, 29 slika, 20 tablica, 238 literaturnih navoda,
Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: bioelementi, aminokiseline, vazopresin, suicid, depresija, asparagin

Mentor: prof.dr.sc. Ninoslav Mimica

Predloženi ocjenjivači: prof.dr.sc. Dubravka Hranilović

prof.dr.sc. Dolores Britvić

dr.sc. Jasna Jurasović, znan. savj.

**ANALYSIS OF MULTIELEMENT PROFILE, AMINOACIDS AND VASOPRESSIN
IN SUICIDE ATTEMPTERS WITH MAJOR DEPRESSION DISORDER**

STIPE DRMIĆ
University Psychiatric Hospital Vrapče

ABSTRACT

Most of the suicides and suicide attempts are result of depressive disorders. Due to a pandemic increase of such disorders, most suicides and suicide attempts are committed by depressive persons, reliable biomarkers of the suicide risk are needed. Measurement of elements concentration in specific biological samples gives us an insight into metabolic dynamic change in normal and pathological processes. Metabolic status of bioelements as well as hormones and amino acids levels could be the biomarkers of suicidal behavior. The aim of research was to analyze concentrations of electrolytes and trace elements, plasma amino acids and vasopressin in depressed hospitalized suicide attempters (n=38) and to correlate the results with those in control subjects (n=47). The main hypothesis of this research was that there is a significant difference in above mentioned parameters between suicide attempters with major depression disorder and healthy control subjects. Significantly higher concentration of sodium (Na) has not been observed in suicide attempter group. Suicide risk increases with decreased or average concentration of iodine (I) and lithium (Li), increased or average concentration of barium (Ba) as well as the age > 43.5 years. We determined significantly decreased concentration of asparagine in suicide attempters. Negative correlation between arginine vasopressin and suicidal behaviour was found ($p < 0,001$). This study could be the basis for potential development of neuro-specific biomarkers in personalized medicine.

Doctoral thesis contains 115 pages, 29 figures, 20 tables and 238 references

Original in: croatian

Keywords: bioelements, aminoacids, vasopressin, suicide, depression, asparagine

Supervisor: Professor Ninoslav Mimica, MD PhD

Reviewers: Professor Dubravka Hranilović, PhD
Professor Dolores Britvić, MD PhD
Jasna Jurasović, PhD, Scientific Advisor

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Ciljevi istraživanja	4
1.2. Hipoteze.....	4
2. PREGLED LITERATURE.....	5
2.1. Veliki depresivni poremećaj	5
2.1.1. Epidemiologija depresivnog poremećaja	5
2.1.2. Etiologija depresije	5
2.1.2.1. Monoaminska/neurotransmitterska teorija depresije.....	6
2.1.2.2. Neuroendokrina teorija depresije	8
2.1.2.3. Citokina (inflamatorna) hipoteza depresije.....	10
2.1.2.4. Neurotrofna hipoteza depresije	10
2.1.2.5. Genetička podloga velikog depresivnog poremećaja.....	10
2.1.3. Dijagnostički kriteriji i klinička slika depresivnih poremećaja	11
2.1.4. Potencijalni biomarkeri u velikom depresivnom poremećaju	14
2.2. Suicidalno ponašanje i veliki depresivni poremećaj	16
2.2.1. Neurobiologija suicidalnog ponašanja	17
2.2.2. Čimbenici rizika suicidalnog ponašanja	18
2.2.3. Suicidalne ruminacije i pokušaj suicida	18
2.3. Uloga hormona u depresiji	20
2.3.1. Arginin vazopresin	21
2.3.2. Oksitocin.....	22
2.4. Anorganski elementi u ljudskom organizmu.....	23
2.4.1. Multielementni profil kose	23
2.4.2. Depresija i multielementni profil kose	24
2.5. Aminokiseline	25
2.5.1. Aminokiseline u metabolizmu organizma.....	25
2.5.2. Aminokiseline u depresiji.....	26
3. ISPITANICI I METODE.....	28
3.1. Ispitanici.....	28
3.2. Procjena mogućih zbunjujućih čimbenika	28
3.2.1. Dob	29
3.2.2. Spol.....	29
3.3. Metode	30
3.3.1. Analiza multielementnog profila.....	30
3.3.2. Analiza aminokiselina	31
3.3.3. Analiza vazopresina.....	32
3.4. Statistička analiza podataka.....	33
4. REZULTATI.....	35

4.1.	Koncentracije bioelemenata u kosi.....	35
4.1.1.	Povezanost koncentracija bioelemenata s dobi	35
4.1.2.	Razlike u povezanosti koncentracija bioelemenata s dobi između suicidalne i kontrolne skupine	36
4.1.3.	Povezanost koncentracija bioelemenata sa spolom	39
4.2.	Komponentna analiza bioelemenata.....	42
4.2.1.	Suicidalni bolesnici	42
4.2.2.	Kontrolna skupina	44
4.3.	Univarijatna analiza povezanosti koncentracije pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću	46
4.3.1.	Živa (Hg)	46
4.3.2.	Bizmut (Bi).....	48
4.3.3.	Natrij (Na)	50
4.3.4.	Molibden (Mo)	52
4.3.5.	Lantan (La)	54
4.3.6.	Cink (Zn)	56
4.3.7.	Korelacijske analize bioelemenata povezanih sa suicidalnošću....	62
4.4.	Univarijatna analiza povezanosti sniženih i povišenih koncentracija pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću	65
4.5.	Multivarijatna analiza povezanosti izvornih koncentracija bioelemenata sa suicidalnošću	73
4.6.	Multivarijatna analiza povezanosti sniženih i povišenih koncentracija pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću	74
4.7.	Provjera hipoteze o povišenoj koncentraciji natrija (Na) i kalija (K) u uzorku kose suicidalnih ispitanika	77
4.8.	Provjera hipoteze o sniženim koncentracijama aminokiselina u plazmi suicidalnih ispitanika.....	79
4.9.	Provjera hipoteze o sniženim koncentracijama vazopresina u plazmi suicidalnih ispitanika.....	82
5.	RASPRAVA	83
5.1.	Koncentracija bioelemenata.....	83
5.2.	Analiza profila aminokiselina	88
5.3.	Arginin-vazopresin.....	89
6.	ZAKLJUČCI.....	92
7.	POPIS LITERATURE	93
8.	ŽIVOTOPIS AUTORA.....	115

1. UVOD

Depresija je afektivni poremećaj koji se javlja u epizodama i ima tendenciju ponavljanja. Kada se depresija javi prvi put govorimo o depresivnoj epizodi, a simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze trebaju trajati najmanje dva tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode mora postojati vremenski period od najmanje dva mjeseca bez depresivnih simptoma prije nego što se pojavi nova depresivna epizoda i tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju. Danas se puno rjeđe dijagnosticira endogena depresija nego u prošlosti. Zbog modernog načina života praćenog stresom, prevladavaju egzogena, reaktivna depresivna stanja. Svjedoci smo pandemije depresivnih poremećaja koji čine značajan svjetski javno zdravstveni i klinički problem. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) smatra se da će do 2020. godine depresija postati drugi svjetski javno zdravstveni problem, a gledajući samo žensku populaciju, postat će problem broj jedan (Lam i Mok, 2008). Osobe koje boluju od endogenog i/ili reaktivnog depresivnog poremećaja počine većinu suicida i pokušaja suicida (lat. *tentamen suicidi*). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, oko milijun ljudi godišnje u svijetu sebi oduzme život, a procjena je da bi do 2020. godine godišnja stopa suicida mogla porasti do jednog i pol milijuna. U zadnjih pedeset godina stopa suicida je porasla za 60 %, većinom u zemljama u razvoju. Pokušaji suicida su prema istim procjenama i do dvadeset puta češći od počinjenih suicida. Prema Registru izvršenih samoubojstava Hrvatske stopa suicida u Republici Hrvatskoj u blagom je padu i u 2012. godini iznosila je 18.1/100000 stanovnika (776 slučajeva), a u 2014. godini iznosila je 17.0/100000 stanovnika (722 slučajeva).

Čovjekov organizam sazdan je od elemenata koji se u njemu nalaze u različitim koncentracijama i međusobnim omjerima ovisno od tkiva do tkiva, odnosno od jedne do druge biološke matrice. Bioelementi (BE, još i minerali i elementi u tragovima) ne predstavljaju izvor energije u čovjekovom metabolizmu, već pomažu u stvaranju energije u organizmu kao i u drugim kemijskim reakcijama kao sastavni dijelovi enzima koji stupaju u biokemijske interakcije. Ponekad su BE sastavni dio enzima i hormona koji reguliraju biološke funkcije. Ovakva biološka amplifikacija naglašena je činjenicom kako samo stotinu nanograma nekog BE poput kobalta koji je sastavni dio vitamina B12, može biti čimbenik koji odlučuje o životu i smrti odrasle osobe koja teži oko trilijun puta više (Passwater 1983). Mjerenje koncentracije elemenata u tragovima (ET) u pojedinim biološkim matricama

omogućuje nam uvid u promjenu stanja dinamike metabolizma normalnih i patoloških procesa u organizmu čovjeka (Prasad 2013). Dosadašnje spoznaje o metabolizmu elemenata u tragovima u organizmu odnosile su se većinom na metaboličke procese pojedinih elemenata u različitim biološkim matricama (Underwood 2012; WHO 1996; Momčilović i sur. 2002; Momčilović i sur. 2006). Metoda analize multielementnog profila (MP) kose pokazala se ne samo pouzdanom za određivanje metabolizma niza BE, posebice elemenata u tragovima, nego i za procjenu sveukupnog metaboličkog statusa organizma (Passwater 1983; Chatt i Katz 1988). Odlaganje elemenata u kosu je nepovratan, jednosmjernan proces koji ne podliježe negativnoj povratnoj sprezi. Dosadašnja istraživanja sve više upućuju kako su kosa i krv dva nezavisna bioindikatorska tkiva (krv je kratkoročni, a kosa dugoročni biološki indikator), kao i da ne mora nužno postojati značajna korelacija između koncentracija elemenata u kosi i krvi te da koncentracije elemenata u kosi i krvi mogu značajno varirati (Watts 2005).

Zbog izuzetne značajnosti depresivnih poremećaja i pokušaja suicida, za očuvanje zdravlja neophodno su potrebni pouzdani bioindikator za individualnu procjenu metaboličkog statusa BE u organizmu (odnosno multielementni profil elemenata u tragovima - MP ET; u kosi i krvi). Krv i kosa su dva lako dostupna indikatorska tkiva prikladna za određivanje metaboličkog statusa. Uzorak kose kao dugotrajni indikator odnosno „vremenski zapis“ ima slijedeće prednosti: (1) biološki je stabilan, jednostavno se pohranjuje, lako se transportira i ne propada, (2) jednostavno se prikupiti s netraumatskom, neinvazivnom metodom, (3) ne podliježe homeostatskoj reverzibilnoj ekvibraciji između različitih biokemijskih prostora (engl. *compartments*) kao što podliježu krv i urin, (4) odražava metaboličke aktivnosti BE u tkivu, (5) jednostavniji je za analizu od mnogih drugih bioloških uzoraka, i (6) odražava ukupnost metaboličkih procesa tijekom duljeg vremenskog razdoblja (Jacob i sur. 1978; Prasad 2013).

Momčilović i suradnici su 2010. godine analizom multielementnog profila elemenata u tragovima pokazali da postoje razlike u koncentraciji kalija (K) i natrija (Na) u krvi i u tkivu kose kod osoba oboljelih od depresije u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Kod zdravih ispitanika razlika koncentracija Na i K u plazmi i kosi nije bila značajna. S obzirom da se koncentracije Na i K u plazmi održavaju kompenzatornim mehanizmima u uskim homeostatskim rasponima, nametnulo se pitanje uloge vazopresina, izuzetno važnog hormona u regulaciji metabolizma vode i elektrolita. Vazopresin je nonapeptid koji se izlučuje u stražnjem režnju hipofize u živčanim završecima neurona čije se jezgre nalaze u

supraoptičkim i paraventrikularnim stanicama hipotalamusa. Njegova je najvažnija uloga reapsorpcija vode u bubrezima.

Brojni su dokazi da koncentracija pojedinih aminokiselina u plazmi ima utjecaj na suicidalno ponašanje (Maes, Leonard i sur 2011), a biokemijski nalazi u depresivnih i suicidalnih bolesnika pridonose zaključku da kod nekih subgrupa bolesnika s depresijom dolazi do funkcionalne deficijencije centralnog serotoninergičnog neuronalnog sustava (Coppen 1967, Fuxe i sur. 1977, Demling i sur. 1988, Mann i sur. 1992, Ernst i sur. 2009).

Kombinacijom 20 različitih aminokiselina sintetiziraju se peptidi u organizmu. Više od polovice ovih aminokiselina organizam može sintetizirati iz ketokiselina, a ostale tzv. esencijalne aminokiseline potrebno je unijeti hranom.

Esencijalne aminokiseline su leucin, izoleucin, valin, metionin, treonin, triptofan, fenilalanin, histidin, lizin, a u novorođenčadi još taurin, arginin i glicin.

U našem istraživanju analizirali smo razinu 36 aminokiselina i metabolita u osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja nakon pokušaja suicida i kod zdravih ispitanika. Istraživanje je fokusirano na esencijalne aminokiseline, aminokiseline čija razina je promijenjena u depresiji i onima koje tvore vazopresin, a posebno na aminokiselinama koje sudjeluju u sintezi neurotransmitora (tirozin, triptofan, fenilalanin, homocistein, valin, gama aminomaslačna kiselina, glutamin).

Poznato je da mentalno zdrave osobe u uvjetima stresa imaju povišene razine neuropeptida, arginin vazopresina (AVP-a) i oksitocina (OT), no malo je podataka o njihovim plazmatskim koncentracijama u pacijenata s depresivnim poremećajem (Neumann i Li sur. 2012) ili su provedena na malom broju ispitanika (van Londen 1997; Beurel i Nemeroff 2014).

U ovom istraživanju analiziran je multielementni profil kose i razina aminokiselina i vazopresina u plazmi osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja nakon pokušaja samoubojstva te su dobiveni rezultati uspoređeni s onima dobivenim u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika.

1.1. Ciljevi istraživanja

1. ispitati povezanost i međuodnos elektrolita (Na, K) i elemenata u tragovima u uzorku kose osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja nakon pokušaja suicida i dobivene rezultate usporediti s onima za kontrolnu skupinu zdravih ispitanika.
2. ispitati povezanost i međuodnos aminokiselina i vazopresina u plazmi osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja nakon pokušaja suicida i dobivene rezultate usporediti s onima za kontrolnu skupinu zdravih ispitanika.
3. utvrditi elemente u tragovima koji bi se mogli koristiti kao bioindikator suicidalnog ponašanja

1.2. Hipoteze

Bolesnici oboljeli od velikog depresivnog poremećaja koji su pokušali samoubojstvo u odnosu na zdrave ispitanike imaju:

1. višu koncentraciju Na i K u uzorku kose
2. nižu koncentraciju aminokiselina u plazmi
3. nižu koncentraciju vazopresina u plazmi.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Veliki depresivni poremećaj

2.1.1. Epidemiologija depresivnog poremećaja

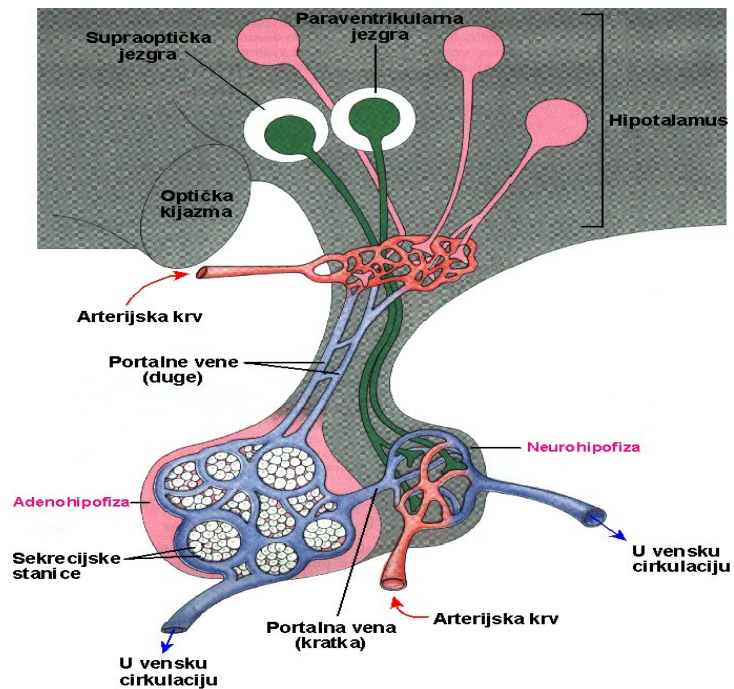
Veliki depresivni poremećaj je kronična relapsirajuća bolest, a zaostatak rezidualnih simptoma može dovesti do većeg rizika za relaps bolesti, počinjenje suicida, loše psihosocijalno funkcioniranje i veći pobol od drugih tjelesnih bolesti (Lam i Mok, 2008). Svjedoci smo pandemije depresivnih poremećaja koji čine značajan svjetski javno zdravstveni i klinički problem. Epidemiološka istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije pokazala su da je prevalencija depresivnog poremećaja tijekom života 10-15%, s time da je poremećaj dvostruko češći u žena nego u muškaraca. Kod čak 50% depresivnih bolesnika koji traže pomoć liječnika obiteljske medicine depresivni poremećaj ostaje neprepoznat. Depresivni poremećaj povezan je s povećanim rizikom od suicida. Depresivni bolesnici imaju stoga dvostruko veći rizik mortaliteta zbog direktnih uzroka – suicida, te indirektnih uzroka, odnosno tjelesnih bolesti u odnosu na opću populaciju.

Rizik od smrti zbog suicida u depresivnih je bolesnika veći 20.9 puta za muškarce te 27 puta za žene u odnosu na opću populaciju (Lam 2012). Uzevši u obzir sve veći broj oboljelih i posljedice koje sam poremećaj ima na oboljele i njihovu okolinu nužan je razvoj što točnije dijagnostike i probira kako bi se poremećaj mogao što ranije prepoznati i početi liječiti.

2.1.2. Etiologija depresije

Posljednjih nekoliko desetljeća učinjen je značajan napredak u razumijevanju same etiologije depresije zahvaljujući razvoju neuroznanosti, ali i brojnim genetičkim istraživanjima. Danas su nam poznati imunološki, neurokemijski i genetički mehanizmi nastanka bolesti kao i neuroanatomska podloga depresivnog poremećaja. Ovakva multifaktorijska etiopatogeneza s genetičkom dijatezom i stresom (fizičkim i psihološkim) igra glavnu ulogu i djeluje kroz različite patofiziološke mehanizme. Utjecaj imaju i smanjena aktivnost monoaminskih sustava, redukcija moždanih neutrofina i hiperaktivnost hipotalamičko-hipofizno-adrenalne

osi (HHA) te sustav upalnog odgovora. Svi su oni povezani s funkcionalnim promjenama i strukturnim deficitima unutar kortiko-talamičko-strijatalno-limbičkih neuronskih krugova dovodeći do poremećaja u ravnoteži. Prefrontalni korteks koji je funkcionalno i strukturalno oštećen nije u mogućnosti regulirati pretjeranu aktivnost unutar kortikalno/limbičkih regija što rezultira kliničkim očitovanjem depresivnog sindroma.

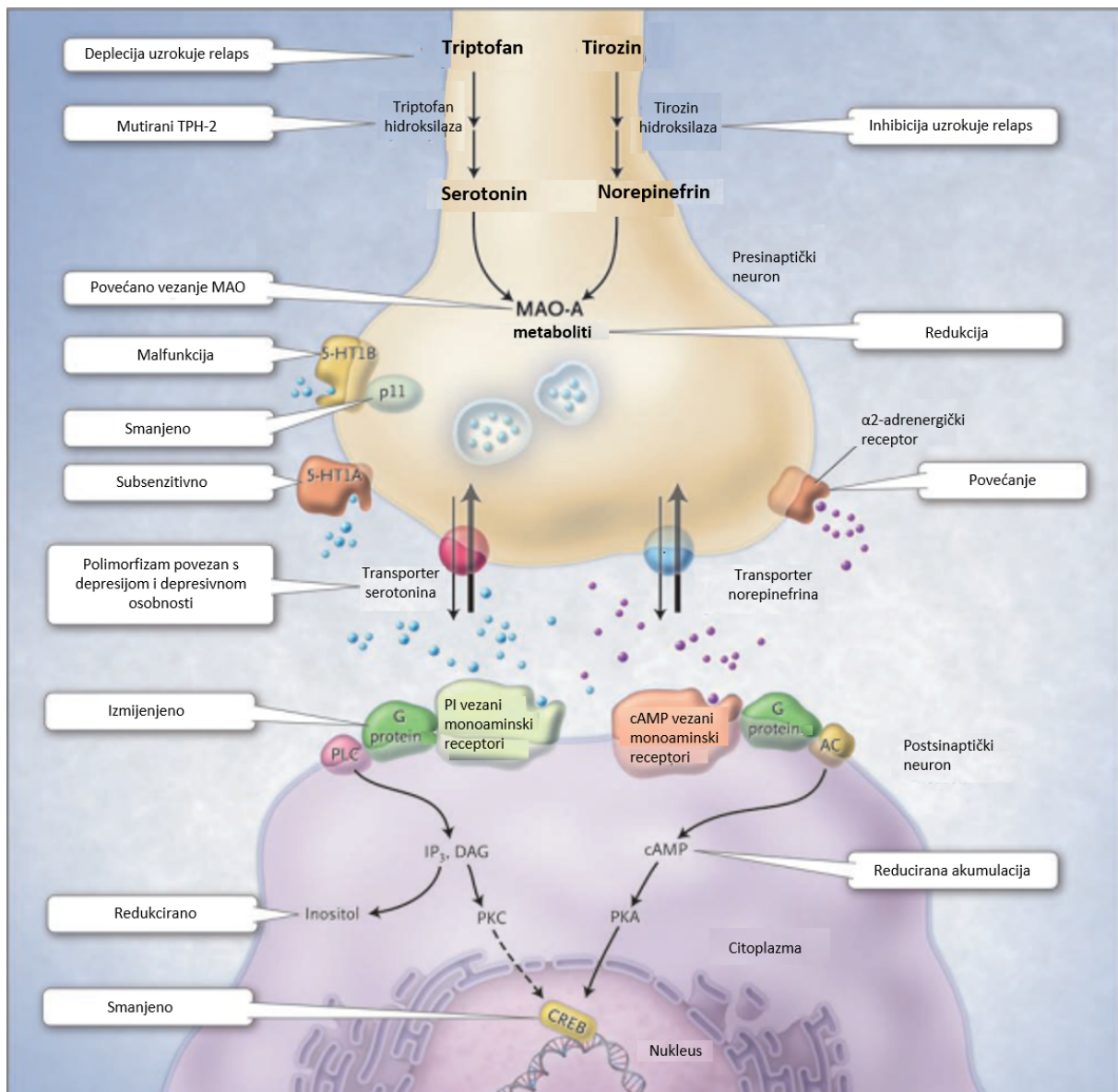


Slika 1. Neuroanatomski prikaz hipofize, portalnog krvotoka i jezgara hipotalamusa (preuzeto s <http://eskola.biol.pmf.unizg.hr/odg70s11.jpg>)

2.1.2.1. Monoaminska/neurotransmitterska teorija depresije

Za depresiju su odgovorna tri monoaminska neurotransmitera - serotonin, dopamin i noradrenalin. Serotonin se sintetizira iz prekursora aminokiseline triptofana. Serotoninski neuroni su smješteni u *nuclei raphe* i daju projekcije u razne dijelove živčanog sustava. Osim u središnjem živčanom sustavu serotonin se nalazi i u perifernom živčanom sustavu, trombocitima te probavnim i drugim organima. Posljedično promjenama u serotoninском sustavu nastaju određeni depresivni simptomi poput sniženog raspoloženja, straha, nesanice, napetosti, usporenosti, nemira i suicidalnih misli. Serotoninski-1B receptor nalazi se presinaptički i regulira otpuštanje serotonina negativnom povratnom spregom (Slika 2). Postmortem studije pokazuju niže razine p1 proteina, koji povećava efikasnost signalizacije

serotonin-1B receptora, u mozgu preminulih pacijenata s depresijom (Svenningsson i sur. 2006). Serotoninski-1A receptor također regulira serotoninsku funkciju te se nalazi presinaptički i postsinaptički (Belmaker i sur. 2008). Osjetljivost ovog receptora je smanjena kod depresivnih pacijenata što se pokazalo mjerenjem razine serotonina nakon davanja specifičnih agonista (Pitchot i sur. 2005). Noradrenalin se sintetizira iz prekursora aminokiseline tirozina, a u njegovom metabolizmu značajnu ulogu imaju i inaktivacijski enzimi poput katekol-O-metiltransferaze (COMT) te monoaminooksidaze A ili B (MAO-A ili MAO-B). Noradrenalinski sustav ima značajnu ulogu u budnosti i pobuđenosti organizma te sustavu nagrade, ali i u stresnim reakcijama. Simptomi depresije poput otežanog pamćenja i učenja, dekoncentriranosti i slabe pažnje su posljedice disfunkcije i slabe aktivnosti noradrenergičkog sustava. Noradrenergički α 2-receptor modulira oslobađanje noradrenalina (Slika 2). Depresivni pacijenti pokazuju povišenu osjetljivost receptora što je konzistentno sa smanjenim otpuštanjem noradrenalina (Ordway i sur. 2003). Mehanizam drugih glasnika noradrenergičke i serotoninergičke neurotransmisije je također narušen u depresiji te su zbog toga istraživani fosfatidilinozitol i ciklički adenozin monofosfat (cAMP) sustavi drugih glasnika. Nađene su snižene razine inozitola u mozgu pacijenata koji su počinili suicid (Shimon i sur. 1997) kao i oslabljeni odgovor sustava cAMPA u depresivnih bolesnika (Valdizan i sur. 2003) što također igra ulogu u monoaminskoj teoriji depresije (Slika 2). Treći monoaminski neurotransmiter značajan u ovoj teoriji depresije je dopamin. Kao i u slučaju noradrenalina, uloga dopamina je potvrđena kod pamćenja, koncentracije i pridruženih kognitivnih funkcija poput motivacije, interesa i učenja. Koncentracija određenih metabolita dopamina, poput homovanilične kiseline (HVA) u likvoru ili 3,4-dihidroksifenilacetične kiseline u urinu, mogu korelirati s depresivnim simptomima budući su nađene snižene vrijednosti u oboljelih od depresije, a s druge strane kod pacijenata oboljelih od depresije s psihotičnim simptomima su razine dopamina povećane (Mitani i sur. 2006).

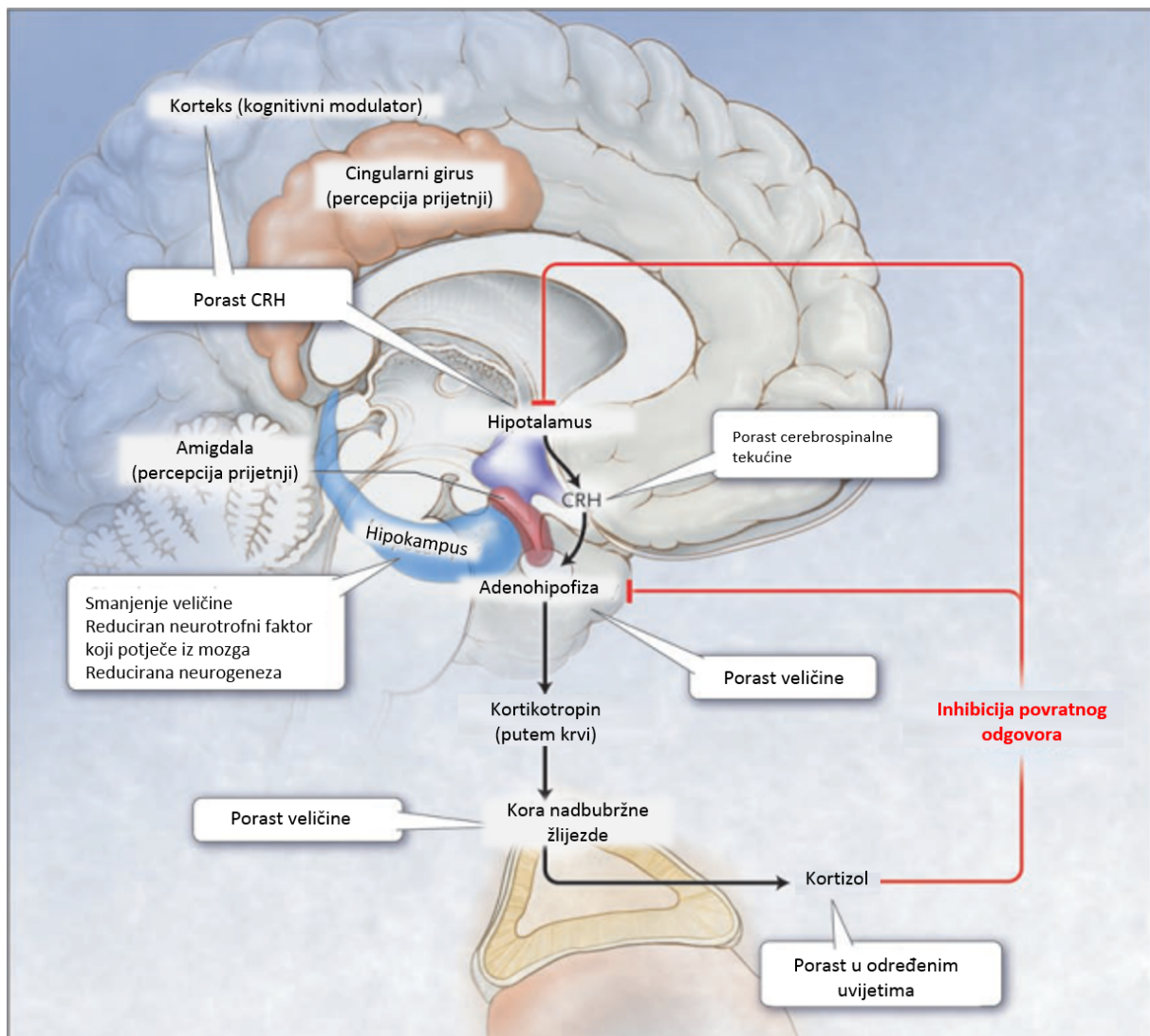


Slika 2. Mehanizam nastanka depresije; modificirano iz Belmaker, R. H. i G. Agam (2008).

2.1.2.2. Neuroendokrina teorija depresije

Stres, nedavni ili raniji, igra značajnu ulogu u depresiji utječući na hipotalamičko-hipofizno-adrenalnu os, moždane strukture i funkcije te kliničke manifestacije depresije. Stres se preko moždanog korteksa prenosi na hipotalamus gdje se otpušta kortikotropin (CRH) i veže na hipofizne receptore. Otpuštanje CRH u plazmu dovodi do aktivacije kortikotropnih receptora u kori nadbubrežne žlijezde i otpuštanja kortizola u krv (Slika 3). Depresivni pacijenti mogu imati povišene razine kortizola u krvi (Burke i sur. 2005) i povišene vrijednosti CRH u

cerebrospinalnoj tekućini (MacMaster i sur. 2006). U depresiji je poremećeno funkcioniranje unutar mehanizma negativne povratne sprege i stvaranja CRH gdje nedostaje normalna reakcija supresije kortizola (Carroll i sur. 2007). Povišene razine glukokortikoida mogu negativno utjecati na neurogenezu što moguće objašnjava manji volumen hipokampusa detektiran magnetskom rezonancijom u pacijenata s depresijom (MacQueen i sur. 2003). Nadalje, postoje dokazi da kortikosteroidi imaju modificirajuću ulogu u funkciji BDNF (engl. brain derived neurotrophic factor), upućujući tako na funkcionalnu povezanost hormona stresa i BDNF-a, što bi moglo ukazati na potencijalnu uključenost u patogenezu depresije (Angelucci i sur. 2005).



Slika 3. Hipofizo-hipotalamičko-adrenalni sustav u depresiji; modificirano iz Belmaker, R. H. i G. Agam (2008).

2.1.2.3. Citokina (inflamatorna) hipoteza depresije

Smatra se da u akutnoj fazi upale proupalni citokini aktiviraju osovinu HHA te da najvažniji učinak među njima imaju interleukini IL-1, IL-6 i TNF- α . Sagledavajući patofiziologiju depresije, uočljivi su čimbenici koji ukazuju na povezanost depresije i upale. Depresija je često komorbidna s brojnim upalnim bolestima (Valkanova i sur. 2013). Povišeni upalni biomarkeri su povezani s velikim depresivnim poremećajem (Maes, Meltzer i sur. 1995, Leonard i Maes 2012). Terapija imunosupresivima povećava rizik za oboljevanje od depresije dok terapija antidepresivima može smanjiti upalni odgovor. Tijekom upalnog procesa organizam otpušta male, signalne proteinske molekule-citokine koji pokreću kaskadnu reakciju izazivajući imuni odgovor. Periferni upalni markeri kao što su IL-6, IL-1 α , CRP i TNF su povišeni kod upalnih bolesti, ali i kod osoba s velikim depresivnim poremećajem bez upalnog procesa. Dowlati i sur. dokazali su 2009.g. da depresivne osobe imaju značajno više koncentracije TNF-a i IL-6 u usporedbi sa zdravim kontrolama. Povišeni periferni upalni markeri se češće nađu kod depresivnih osoba refrakternih na antidepresivnu terapiju nego kod onih kod kojih je došlo do terapijskog učinka.

2.1.2.4. Neurotrofna hipoteza depresije

Ova teorija objašnjava ulogu čimbenika rasta u etiologiji depresivnog poremećaja, u prvom redu moždanog neurotrofnog čimbenika (engl. *brain derived neurotrophic factor* – BDNF). Čimbenik BDNF regulira neuroplastičnost u nekoliko moždanih regija i odgovoran je za kognitivno funkcioniranje što ga izravno povezuje s neurobiologijom depresije. U situaciji produljene izloženosti stresu i depresije postoji disregulacija BDNF-a, odnosno snižena aktivnost gena koji kodira sintezu BDNF-a te su serumske vrijednosti BDNF-a značajno su niže u neliječenih depresivnih bolesnika u usporedbi s liječenim bolesnicima ili zdravim osobama.

2.1.2.5. Genetička podloga velikog depresivnog poremećaja

Temeljem blizanačkih istraživanja zaključeno je kako je udio nasljedne komponente velikog depresivnog poremećaja oko 37% između monozigotnih i dizigotnih blizanaca (Edwards i sur. 2011, Sullivan i sur. 2000) što je manje u odnosu na bipolarni poremećaj i shizofreniju.

Najistraživaniji polimorfizmi gena (polimorfizam je prisutnost 2 ili više različitih alela jednog gena u populaciji) za depresiju su BDNF Val66Met i polimorfizam 5-HTTLPR (engl. 5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region) gena za serotoninški transporter (Heils i sur. 1996, Collier i sur. 1996, Aberg i sur. 2011). Neurotrofin BDNF sudjeluje u proliferaciji, diferencijaciji i preživljenju neurona te regulaciji sinaptičke plastičnosti i povezanosti (Post 2007). BDNF ima utjecaj i na moždane strukture koje imaju ulogu u raspoloženju i emocijama te osjetljivosti na stres. Međusobni utjecaj stresa i depresije moguće objašnjava upravo Val66Met polimorfizam. Osobe nositelji alela za Met ovog polimorfizma imaju visoki rizik za razvoj afektivnih poremećaja i povišenu večernju razinu kortizola što ukazuje na promijenjene odgovore organizma u stresnim situacijama (Hosang i sur. 2014). Prema nekim istraživanjima 5-HTTLPR polimorfizam nosi predispoziciju za depresiju, ali isto tako i za anksiozne i pesimistične crte ličnosti (Lesch i sur. 1996). Štetna iskustva u djetinjstvu značajno utječu na osobu koja je nositelj kratkog alela (S) 5-HTTLPR polimorfizma (Karg i sur. 2011). Genotip SS koji sadrži oba mutirana alela povezan je sa suicidalnim ponašanjem, osobito onim nasilnog tipa te učestalijem obrascu depresivnog odgovora na stresogene situacije (Caspi i sur. 2003). Ovo ukazuje na povezanost serotoninškog transportera i gena za BDNF na osjetljivost za rane i kasne okolišne faktore te njihovu komplementarnu, ali i različitu ulogu u etiologiji depresije.

2.1.3. Dijagnostički kriteriji i klinička slika depresivnih poremećaja

Dijagnostika velikog depresivnog poremećaja temelji se na kliničkom intervjuu i kriterijima prema klasifikacijama MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti deseta revizija) i DSM-5 (klasifikacija američke psihijatrijske udruge: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition-APA 2013). Veliki depresivni poremećaj je, prema MKB-10 (Tablica 1), definiran jednom ili više velikih depresivnih epizoda i odsutnošću manije ili hipomanije tijekom života. Da bi se zadovoljila dijagnoza velike depresivne epizode pacijent unazad dva tjedna mora imati pet od devet navedenih simptoma: depresivno raspoloženje, gubitak interesa i užitka, promjene težine ili apetita, insomniju ili hipersomniju, psihomotornu agitaciju ili retardaciju, gubitak energije ili umor, osjećaj bezvrijednosti ili krivnje, narušenu koncentraciju ili neodlučnost, suicidalne ruminacije ili pokušaj suicida. Jedan od simptoma bi obavezno trebao biti depresivno raspoloženje i anhedonija te bi simptomi trebali biti prisutni gotovo svakodnevno uz uvjet da su prisutne promjene u odnosu na ranije funkcioniranje. U postavljanju dijagnoze bi se trebao isključiti psihotični poremećaj i utjecaj psihoaktivnih tvari

ili drugih medicinskih stanja. U velikom depresivnom poremećaju i epizodi razlikujemo blagi i umjereni depresivni poremećaj/epizodu te teški depresivni poremećaj/epizodu s i bez psihotičnih simptoma.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za depresivnu epizodu prema MKB-10

Tipični simptomi (A-simptomi):

- depresivno raspoloženje
- gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima
- smanjena životna energija

Drugi česti simptomi (B-simptomi):

- poremećaj sna
- poremećaj apetita
- poremećaj koncentracije i pažnje
- smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje
- ideje krivnje i bezvrijednosti
- pesimističan pogled na budućnost
- ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

Tjelesni simptomi koji čine tjelesni sindrom:

- anhedonija - gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima
- nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje
- rano buđenje - dva ili više sati ranije nego uobičajeno
- jutarnje pogoršanje depresije
- psihomotorna usporenost ili nemir
- gubitak apetita - u značajnoj mjeri
- gubitak na težini - min. 5% u zadnjih mjesec dana
- smanjenje libida

Depresivne epizode

- **Blaga depresivna epizoda** ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična + 2 druga + blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja.
 - **Umjereni depresivna epizoda** ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja.
 - **Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma** ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična simptoma + najmanje 4 druga. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a somatski sindrom je učestalo prisutan. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi su znatno ograničene.
 - **Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima.** Postoje kriteriji za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma, uz kriterije za tešku depresivnu epizodu praćenu psihotičnim simptomima (sumanutost, halucinacija ili depresivni stupor)
-

Kako je već spomenuto, depresija je poremećaj koja se javlja u epizodama. Kada se depresija javi prvi put, govorimo o depresivnoj epizodi, a simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze trebaju trajati najmanje dva tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode mora postojati vremenski period od najmanje dva mjeseca bez depresivnih simptoma prije nego što se pojavi nova depresivna epizoda. Tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju. Ako osoba ima pet i više od gore nabrojanih simptoma pod A, govorimo o velikoj depresiji, a ako ima četiri i manje simptoma onda govorimo o maloj depresiji. U klasifikaciji se također navode pojmovi blaga, umjerena i teška epizoda. Pod blagom epizodom podrazumijevamo: dva tipična i dva glavna simptoma depresije, pod umjerenom epizodom podrazumijevamo: dva tipična i tri i više glavnih simptoma, a pod teškom epizodom podrazumijevamo: tri tipična simptoma i četiri i više glavnih simptoma depresije.

Prema DSM-5 veliki depresivni poremećaj svrstava se u poglavlje „Depresivni poremećaji“. Obilježen je jednom ili više velikih depresivnih epizoda u trajanju od najmanje 2 mjeseca. Naime, radi se o relativno teškom akutnom obliku depresije, a može se javiti kao jedna epizoda ili u ponavljajućem obliku. Prema kriterijima DSM-5 za veliki depresivni poremećaj pet (ili više) sljedećih simptoma mora biti prisutno tijekom kontinuiranoga dvotjednog razdoblja, veći dio dana. Za postavljanje dijagnoze mora biti prisutan barem jedan od prva dva nabrojena simptoma, a to su simptomi depresivnog raspoloženja ili gubitka interesa ili zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima, uz još neke od dolje navedenih simptoma:

- 1) depresivno raspoloženje, na koje upućuje subjektivno izvješće (tj. osjećaj tuge ili praznine) ili zapažanje drugih (tj. tužan ili uplakan izgled)
- 2) uočljivo smanjenje interesa ili zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima (na što upućuje subjektivno izvješće ili zapažanja drugih)
- 3) značajan gubitak težine bez poduzimanja dijete ili dobitak težine (tj. promjena u tjelesnoj težini više od 5% u mjesec dana) ili smanjenje ili povećanje apetita (u djece treba razmotriti neuspjeh u dobivanju očekivane težine)
- 4) nesanica ili previše spavanja
- 5) psihomotorna ubrzanost ili usporenost (koje zapažaju drugi, a ne samo subjektivni osjećaji nemira ili usporenosti)
- 6) umor ili gubitak energije
- 7) osjećaj bezvrijednosti ili jaka ili neodgovarajuća krivnja (koja može biti sumanuta), a ne samo samopredbacivanje ili krivnja zbog bolesti

- 8) smanjena mogućnost razmišljanja ili koncentracije, ili neodlučnost (bilo iz subjektivnog izvješća ili zapažanja drugih)
- 9) povratne misli o smrti (ne samo strah od umiranja), povratna suicidalna ideja bez specifičnog plana ili suicidalni pokušaj ili specifični plan za izvršenje suicida.

Prema DSM-5 kriterijima za veliki depresivni poremećaj osoba može patiti od velike depresivne epizode u razdoblju žalovanja, tj. nakon gubitka voljene osobe. Uvrštavanjem kriterija žalovanja u DSM-5 među ostale kriterije iz DSM-IV došlo je do značajne promjene u odnosu na DSM-IV prema kojemu se nije mogao dijagnosticirati veliki depresivni poremećaj ako je osoba u fazi žalovanja. Biološki markeri koji bi pomogli postavljanju dijagnoze/odabiru terapije nisu uvršteni jer još nisu sa sigurnošću utvrđeni.

2.1.4. Potencijalni biomarkeri u velikom depresivnom poremećaju

Uz navedene dijagnostičke kriterije sve se više postavlja pitanje objektiviziranja dijagnostičkih modaliteta kao što su krvni i biomarkeri cerebrospinalne tekućine (CSF, engl. *cerebro-spinal fluid*). Provedena su istraživanja o razinama monoamina na periferiji i u cerebrospinalnoj tekućini, no pokazala su konfliktne rezultate (Asberg i sur. 1984a, 1984b, 1986, Kunugi i sur. 2015). Sturukturalni *imaging* je također u fokusu interesa kao i *neuroimaging* biomarkeri (Lener i sur. 2015; Sundermann i sur. 2014; Wolfers i sur. 2015).

Na temelju dosadašnjeg znanja o etiologiji velikog depresivnog poremećaja nekoliko skupina biomarkera se pokazalo kao mogućnost u budućem preciznijem dijagnosticiranju velikog depresivnog poremećaja.

Istraživana je hipotalamičko-hipofizno-adrenalna os čija je funkcija narušena u depresiji što podrazumijeva atipičan odgovor na deksametazon, veće bazalne vrijednosti kortizola i pojačan odgovor na psihološke stresore (Hori i sur. 2013). Test supresije deksametazonom i deksametazonski/CRH test su korišteni za dobivanje objektivnih parametara u postavljanju dijagnoze (Kunugi i sur. 2012, Heuser i sur. 1994), međutim, pokazalo se kako su i u drugim psihijatrijskim poremećajima te vrijednosti promijenjene (Kunugi i sur. 2015). Brojna istraživanja su mjerila razinu samog kortizola u krvi pacijenata s velikim depresivnim poremećajem kao mogućim biomarkerom (Stetler i sur. 2011) te se pokazalo kako je razina

kortizola povišena kod depresije sa psihotičnim i melankoličnim karakteristikama dok su razine kortizola snižene u depresiji s atipičnim simptomima.

Hipokretin ili oreksin je protein odgovoran za kontrolu apetita i ritma spavanja te je još jedan od mogućih, budući da se pokazalo da je kod depresivnih bolesnika koji su imali simptome depresije u vidu narušenog sna i promijene u apetitu smanjen broj neurona koji sadrže hipokretin (Allard i sur. 2004; Krishnan i sur. 2008).

Imunološki sustav je također uključen u patofiziologiju depresije (Lindqvist i sur. 2009; Maes 1995, 2008; Raison i sur. 2009; Uddin i sur. 2011) stoga je istraživana i uloga upalnih citokina te su nađene povišene vrijednosti reaktanata akutne upale i proinflatornih faktora u pacijenata s depresijom koji nisu farmakološki liječeni (Stelzhammer i sur. 2014). Citokini utječu i na apoptozu neurona što dovodi do promjena u neuroplastičnosti i, naposljetku, pojave depresivnih simptoma (Hayley i sur. 2005).

Oksidativni stres je također razmatran zbog svoje potencijale uloge u nastanku depresije (Maes 2011). Istraživanja su pokazala kako su značajno povišene razine markera oksidativnog stresa u depresiji (npr. perokidaza, super-oksidi dismutaza), dok je antioksidativni potencijal u pacijenata s depresijom snižen (Khanzode i sur. 2003; Bilici i sur. 2001; Sari i sur. 2007, Chung i sur. 2013, Forlenza i sur. 2006, Kodydková i sur. 2009, Szuster-Ciesielska i sur. 2008).

Neurotrofini BDNF, NGF (engl. *Nerve Growth Factor*, neuronski faktor rasta) i NF 3,4,5 (engl. *Nuclear factor*, jezgreni faktor) su proteini koji sudjeluju u procesu neurogeneze i neuroplastičnosti u centralnom i perifernom živčanom sustavu (Hashimoto 2010, Hashimoto i sur. 2010) što je prema dosadašnjim saznanjima bitan proces i u razvoju depresije. Prekinuta neurogeneza bi mogla biti tipična u patofiziologiji depresije osobito u području hipokampusa (Boldrini i sur. 2012, Masi i sur. 2011). U oboljelih od depresije su snižene serumske koncentracije BDNF (Villanueva, 2013) te se povećavaju nakon primjene antidepresiva (Shimizu i sur. 2003).

Genetički faktori se intenzivno istražuju te su nađeni brojni polimorfizmi gena za koje se smatra da imaju utjecaj na razvoj simptoma depresije kao što je povišena ekspresija serotoninskog 1A receptora (Zhang i sur. 2014) kao i gena za glukokortikoidne i

mineralokortikoidne receptore (Lavebratt i sur. 2010; Lekman i sur. 2008; Menke i sur. 2013; Zobel i sur. 2010; Pariante i sur. 2008). Velika očekivanja polažu se i na istraživanje ljudskog genoma (Sprangers i sur. 2014) u kojima su dobiveni rezultati o parametrima kvalitete života (umor, bol, opće i socijalno funkcioniranje), a kao biomarkeri su istaknuti upalni citokini.

Epigenetički mehanizmi objašnjavaju kako okolišni faktori mogu modificirati gensku funkciju bez promjene u sekvenci DNA što predstavlja mogućnost objašnjenja kako rana izloženost stresnim faktorima utječe na predispoziciju razvoja psihijatrijskih bolesti (Nestler i sur. 2015).

Istraživanje proteoma je omogućilo kvantificiranje razine ekspresije proteina za detektiranje promjena nakon translacije ili interakcije proteina (Aebersold i sur. 2003). Proteom kao ukupni skup svih proteina organizma bi mogao pomoći u diferencijaciji subgrupa unutar depresije, ali i različitosti u simptomatici među psihijatrijskim pacijentima s obzirom da je nađena različita ekspresija proteina u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem s i bez psihotičnih simptoma (Martins-de-Souza i sur. 2012).

2.2. Suicidalno ponašanje i veliki depresivni poremećaj

Suicid (lat. sui = sebe + occidere = ubiti) je čin oduzimanja vlastitog života. Suicidi su jedan od rastućih uzroka smrti diljem svijeta usprkos sve brojnijim preventivnim metodama. Kako bi mogli bolje prevenirati suicid i prepoznati suicidalno ponašanje potrebno je razumijevanje neurobiološke i genetičke podloge kao i sociološke i psihoanalitičke perspektive. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO) preko 800 000 osoba počinu suicid svake godine u svijetu. Broj pokušaja suicida višestruko premašuje broj izvršenih suicida. Prethodni pokušaj suicida je pojedinačno najvažniji rizični faktor za suicid u općoj populaciji. Samoubojstvo je drugi vodeći uzrok smrtnosti u skupini mladih od 15–29 godina, a tri četvrtine samoubojstava u svijetu počine osobe iz zemalja s niskim ili srednjim životnim standardom. Najuobičajene metode izvršenja suicida globalno su ingestija pesticida, vješanje i uporaba vatrenog oružja.

Psihijatrijska dijagnoza nije nužno jedini faktor za počinjenje suicida stoga je nužno identificirati i ostale faktore kao što je prethodni pokušaj koji se pokazao kao najbolji

prediktivni faktor (Hawton i van Heeringen 2009, Leon i sur. 1990) uz socijalne, psihološke i obiteljske (Brent i sur. 1996a,b,c, Hawton i Saunders 2009). Smatra se da 90% samoubojstava počine osobe s velikom depresivnom epizodom (Marčinko 2011).

2.2.1. Neurobiologija suicidalnog ponašanja

Veliki depresivni poremećaj i suicidalno ponašanje su povezani s promijenjenom serotoninergičkom funkcijom (Mann i sur. 2001). U velikom depresivnom poremećaju se nalazi manje serotoninских transporterа u trombocitima, sniženi CSF 5-HIAA (engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-hidroksi-indol acetična kiselina) (Mendels i sur. 1972; Sjöström and Roos 1972, Ashcroft i sur. 1973, Post and Goodwin 1974a,b, Bowers 1974a,b,c, Goodwin i Post 1977, van Praag i de Haan 1979, Koslow i sur. 1983, Åsberg i sur. 1984, Gerner i sur. 1984, Roy i sur. 1985; Redmond i sur. 1986) kao i sniženi odgovor faktora rasta (engl. *Growth Factor*, GH) na 5-hidroksitriptofan (5-HTP) (Upadhyaya i sur. 1991) i manjak odgovora prolaktina na oralni fenfluramin (Siever i sur. 1984; Coccaro i sur. 1989; O'Keane and Dinan 1991; Mann i sur. 1992) i intravenozni L-triptofan (Heninger i sur. 1984, Cowen i sur. 1990, Price i sur. 1991, Upadhyaya i sur. 1991).

Smanjena serotoninergička aktivnost je također povezana sa suicidalnim ponašanjem. Snižena razina CSF 5-HIAA (Åsberg i sur. 1986) i manjak odgovora prolaktina na fenfluramin (Mann i sur. 1992) su povezani s postojanjem i letalnošću prijašnjih pokušaja suicida kod pacijenata s velikim depresivnim poremećajem (Roy i sur. 1989, Träskman-Bendz i sur. 1992, Nordström i sur. 1994).

Promjene u vezanju za receptore 5-HTT i 5-HT1A u osoba koje su počinile suicid su najizraženije u ventralnom prefrontalnom korteksu (Arango i sur. 1995), regiji koja je povezana s inhibicijom. Impulzivno i agresivno ponašanje je učestalije u osoba koje su pokušale suicid (Barratt 1965, Weissman i sur. 1973, Fulwiler i sur. 1997) i također je povezano sa sniženom serotoninergičkom aktivnošću, što je dosljedno poremećaju inhibicije ili obuzdavanja.

Uz serotonin koji je najviše istraživан u suicidalnom ponašanju promatrane su i uloge adrenergičkog i noradrenergičkog sustava kao i dopaminskog sustava, glutamata i GABA te opioda i acetilkolina (Altamura i sur.1995).

2.2.2. Čimbenici rizika suicidalnog ponašanja

Sama psihijatrijska dijagnoza i akutna psihosocijalna kriza pripadaju stresorima koji dovode do suicidalnog ponašanja dok su pesimizam ili beznadežnost i agresivnost ili impulzivnost komponente dijateze za suicidalno ponašanje (Keith i Kees van Heeringen 2009). Dijatezi pripadaju i obiteljski te genetički faktori kao i iskustva iz djetinjstva uz model stres dijateze.

Klinički prediktori suicidalnosti kod pacijenata s velikim depresivnim poremećajem također uključuje ranije pokušaje suicida, visoke razine beznada i sklonosti suicidu (Coryell i Young 1995). Suicid u velikom depresivnom poremećaju je povezan sa zloupotrebom alkohola i impulzivnim i agresivnim crtama ličnosti te se događa relativno rano u tijeku bolesti (Malone i sur. 1995).

Suicid je također, osim s psihijatrijskim poremećajima, povezan i s drugim tjelesnim bolestima kao što su maligne bolesti, multipla skleroza, epilepsija, renalna disfunkcija, sistemski lupus, HIV, kao i s lošijim fizičkim stanjem (Citro i sur. 2007, Keith i Kees van Heeringen 2009).

Suicidu može prethoditi i značajan životni događaj osobito interpersonalni ili događaji vezani uz zdravlje (Cavanagh i sur. 1999 a,b). Zlostavljanje, osobito seksualno, igra veliku ulogu u suicidalnom ponašanju. Posljedice zlostavljanja u djetinjstvu i njihova povezanost sa suicidom su pridružene intergeneracijskom prijenosu zlostavljanja. Zlostavljanje nije samo rizični faktor za suicidalno ponašanje osobe koja je zlostavljana, već i za potomstvo te osobe (Bridge i sur. 2006).

2.2.3. Suicidalne ruminacije i pokušaj suicida

Kako bi se bolje razjasnilo suicidalno ponašanje potrebno je razlikovati suicidalne ruminacije i pokušaj suicida odnosno prelazak suicidalnih misli u djelo (Klonsky i May 2014, Bryan i sur. 2015). Prema istraživanjima samo 7,4% osoba koje su imale suicidalne ideacije su i pokušale suicid u naredne dvije godine (Have i sur. 2009) te su i više stope ideacija tijekom života nego samih pokušaja (Fergusson i sur. 2003, Kessler i sur. 1999). Stoga je potrebno identificirati koji su to čimbenici koji utječu na progresiju suicidalnih ruminacija u pokušaj

suicida. Impulzivnost (Witte i sur. 2008, Wyder i sur. 2007), psihijatrijski poremećaji i beznađe su se pokazali kao prediktori ideacija, a ne i progresije u pokušaj suicida (Klonsky i sur. 2013). Danas poznajemo dodatne teorije o suicidu koje bi mogle bolje objasniti ovu problematiku. Interpersonalna teorija (Joiner 2005) govori o suicidalnoj želji i sposobnosti da se ona ostvari, a koja se akumulira tijekom vremena izloženošću provocirajućim i bolnim događajima (Van Orden i sur. 2010). Druge teorije objašnjavaju utjecaj volje i motivacije (O'Connor 2011) ističući osjetljivost na bol i dostupnost mogućem sredstvu.

Prema istraživanjima, beznađe i većina psihijatrijskih poremećaja su okarakterizirani kao prediktori suicidalnih ruminacija (Apter i sur. 2001, Kessler i sur. 1999, Rudd i sur. 1996), dok su snižena osjetljivost na bol i neustrašivost karakteristike osoba koje su pokušale suicid (Smith i sur. 2010). Nesuicidalno samoozljeđivanje povećava rizik za ruminacije i pokušaje suicida (Klonsky i sur. 2013).

Osim navedenih potencijalnih prediktora suicidalnog ponašanja, nisu nam na raspolaganju biomarkeri kojima bi se moglo predvidjeti suicidalno ponašanje pojedinca tijekom vremena. Funkcionalnom magnetskom rezonancijom (fMRI) bi se mogli približiti pronalasku odgovora pronalazeći obrasce moždane aktivnosti koji su povezani sa suicidalnim ponašanjem. Pokazano je kako različiti dijelovi mozga imaju ulogu u različitim psihopatološkim domenama kao što su modulacija psihosocijalnog odgovora na emocije, emocionalnu disregulaciju za što se pretpostavlja da također igra ulogu u pojavljivanju suicidalnog ponašanja (Jollant i sur. 2008, 2010). Također je u suicidalnih pacijenata nađena smanjena perfuzija prefrontalnog korteksa (Desmyter i sur. 2011). S druge strane, promjene fronto-limbičkog ili fronto-parijeto-cerebelarnog puta dovode se u vezu s izvršnim funkcioniranjem, manjkom kontrole impulsa, kognitivnom nefleksibilnošću i narušenim donošenjem odluka u mladih koji pokazuju suicidalno ponašanje (Cao i sur. 2015).

Kako bi se istražila neuronska povezanost suicidalnih misli, depresivnim pacijentima su pokazivana autobiografska sjećanja te je zabilježena deaktivacija frontalnih regija kore mozga u suicidalnim epizodama (duševna bol i pokušaj suicida) te povišena neuronska aktivnost u medijalnom prefrontalnom, prednjem cingularnom korteksu i hipokampusu tijekom prisjećanja na pokušaj suicida u usporedbi s duševnom boli (Reisch i sur. 2010). Ovo bi moglo karakterizirati suicidalno stanje kao traumatično iskustvo koje se može aktivirati specifičnim stimulusom (Reisch i sur. 2010).

Primjena fMRI može otkriti lokalne promjene u relativnim koncentracijama oksidiranog i deoksidiranog hemoglobina koji su inducirani lokalnim metaboličkim promjenama. Primjerice, mjeri se takozvani signal ovisan o razini krv-kisika (BOLD, engl. *blood-oxygen level dependant*). Uz fMRI koristi se i analiza fMRI „u mirovanju” (engl. *resting state*; rsfMRI) koja omogućava istraživanje moždanih putova u stanju mirovanja, odnosno osnovne komunikacijske mreže (engl. DMN, *Default Mode Network*) koji su promijenjeni u nekoliko psihopatoloških stanja. Snižena NBR (engl. *negative bold responses*) u prednjim regijama DMN koja je povezana s patološki povišenim fokusom na sebe (*self-fokus*) i ruminacijama, samookrivljavanjem, abnormalnim povezivanjem selfa (sebstva) s negativnim emocijama i povišenom pozornošću na samog sebe pronađena je kod depresivnih pacijenata u usporedbi sa zdravim kontrolama (Grunebaum i sur. 2005).

2.3. Uloga hormona u depresiji

U etiologiji depresije sudjeluje i neuroendokrini sustav, odnosno hiperkativnost HHA osi kao posljedica genetičkih faktora ili nepovoljnih čimbenika tijekom ranog razvoja. Poznato je da su u depresivnih pacijenata povišene razine kortizola u slini i plazmi, povišena je ekskrecija slobodnog kortizola urinom, narušena supresija deksametazonom, snižena funkcija kortikosteroidnih receptora i povišen adrenalni odgovor na ACTH kao i lošiji odgovor hipofiznog ACTH na CRH te uvećanje nadbubrežne žlijezde i hipofize (Scott i Dinan 1998, Krishnan i sur 2008, O'Brien i sur. 1996, Rubin i sur. 1996, Modell i sur. 1997, Weber i sur. 2000, Holsboer 2000).

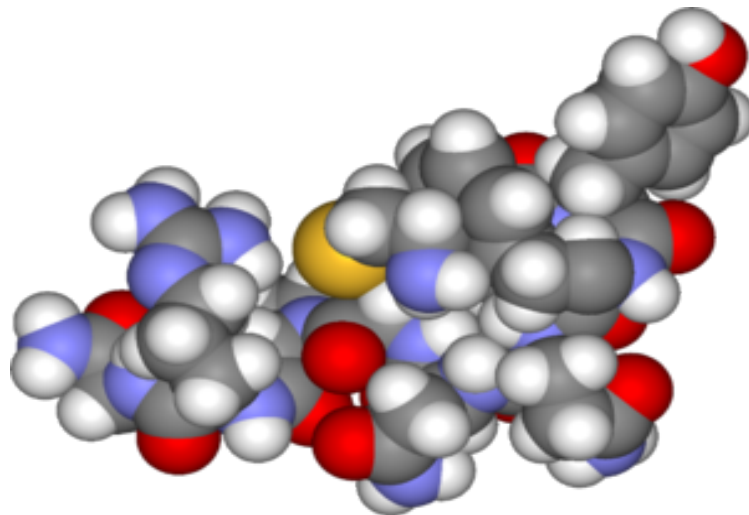
Ostali neuropeptidi uključeni u simptome depresije su arginin vazopresin (AVP) i oksitocin (OT). U paraventricularnoj jezgri (PVN) pacijenata s velikim depresivnim poremećajem su aktivirani AVP i OT neuroni (Purba i sur. 1996), što bi moglo imati funkcionalne posljedice na reaktivnost HHA osi. U depresiji se također nalazi i povišen odgovor AVPa u hipofizi (Dinan i sur. 1999). Važno je napomenuti kako je u akutnom stresu CRH glavni uzrok povišenog otpuštanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Međutim, u animalnim eksperimentima je pokazano kako u kroničnom stresu dolazi do prebacivanja stimulacije ACTH s CRH na AVP (Scott i Dinan, 1998). Zanimljivo je i da supraoptička jezgra (SON), također pokazuje povećano stvaranje mRNK za AVP u depresiji (Meynen i sur. 2006) što bi

moglo biti povezano s povećanim vrijednostima AVP u plazmi (van Londen i sur. 1997) i povišenim suicidalnim rizikom (Inder i sur. 1997, Young i Coryell 2005).

Provedeno je relativno malo istraživanja o ulozi AVPa i OTa u razvoju afektivnih poremećaja, odnosno depresije (Surget i Belzung 2008).

2.3.1. Arginin vazopresin

Arginin vazopresin je polipeptid sastavljen od 9 aminokiselina: Cistein-Tirozin-Fenilalanin-Glutamin-Asparagin-Cistein-Prolin-Arginin-Glicin.



Slika 4. Struktura arginin vazopresina (preuzeto s: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c6/Arginine_vasopressin3d.png)

AVP se luči iz stražnjeg režnja hipofize (neurohipofiza) te bi mogao imati ulogu u regulaciji HHA osi u sistemske cirkulaciji budući da je intravenozna administracija AVPa rezultirala povišenim razinama ACTH i kortizola u kontrolnim i depresivnim skupinama (Gispens-de Wied i sur. 1992). Još jedna potvrda ovome jesu pokazatelji pozitivne korelacije razine plazmatskog AVPa i razine kortizola u depresiji (Brunner i sur. 2002, de Winter i sur. 2003, Inder i sur. 1997). Nadalje, postoji mehanizam povratne sprege između HHA osi, supraoptičke jezgre i paraventricularne jezgre. AVP je snižen u PVN i SON kao odgovor na povišene plazmatske razine glukokortikoida (Erkut i sur. 1998).

Nadalje, smatra se kako moždani vazopresinski krugovi u animalnim modelima sudjeluju i u stvaranju depresiji-sličnog ponašanja, a ne samo u regulaciji HHA osi (Mlynarik i sur. 2006). Poveznicu arginin vazopresina i depresije pokazuju i istraživanja AVP V1b receptora koji bi mogli predstavljati zaštitu od povratnog depresivnog poremećaja (van West i sur. 2004).

Arginin vazopresin u cerebrospinalnoj tekućini se povezuje s agresivnim crtama ličnosti što su neka istraživanja i pokazala (Coccaro i sur. 1998). Kod osoba s poznatim agresivnim ponašanjem tijekom života kao i heteroagresivnim ponašanjem je nađena pozitivna korelacija razine AVPa u cerebrospinalnoj tekućini, što bi moglo ukazivati na utjecaj centralnog AVPa kod osoba s impulzivnom agresivnim ponašanjem. Istražuje se i uloga AVPa u socijalnoj komunikaciji, odnosno odgovoru na emocionalne podražaje lica (Thompson i sur. 2004) gdje je također opažena povezanost s agresijom.

Genetička istraživanja s druge strane vezuju subtip vazopresinskog receptora (Avpr-1a) s altruističkim ponašanjem (Knafo i sur. 2008).

2.3.2. Oksitocin

Paralelna aktivacija oksitocinskih neurona je povezana sa sniženim apetitom i gubitkom tjelesne mase u depresiji zbog njegovog centralnog djelovanja kao neuropeptida sitosti (Gimpl and Fahrenholz 2001, Purba i sur. 1996, Meynen i sur. 2007).

Uloga oksitocina u ljudskom socijalnom ponašanju je istraživana u kontekstu socijalne kognicije, socijalnog stresa i anksioznosti. Intracerebralna razina OT inhibira aktivnost odgovora HHA osi induciranu stresom (Neumann i sur. 2000, Parker i sur. 2005), kao i aktivnost amigdala u modulaciji autonomne reakcije na stres. Istraživanja su rađena s dojiljama kojima je povišena razina OT uzrokovala snižene razine ACTH i kortizola (Amico i sur. 1994, Chiodera i sur. 1991, Heinrichs i sur. 2002, Nissen i sur. 1996) te su promatrani i pozitivni utjecaji na stres (Light i sur. 2000), intruzivnost (nametajuće misli) (Turner i sur. 1999), manju anksioznost u bliskim vezama (Turner i sur. 1999). Navedeni rezultati bi se ipak trebali promatrati i uz dodatni utjecaj otpuštanja drugih hormona kao što su prolaktin i opioidni peptidi (Slattery i Neumann 2008).

2.4. Anorganski elementi u ljudskom organizmu

Bioanorganski elementi, poznati od prije pod nazivom elementi u tragovima (engl. *trace elements*, franc. *oligoelementes*, njem. *spurenelementen*), nalaze se u različitim tkivima u ljudskom organizmu, a u ovu se skupinu može svrstati svaki element čiji udio u građi organizma zdravog čovjeka ne prelazi tisućinku mase organizma. Budući da se ovi elementi ne mogu sintetizirati u organizmu potrebno ih je unositi hranom i vodom. Brzina apsorpcije svakog elementa u ljudskom tijelu, kinetika raspodjele u tkivima, odlaganje u ciljnim organima i eliminacija iz tijela ovisi od elementa do elementa i može ovisiti o dobi i spolu kao i bolesti i zdravlju (Momčilović i sur. 2010).

Svaki element pokazuje farmakološko, biološko ili toksikološko djelovanje ovisno o primijenjenoj dozi. Važnost uloge elemenata u tragovima proizlazi iz činjenice da su oni aktivne komponente enzima i esencijalnih bjelančevina te kataliziraju reakcije oksidacije, redukcije, hidrogenacije, dehidrogenacije, dezaminacije, stvaranja prstena i hidroksilacije (Momčilović i sur. 2005). Višak ili manjak nekog elementa u tragu može utjecati na mogućnost iskorištavanja nekog drugog elementa u tragu ili više njih. Osim optimalnih koncentracija elementi u tragovima trebaju biti u tijelu zastupljeni i u pravilnim međusobnim omjerima (Underwood 2012). Stanje neravnoteže se može očitovati u samoj koncentraciji elemenata i naposljetku i kliničkim manifestacijama, kao primjerice anemije kao manjka željeza ili Wilsonove bolesti kao poremećaja metabolizma bakra. Stanje ravnoteže je značajno i u održavanju psihokemijskog zdravlja.

2.4.1. Multielementni profil kose

Dosadašnje analize elemenata temeljile su se na pojedinačnoj analizi elemenata u vrlo malim koncentracijama, u različitim biološkim matricama, ali su pružale uvid u promjenu stanja dinamike metabolizma normalnih i patoloških procesa u organizmu čovjeka (Prasad 2013).

Multielementni profil, zahvaljujući razvoju tehnike masene spektrometrije s induktivno spregnutom plazmom (engl. *Inductively coupled plasma mass spectrometry*, ICP-MS), omogućava simultano mjerenje desetaka elemenata u biološkom uzorku. Danas se rezultati

dobiveni multielementnim profilom dovode u biološki kontekst, odnosno traži se tumačenje njihovog međusobnog djelovanja unutar biološke varijabilnosti.

Svaka biološka matrica može biti podvrgnuta analizi multielementarnog profila, ali se mora uzeti u obzir dostupnost materijala i dati prednost neinvazivnim metodama. Može se mjeriti koncentracija elemenata u krvi, međutim, podložne su dinamičkoj homeostazi, stoga je teško dobiti traženi rezultat. Uzorci kose i noktiju ovdje se nameću kao biološke matrice izbora. Odlaganje elemenata u kosu je nepovratan proces, a budući da su stanice folikula kose druge najaktivnije iza koštane srži, (Hordinsky 2003) to djelomično objašnjava višu koncentraciju elemenata u kosi nego u krvi (Maugh 1978). Zbog keratina od kojeg je građena, kosa posjeduje kvalitete koje su povoljne u istraživačkom smislu kao što su izdržljivost, otpornost i jednostavni uvjeti čuvanja. S druge strane, kosa je pod utjecajem raznih egzogenih onečišćivača (atmosfersko zagađenje, voda, znoj, kozmetika) što rezultira postojanjem egzogenih i endogenih elemenata u kosi i potrebom za standardiziranjem procedure pranja kose (Assarian i Oberleas 1977).

Multielementni profil elemenata kose mogao bi biti pouzdano dijagnostičko sredstvo za detektiranje manjka i toksičnosti elemenata u zdravlju i bolesti, i u različitim fiziološkim stanjima poput laktacije, fizičke aktivnosti ili čak za procjenu emocionalnih stanja.

2.4.2. Depresija i multielementni profil kose

Momčilović i suradnici su 2010. godine analizom multielementnog profila elemenata u tragovima kose pokazali da postoje razlike u koncentraciji kalija (K) i natrija (Na) u plazmi i u tkivu kose u osoba oboljelih od depresije u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Depresivni bolesnici su imali gotovo dvostruko veću koncentraciju Na i K u kosi nego kontrolna skupina. Razlika među te dvije promatrane skupine je bila i u fizičkoj aktivnosti gdje je skupina bolesnika s depresijom bila manje aktivna što je značilo gubitak mišićne mase koji se odrazio povišenjem razine K u kosi.

U spomenutom istraživanju je postavljeno i pitanje utječe li depresija više na povišenje razine K zbog mišićne deterioracije ili zbog povišenja Na što utječe na ionske kanale i pore. Međutim, analiza omjera Na/K u kosi upućuje na dominantnije sudjelovanje K što indicira mišić kao glavno skladište K koje je dostupno odlaganju u kosi, a što potvrđuju i druga istraživanja (Momčilović 2012a,b).

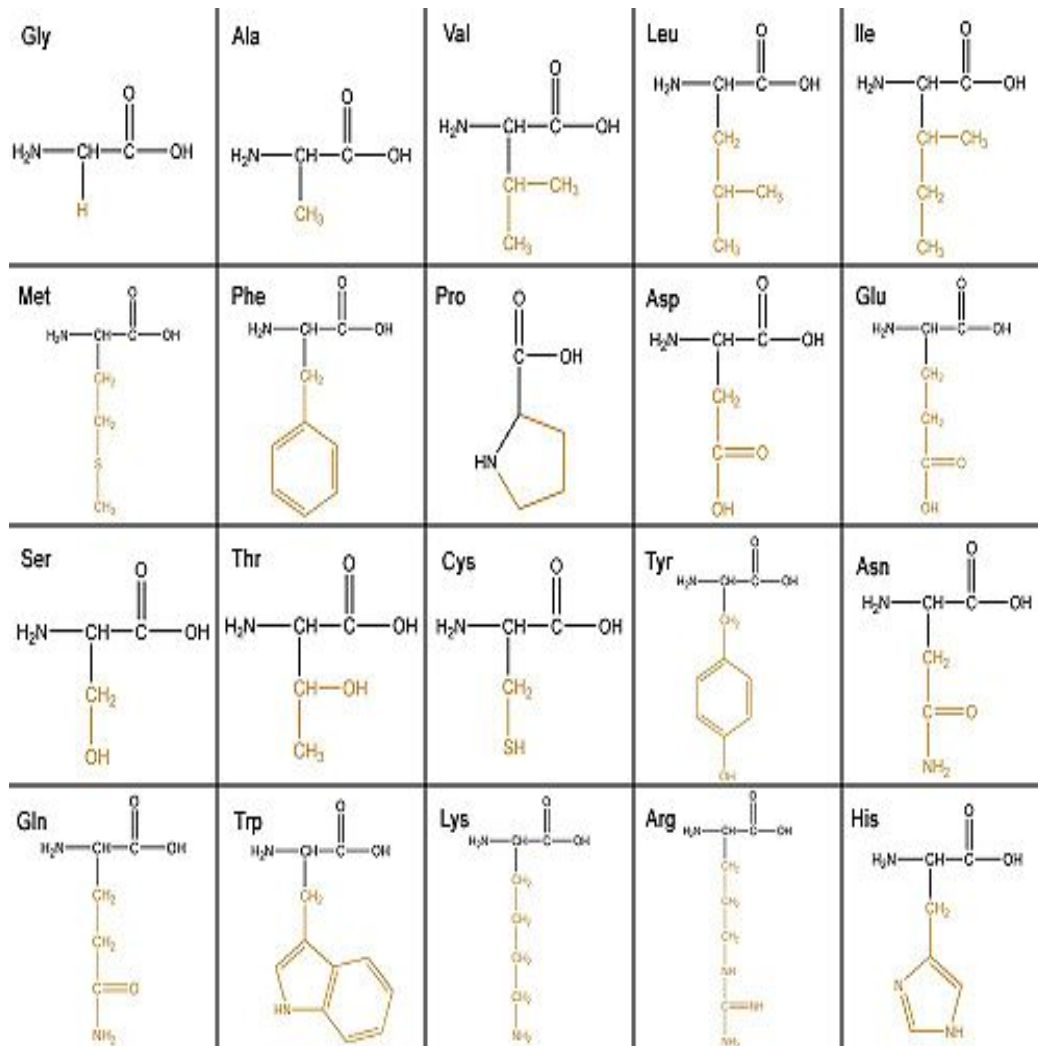
Ovakvi rezultati o promjenama Na i K, ali i ADH kod depresivnih pacijenata dovodi u pitanje ulogu vazopresina. Poznata je stres dijateza u etiologiji depresije i posljedične neuroplastične promjene u specifičnim neuronskim krugovima u kojima je uključen gen za K kanal (Krishnan & Nestler, 2008). Adrenokortikotropni hormoni koji nastaju u hipofizi kontroliraju ekscitabilna svojstva stanica koje izlučuju adrenalin u nadbubrežnoj žlijezdi (Fava i Kendler 2000). Aktivacija magnocelulnog neurosekretornog sistema i osmotska regulacija se odražavaju u razinama vazopresina u perifernoj plazmi. Fiziološka uloga vazopresina kao i njegova uloga u ponašanju su uglavnom promatrani u sklopu odgovora HHA osi na stres (de Winter i sur. 2003).

Prema postmortem studijama u kojima je nađena povišena razina AVPa kod depresivnih bolesnika kao i sniženje razine arginin vazopresina u likvoru nakon primjene antidepresiva, postavlja pitanje stvarne uloge vazopresina uz kortikotropin u pojačanom radu HHA osi u depresiji (Swaab i sur, 2005).

2.5. Aminokiseline

2.5.1. Aminokiseline u metabolizmu organizma

Aminokiseline sudjeluju u svim metaboličnim i staničnim procesima sintetizirajući peptide u organizmu. Aminokiseline sadrže amino $-NH_2$ i karboksilnu $-COOH$ skupinu, a mogu sadržavati i druge funkcionalne skupine (hidroksilne, sulfhidrilne i sl.) (Fumić 2009). Ne-esencijalne aminokiseline se sintetiziraju iz esencijalnih aminokiselina (leucin, izoleucin, valin, metionin, treonin, triptofan, fenilalanin, histidin, lizin, a u novorođenčadi još taurin, arginin i glicin), a dio se može sintetizirati iz ketokiselina. Sve proteine tvori 20 aminokiselina koje su vidljive na donjoj slici (Slika 5).



Slika 5. Strukturni prikaz aminokiselina koji tvore proteine u organizmu (preuzeto s https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/54/Tablica_aminokiselina.jpg/800px-Tablica_aminokiselina.jpg)

2.5.2. Aminokiseline u depresiji

Poznato je kako u depresiji dolazi do deficijencije serotoninergičkog (5-HT) sustava (Coppen 1967, Fuxe i sur. 1977, Demling i sur. 1988, Mann i sur. 1999, Ernst i sur. 2009) koji je ovisan o esencijalnoj aminokiselini triptofanu odnosno njegovoj raspoloživosti u plazmi (Fernstrom, 1983). Triptofan se katabolizira pomoću dva enzima triptofan 2,3-dioksigenaze (TDO) i indolamina 2,3 dioksigenaze (IDO) te vodi do sinteze nikotinamida gdje prvi nastaje kinurenin (Maes, Galecki i sur 2011). U depresiji su niže razine triptofana u plazmi što može biti posljedica pojačane aktivacije IDO proinflatornim citokinima, aktivacijom IDO i TDO

povišenim razinama glukokortikoida. Nadalje,IDO aktivacija bi mogla biti uzročno povezana s depresivnim simptomima preko depresogenih učinaka kinurenina, manjka triptofana u plazmi koji utječe na centralne serotoninergičke puteve, posredovano oksidativnim stresom i slobodnim radikalima, neurotoksičnim i neuroekscitatornim svojstvima kinurenina i kvinolinske kiseline (katabolita triptofana). Aktivacija IDO snizuje plazmatski triptofan i povećava sintezu njegovih metabolita u depresiji. Zanimljivo je kako imunoterapija s IFN α dovodi do depresivnih simptoma što se povezuje s aktivacijom enzima IDO, povećanim stvaranjem katabolita triptofana i sniženim razinama triptofana. S druge strane, koncentracija nekih aminokiselina u depresivnom poremećaju je povišena poput serina (Maes i De Backer 1995).

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 85 osoba oba spola u dobi od 18 do 65 godina. Prvu ispitivanu skupinu činilo je 38 (26 žena i 12 muškaraca) oboljelih od velikog depresivnog poremećaja nakon pokušaja samoubojstva, koji su zbog toga hospitalizirani u Klinici za psihijatriju Vrapče s prebivalištem u Zagrebu i okolici. Drugu, kontrolnu skupinu činilo je 47 zdravih ispitanika, dobrovoljaca oba spola (26 žena i 21 muškarac), bez psihijatrijske dijagnoze. Aritmetička sredina (standardna devijacija) dobi iznosila je 52 (11,2) godina u skupini suicidalnih ispitanika i 49 (17,1) godina u kontrolnoj skupini. Dijagnoza velikog depresivnog poremećaja postavljala se prema važećim klasifikacijskim sustavima, MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti – X revizija) i DSM-V (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th. Edition; American Psychiatric Association, 2013). Epidemiološki podaci prikupljali su se iz upitnika posebno dizajniranog za ovo istraživanje putem kliničkog intervjua i medicinske dokumentacije. Bolesnici su ispunili i samoocjenski Beckov upitnik depresije (Beck Depression Inventory-BDI) (Beck 1996). Isključni kriteriji za istraživanje bili su: pokušaj samoubojstva u okviru psihotičnog poremećaja ili bipolarnog afektivnog poremećaja, dijetni režim prehrane, vegetarijanski tip prehrane, bojanje kose. U istraživanje su bile uključene samo one osobe koje su pristale sudjelovati u istraživanju, što su potvrdile svojim pismenim informiranim pristankom. Za istraživanje je dobivena suglasnost Etičkog povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Procjena mogućih zbunjujućih čimbenika

Zbunjujući čimbenik (engl. *confounding factor*) jest (naknadno uočena) povezanost između bolesti i rizičnog čimbenika izazvana “drugim” utjecajem koji nije istraživani, a uzrokuje (ili pospješuje) razvoj bolesti. Obzirom na to da je cilj ispitivanja bio utvrditi postoji li značajna razlika u razinama koncentracija BE između suicidalnih i zdravih ispitanika, spol i dob ispitanika nam pri tome nisu bili od značajnog interesa. Međutim, kako smo uočili da grupe po navedenim varijablama nisu bile izjednačene, u daljnjem tekstu razmotrit ćemo njihovu analizu kao jednih od mogućih *zbunjujućih* čimbenika odnosno kovarijata.

3.2.1. Dob

Aritmetička sredina (standardna devijacija) dobi iznosile su 52 (11,2) godina u skupini suicidalnih i 49 (17,1) godina u kontrolnoj skupini (Tablica 2). Raspodjela dobi sudionika ni u jednoj od dvije skupine nije statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (skupina nakon pokušaja samoubojstva: Shapiro-Wilk test = 0,98; ss=36; p=0,714; kontrolna skupina: Shapiro-Wilk test = 0,95; ss=46; p=0,057).

Razlika u dobi ispitanika u suicidalnoj i kontrolnoj skupini nije bila statistički značajna (Mann Whitney U test, U=731; Z=-0,43; P=0,669). Statističku značajnost razlike u dobi između suicidalne i kontrolne skupine dodatno smo provjerili Studentovim t-testom za neovisne uzorke. Levenov test nije indicirao statistički značajno heterogene varijance u dva uzorka (P=0,900). Studentovim t-testom potvrdili smo prvi nalaz: razlika u dobi nije bila statistički značajna između suicidalne i kontrolne skupine (t=-0,56; ss=79; P=0,579).

3.2.2. Spol

Naše dvije skupine razlikovale su se prema spolu (Tablica 2). U suicidalnoj skupini bilo je manje muškaraca (31,6%), nego u kontrolnoj skupini (43,5%). S obzirom da su koncentracije jednog broja BE bile statistički značajno povezane sa spolom (Tablica 4), a da naše dvije skupine nisu bile dobro izjednačene prema spolu, testiranje prve glavne hipoteze te sve druge analize razlika koncentracija BE između suicidalne i kontrolne skupine napravili smo multivarijatnim statističkim metodama kako bismo kontrolirali eventualni doprinos spola. Na razini ovog uzorka postojala je i interakcija dobi i spola. U skupini suicidalnih, žene su bile starije od muškaraca; dok su u kontrolnoj skupini muškarci bili stariji od žena.

Udjeli muškaraca i žena nisu bili statistički značajno različiti između suicidalne i kontrolne skupine ($\chi^2=1,25$; ss=1; p=0,264).

Tablica 2. Sociodemografske karakteristike uzorka

	Suicidalni (n=38)	Kontrolna skupina (n=47)
Dob u godinama; aritmetička sredina (SD)	52 (11,2)	49 (17,1)
Dob u godinama; median (IQR)	52 (45-61)	47 (35-64)
Spol, n (%)		
ženski	26 (68,4)	26 (56,5)
muški	12 (31,6)	21 (43,5)
Dob u godinama prema spolu, aritmetička sredina (SD)		
ženski	53 (16,3)	45 (16,3)
muški	49 (10,0)	52 (17,7)

SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon

3.3. Metode

3.3.1. Analiza multielementnog profila

Ispitivanu biološku matricu predstavljali su uzorci kose. Uzorci su uzimani prilikom uključivanja sudionika u istraživanje.

Analiza kose napravljena je po smjernicama IAEA (IAEA 1980) i drugih uvriježenih analitičkih metoda i procedura (Burgess 2000). Otprilike 0,5 do 1 gram kose odrezan je s okcipitalnog dijela vlasišta kirurškim škarama od nehrđajućeg čelika kako bi se izbjegla potencijalna kotaminacija egzogeno vezanih elemenata. Pojedinačni uzorci kose rezani su na duljinu od 1 cm, miješani 10 minuta u otopini etiletera i acetona (u omjeru 3:1), isprani tri puta redestiliranom H₂O, sušeni na temperaturi od 85 °C jedan sat, uronjeni jedan sat u otopinu 5% etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA), ponovo oprani u redestiliranoj H₂O, osušeni na temperaturi od 85 °C u peći za sušenje, 12 sati, zatim mokro razgrađeni u 68%-tnoj otopini HNO₃ u plastičnoj epruveti te je potom analiziran multielementni profil. Podaci o

bojanju kose i pripravku šampona uzeti su u obzir prije svake analize radi korekcije rezultata. Uzorci su se analizirali metodom masene spektrometrije s induktivno spregnutom plazmom (engl. *Inductively coupled plasma mass spectrometry*, ICP-MS) na uređaju Elan 9000 (Perkin-Elmer, USA) u suradnoj ustanovi Center for Biotic Medicine (CBM), Moskva, Rusija. Koncentracije elemenata u uzorcima kose izražene su u mikrogramima elementa po gramu uzorkovanog tkiva ($\mu\text{g/g}$).

Svaki pojedinačni multielementni profil sadržavao je ukupno 42 elementa: srebro (Ag), aluminij (Al), arsen (As), zlato (Au), bor (B), barij (Ba), berilij (Be), bizmut (Bi), kalcij (Ca), kadmij (Cd), kobalt (Co), krom (Cr), bakar (Cu), željezo (Fe), galij (Ga), germanij (Ge), živa (Hg), jod (I), kalij (K), lantan (La), litij (Li), magnezij (Mg), mangan (Mn), molibden (Mo), natrij (Na), nikal (Ni), fosfor (P), olovo (Pb), platina (Pt), rubidij (Rb), antimon (Sb), selen (Se), silicij (Si), kositar (Sn), stroncij (Sr), telur (Te), talij (Tl), uran (U), vanadij (V), volfram (W), cink (Zn) i cirkonij (Zr). Kao referentne vrijednosti korištene su one dobivene od strane laboratorija Center for Biotic Medicine, Rusija. Kao referentni materijal za analizu uzoraka kose korišten je Human Hair Reference Material (Shanghai Institute of Nuclear Research, Academia Sinica, Shanghai, Kina).

3.3.2. Analiza aminokiselina

Kvantitativna analiza aminokiselina napravljena je u Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti KBC Zagreb. Nalaz je uključivao sljedeće aminokiseline: fosfoserin, taurin, fosfoetanolamin, asparaginsku kiselinu, hidroksiprolin, treonin, serin, asparagin, glutaminsku kiselinu, glutamin, alfa-aminoadipinsku kiselinu, prolin, glicin, alanin, citrulin, alfa-aminomaslačnu kiselinu, valin, cistin, cistationin, metionin, izoleucin, leucin, tirozin, fenilalanin, homocistin, beta-alanin, beta-aminoizomaslačnu kiselinu, GABA, histidin, 3-metilhistidin, l-methylhistidin, triptofan, homokarnozin, ornitin, lizin i arginin.

Uzorci plazme za analizu aminokiselina, pripremljene iz krvi ispitanika (konzervans $\text{K}_3\text{-EDTA}$), najprije su deproteinizirani. Na 500 μl seruma ili plazme dodano je 0,025 g 5-sulfosalicilne kiseline (TTT d.o.o., Sv. Nedelja, Hrvatska), nakon čega je uzorak snažno vorteksiran i stavljen u hladnjak, barem 1 sat. Potom je uzorak centrifugiran 5 minuta na 10000 x g. Dobiveni supernatant prenesen je u novu označenu tubicu, a ovaj je postupak ponovljen još jedanput. Bistri supernatant je pohranjen do početka analize na -20°C .

Aminokiseline su se razdvajale kationskom ionsko izmjenjivačkom kromatografijom s postkolonskom derivatizacijom ninhidrinom, na instrumentu Biochrom 20+ Amino Acid Analyser (Biochrom Ltd, Cambridge, UK). To je kvantitativna metoda koja se temelji na ionskoj izmjeni (9 μm kationska izmjenjivačka smola). Aminokiseline iz uzorka se razdvajaju prema naboju određenom pKa njihovih ioniziranih skupina. Mobilna faza se sastoji od pet različitih litij citratnih pufera koji postupno s povećanjem pH i molarnosti eluiraju aminokiseline s kolone. Pri tome, temperaturni gradijent na koloni dodatno povećava mogućnost razdvajanja. Aminokiseline su se postupno tijekom 120 minuta eluirale i miješale na 135 °C s reagensom ninhidrinom. Ninhidrin specifično reagira s amino skupinama i stvara kompleks koji apsorbira na valnoj duljini 570 nm (440 nm za prolin i hidroksiprolin) (Grier i sur. 2004). Ovaj odgovor apsorbancije je u linearnom odnosu s koncentracijama aminokiselina u uzorku. Pufferi i ninhidrin čuvaju se pod pritiskom dušika. Sve ostale kemikalije koje su korištene bile su od proizvođača LKB (Beč, Austrija).

Kalibracija aminoanalizatora provodila se nakon svake priprave novog reagensa.

U 0,05 g sulfosalicilne kiseline dodano je:

- 1) 100 μl smjese aminokiselina (Sigma, A6407), koncentracije aminokiselina od 2,5 $\mu\text{mol/L}$, samo L-cistin u koncentraciji od 1,25 $\mu\text{mol/L}$;
- 2) 100 μl smjese (Sigma, A9906) koncentracije aminokiselina od 2,5 $\mu\text{mol/L}$, osim L-homocistina u koncentraciji od 1,25 $\mu\text{mol/L}$;
- 3) 100 μl L-glutamina (MT 146,1) odvagano je u koncentraciji od 2,5 $\mu\text{mol/L}$ i 700 μl *loading buffera*. Konačna koncentracija smjese je bila 250 $\mu\text{mol/L}$ (osim cistina i homocistina, koji su 125 $\mu\text{mol/L}$).

3.3.3. Analiza vazopresina

Analiza vazopresina napravljena je u Endokrinološkom laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Imunoreaktivni vazopresin se mjeri radioimunoesejom obilježen dvostrukim antitijelima, u skladu s modificiranim postupkom prema Glicku i Kaganu (Glick i Kagan 1979). Uzorci i kalibratori se prethodno inkubiraju s antitijelima za vazopresin tijekom 24 sata, obilježeni kao ^{125}I -vazopresin. Svi analitički postupci provedeni su u skladu s preporukama proizvođača reagensa (Büllmann Laboratories AG, Schönenbuch, Švicarska).

Kako bi analiza vazopresina dala što točnije rezultate, pacijent je morao biti natašte najmanje 12 sati i morao je ostati u ležećem položaju, bez stresa i u mirnom okruženju, u trajanju od najmanje 1 sat prije uzimanja uzoraka krvi.

Uzorak krvi (najmanje 2 ml) uzet je u epruvete s K₃-EDTA, odmah stavljen na led, centrifugiran na 2-8 °C na 2000 x g, 15 minuta. Odvojena plazma je odmah zamrznuta ≤ -20 °C do analize.

Daljnji postupak analize vazopresina je obavljen prema uputi iz kompleta direktnog radioimunoeseja za vazopresin (Vasopressin direct RIA, Büllmann Laboratories AG, Schönenbuch, Švicarska).

Nedavnom evaluacijom sa 68 darivatelja krvi, uspostavljena je normalna vrijednost (srednja + 2SD) od ≤6,7 pg/ml s vrijednostima između nedetektabilnih i 7,6 pg/ml.

Vrijednosti za davatelja krvi mogu biti blago povišene zbog nepoznate karakteristike posta i položaja prije uzimanja uzoraka. Osmolarnost nije određena. Dakle, ispravno prikupljene osnovne vrijednosti moraju biti u donjem rasponu ili čak nedetektabilne. Vazopresin se uglavnom određuje dinamičkim ispitivanjem nakon stimulacije ili supresije otpuštanja vazopresina.

3.4. Statistička analiza podataka

Razina statističke značajnosti određena je na $p < 0,05$ i svi intervali pouzdanosti dani su na 95%-tnoj razini. U svim slučajevima upotrebljavani su dvosmjerni (engl. *two tails*) testovi statističkih značajnosti. Normalnost raspodjela provjeravali smo Shapiro-Wilk testom.

Analiza korelacija koncentracija BE i dobi napravljena je Pearsonovom korelacijom moment-produkta. Razlike u koncentracijama BE između žena i muškaraca analizirali smo Mann-Whitney U testom. Korekcija za višestruka testiranja napravljena je sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom tako da je u svakoj analizi najmanja p-vrijednost pomnožena ukupnim brojem testiranja statističke značajnosti razlika; druga najmanja pomnožena je ukupnim brojem testiranja umanjanim za 1; treća najmanja pomnožena je ukupnim brojem testiranja umanjanim za 2, itd. Sve tako korigirane statističke značajnosti koje su prelazile 1 zaokružene su i označene: „>0,999“.

Analiza latentnih dimenzija proučavanih bioelemenata napravljena je analizom glavnih komponenata s kriterijem izoliranja komponenata koje imaju karakteristične korijene (eigen vrijednosti) >1 . Napravljena je Varimax rotacija s Kaiserovom normalizacijom. Komponentni bodovi za daljnje analize izračunati su regresijskom metodom. S obzirom da je Shapiro-Wilk indicirao statistički značajna odstupanja raspodjela glavnih komponenata BE od normalnih raspodjela u obje ispitivane skupine raspodjele su opisane medijanom i interkvartilnim rasponom. Analiza povezanosti BE i glavnih komponenata BE sa suicidalnošću napravljena je binarnom logističkom regresijom u dva koraka. U prvom koraku napravljena je serija univarijantnih binarnih logističkih regresija svakog pojedinog elementa, odnosno svake pojedine glavne komponente BE. Elementi koji su u toj univarijantnoj analizi bili statistički značajno povezani sa suicidalnošću na razini $p < 0,25$ (Hosmer i Lemeshow, 2013) uključeni su u multivarijantni model. Razina statističke značajnosti $p < 0,25$ uzeta je prema uputi gore spomenutih autora, odnosno zbog strogoće zaključivanja i uzimanja u obzir dodatne analize kovarijata. Kao standardizirane mjere veličine učinaka dani su omjeri izgleda (OR) te njihovi 95%-tni intervali pouzdanosti. Rezultati univarijantne i multivarijantne analize razdvojeni su u dvije tablice. Ukupna usklađenost modela s empirijskim podacima provjeravana je Hosmer-Lemeshowljevim testom slaganja. Ukupna povezanost završnog multivarijantnog modela sa suicidalnošću izražena je Nagelkerkeovim pseudo koeficijentom determinacije (R^2) te postotkom na temelju modela pravilno klasificiranih u skupinu suicidalnih ili u kontrolnu skupinu. Univarijantna analiza razlika u koncentracijama vazopresina i aminokiselina napravljena je Studentovim t-testom za neovisne uzorke, a analiza uz prilagodbu za dob i spol analizom kovarijance. Statistička analiza napravljena je u programima NCSS 10 (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA i MedCalc version 15.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

4. REZULTATI

4.1. Koncentracije bioelemenata u kosi

Raspodjele svih bioelemenata (BE), osim kroma (Cr), fosfora (P) i vanadija (V) u skupini suicidalnih i molibdena (Mo) u kontrolnoj skupini te selena (Se) u obje skupine, statistički su značajno odstupale od teorijskih normalnih raspodjela ($p < 0,05$). Zbog snažne asimetričnosti, raspodjele izvornih koncentracija BE transformirali smo logaritamskom transformacijom. Nakon transformacije raspodjele koncentracija svih BE bile su normalne. Koncentracije pet elemenata (As, Be, Ge, Pt i Tl) pokazale su vrijednosti manje od granice detekcije koje upotrebljeni uređaj i mjerne procedure omogućavaju pa su ti elementi ispušteni iz analiza. U jednog sudionika u suicidalnoj i jednog u kontrolnoj skupini, fosfor (P) nije bilo moguće izmjeriti.

4.1.1. Povezanost koncentracija bioelemenata s dobi

U skupini suicidalnih samo je koncentracija olova (Pb) bila statistički značajna, na razini $p < 0,05$, povezana s dobi, a ta povezanost bila je negativna i umjereno visoka (Pearsonov $r = -0,44$ i $p = 0,016$) (Tablica 3). Dakle, 19% varijance koncentracije olova (Pb) može se objasniti s dobi. Koncentracija olova (Pb) bila je viša u mlađih, a niža u starijih suicidalnih bolesnika. U zdravoj, kontrolnoj skupini su kadmij (Cd), litij (Li), cink (Zn) i bakar (Cu) bili značajno povezani s dobi. Koncentracije kadmija (Cd) i litija (Li) s dobi bile su pozitivno povezane, a koncentracije cinka (Zn) i bakra (Cu) negativno povezane (Tablica 3). Koncentracije više BE bile su u obje naše ispitivane skupine statistički značajno povezane s dobi na razini $p < 0,25$ (Hosmer i Lemeshow, 2013). Samo u skupini suicidalnih to su bili: kositar (Sn), lantan (La), živa (Hg), kobalt (Co) i bizmut (Bi). Samo u kontrolnoj skupini to su bili: litij (Li), cink (Zn), kalij (K), bakar (Cu), bor (B) i molibden (Mo). U obje skupine to su bili: kadmij (Cd), olovo (Pb), mangan (Mn), antimon (Sb), vanadij (V), krom (Cr) i srebro (Ag). To su elementi kod kojih je bilo nužno statistički kontrolirati *zbunjujući* doprinos dobi razlikama između suicidalne i kontrolne skupine.

4.1.2. Razlike u povezanosti koncentracija bioelemenata s dobi između suicidalne i kontrolne skupine

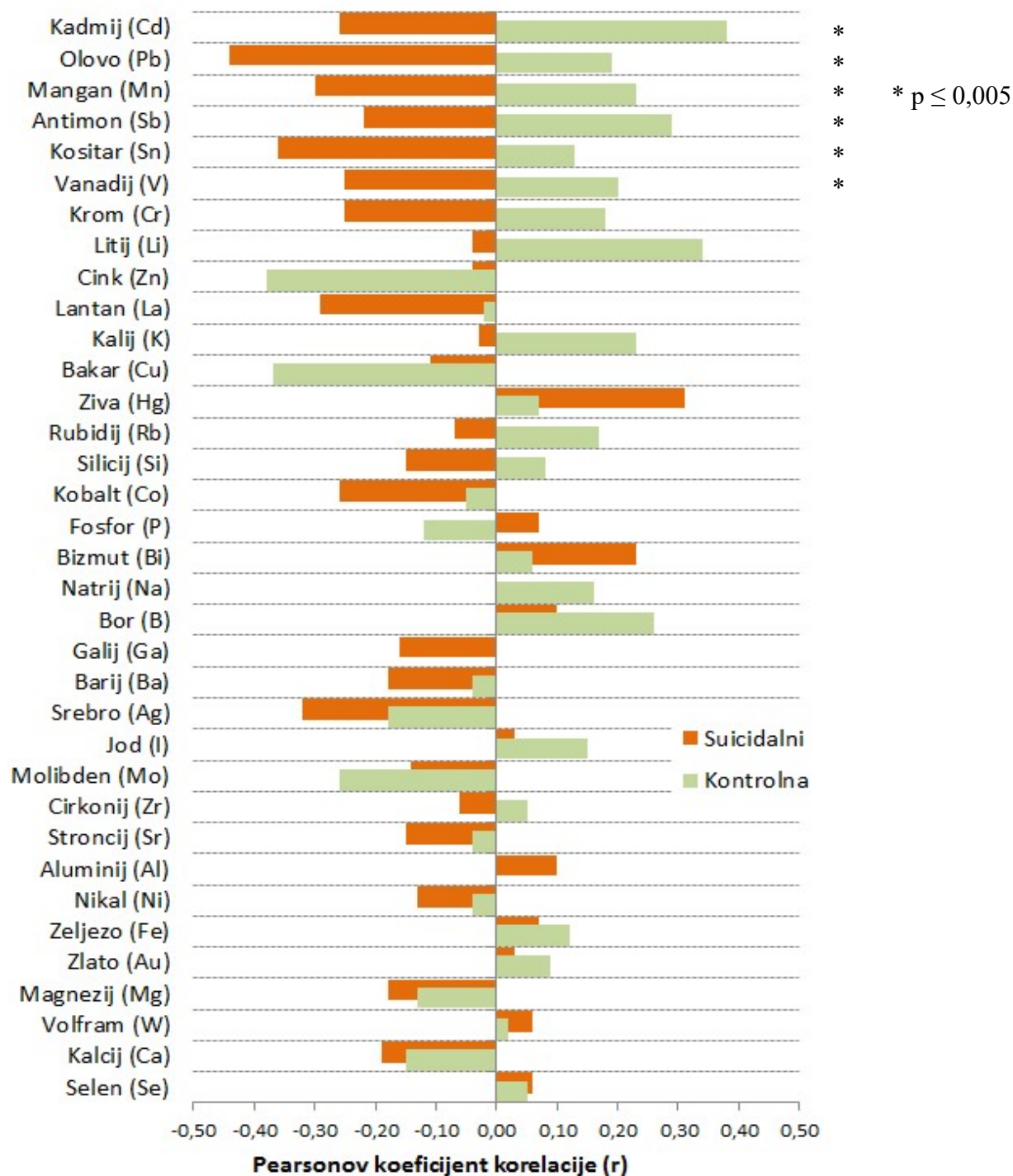
Metodološki je neopravdano analizu povezanosti BE s dobi raditi na cijelom uzorku zbog dva razloga. Prvi razlog jest u tome što omjer broja suicidalnih i zdravih u našem uzorku ne odgovara populacijskom omjeru. Taj je omjer u našem uzorku određen nacrtom pokusa kojim smo planirali dobiti jednako velike uzorke iz te dvije populacije. U prirodnim populacijama zdravih, nesuicidalnih osoba je naravno značajno više. Drugi razlog jest u tome što se narav i veličina povezanosti pojedinih BE s dobi često razlikuju između suicidalnih i zdravih.

Između skupine suicidalnih ispitanika i kontrolne skupine uočene su statistički značajne razlike u povezanosti koncentracija šest bioelemenata s dobi: kadmij (Cd), olovo (Pb), mangan (Mn), antimon (Sb), kositar (Sn) i vanadij (V) (Slika 6, Tablica 3).

Najveća razlika u korelaciji s dobi između suicidalnih i zdravih dobivena je u slučaju kadmija (Cd) (Slika 6. Pearsonov koeficijent korelacije logaritamski transformiranih koncentracija bioelemenata i dobi u kontrolnoj i u skupini suicidalnih; stupci su poredani prema apsolutnoj razlici između dvije skupine, Tablica 3. Korelacija logaritamski transformiranih koncentracija elemenata i dobi U suicidalnoj skupini povezanost kadmija i dobi nije bila statistički značajna ($p=0,170$). Na razini ovog konkretnog uzorka bila je negativna. (Pearsonov $r=-0,26$; $p=0,170$). U kontrolnoj skupini koncentracija kadmija i dobi bila je pozitivna i statistički značajna (Pearsonov $r=0,38$, $p=0,01$). Razlika između ta dva koeficijenta korelacije bila je statistički značajna ($Z=-2,94$; $p=0,003$) pa se s dovoljnom pouzdanošću može tvrditi kako doista postoji u populaciji, odnosno da nije posljedica slučajnih varijacija naša dva uzorka. U suicidalnih bolesnika starije životne dobi koncentracija kadmija bila je niža nego u suicidalnih bolesnika mlađe životne dobi. Za zdrave, nesuicidalne ispitanike vrijedi obrnuto: koncentracija kadmija bila je veća kod starijih nego kod mlađih ljudi. Na temelju ovog rezultata u prosječnom istraživanju poput našeg metodološki nije korektno zaključiti kako se u suicidalnih ispitanika koncentracija kadmija smanjuje s porastom dobi niti da se koncentracija kadmija povećava s dobi u zdravih, nesuicidalnih bolesnika.

U svih šest slučajeva statistički značajnih razlika u korelacijama koncentracija BE s dobi između suicidalne i kontrolne skupine, odnos smjera korelacija bio je jednak. U svim slučajevima korelacije su u suicidalnoj skupini bile negativne, a u kontrolnoj skupini pozitivne (Slika 6, Tablica 3). Drugim riječima, u svih šest slučajeva u suicidalnoj skupini

koncentracije BE bile su niže u starijih, a više u mlađih sudionika. U kontrolnoj skupini koncentracije BE bile su više u starijih, a niže u mlađih sudionika.



Slika 6. Pearsonov koeficijent korelacije logaritamski transformiranih koncentracija bioelemenata i dobi u kontrolnoj i u skupini suicidalnih; stupci su poredani prema apsolutnoj razlici između dvije skupine, * p ≤ 0,005.

Tablica 3. Korelacija logaritamski transformiranih koncentracija elemenata i dobi

	Suicidalni (n=38)		Kontrolna skupina (n=47)		Razlika	Z	p (razlika)
	r	p	R	P			
Kadmij (Cd)	-0,26	0,170	0,38	0,010	-0,64	-2,94	0,003
Olovo (Pb)	-0,44	0,016	0,19	0,207	-0,63	-2,93	0,003
Mangan (Mn)	-0,30	0,114	0,23	0,123	-0,53	-2,40	0,002
Antimon (Sb)	-0,22	0,240	0,29	0,057	-0,51	-2,31	0,021
Kositar (Sn)	-0,36	0,054	0,13	0,379	-0,49	-2,24	0,025
Vanadij (V)	-0,25	0,182	0,20	0,194	-0,45	-2,02	0,043
Krom (Cr)	-0,25	0,179	0,18	0,224	-0,43	-1,92	0,054
Litij (Li)	-0,04	0,828	0,34	0,020	-0,38	-1,74	0,082
Cink (Zn)	-0,04	0,853	-0,38	0,010	0,34	-1,94	0,052
Lantan (La)	-0,29	0,119	-0,02	0,911	-0,27	-1,41	0,160
Kalij (K)	-0,03	0,881	0,23	0,123	-0,26	-1,17	0,243
Bakar (Cu)	-0,11	0,548	-0,37	0,011	0,26	-2,20	0,220
Živa (Hg)	0,31	0,094	0,07	0,623	0,24	-1,72	0,085
Rubidij (Rb)	-0,07	0,732	0,17	0,263	-0,24	-1,07	0,286
Silicij (Si)	-0,15	0,442	0,08	0,578	-0,23	-1,02	0,307
Kobalt (Co)	-0,26	0,165	-0,05	0,727	-0,21	-1,40	0,163
Fosfor (P)	0,07	0,732	-0,12	0,438	0,19	0,84	0,400
Bizmut (Bi)	0,23	0,214	0,06	0,714	0,17	0,77	0,442
Natrij (Na)	0,00	0,987	0,16	0,279	-0,16	-0,71	0,476
Bor (B)	0,10	0,614	0,26	0,082	-0,16	-0,73	0,464
Galij (Ga)	-0,16	0,404	0,00	0,992	-0,16	-0,71	0,476
Barij (Ba)	-0,18	0,331	-0,04	0,815	-0,14	-0,63	0,531
Srebro (Ag)	-0,32	0,089	-0,18	0,245	-0,14	-0,66	0,509
Jod (I)	0,03	0,891	0,15	0,321	-0,12	-0,80	0,424
Molibden (Mo)	-0,14	0,452	-0,26	0,085	0,12	0,55	0,581
Cirkonij (Zr)	-0,06	0,760	0,05	0,757	-0,11	-0,49	0,627
Stroncij (Sr)	-0,15	0,445	-0,04	0,770	-0,11	-0,84	0,399
Aluminij (Al)	0,10	0,608	0,00	0,989	0,10	0,44	0,658
Nikal (Ni)	-0,13	0,506	-0,04	0,814	-0,09	-0,40	0,689
Željezo (Fe)	0,07	0,722	0,12	0,426	-0,05	-0,22	0,824
Zlato (Au)	0,03	0,860	0,09	0,576	-0,06	-0,27	0,790
Magnezij (Mg)	-0,18	0,352	-0,13	0,404	-0,05	-0,23	0,821
Volfram (W)	0,06	0,754	0,02	0,889	0,04	0,18	0,860
Kalcij (Ca)	-0,19	0,323	-0,15	0,309	-0,04	-0,18	0,856
Selen (Se)	0,06	0,751	0,05	0,734	0,01	0,49	0,627

r = Pearsonov koeficijent korelacije logaritamski transformiranih koncentracija BE i dobi; p = statistička značajnost koeficijenta korelacije; tamno su označeni BE čije su koncentracije statistički značajno povezane s dobi na razini $p < 0,05$, a svijetlo na razini $p < 0,25$; Razlika = razlika u koeficijentima korelacije između skupine s pokušajem suicida i kontrolne skupine; Z = Z statistika; p (razlika) = statistička značajnost razlike u koeficijentima korelacije između suicidalnih i kontrolne skupine; bioelementi su poredani prema statističkoj značajnosti razlike.

4.1.3. Povezanost koncentracija bioelemenata sa spolom

U skupini suicidalnih ispitanika žene su imale statistički značajno višu koncentraciju kalcija (Ca), bakra (Cu), galija (Ga), magnezija (Mg) i stroncija (Sr) (Tablica 4), dok su muškarci imali statistički značajno višu koncentraciju: bora (B), kadmija (Cd), kalija (K), lantana (La), molibdena (Mo), olova (Pb) i rubidija (Rb).

U kontrolnoj skupini žene su imale statistički značajno višu koncentraciju barija (Ba), kalcija (Ca), magnezija (Mg) i stroncija (Sr), dok su muškarci imali statistički značajno višu koncentraciju bora (B), bizmuta (Bi), molibdena (Mo), rubidija (Rb) i antimona (Sb).

Osim kod navedenih BE, potencijalni zbunjujući utjecaj spola na interpretaciju razlike između suicidalne i kontrolne skupine trebalo je kontrolirati i kod sljedećih BE čije su razlike između žena i muškaraca bile statistički značajne na razini $p < 0,25$, u barem jednoj skupini: srebro (Ag), barij (Ba), kadmij (Cd), kobalt (Co), galij (Ga), živa (Hg), lantan (La), mangan (Mn), natrij (Na), fosfor (P), selen (Se), silicij (Si), volfram (W), cink (Zn) i cirkonij (Zr).

Interakcija suicidalnosti i spola bila je statistički značajna jedino u slučaju logaritamski transformirane koncentracije bizmuta (Bi) ($p=0,039$; $\eta^2=0,06$). U suicidalnoj skupini koncentracije bizmuta (Bi) bile su više u žena, a niže u muškaraca. U kontrolnoj skupini bilo je obrnuto; koncentracije bizmuta (Bi) bile su niže u žena, a više u muškaraca.

Tablica 4. Geometrijska sredina logaritamski transformiranih koncentracija bioelemenata u skupini suicidalnih ispitanika prema spolu

	Suicidalni (n=38)		Razlika		
	Žene	Muškarci	Abs.	%	p
Kalcij (Ca)	1817 (1236-2671)	620,15 (500,45-768,49)	1196,85	66%	<0,001
Magnezij (Mg)	163 (115-231)	52,13 (38,7-70,23)	110,87	68%	<0,001
Stroncij (Sr)	2,45 (1,55-3,88)	0,65 (0,46-0,91)	1,80	73%	<0,001
Bor (B)	0,87 (0,61-1,25)	2,28 (1,42-3,64)	-1,41	-162%	0,004
Bakar (Cu)	14,7 (12,5-17,3)	10,72 (9,52-12,07)	3,98	27%	0,005
Galij (Ga)	0,04 (0,03-0,06)	0,02 (0,01-0,03)	0,02	50%	0,006
Rubidij (Rb)	0,10 (0,06-0,17)	0,28 (0,14-0,55)	-0,18	-180%	0,029
Molibden(Mo)	0,03 (0,03-0,04)	0,04 (0,04-0,06)	-0,01	-33%	0,034
Kadmij (Cd)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,04)	-0,01	-100%	0,040
Lantan (La)	0,01 (0,01-0,03)	0,04 (0,02-0,1)	-0,03	-300%	0,040
Olovo (Pb)	0,44 (0,27-0,73)	1,12 (0,56-2,24)	-0,68	-155%	0,046
Kalij (K)	104 (60-179)	291,94 (131,45-648,41)	-187,94	-181%	0,049
Silicij (Si)	37 (26-53)	22,15 (16,04-30,59)	14,85	40%	0,051
Antimon (Sb)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,02-0,04)	0,00	0%	0,059
Živa (Hg)	0,19 (0,14-0,26)	0,11 (0,07-0,17)	0,08	42%	0,064
Mangan (Mn)	0,15 (0,1-0,24)	0,29 (0,18-0,48)	-0,14	-93%	0,069
Barij (Ba)	0,98 (0,64-1,49)	0,45 (0,22-0,9)	0,53	54%	0,079
Volfram (W)	0,01 (0-0,01)	0,01 (0,01-0,01)	0,00	0%	0,130
Kobalt (Co)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,01	50%	0,238
Selen (Se)	0,30 (0,23-0,38)	0,23 (0,16-0,33)	0,07	23%	0,260
Kositar (Sn)	0,15 (0,09-0,26)	0,10 (0,07-0,16)	0,05	33%	0,265
Natrij (Na)	330 (202-537)	482,06 (286,25-811,82)	-152,06	-46%	0,307
Bizmut (Bi)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,01	50%	0,428
Zlato (Au)	0,05 (0,03-0,08)	0,08 (0,03-0,17)	-0,03	-60%	0,440
Fosfor (P)	135 (127-144)	139,70 (128,43-151,96)	-4,70	-3%	0,566
Nikal (Ni)	0,36 (0,24-0,54)	0,30 (0,17-0,51)	0,06	17%	0,591
Litij (Li)	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,04)	0,00	0%	0,605
Cirkonij (Zr)	0,11 (0,07-0,17)	0,14 (0,06-0,29)	-0,03	-27%	0,605
Krom (Cr)	0,21 (0,14-0,33)	0,24 (0,17-0,36)	-0,03	-14%	0,631
Aluminij (Al)	7,47 (5,44-10,28)	8,04 (5,23-12,38)	-0,57	-8%	0,791
Jod (I)	0,49 (0,42-0,58)	0,52 (0,35-0,79)	-0,03	-6%	0,803
Željezo (Fe)	12,6 (9,5-16,6)	12,87 (10,34-16,03)	-0,27	-2%	0,893
Srebro (Ag)	0,07 (0,04-0,14)	0,07 (0,02-0,23)	0,00	0%	0,903
Vanadij (V)	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,04-0,08)	0,00	0%	0,923
Cink (Zn)	235 (186-297)	231,42 (168,22-318,36)	3,58	2%	0,938

Podaci su prikazani kao geometrijska sredina (95%-tni intervali pouzdanosti); Abs. = apsolutna razlika, % = relativna razlika; p = statistička značajnost razlika, t-test za neovisne uzorke bez pretpostavke homogenosti varijance; tamno su obojena polja s BE statistički značajno različitima na razini $p < 0,05$, a svijetlo na razini $p < 0,25$; bioelementi su poredani prema statističkoj značajnosti razlike.

Tablica 5. Geometrijska sredina logaritamski transformiranih koncentracija bioelemenata u kontrolnoj skupini prema spolu

	Kontrolna skupina (n=47)		Razlika		
	Žene	Muškarci	Abs.	%	p
Bor (B)	1,00 (0,77-1,29)	2,31 (1,68-3,17)	-1,31	-131%	<0,001
Kalcij (Ca)	1873 (1410-2487)	624,74 (484,87-804,96)	1248,26	67%	<0,001
Magnezij (Mg)	189 (134-268)	69,34 (52,86-90,97)	119,66	63%	<0,001
Stroncij (Sr)	3,76 (2,32-6,09)	1,07 (0,75-1,52)	2,69	72%	<0,001
Antimon (Sb)	0,01 (0,01-0,02)	0,03 (0,02-0,05)	-0,02	-200%	0,002
Molibden (Mo)	0,04 (0,03-0,04)	0,05 (0,05-0,06)	-0,01	-25%	0,004
Rubidij (Rb)	0,07 (0,04-0,12)	0,18 (0,11-0,27)	-0,11	-157%	0,015
Barij (Ba)	0,90 (0,61-1,34)	0,49 (0,37-0,64)	0,41	46%	0,016
Bizmut (Bi)	0,02 (0,01-0,04)	0,06 (0,03-0,11)	-0,04	-200%	0,025
Kobalt (Co)	0,03 (0,02-0,04)	0,01 (0,01-0,02)	0,02	67%	0,057
Mangan (Mn)	0,15 (0,12-0,2)	0,25 (0,16-0,39)	-0,10	-67%	0,071
Lantan (La)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	-0,01	-100%	0,088
Volfram (W)	0,00 (0-0,01)	0,01 (0-0,01)	-0,01	0%	0,098
Galij (Ga)	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,02-0,03)	0,01	25%	0,109
Kadmij (Cd)	0,01 (0,01-0,02)	0,03 (0,01-0,06)	-0,02	-200%	0,113
Cirkonij (Zr)	0,10 (0,07-0,15)	0,14 (0,1-0,2)	-0,04	-40%	0,158
Natrij (Na)	157 (91-272)	277,97 (155,27-497,64)	-120,97	-77%	0,170
Kalij (K)	71 (45-114)	132,40 (63,51-276,05)	-61,40	-86%	0,174
Srebro (Ag)	0,11 (0,06-0,21)	0,07 (0,04-0,1)	0,04	36%	0,181
Fosfor (P)	105 (61-182)	153,25 (139,26-168,64)	-48,25	-46%	0,198
Cink (Zn)	198 (163-239)	171,12 (149,42-195,97)	26,88	14%	0,236
Selen (Se)	0,32 (0,26-0,4)	0,39 (0,31-0,49)	-0,07	-22%	0,241
Aluminij (Al)	5,99 (4,17-8,59)	7,63 (5,15-11,31)	-1,64	-27%	0,377
Litij (Li)	0,03 (0,02-0,04)	0,04 (0,02-0,06)	-0,01	-33%	0,403
Željezo (Fe)	15,8 (12,9-19,2)	13,58 (9,64-19,14)	2,22	14%	0,467
Živa (Hg)	0,61 (0,36-1,03)	0,77 (0,49-1,2)	-0,16	-26%	0,509
Nikal (Ni)	0,32 (0,22-0,45)	0,38 (0,26-0,57)	-0,06	-19%	0,509
Silicij (Si)	30 (21-42)	25,57 (18,86-34,66)	4,43	15%	0,523
Zlato (Au)	0,04 (0,02-0,07)	0,03 (0,02-0,05)	0,01	25%	0,553
Krom (Cr)	0,29 (0,24-0,34)	0,31 (0,25-0,38)	-0,02	-7%	0,568
Kositar (Sn)	0,15 (0,1-0,24)	0,19 (0,1-0,39)	-0,04	-27%	0,584
Jod (I)	0,60 (0,38-0,94)	0,54 (0,35-0,85)	0,06	10%	0,771
Bakar (Cu)	15,0 (13,2-17,2)	14,42 (10,75-19,35)	0,58	4%	0,800
Vanadij (V)	0,05 (0,04-0,06)	0,05 (0,04-0,08)	0,00	0%	0,800
Olovo (Pb)	0,52 (0,39-0,71)	0,56 (0,23-1,39)	-0,04	-8%	0,882

Podaci su prikazani kao geometrijska sredina (95%-tni intervali pouzdanosti); p = statistička značajnost razlika, t-test za neovisne uzorke bez pretpostavke homogene varijance; tamno su obojena polja s BE statistički značajno različitima na razini $p < 0,05$, a svijetlo na razini $p < 0,25$; bioelementi su poredani prema statističkoj značajnosti razlike.

4.2. Komponentna analiza bioelemenata

4.2.1. Suicidalni bolesnici

Analizom glavnih komponenata BE na uzorku suicidalnih bolesnika izolirano je 10 glavnih komponenata koje su kumulativno objašnjavale 84% varijance manifestnih čestica (Tablica 6, Tablica 7).

Tablica 6. Prikaz analize glavnih komponenata, postotka ukupne varijance manifestnih čestica transformiranih logaritamskom transformacijom koje objašnjavaju bioelemente i koji ih primarno determiniraju u uzorku suicidalnih bolesnika (n=38).

Glavna komponenta	% varijance	Bioelementi
1.	18,2	Stroncij, Galij, Magnezij, Barij, Kalcij, Kobalt, Bakar, Nikal
2.	11,8	Kadmij, Olovo, Antimon, Mangan, Aluminij
3.	11,2	Rubidij, Kalij, Natrij, Lantan
4.	11,2	Zlato, Volfram, - Krom, Bizmut, - Srebro
5.	6,2	Cirkonij, Vanadij, Molibden
6.	6,1	Fosfor, Selen, Cink, Željezo
7.	5,4	Silicij, Bor
8.	5,3	Jod, Kositar
9.	5,0	Litij
10.	4,0	Živa

Tablica 7. Varimax rotirana matrica glavnih komponenata BE (s Kaiserovom normalizacijom) u uzorku suicidalnih bolesnika (n=38).

	Glavna komponenta									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Stroncij (Sr)	0,92		-0,11					-0,14		0,10
Galij (Ga)	0,92			0,15	0,13		0,18	-0,11	0,11	
Magnezij (Mg)	0,87	-0,15		-0,11					-0,26	0,13
Barij (Ba)	0,87	0,13					0,15		0,29	
Kalcij (Ca)	0,86	-0,16	-0,26	-0,27			0,21			
Kobalt (Co)	0,75	0,10			-0,12		-0,19	0,18	0,24	
Bakar (Cu)	0,65	0,20					-0,12	0,21	-0,49	
Nikal (Ni)	0,52	0,18	0,50	0,20		-0,11				0,28
Kadmij (Cd)		0,88	0,14				0,10	-0,20		
Olovo (Pb)		0,85	0,17		-0,11			0,10		-0,18
Antimon (Sb)		0,72	0,10		0,39		0,15		0,19	
Mangan (Mn)	0,34	0,59	0,37			0,19	-0,27		0,31	
Aluminij (Al)		0,54	0,36	-0,17	0,37	0,34				0,15
Rubidij (Rb)	-0,20	0,18	0,92						0,15	
Kalij (K)	-0,15	0,21	0,91	0,14						
Natrij (Na)			0,87	0,10	0,13		-0,20	-0,14		-0,13
Lantan (La)	-0,25	0,32	0,47	-0,33	-0,37	-0,13		0,20	-0,14	0,14
Zlato (Au)	-0,10		0,15	0,89			0,14		0,15	0,11
Volfram (W)			0,20	0,81	0,18		-0,25	0,10		-0,29
Krom (Cr)		0,17		-0,80		0,11	0,11	0,32	0,29	
Bizmut (Bi)	0,18	0,24		0,71	0,22			-0,21	-0,42	0,15
Srebro (Ag)	0,35	0,46	0,24	-0,47	0,27	-0,23		0,30	0,24	
Cirkonij (Zr)	-0,11		0,27	0,14	0,78		-0,21	0,17	-0,19	-0,16
Vanadij (V)		0,23			0,72		0,34	-0,30	0,24	
Molibden (Mo)		0,42		0,41	0,47	0,12	-0,36		0,14	-0,29
Fosfor (P)						0,85		0,31		
Selen (Se)		0,30	-0,13	-0,53	0,14	0,54			-0,13	0,18
Cink (Zn)		0,38		-0,26	-0,24	0,53	0,33		-0,18	-0,18
Željezo (Fe)	0,36	0,29	0,20	0,43	0,13	0,51	-0,21	-0,16	0,15	0,23
Silicij (Si)	0,32	0,13	-0,14				0,83	0,19		
Bor (B)	-0,30	0,21	0,37	0,11		0,48	-0,53		0,33	-0,14
Jod (I)			-0,12	-0,18		0,18	0,11	0,86		
Kositar (Sn)	0,55	0,33	-0,19				0,19	0,56	-0,13	-0,17
Litij (Li)	0,24	0,25	0,33	-0,18	0,10				0,65	0,16
Živa (Hg)	0,17	-0,15	-0,16		-0,20					0,86

Narančasto su označeni BE koji primarno determiniraju pojedinu komponentu. Saturacije pojedinim komponentama manje od 0,10 nisu prikazane.

4.2.2. Kontrolna skupina

Analizom glavnih komponenata BE u kontrolnoj skupini izolirano je 10 glavnih komponenata koje su kumulativno objašnjavale 81% varijance manifestnih čestica (Tablica 8, Tablica 9).

Tablica 8. Prikaz glavnih komponenata, postotka ukupna varijance manifestnih čestica transformiranih logaritamskom transformacijom s bazom 10 koje objašnjavaju te bioelementi koji ih primarno determiniraju u kontrolnoj skupini (n=47).

Glavna komponenta	% varijance	BE
1.	16,6	Kalcij, Barij, Magnezij, Stroncij, Galij, - Molibden, Bakar
2.	13,1	Natrij, Rubidij, Kalij, - Selen, - Cink, Zlato
3.	9,1	Silicij, Željezo, Krom, Vanadij
4.	8,6	Bor, Antimon, Aluminijski, Litij, Mangan
5.	7,7	Nikal, Olovo, Kadmij, Kobalt
6.	6,0	Srebro, Jod, Lantan
7.	5,3	Volfram
8.	5,3	Fosfor
9.	4,5	Cirkonij, - Kositar, Bizmut
10.	4,4	Živa

Tablica 9. Varimax rotirana matrica glavnih komponenata BE (s Kaiserovom normalizacijom) u kontrolnoj skupini (n=47).

	Glavna komponenta									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kalcij (Ca)	0,91	-0,16	0,12	-0,24		0,10				
Barij (Ba)	0,91									-0,20
Magnezij (Mg)	0,88	-0,15		-0,24			-0,19			
Stroncij (Sr)	0,85					0,11		-0,10		
Galij (Ga)	0,77	0,19	-0,13	0,16		0,18				-0,23
Molibden (Mo)	-0,61	-0,23		0,24		0,19	0,53		0,14	0,24
Bakar (Cu)	0,47	-0,39	-0,34	0,15		-0,10	0,38	0,29		0,18
Natrij (Na)	0,13	0,82		0,44						0,10
Rubidij (Rb)	-0,19	0,81		0,40		0,11				0,22
Kalij (K)	-0,23	0,80	0,31	0,17			-0,12	-0,16		0,16
Selen (Se)	-0,33	-0,74		0,14	-0,10	-0,14	-0,25	-0,22		
Cink (Zn)		-0,73	0,20						0,19	0,29
Zlato (Au)		0,48	0,37	0,14		0,11	0,29	-0,47	0,19	
Silicij (Si)			0,79		-0,15	0,24	0,11			0,27
Željezo (Fe)	0,34		0,74		0,23	0,16	0,15	0,18		0,13
Krom (Cr)		-0,13	0,72	0,21	0,16	0,18	-0,25	0,24		-0,11
Vanadij (V)	-0,20	0,11	0,71	0,14	0,32	-0,24		-0,14		
Bor (B)	-0,30	0,28		0,80				0,16		
Antimon (Sb)	-0,16	0,19	0,13	0,72	0,20		0,39			-0,10
Aluminij (Al)		0,12	0,49	0,56			0,20	0,11		0,39
Litij (Li)	0,41	0,44		0,49	0,17		-0,20	-0,32		-0,12
Mangan (Mn)	0,17	0,33		0,46	0,45	0,35		0,12		
Nikal (Ni)	0,27	0,20			0,80	-0,12	0,22	0,14		0,12
Olovo (Pb)	-0,16		0,24		0,79			-0,18	-0,16	
Kadmij (Cd)			0,15	0,38	0,64	0,44		-0,21	-0,11	
Kobalt (Co)	0,53	-0,14		-0,35	0,54			-0,16		0,28
Srebro (Ag)	0,22					0,80	0,22	-0,16		
Jod (I)	0,35	0,11	0,30		0,14	0,54	-0,23			
Lantan (La)		0,15	0,13	0,22	0,21	0,46		0,35		0,35
Volfram (W)	-0,15	0,26		0,11	0,25		0,78	-0,19		-0,17
Fosfor (P)			0,18	0,17	-0,14			0,86		
Cirkonij (Zr)		-0,13			-0,10				0,88	-0,23
Kositar (Sn)	0,35	0,27				0,41	0,25	0,32	-0,54	-0,16
Bizmut (Bi)	-0,20	0,52	-0,19		0,14	0,33	0,17		0,53	
Živa (Hg)	-0,23		0,17						-0,22	0,74

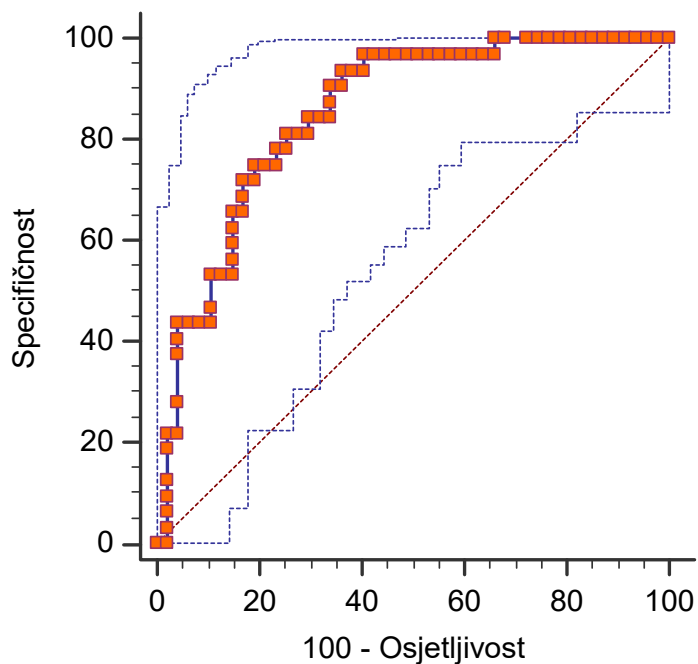
Ljubičasto su označeni BE koji primarno determiniraju pojedinu komponentu. Saturacije pojedinim komponentama manje od 0,10 nisu prikazane.

4.3. Univarijatna analiza povezanosti koncentracije pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću

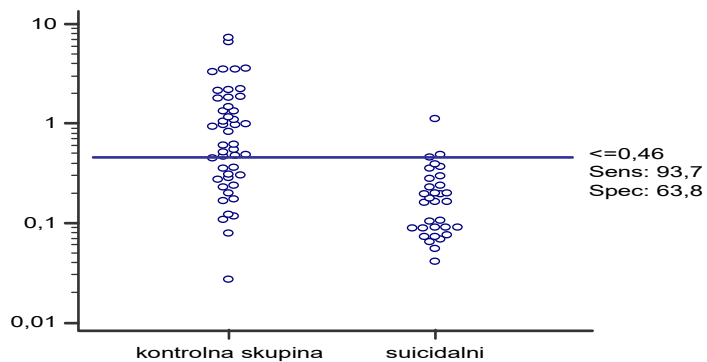
4.3.1. Živa (Hg)

Najveća razlika između suicidalnih ispitanika i kontrolne skupine uočena je u koncentraciji žive (Hg) (Slika 19). U skupini suicidalnih, medijan (interkvartilni raspon) žive, iznosio je 0,162 (0,088-0,257), a u kontrolnoj skupini 0,616 (0,281-1,79) (Tablica 10). Navedena razlika od -0,45, činila je 280% medijana u suicidalnoj skupini. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije žive iznosila je 0,156 (0,119-0,205) u suicidalnoj, a 0,664 (0,465-0,949) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od -0,51 činila je 326% geometrijske sredine suicidalne skupine. Povećavanje koncentracije žive za $\approx 2,72$ puta, bilo je povezano sa smanjivanjem izgleda za suicidalnost za 75% (OR=0,25; 95% CI 0,13-0,48; $p < 0,001$). Na temelju logaritamski transformirane koncentracije žive 79% sudionika bilo je moguće pravilno klasificirati kao suicidalne ili nesuicidalne. Nagelkerke pseudo R^2 iznosio je 0,43. Hosmer i Lemeshow test indicirao je vrlo dobru usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=5,21$; $ss=8$; $p=0,735$). Povezanost žive i suicidalnosti bila je neovisna o dobi i spolu. Površina ispod ROC krivulje žive (Hg) iznosila je AUC=0,85 (95% CI 0,75-0,92) i bila statistički značajna ($p < 0,001$) (Slika 7). Najveći Youdenov index ($J=0,58$) bio je povezan s koncentracijom žive (Hg) od $\leq 0,46$ (95% CI $\leq 0,24 - \leq 0,48$). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije žive za suicidalnost iznosila je 94%, a specifičnost žive za nesuicidalnost 64%.

Uočene niže vrijednosti žive kod suicidalnih bolesnika mogu isključivo ukazivati na djelovanje zbunjujućih varijabli, odnosno na neizjednačenost suicidalne i kontrolne skupine u nekim važnim obilježjima.



Slika 7. ROC krivulja žive (Hg) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.

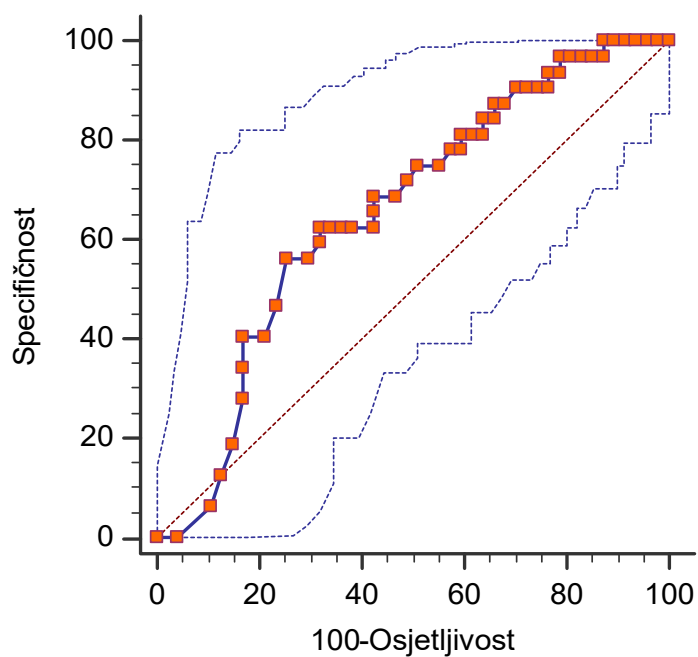


Slika 8. Logaritamski transformirane koncentracije žive (Hg) u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije $Hg \leq 0,46$).

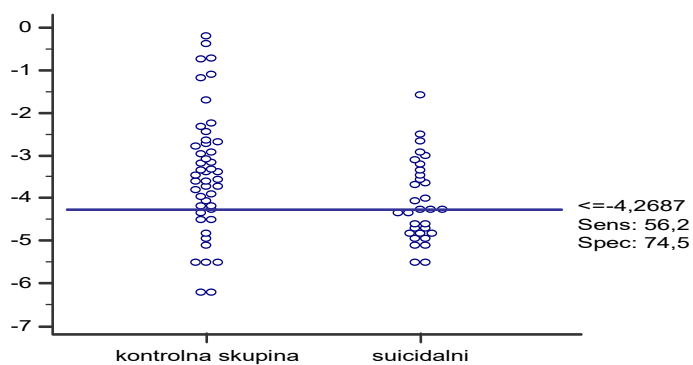
4.3.2. Bizmut (Bi)

Sljedeći element po veličini razlike koncentracije između suicidalne i kontrolne skupine bio je bizmut (Bi). U skupini suicidalnih, medijan (interkvartilni raspon) bizmuta iznosio je 0,014 (0,008-0,033), a u kontrolnoj skupini 0,031 (0,014-0,068) (Tablica 10). Ta razlika od -0,17, činila je 121% razlike između dvije skupine. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije bizmuta iznosila je 0,0169 (0,0120-0,0237) u suicidalnoj, a 0,0332 (0,0217-0,0507) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od -0,02 činila je 96% geometrijske sredine u suicidalnoj skupini. Povećavanje koncentracije bizmuta za $\approx 2,72$ puta, bilo je povezano sa smanjivanjem izgleda za suicidalnost za 36% (OR=0,64; 95% CI 0,43-0,95; p=0,028). Na temelju logaritamski transformirane koncentracije bizmuta 63% sudionika bilo je moguće pravilno klasificirati kao suicidalne ili nesuicidalne. Nagelkerke pseudo R^2 iznosio je 0,09. Hosmer i Lemeshow test indicirao je dobru usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=9,49$; ss=8; p=0,303). Povezanost bizmuta i suicidalnosti bila je neovisna o dobi i spolu.

Površina ispod ROC krivulje bizmuta (Bi) iznosila je AUC=0,66 (95% CI 0,54-0,76) i bila statistički značajna (p=0,013) (Slika 9). Najveći Youdenov index (J=0,31) bio je povezan s koncentracijom bizmuta (Bi) od $\leq 0,014$ (95% CI $\leq 0,04$ - $\leq 0,028$). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije bizmuta za suicidalnost iznosila je 56%, a specifičnost bizmuta na nesuicidalnost 74%.



Slika 9. ROC krivulja bizmuta (Bi) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.

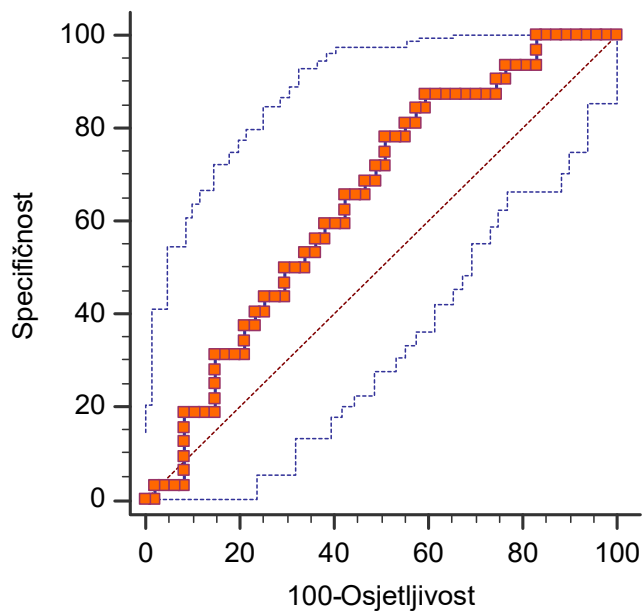


Slika 10. Logaritamski transformirane koncentracije bizmuta (Bi) u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije $Bi \leq 4,27$).

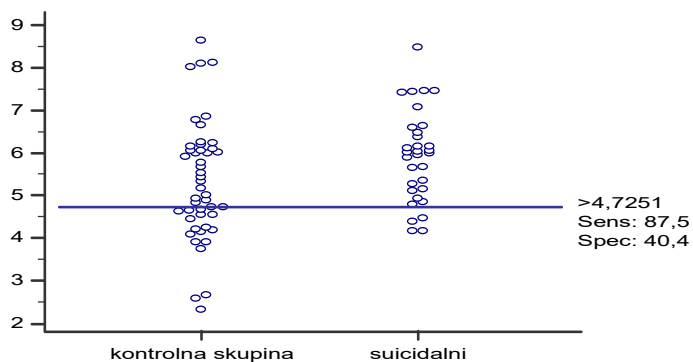
4.3.3. Natrij (Na)

U skupini suicidalnih medijan (interkvartilni raspon) natrija iznosio je 403,6 (169,15-687,89), a u kontrolnoj skupini 177,5 (86,04 - 444,47) (Tablica 10). Razlika od -226,1, činila je 56% medijana u suicidalnoj skupini. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije natrija iznosila je 376 (256-551) u suicidalnoj, a 202 (135-304) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od 173,3 činila je 46% geometrijske sredine u suicidalnoj skupini. Povećavanje koncentracije natrija za $\approx 2,72$ puta, povećavalo je izgleda za suicidalnost za 49% (OR=1,49; 95% CI 1,02-2,18; p=0,041). Na temelju logaritamski transformirane koncentracije natrija 60% sudionika bilo je moguće pravilno klasificirati kao suicidalne ili nesuicidalne. Nagelkerke pseudo R^2 iznosio je 0,08. Hosmer i Lemeshow test indicirao je dobru usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=8,61$; ss=8; p=0,376). Iako je povezanost natrija (Na) i suicidalnosti bila vrlo slabo ovisna o dobi i spolu, nakon prilagodbe za ta dva parametra povezanost natrija (Na) i suicidalnosti nije bila statistički značajna (p=0,057).

Površina ispod ROC krivulje natrija (Na) iznosila je AUC=0,65 (95% CI 0,53-0,75) i bila statistički značajna (p=0,020) (Slika 11). Najveći Youdenov index (J=0,28) bio je povezan s koncentracijom natrija (Na) od >112,74 (95% CI >49,6 - >150,15). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije natrija za suicidalnost iznosila je 88%, a specifičnost natrija na nesuicidalnost 40%.



Slika 11. ROC krivulja natrija (Na) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.



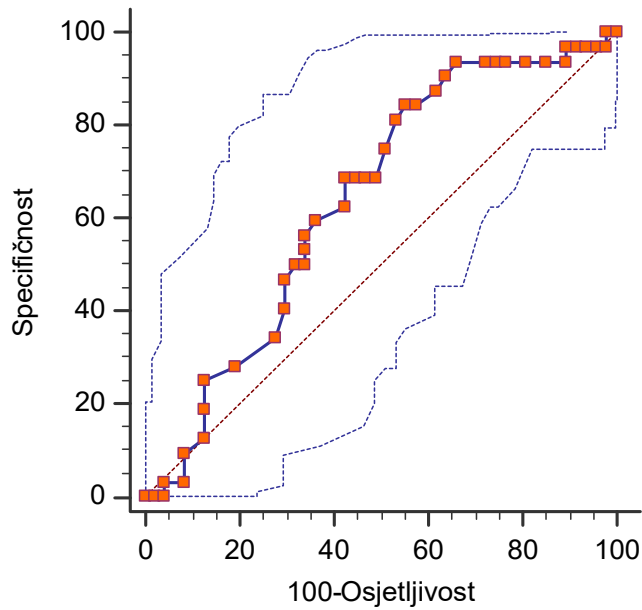
Slika 12. Logaritamski transformirane koncentracije natrija (Na) u svih ispitanika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije Na >4,73).

4.3.4. Molibden (Mo)

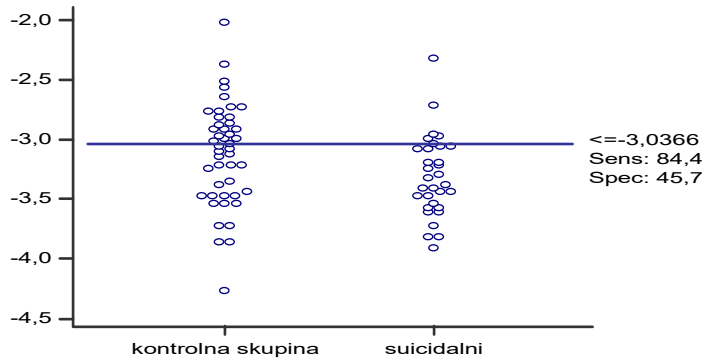
U skupini suicidalnih, medijan (interkvartilni raspon) molibdena iznosio je 0,035 (0,029-0,047), a u kontrolnoj skupini 0,0465 (0,031-0,057) (Tablica 10). Ta razlika od -0,0115, činila je 33% razlike između dvije skupine. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije molibdena iznosila je 0,0365 (0,0323-0,0412) u suicidalnoj, a 0,0469 (0,0404-0,0534) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od -0,01 činila je 28% geometrijske sredine koncentracije molibdena u suicidalnoj skupini. Povećavanje koncentracije molibdena za $\approx 2,72$ puta, bilo je povezano sa smanjivanjem izgleda za suicidalnost za 71% (OR=0,29; 95% CI 0,08-0,99; p=0,049). Na temelju logaritamski transformirane koncentracije molibdena, 60% sudionika bilo je moguće pravilno klasificirati kao suicidalne ili nesuicidalne. Nagelkerke pseudo R^2 iznosio je 0,07. Hosmer i Lemeshow test indicirao je prihvatljivu usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=9,71$; ss=8; p=0,206).

Povezanost molibdena (Mo) i suicidalnosti bila je ovisna o dobi i spolu. Nakon prilagodbe za ta dva parametra, povezanost molibdena (Mo) i suicidalnosti nije bila statistički značajna (p=0,137).

Površina ispod ROC krivulje molibdena (Mo) iznosila je AUC=0,64 (95% CI 0,52-0,74) i bila statistički značajna (p=0,027) (Slika 13). Najveći Youdenov index (J=0,29) bio je povezan s koncentracijom molibdena (Mo) od $\leq 0,048$ (95% CI $\leq 0,034$ - $\leq 0,052$). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije molibdena za suicidalnost iznosila je 84%, a specifičnost molibdena na nesuicidalnost 45%.



Slika 13. ROC krivulja molibdena (Mo) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.



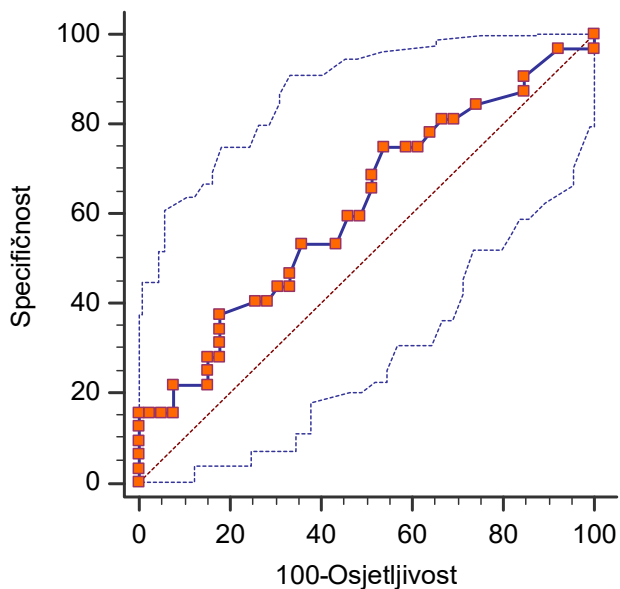
Slika 14. Logaritamski transformirane koncentracije molibdena (Mo) u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije $Mo \leq 3,04$).

4.3.5. Lantan (La)

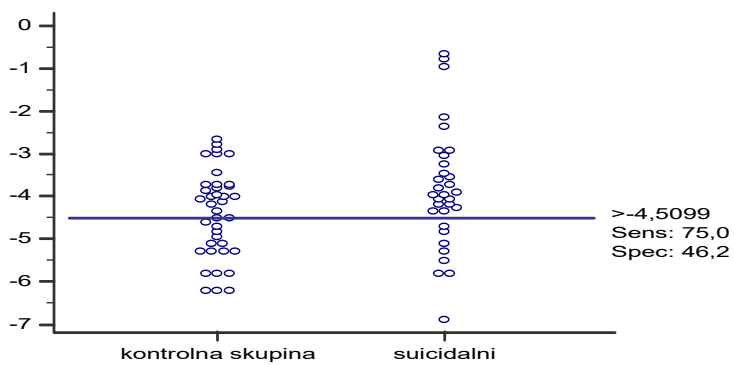
Iako koncentracija lantana (La) univarijatno nije bila statistički značajno različita između suicidalne i kontrolne skupine ($p=0,057$), nakon prilagodbe za spol ta je razlika postala statistički značajnom ($p=0,033$).

Razlika u koncentracijama lantana između muškaraca i žena bila je statistički značajno veća u suicidalnoj, nego u kontrolnoj skupini. Spol sam za sebe nije bio statistički značajno povezan sa suicidalnošću, ali jest s koncentracijom lantana. Čini se da je spol u odnosu na povezanost lantana i suicidalnosti supresorska varijabla, što znači da su lantan i spol povezani u dijelu varijance lantana koji nije povezan sa suicidalnošću. Prilagodba samo za dob nije učinila razliku u statističkoj značajnosti razlike u koncentraciji lantana između dvije proučavane skupine. U skupini suicidalnih medijan (interkvartilni raspon) lantana iznosio je 0,019 (0,011-0,043), a u kontrolnoj skupini 0,015 (0,005-0,024) (Tablica 10). Ta razlika od -0,004, činila je 21% medijana u suicidalnoj skupini. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije lantana iznosila je 0,0217 (0,0130-0,0361) u suicidalnoj, a 0,0122 (0,0088-0,0169) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od 0,01 činila je 44% geometrijske sredine koncentracije lantana u suicidalnoj skupini i nije bila statistički značajna ($p=0,057$). Povećavanje koncentracije lantana za $\approx 2,72$ puta, bilo je povezano s povećavanjem izgleda za suicidalnost za 50% (OR=1,50; 95% CI 0,99-2,29; $p=0,057$). Na temelju logaritamski transformirane koncentracije natrija 62% sudionika bilo je moguće pravilno klasificirati kao suicidalne ili nesuicidalne. Nagelkerke pseudo R^2 iznosio je 0,07. Hosmer i Lemeshow test indicirao je dobru usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=7,58$; $ss=8$; $p=0,475$). Nakon prilagodbe za spol i dob povezanost lantana (La) i suicidalnosti bila je statistički značajna (OR=1,71; 95% CI=1,05-2,79); $p=0,033$).

Površina ispod ROC krivulje lantana (La) iznosila je AUC=0,61 (95% CI 0,49-0,73) i nije bila statistički značajna ($p=0,099$) (Slika 15). Najveći Youdenov index ($J=0,21$) bio je povezan s koncentracijom lantana (La) od $>0,011$ (95% CI $>0,001$ - $>0,024$). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije lantana za suicidalnost iznosila je 75%, a specifičnost lantana na nesuicidalnost 46%.



Slika 15. ROC krivulja lantana (La) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti

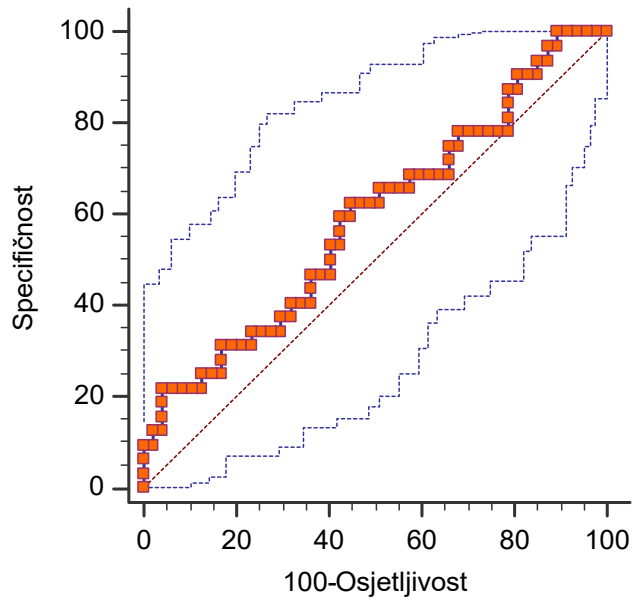


Slika 16. Logaritamski transformirane koncentracije lantana (La) u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije La > 4,51).

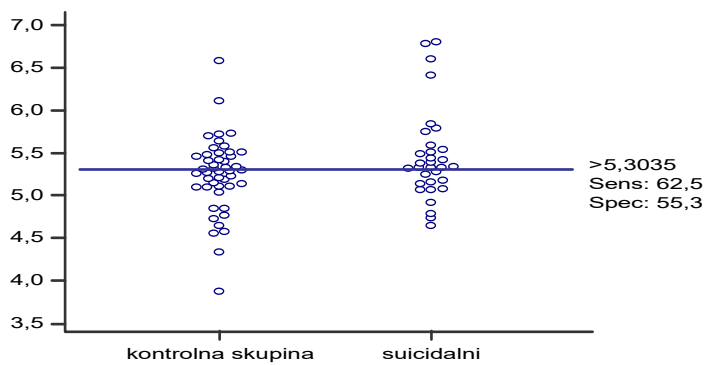
4.3.6. Cink (Zn)

Iako koncentracija cinka (Zn) univarijatno nije bila statistički značajno različita između suicidalne i kontrolne skupine ($p=0,068$), nakon prilagodbe za spol i dob ta je razlika postala statistički značajnom ($p=0,032$). Čini se da su spol i dob u odnosu na povezanost cinka i suicidalnosti supresorske varijable. To znači da su cink, spol i dob povezani u dijelu varijance cinka koji nije povezan sa suicidalnošću. U skupini suicidalnih medijan (interkvartilni raspon) cinka iznosio je 206,5 (171,8-259,6), a u kontrolnoj skupini 196,8 (163,17-239,8) (Tablica 10). Ta razlika od 9,7, činila je 5% medijana u suicidalnoj skupini. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) logaritamski transformirane koncentracije cinka iznosila je 234 (193-284) u suicidalnoj, a 189 (166-215) u kontrolnoj skupini. Ta razlika od 44,72 činila je 19% geometrijske sredine koncentracije cinka u suicidalnoj skupini i nije bila statistički značajna ($p=0,068$). Nakon prilagodbe za spol i dob povezanost cinka (Zn) i suicidalnosti bila je statistički značajna ($OR=3,71$; 95% $CI=1,12-12,28$); $p=0,032$).

Površina ispod ROC krivulje cinka (Zn) iznosila je $AUC=0,59$ (95% CI 0,47-0,70) i nije bila statistički značajna ($p=0,1823$) (Slika 17). Najveći Youdenov index ($J=0,18$) bio je povezan s koncentracijom cinka (Zn) od >201 (95% CI >104 - >307). Pri toj vrijednosti osjetljivost koncentracije cinka za suicidalnost iznosila je 63%, a specifičnost cinka na nesuicidalnost 55%.



Slika 17. ROC krivulja cinka (Zn) prema suicidalnosti; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.



Slika 18. Logaritamski transformirane koncentracije cinka (Zn) u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije Zn > 5,3)

Osim već navedenih bioelemenata, u multivarijatne analize uključili smo sve bioelemente kod kojih je univarijatna razlika između suicidalnih i kontrolne skupine bila statistički značajna na razini $p < 0,25$. Prema tom kriteriju, koncentracije sljedećih BE bile su nešto povišene u skupini suicidalnih ispitanika: zlato (Au), kalij (K) i stroncij (Sr) dok su koncentracije kroma (Cr), bakra (Cu), željeza (Fe), litija (Li) i selena (Se) bile nešto niže u suicidalnih.

Tablica 10. Koncentracije bioelemenata u skupini suicidalnih i u kontrolnoj skupini ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)

	Suicidalni (n=32)				Kontrolna skupina (n=47)			
	\bar{x}	Medijan	IQR	GS	\bar{x}	Medijan	IQR	GS
Srebro (Ag)	0,3328	0,0635	(0,03-0,13)	0,0702	0,2718	0,066	(0,036-0,177)	0,0888
Aluminij (Al)	9,7044	7,24	(4,71-12,43)	7,665	10,4998	5,92	(3,96-14,92)	6,918
Zlato (Au)	0,1186	0,0455	(0,028-0,175)	0,0999	0,0855	0,031	(0,019-0,067)	0,0379
Bor (B)	1,7968	1,165	(0,585-2,315)	1,513	2,0311	1,49	(0,692-2,68)	1,465
Barij (Ba)	1,4695	0,5215	(0,357-1,855)	1,237	1,216	0,627	(0,347-1,19)	0,714
Bizmut (Bi)	0,0278	0,014	(0,008-0,033)	0,0169	0,0973	0,031	(0,014-0,068)	0,0332
Kalcij (Ca)	1887,7	990,2	(602-3140,19)	1590	1740,1	1203,0	(463,37-2249,66)	1202
Kadmij (Cd)	0,0225	0,0175	(0,009-0,029)	0,0152	0,084	0,013	(0,007-0,039)	0,0201
Kobalt (Co)	0,037	0,012	(0,008-0,021)	0,0156	0,0494	0,015	(0,009-0,032)	0,0198
Krom (Cr)	0,2875	0,2815	(0,17-0,392)	0,288	0,3383	0,3	(0,22-0,369)	0,300
Bakar (Cu)	14,0878	12,32	(9,73-16,975)	13,170	16,6851	14,21	(11,09-19,37)	14,737
Željezo (Fe)	15,1744	10,7	(8,845-16,33)	12,667	19,6666	14,68	(10,47-22,64)	15,068
Galij (Ga)	0,0453	0,0245	(0,017-0,065)	0,0308	0,0477	0,029	(0,018-0,052)	0,0321
Živa (Hg)	0,2109	0,162	(0,088-0,257)	0,156	1,2618	0,616	(0,281-1,79)	0,664
Jod (I)	0,5673	0,496	(0,325-0,767)	0,567	1,2236	0,512	(0,3-1,39)	0,584
Kalij (K)	364,3	129,1	(53,335-324,44)	148	280,8	55,7	(34,01-237,88)	93
Lantan (La)	0,0653	0,019	(0,011-0,043)	0,0217	0,019	0,015	(0,005-0,024)	0,0122
Litij (Li)	0,0287	0,019	(0,013-0,033)	0,0222	0,0602	0,026	(0,016-0,07)	0,0309
Magnezij (Mg)	169,4	102,3	(49,72-220,915)	110	199,4	130,6	(51,44-262)	126
Mangan (Mn)	0,2987	0,175	(0,096-0,332)	0,189	0,296	0,186	(0,105-0,329)	0,194
Molibden (Mo)	0,0387	0,035	(0,029-0,047)	0,0365	0,0479	0,0465	(0,031-0,057)	0,0469
Natrij (Na)	665,6	403,6	(169,15-687,885)	376	554,1	177,5	(86,04-444,47)	202
Nikal (Ni)	0,6343	0,3165	(0,195-0,436)	0,335	0,5423	0,345	(0,22-0,594)	0,352
Fosfor (P)	138,1	134,1	(124,02-154,78)	134	150,4	140,2	(127,72-163,98)	147
Olovo (Pb)	1,3996	0,652	(0,22-1,205)	0,606	1,308	0,522	(0,267-1,37)	0,554
Rubidij (Rb)	0,3147	0,1215	(0,066-0,286)	0,139	0,2759	0,093	(0,039-0,216)	0,105
Antimon (Sb)	0,0223	0,0185	(0,011-0,028)	0,0223	0,0381	0,017	(0,011-0,034)	0,0373
Selen (Se)	0,316	0,3025	(0,198-0,428)	0,316	0,406	0,37	(0,245-0,56)	0,353
Silicij (Si)	47,72	25,39	(18,61-36,93)	30,831	36,59	27,07	(19,97-42,84)	28,092
Kositar (Sn)	0,2707	0,1165	(0,052-0,268)	0,228	2,24	0,148	(0,07-0,25)	0,169
Stroncij (Sr)	2,8427	1,165	(0,57-4,69)	2,394	7,7019	2,39	(0,758-4,67)	2,237
Vanadij (V)	0,0632	0,06	(0,039-0,084)	0,0632	0,0675	0,054	(0,037-0,078)	0,0520
Volfram (W)	0,0073	0,006	(0,003-0,01)	0,00604	0,0102	0,005	(0,004-0,01)	0,00587
Cink (Zn)	277,2	206,5	(171,83-259,63)	234	208,1	196,8	(163,17-239,8)	189
Cirkonij (Zr)	0,2648	0,0835	(0,053-0,222)	0,118	0,1971	0,094	(0,061-0,193)	0,193

\bar{x} = aritmetička sredina; IQR = interkvartilni raspon; GS = geometrijska sredina (antilogaritmi aritmetičke sredine logaritamski transformiranih koncentracija)

Tablica 11. Razlike u logaritamski transformiranim koncentracijama bioelemenata u skupini suicidalnih i u kontrolnoj skupini:

	Suicidalni (n=32)		Kontrolna skupina (n=47)		Razlika		
					Abs.	%	p
Živa (Hg)	0,156	(0,119-0,205)	0,664	(0,465-0,949)	-0,51	-326%	<0,001
Bizmut (Bi)	0,0169	(0,0120-0,0237)	0,0332	(0,0217-0,0507)	-0,02	-96%	0,028
Natrij (Na)	376	(256-551)	202	(135-304)	173,25	46%	0,041
Molibden (Mo)	0,0365	(0,0323-0,0412)	0,0469	(0,0404-0,0534)	-0,01	-28%	0,049
Selen (Se)	0,316	(0,260-0,372)	0,353	(0,301-0,415)	-0,04	-12%	0,055
Lantan (La)	0,0217	(0,0130-0,0361)	0,0122	(0,00880-0,0169)	0,01	44%	0,057
Cink (Zn)	234	(193-284)	189	(166-215)	44,72	19%	0,068
Krom (Cr)	0,288	(0,229-0,346)	0,300	(0,261-0,345)	-0,01	-4%	0,073
Zlato (Au)	0,0999	(0,0500-0,150)	0,0379	(0,0264-0,0544)	0,06	62%	0,126
Litij (Li)	0,0222	(0,0175-0,0281)	0,0309	(0,0226-0,0422)	-0,01	-39%	0,128
Kalij (K)	148	(90-243)	93	(61-142)	55,12	37%	0,154
Stroncij (Sr)	2,394	(1,303-3,485)	2,237	(1,552-3,223)	0,16	7%	0,188
Fosfor (P)	134	(123-145)	147	(133-161)	-13,41	-10%	0,197
Željezo (Fe)	12,667	(10,323-15,543)	15,068	(12,459-18,223)	-2,40	-19%	0,224
Bakar (Cu)	13,170	(11,569-14,994)	14,737	(12,724-17,069)	-1,57	-12%	0,279
Kadmij (Cd)	0,0152	(0,0105-0,0218)	0,0201	(0,0136-0,0296)	0,00	-32%	0,311
Bor (B)	1,513	(0,928-2,098)	1,465	(1,156-1,857)	0,05	3%	0,339
Rubidij (Rb)	0,139	(0,0868-0,224)	0,105	(0,0713-0,154)	0,03	24%	0,345
Kobalt (Co)	0,0156	(0,0107-0,0227)	0,0198	(0,0140-0,0279)	0,00	-27%	0,359
Kositar (Sn)	0,228	(0,0830-0,373)	0,169	(0,114-0,249)	0,06	26%	0,410
Antimon (Sb)	0,0223	(0,0170-0,0277)	0,0373	(0,0157-0,0588)	-0,02	-67%	0,476
Jod (I)	0,567	(0,466-0,669)	0,584	(0,422-0,807)	-0,02	-3%	0,482
Srebro (Ag)	0,0702	(0,0381-0,130)	0,0888	(0,0587-0,134)	-0,02	-26%	0,502
Magnezij (Mg)	110	(80-153)	126	(96-167)	-16,12	-15%	0,518
Aluminij (Al)	7,665	(5,894-9,967)	6,918	(5,238-9,137)	0,75	10%	0,602
Silicij (Si)	30,831	(23,227-40,925)	28,092	(22,254-35,461)	2,74	9%	0,605
Vanadij (V)	0,0632	(0,0521-0,0743)	0,0520	(0,0420-0,0643)	0,01	18%	0,642
Olovo (Pb)	0,606	(0,387-0,950)	0,554	(0,361-0,850)	0,05	9%	0,772
Nikal (Ni)	0,335	(0,238-0,471)	0,352	(0,270-0,458)	-0,02	-5%	0,809
Galij (Ga)	0,0308	(0,0228-0,0417)	0,0321	(0,0254-0,0405)	0,00	-4%	0,826
Kalcij (Ca)	1590	(998-2181)	1202	(927-1559)	387,66	24%	0,829
Barij (Ba)	1,237	(0,518-1,957)	0,714	(0,542-0,940)	0,52	42%	0,837
Volfram (W)	0,00604	(0,00482-0,00757)	0,00587	(0,00449-0,00768)	0,00	3%	0,878
Mangan (Mn)	0,189	(0,131-0,274)	0,194	(0,150-0,251)	-0,01	-3%	0,911
Cirkonij (Zr)	0,118	(0,0793-0,176)	0,193	(0,114-0,272)	-0,08	-64%	0,995

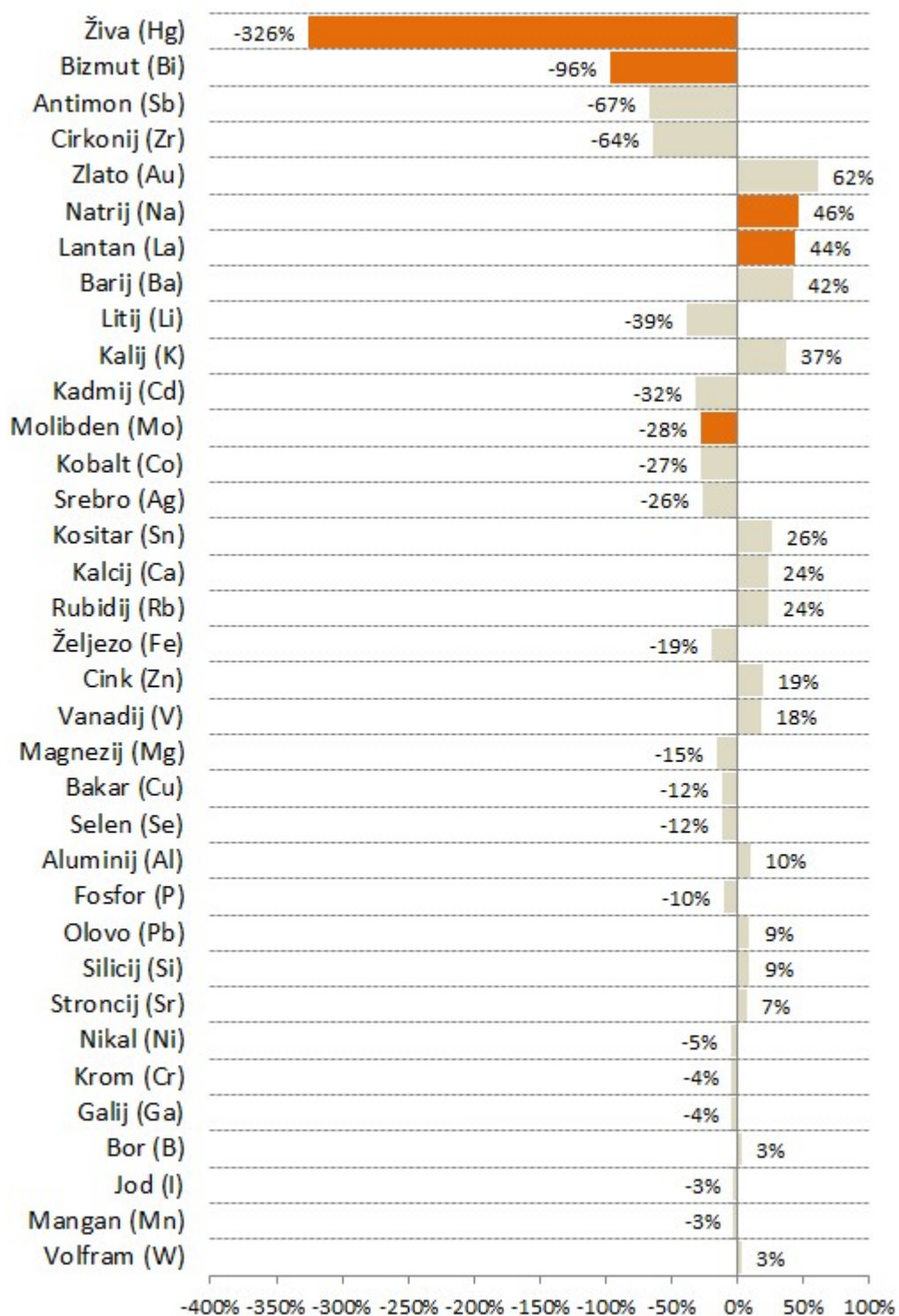
Podaci su prikazani kao geometrijska sredina (antilogaritam aritmetičke sredine logaritamski transformiranih koncentracija) (95%-tni intervali pouzdanosti); p = statistička značajnost omjera izgleda za suicidalnost, univarijatna binarna logistička regresija; tamno su obojena polja s BE statistički značajno različitima na razini $p < 0,05$, a svijetlo na razini $p < 0,25$; bioelementi su poredani prema statističkoj značajnosti razlike.

Tablica 12. Razlike u logaritamski transformiranim koncentracijama bioelemenata u skupini suicidalnih i u kontrolnoj skupini, s prilagodbom za dob i spol

	Razlika		Univarijatno			Prilagodeno za dob i spol		
	Abs.	%	OR _{unv}	95% CI	p	OR _{multi}	95% CI	p
Živa (Hg)	-0,51	-326%	0,25	(0,13-0,48)	<0,001	0,24	(0,12-0,47)	<0,001
Cink (Zn)	44,72	19%	2,57	(0,93-7,06)	0,068	3,71	(1,12-12,28)	0,032
Lantan (La)	0,01	44%	1,50	(0,99-2,29)	0,057	1,71	(1,05-2,79)	0,033
Bizmut (Bi)	-0,02	-96%	0,64	(0,43-0,95)	0,028	0,65	(0,43-0,99)	0,044
Selen (Se)	-0,04	-12%	0,44	(0,19-1,02)	0,055	0,43	(0,18-1,01)	0,051
Natrij (Na)	173,25	46%	1,49	(1,02-2,18)	0,041	1,48	(0,99-2,22)	0,057
Litij (Li)	-0,01	-39%	0,66	(0,39-1,13)	0,128	0,60	(0,43-1,06)	0,079
Krom (Cr)	-0,01	-4%	0,51	(0,24-1,07)	0,073	0,50	(0,23-1,10)	0,083
Stroncij (Sr)	0,16	7%	0,76	(0,51-1,14)	0,188	0,65	(0,39-1,07)	0,092
Zlato (Au)	0,06	62%	1,34	(0,92-1,96)	0,126	1,38	(0,99-2,05)	0,107
Molibden (Mo)	-0,01	-28%	0,29	(0,08-0,99)	0,049	0,34	(0,08-1,40)	0,137
Željezo (Fe)	-2,40	-19%	0,62	(0,28-1,35)	0,224	0,57	(0,25-1,30)	0,184
Kalij (K)	55,12	37%	1,27	(0,92-1,75)	0,154	1,27	(0,89-1,81)	0,196
Fosfor (P)	-13,41	-10%	0,20	(0,02-2,29)	0,197	0,20	(0,01-2,80)	0,230
Bor (B)	0,05	3%	0,77	(0,45-1,32)	0,339	0,72	(0,37-1,28)	0,317
Magnezij (Mg)	-16,12	-15%	0,85	(0,52-1,39)	0,518	0,72	(0,38-1,37)	0,321
Kadmij (Cd)	0,00	-32%	0,81	(0,55-1,21)	0,311	0,82	(0,54-1,25)	0,356
Aluminij (Al)	0,75	10%	1,15	(0,68-1,95)	0,602	1,29	(0,74-2,25)	0,372
Rubidij (Rb)	0,03	24%	1,18	(0,84-1,67)	0,345	1,19	(0,80-1,77)	0,386
Kobalt (Co)	0,00	-27%	0,82	(0,54-1,25)	0,359	0,86	(0,55-1,33)	0,487
Olovo (Pb)	0,05	9%	1,05	(0,75-1,47)	0,772	1,12	(0,79-1,61)	0,525
Bakar (Cu)	-1,57	-12%	0,56	(0,20-1,60)	0,279	0,70	(0,22-2,21)	0,540
Srebro (Ag)	-0,02	-26%	0,90	(0,67-1,22)	0,502	0,94	(0,29-1,98)	0,562
Kositar (Sn)	0,06	26%	0,85	(0,57-1,26)	0,410	0,90	(0,61-1,33)	0,607
Vanadij (V)	0,01	18%	1,18	(0,59-2,37)	0,642	1,19	(0,57-2,48)	0,637
Cirkonij (Zr)	-0,08	-64%	1,00	(0,64-1,57)	0,995	1,11	(0,69-1,77)	0,673
Antimon (Sb)	-0,02	-67%	0,82	(0,47-1,42)	0,476	0,89	(0,48-1,65)	0,713
Silicij (Si)	2,74	9%	1,17	(0,65-2,09)	0,605	1,12	(0,61-2,03)	0,717
Volfram (W)	0,00	3%	1,05	(0,60-1,83)	0,878	1,11	(0,62-1,99)	0,738
Kalcij (Ca)	387,66	24%	1,06	(0,64-1,76)	0,829	1,13	(0,56-2,26)	0,740
Barij (Ba)	0,52	42%	1,05	(0,67-1,65)	0,837	1,08	(0,66-1,78)	0,754
Nikal (Ni)	-0,02	-5%	0,94	(0,57-1,55)	0,809	0,93	(0,55-1,58)	0,786
Jod (I)	-0,02	-3%	0,83	(0,50-1,39)	0,482	0,83	(0,49-1,40)	0,826
Galij (Ga)	0,00	-4%	0,94	(0,53-1,65)	0,826	0,95	(0,51-1,75)	0,855
Mangan (Mn)	-0,01	-3%	0,97	(0,60-1,58)	0,911	1,01	(0,60-1,70)	0,963

Abs. = apsolutna razlika geometrijskih sredina, % = relativna razlika; OR_{unv} = omjer izgleda za suicidalnost, univarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti omjera izgleda; OR_{multi} = omjer izgleda za suicidalnost, multivarijatna binarna logistička regresija s uključenom dobi i spolom; p = statistička značajnost omjera izgleda; tamno su obojena polja s BE statistički značajno različitima na razini p<0,05, a svijetlo na razini p<0,25; tamno su obojena polja s BE statistički značajno različitima na razini p<0,05, a svijetlo na razini p<0,25; bioelementi su poredani prema statističkoj značajnosti razlike.

* Fosfor je pravilno izmjeren kod 31 suicidalnog i 46 zdravih sudionika.



Relativna razlika između suicidalne i kontrolne skupine

Slika 19. Relativna razlika u geometrijskim sredinama koncentracija bioelemenata između suicidalne i kontrolne skupine; obojeni su stupci bioelemenata čije su koncentracije statistički značajno ($p < 0,05$) različite ($n=79$); a bioelementi su poredani prema relativnoj razlici.

4.3.7. Korelacijske analize bioelemenata povezanih sa suicidalnošću

Koncentracije žive (Hg) ni u skupini suicidalnih (Tablica 13) niti u kontrolnoj skupini (Tablica 14) nisu bile statistički značajno povezane s koncentracijama niti jednog drugog elementa. Koncentracija bizmuta (Bi) u obje je skupine bila statistički značajno povezana s koncentracijama zlata (Au), kroma (Cr) i željeza (Fe). Razlika u korelacijama koncentracija bizmuta i zlata nije bila statistički značajna između dvije ispitivane skupine ($p=0,367$). Razlika u korelacijama koncentracija bizmuta s kromom i željezom bila je statistički značajna između dviju skupina ($p<0,001$, $p=0,014$, prema redosljedu navođenja). U slučaju oba navedena elementa, korelacija s bizmutom bila je statistički značajno viša u suicidalnoj, nego u kontrolnoj skupini. U obje skupine natrij (Na) je bio statistički značajno i visoko povezan samo s kalijem, ali je ta korelacija bila statistički značajno viša u skupini suicidalnih, nego u kontrolnoj skupini ($p=0,024$). Molibden (Mo) je u obje skupine bio statistički značajno povezan sa željezom (Fe), ali je ta korelacija bila statistički značajno viša u suicidalnoj skupini ($p=0,038$). Lantan (La) je i u suicidalnih i u kontrolnoj skupini bio statistički značajno povezan s kromom (Cr) i kalijem (K). Razlika u korelacijama navedenih BE, između suicidalne i kontrolne skupine, nije bila statistički značajna. Jedina statistički značajna korelacija cinka (Zn) bila je ona sa selenom (Se). U obje istraživane skupine ta je korelacija bila statistički značajna, ali razlika između skupina nije bila statistički značajna ($p=0,126$).

Interkorelacije pojedinih BE bile su vrlo slične u suicidalnoj i u kontrolnoj skupini, a razlike između skupina očitovale su se u razlikama veličina tih korelacija.

Tablica 13. Korelacije relevantnih bioelemenata u skupini suicidalnih (n=32)

	Zlato (Au)	Bizmut (Bi)	Krom (Cr)	Bakar (Cu)	Željezo (Fe)	Živa (Hg)	Kalij (K)	Lantan (La)	Litij (Li)	Molibden (Mo)	Natrij (Na)	Selen (Se)	Stroncij (Sr)
Zlato (Au)	1,00												
Bizmut (Bi)	0,54	1,00											
Krom (Cr)	-0,60	-0,74	1,00										
Bakar (Cu)	-0,07	0,32	-0,02	1,00									
Željezo (Fe)	0,38	0,40	-0,26	0,12	1,00								
Živa (Hg)	-0,06	0,02	0,08	0,14	0,11	1,00							
Kalij (K)	0,12	0,10	0,05	-0,15	0,23	-0,19	1,00						
Lantan (La)	-0,27	-0,26	0,40	-0,12	-0,11	0,03	0,41	1,00					
Litij (Li)	-0,13	-0,21	0,33	-0,09	0,21	0,15	0,45	0,20	1,00				
Molibden (Mo)	0,20	0,34	-0,23	-0,01	0,36	-0,33	0,26	-0,22	0,18	1,00			
Natrij (Na)	0,08	0,11	-0,04	-0,11	0,17	-0,15	0,87	0,28	0,35	0,24	1,00		
Selen (Se)	-0,46	-0,25	0,40	0,01	0,09	0,08	-0,07	0,18	0,27	-0,04	-0,16	1,00	
Stroncij (Sr)	-0,08	0,21	-0,12	0,53	0,29	0,22	-0,31	-0,31	0,12	-0,15	-0,16	-0,07	1,00
Cink (Zn)	-0,21	-0,05	0,24	0,07	0,02	-0,06	0,00	0,18	0,05	-0,04	-0,11	0,53	-0,02

Podaci su prikazani kao Pearsonov koeficijent korelacije logaritamski transformiranih koncentracija BE; tamno su označena polja sa statistički značajnim ($p < 0,05$) koeficijentima korelacija.

Tablica 14. Korelacije relevantnih bioelemenata u kontrolnoj skupini (n=47)

	Zlato (Au)	Bizmut (Bi)	Krom (Cr)	Bakar (Cu)	Željezo (Fe)	Živa (Hg)	Kalij (K)	Lantan (La)	Litij (Li)	Molibden (Mo)	Natrij (Na)	Selen (Se)	Stroncij (Sr)
Zlato (Au)	1,00												
Bizmut (Bi)	0,37	1,00											
Krom (Cr)	0,13	-0,13	1,00										
Bakar (Cu)	-0,26	-0,16	-0,20	1,00									
Željezo (Fe)	0,19	-0,16	0,61	-0,25	1,00								
Živa (Hg)	0,09	0,05	0,23	-0,02	0,11	1,00							
Kalij (K)	0,46	0,16	0,27	-0,48	0,46	0,19	1,00						
Lantan (La)	-0,01	0,13	0,27	-0,04	0,29	0,16	0,24	1,00					
Litij (Li)	0,28	0,15	0,08	-0,26	0,41	-0,20	0,47	0,09	1,00				
Molibden (Mo)	0,13	0,35	0,01	0,19	-0,12	0,20	-0,03	0,14	-0,26	1,00			
Natrij (Na)	0,35	0,09	0,11	-0,04	0,24	0,02	0,66	0,32	0,39	-0,17	1,00		
Selen (Se)	-0,18	-0,32	0,18	0,00	0,07	0,08	-0,06	-0,12	-0,10	0,17	-0,23	1,00	
Stroncij (Sr)	0,01	-0,12	0,04	0,29	0,27	-0,08	-0,06	0,00	0,28	-0,34	0,20	-0,21	1,00
Cink (Zn)	-0,24	-0,28	0,06	0,17	-0,04	0,09	-0,46	0,05	-0,44	0,15	-0,46	0,22	-0,02

Podaci su prikazani kao Pearsonov koeficijent korelacije logaritamski transformiranih koncentracija BE; tamno su označena polja sa statistički značajnim ($p < 0,05$) koeficijentima korelacija.

4.4. Univarijatna analiza povezanosti sniženih i povišenih koncentracija pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću

S obzirom da za hrvatsku populaciju ne postoje norme referentnih koncentracija BE te obzirom da u literaturi nismo pronašli referentne norme rađene iz perspektive rizika za suicidalno ponašanje, referentne raspone koncentracija BE odredili smo prema koncentracijama u našoj kontrolnoj skupini. Sniženom smo koncentraciju nekog BE nazvali onu koja je niža od prvog kvartila koncentracije u kontrolnoj skupini. Radi razmjerno malog uzorka iz kontrolne populacije te dobivenih raspodjela koncentracija BE, broj sudionika nije posve odgovarao teorijski očekivanom broju. Prosječnom smo radno nazvali koncentraciju koja se nalazi unutar interkvartilnog raspona, dakle, između 25-og i 75-og centila koncentracija u kontrolnoj skupini. Povišenom smo nazvali onu koja se nalazi unutar četvrtog kvartila koncentracija u kontrolnoj skupini. Na taj su način koncentracije pojedinih BE i standardizirane, odnosno izražene na usporedivoj ordinalnoj ljestvici s po tri razine. U binarnim logističkim regresijskim analizama referentnom smo uvijek držali srednju, prosječnu razinu.

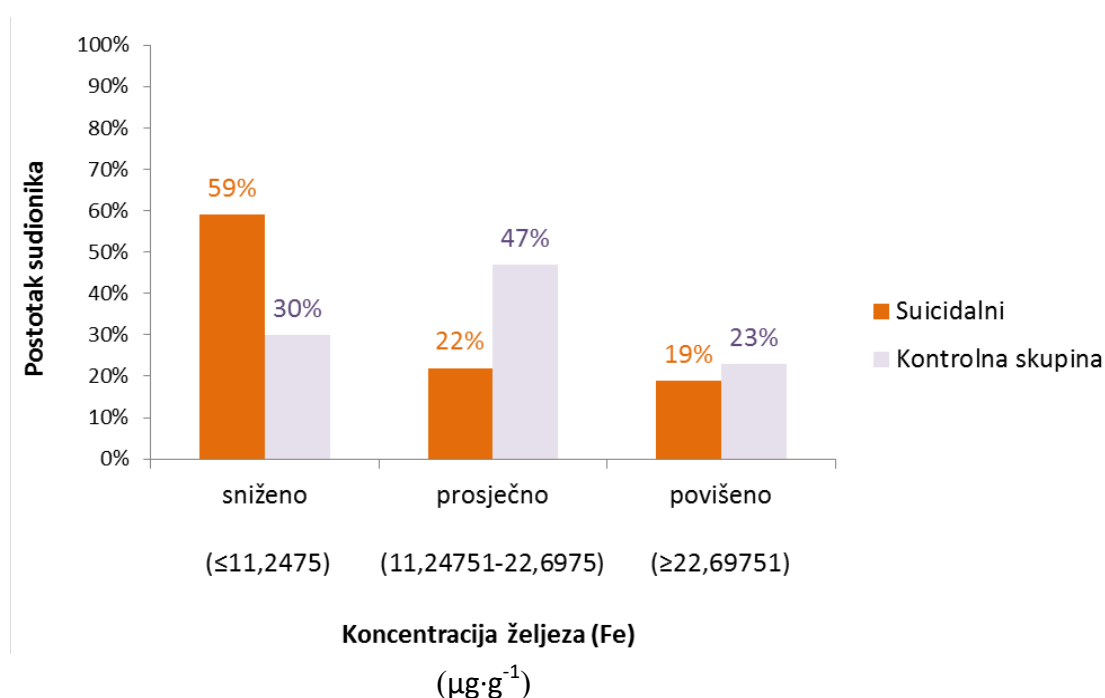
Serijski univarijatnih binarnih logističkih regresija ukazala je na statistički značajno povećanje izgleda za suicid pri sniženim vrijednostima željeza (Fe) (Tablica 15, Slika 20). Suicidalni bolesnici imali su koncentracije željeza ispod 25-tog centila koncentracija u kontrolnoj skupini u 19/32 (59,4%) slučajeva, dok je takve vrijednosti imalo 14/47 (29,8%) sudionika iz kontrolne skupine. Izgledi za suicidalnost kod bolesnika sa željezom $\leq 11,2475$ (25-i centil kontrolne skupine) bili su 4,27 (95% CI 1,43-12,76; $p=0,009$) puta veći od izgleda kod bolesnika s koncentracijom željeza unutar interkvartilnog raspona kontrolne skupine.

Najveća razlika u koncentraciji nekog BE i ovdje je uočena u slučaju žive (Hg) (Tablica 15, Slika 21). Čak 26/32 (81,3%) suicidalnih sudionika imalo je koncentraciju žive nižu od 25-og centila koncentracije u kontrolnoj skupini. Omjer izgleda za pripadnost suicidalnoj skupini bio je osam puta veći (OR=8.0; 95% CI 2,62-24,4; $p<0,001$) nego kod sudionika s rasponom žive unutar interkvartilnog raspona koncentracije žive u kontrolnoj skupini.

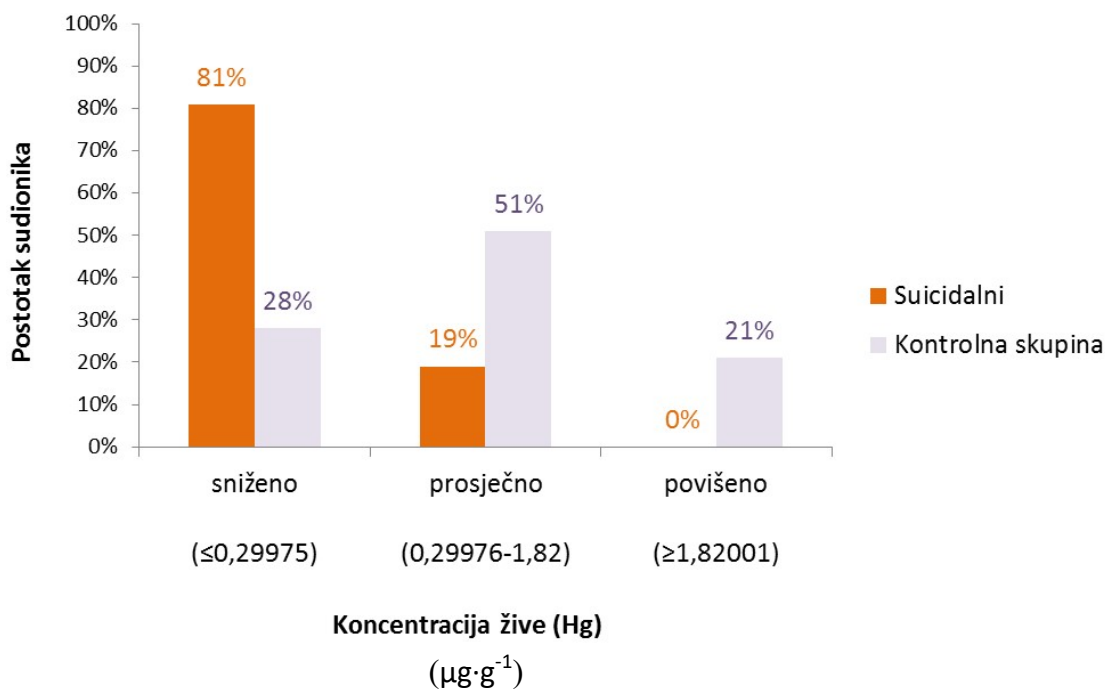
Za razliku od željeza i žive, povezanost sa suicidalnošću pokazale su povišene koncentracije joda (I). U suicidalnoj skupini niti jedan bolesnik nije imao koncentraciju joda višu od 75-og centila koncentracije u kontrolnoj skupini. Izgledi za suicidalnost pri povišenom jodu bili su 96% niži nego pri jodu unutar interkvartilnog raspona koncentracije u kontrolnoj skupini (OR=0,04; 95% 0,00-0,72; p=0,028) (Tablica 15, Slika 22).

Slično je uočeno i u slučaju molibdena (Mo) (Tablica 15; Slika 23). Koncentracije molibdena $\geq 0,05451$ smanjivale su izgledi za pripadnost suicidalnoj skupini za 83% (OR=0,17; 95% CI 0,03-0,85; p=0,031).

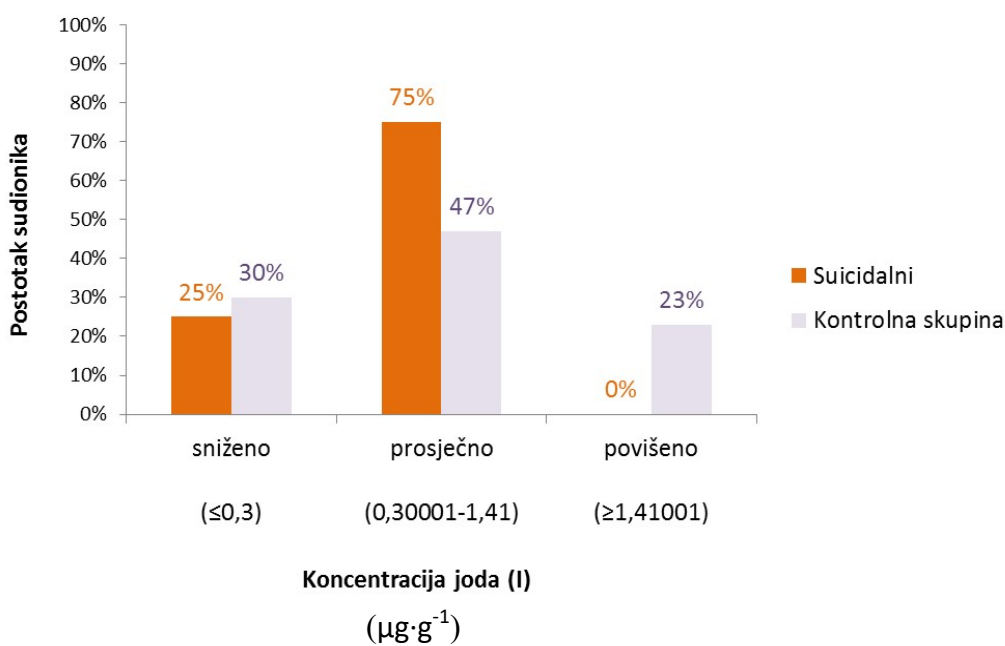
Povišene koncentracije fosfora (P) snižavale su izgledi za pripadnost suicidalnoj skupini za 80% (OR=0,20; 95% CI 0,04-1,00; p=0,050) (Tablica 15, Slika 24).



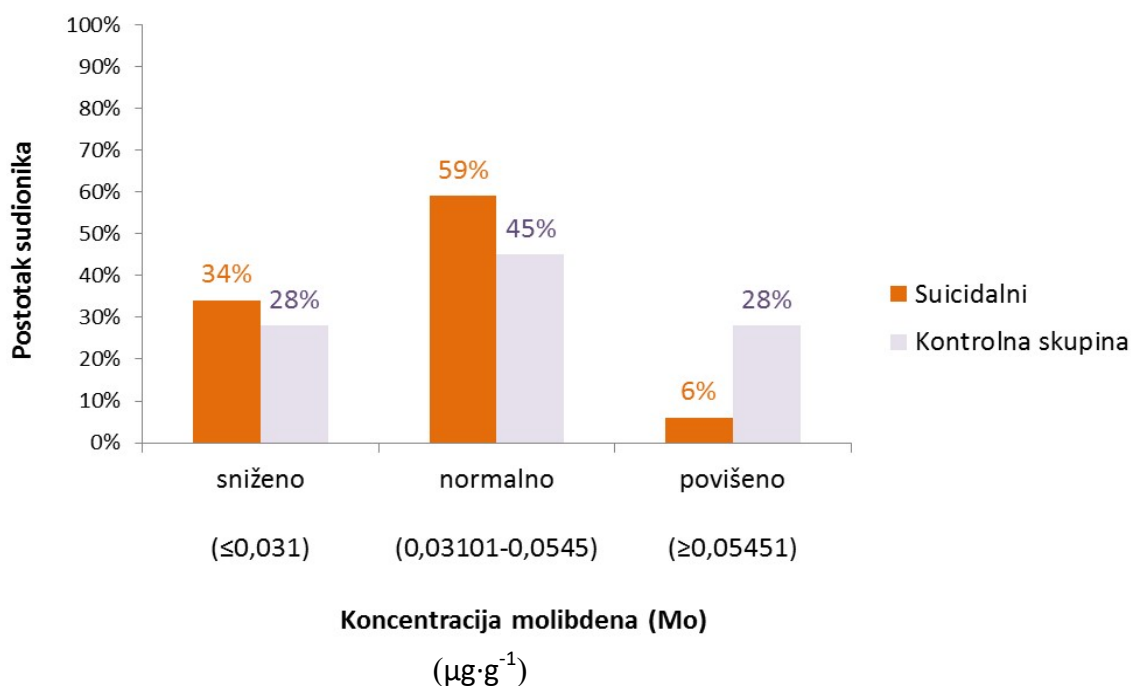
Slika 20. Koncentracija željeza (Fe) kategorizirana prema interkvartilnom rasponu koncentracije u kontrolnoj skupini (n=47), suicidalni n=32.



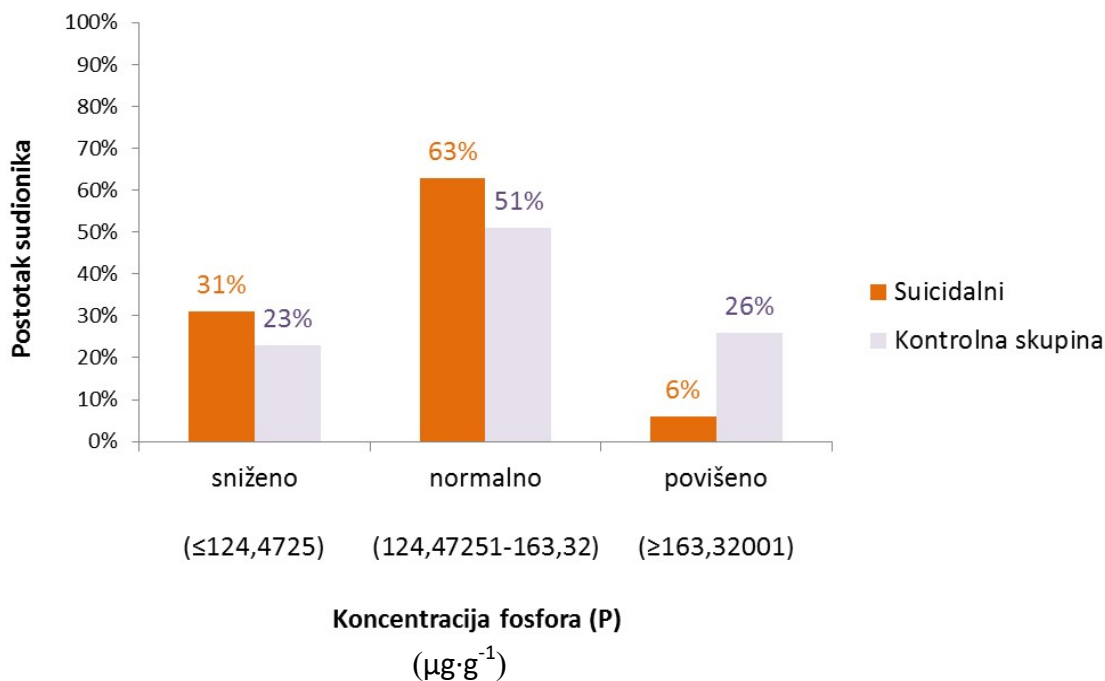
Slika 21. Koncentracija žive (Hg) kategorizirana prema interkvartilnom rasponu koncentracije u kontrolnoj skupini (n=47), suicidalni n=32.



Slika 22. Koncentracija joda (I) kategorizirana prema interkvartilnom rasponu koncentracije u kontrolnoj skupini n=47, suicidalni n=32;



Slika 23. Koncentracija molibdena (Mo) kategorizirana prema interkvartilnom rasponu koncentracije u kontrolnoj skupini (n=47), suicidalni n=32.



Slika 24. Koncentracija fosfora (P) kategorizirana prema interkvartilnom rasponu koncentracije u kontrolnoj skupini, n (suicidalni)=32; n (kontrolna skupina)=47.

Tablica 15. Udjeli sniženih, normalnih i povišenih vrijednosti BE prema suicidalnosti; normalne vrijednosti su određene kao interkvartilni raspon koncentracije BE u kontrolnoj skupini

	Suicidalni (n=32)	Kontrolna skupina (n=47)	OR	(95% CI)	p
Srebro (Ag)					
sniženo ($\leq 0,360$)	10 (31,3)	12 (25,5)	1,25	(0,44-3,58)	0,677
prosječno (0,3601-0,1770)	16 (50,0)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 0,1771$)	6 (18,8)	11 (23,4)	0,82	(0,25-2,66)	0,739
Aluminij (Al)					
sniženo ($\leq 4,7125$)	8 (25,0)	15 (31,9)	0,65	(0,23-1,88)	0,429
prosječno (4,71251-15,4475)	18 (56,3)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 15,44751$)	6 (18,8)	10 (21,3)	0,73	(0,22-2,41)	0,609
Zlato (Au)					
sniženo ($\leq 0,01675$)	4 (12,5)	10 (21,3)	0,59	(0,16-2,16)	0,425
prosječno (0,01676-0,113)	19 (59,4)	28 (59,6)	1		
povišeno ($\geq 0,11301$)	9 (28,1)	9 (19,1)	1,47	(0,49-4,39)	0,487
Bor (B)					
sniženo ($\leq 0,69$)	9 (28,1)	11 (23,4)	1,20	(0,41-3,53)	0,736
prosječno (0,69001-2,7225)	17 (53,1)	25 (53,2)	1		
povišeno ($\geq 2,72251$)	6 (18,8)	11 (23,4)	0,80	(0,25-2,59)	0,712
Barij (Ba)					
sniženo ($\leq 0,36275$)	8 (25,0)	12 (25,5)	1,24	(0,41-3,74)	0,705)
prosječno (0,36276-1,6)	14 (43,8)	26 (55,3)	1		
povišeno ($\geq 1,60001$)	10 (31,3)	9 (19,1)	2,06	(0,68-6,26)	0,201
Bizmut (Bi)					
sniženo ($\leq 0,01375$)	15 (46,9)	11 (23,4)	2,14	(0,77-5,98)	0,146
prosječno (0,01376-0,057)	14 (43,8)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 0,05701$)	3 (9,4)	14 (29,8)	0,34	(0,08-1,39)	0,132
Kalcij (Ca)					
sniženo ($\leq 535,2425$)	5 (15,6)	13 (27,7)	0,53	(0,16-1,77)	0,304
prosječno (535,24251-2568,2975)	18 (56,3)	25 (53,2)	1		
povišeno ($\geq 2568,29751$)	9 (28,1)	9 (19,1)	1,39	(0,46-4,19)	0,560
Kadmij (Cd)					
sniženo ($\leq 0,007$)	7 (21,9)	12 (25,5)	0,67	(0,22-2,00)	0,470
prosječno (0,00701-0,04025)	21 (65,6)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 0,04026$)	4 (12,5)	11 (23,4)	0,42	(0,12-1,50)	0,181
Kobalt (Co)					
sniženo ($\leq 0,009$)	11 (34,4)	14 (29,8)	1,06	(0,39-2,91)	0,905
prosječno (0,00901-0,042)	17 (53,1)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 0,04201$)	4 (12,5)	10 (21,3)	0,54	(0,15-2,02)	0,361

<i>...nastavak tablice 15.</i>	Suicidalni (n=32)	Kontrolna skupina (n=47)	OR	(95% CI)	p
Krom (Cr)					
sniženo ($\leq 0,2215$)	11 (34,4)	12 (25,5)	1,64	(0,57-4,67)	0,357
prosječno (0,22151-0,40125)	14 (43,8)	25 (53,2)	1		
povišeno ($\geq 0,40126$)	7 (21,9)	10 (21,3)	1,25	(0,39-4,01)	0,708
Bakar (Cu)					
sniženo ($\leq 11,0475$)	12 (37,5)	11 (23,4)	1,75	(0,62-4,95)	0,295
prosječno (11,04751-19,2575)	15 (46,9)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 19,25751$)	5 (15,6)	12 (25,5)	0,67	(0,20-2,27)	0,517
Željezo (Fe)					
sniženo ($\leq 11,2475$)	19 (59,4)	14 (29,8)	4,27	(1,43-12,76)	0,009
prosječno (11,24751-22,6975)	7 (21,9)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 22,69751$)	6 (18,8)	11 (23,4)	1,71	(0,46-6,35)	0,420
Galij (Ga)					
sniženo ($\leq 0,01875$)	11 (34,4)	14 (29,8)	1,57	(0,55-4,49)	0,399
prosječno (0,01876-0,0595)	12 (37,5)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 0,05951$)	9 (28,1)	9 (19,1)	2,00	(0,63-6,35)	0,239
Živa (Hg)					
sniženo ($\leq 0,29975$)	26 (81,3)	13 (27,7)	8,00	(2,62-24,40)	<0,001
prosječno (0,29976-1,82)	6 (18,8)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 1,82001$)	0 (0,0)	10 (21,3)	0,18	(0,01-3,48)	0,256
Jod (I)					
sniženo ($\leq 0,3$)	8 (25,0)	14 (29,8)	0,52	(0,18-1,49)	0,225
prosječno (0,30001-1,41)	24 (75,0)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 1,41001$)	0 (0,0)	11 (23,4)	0,04	(0,00-0,72)	0,028
Kalij (K)					
sniženo ($\leq 35,31$)	5 (15,6)	12 (25,5)	0,63	(0,19-2,12)	0,450
prosječno (35,31001-239,6825)	16 (50,0)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 239,68251$)	11 (34,4)	11 (23,4)	1,50	(0,53-4,28)	0,448
Lantan (La)					
sniženo ($\leq 0,005$)	5 (15,6)	18 (38,3)	0,73	(0,21-2,58)	0,629
prosječno (0,00501-0,024)	15 (46,9)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 0,02401$)	12 (37,5)	7 (14,9)	2,51	(0,80-7,86)	0,113
Litij (Li)					
sniženo ($\leq 0,01675$)	14 (43,8)	13 (27,7)	1,58	(0,58-4,30)	0,370
prosječno (0,01676-0,061)	15 (46,9)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 0,06101$)	3 (9,4)	12 (25,5)	0,37	(0,09-1,53)	0,168

<i>...nastavak tablice 15.</i>	Suicidalni (n=32)	Kontrolna skupina (n=47)	OR	(95% CI)	p
Magnezij (Mg)					
sniženo ($\leq 58,17$)	12 (37,5)	13 (27,7)	1,54	(0,56-4,24)	0,404
prosječno (58,17001-272,2425)	15 (46,9)	25 (53,2)	1		
povišeno ($\geq 272,24251$)	5 (15,6)	9 (19,1)	0,93	(0,26-3,29)	0,905
Mangan (Mn)					
sniženo ($\leq 0,11825$)	9 (28,1)	15 (31,9)	0,84	(0,29-2,42)	0,747
prosječno (0,11826-0,33975)	15 (46,9)	21 (44,7)	1		
povišeno ($\geq 0,33976$)	8 (25,0)	11 (23,4)	1,02	(0,33-3,14)	0,975
Molibden (Mo)					
sniženo ($\leq 0,031$)	11 (34,4)	13 (27,7)	0,94	(0,34-2,58)	0,897
prosječno (0,03101-0,0545)	19 (59,4)	21 (44,7)	1		
povišeno ($\geq 0,05451$)	2 (6,3)	13 (27,7)	0,17	(0,03-0,85)	0,031
Natrij (Na)					
sniženo ($\leq 100,63$)	4 (12,5)	14 (29,8)	0,39	(0,11-1,42)	0,154
prosječno (100,63001-454,5525)	16 (50,0)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 454,55251$)	12 (37,5)	11 (23,4)	1,50	(0,53-4,25)	0,445
Nikal (Ni)					
sniženo ($\leq 0,2545$)	14 (43,8)	14 (29,8)	1,77	(0,65-4,84)	0,266
prosječno (0,25451-0,64475)	13 (40,6)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 0,64476$)	5 (15,6)	10 (21,3)	0,89	(0,25-3,15)	0,850
Fosfor (P)					
sniženo ($\leq 124,4725$)	10 (31,3)	11 (23,4)	1,09	(0,39-3,09)	0,870
prosječno (124,47251-163,32)	20 (62,5)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 163,32001$)	2 (6,3)	12 (25,5)	0,20	(0,04-1,00)	0,050
Olovo (Pb)					
sniženo ($\leq 0,261$)	9 (28,1)	11 (23,4)	1,40	(0,47-4,22)	0,547
prosječno (0,26101-1,1825)	14 (43,8)	24 (51,1)	1		
povišeno ($\geq 1,18251$)	9 (28,1)	12 (25,5)	1,29	(0,43-3,81)	0,650
Rubidij (Rb)					
sniženo ($\leq 0,042$)	5 (15,6)	12 (25,5)	0,61	(0,18-2,06)	0,428
prosječno (0,04201-0,2305)	17 (53,1)	25 (53,2)	1		
povišeno ($\geq 0,23051$)	10 (31,3)	10 (21,3)	1,47	(0,50-4,29)	0,480
Antimon (Sb)					
sniženo ($\leq 0,01175$)	9 (28,1)	13 (27,7)	0,94	(0,33-2,69)	0,903
prosječno (0,01176-0,03475)	17 (53,1)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 0,03476$)	6 (18,8)	11 (23,4)	0,74	(0,23-2,39)	0,612

<i>...nastavak tablice 15.</i>	Suicidalni (n=32)	Kontrolna skupina (n=47)	OR	(95% CI)	p
Selen (Se)					
sniženo ($\leq 0,254$)	10 (31,3)	12 (25,5)	1,02	(0,36-2,90)	0,973
prosječno (0,25401-0,5515)	18 (56,3)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 0,55151$)	4 (12,5)	13 (27,7)	0,38	(0,10-1,36)	0,135
Silicij (Si)					
sniženo ($\leq 19,8975$)	9 (28,1)	11 (23,4)	1,20	(0,40-3,60)	0,745
prosječno (19,89751-36,855)	15 (46,9)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 36,85501$)	8 (25,0)	14 (29,8)	0,84	(0,28-2,49)	0,751
Kositar (Sn)					
sniženo ($\leq 0,08175$)	13 (40,6)	14 (29,8)	1,94	(0,69-5,51)	0,212
prosječno (0,08176-0,27925)	11 (34,4)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 0,27926$)	8 (25,0)	10 (21,3)	1,67	(0,52-5,42)	0,391
Stroncij (Sr)					
sniženo ($\leq 0,83975$)	12 (37,5)	12 (25,5)	1,73	(0,62-4,82)	0,291
prosječno (0,83976-5,595)	15 (46,9)	26 (55,3)	1		
povišeno ($\geq 5,59501$)	5 (15,6)	9 (19,1)	0,96	(0,27-3,41)	0,953
Vanadij (V)					
sniženo ($\leq 0,037$)	7 (21,9)	13 (27,7)	0,89	(0,29-2,75)	0,832
prosječno (0,03701-0,0795)	14 (43,8)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 0,07951$)	11 (34,4)	11 (23,4)	1,64	(0,57-4,78)	0,362
Volfram (W)					
sniženo ($\leq 0,004$)	12 (37,5)	20 (42,6)	1,00	(0,34-2,98)	>0,999
prosječno (0,00401-0,00925)	9 (28,1)	15 (31,9)	1		
povišeno ($\geq 0,00926$)	11 (34,4)	12 (25,5)	1,53	(0,48-4,89)	0,475
Cink (Zn)					
sniženo ($\leq 163,085$)	7 (21,9)	11 (23,4)	1,05	(0,33-3,33)	0,940
prosječno (163,08501-234,2975)	14 (43,8)	23 (48,9)	1		
povišeno ($\geq 234,29751$)	11 (34,4)	13 (27,7)	1,39	(0,49-3,94)	0,536
Cirkonij (Zr)					
sniženo ($\leq 0,06175$)	11 (34,4)	13 (27,7)	1,55	(0,53-4,51)	0,420
prosječno (0,06176-0,192)	12 (37,5)	22 (46,8)	1		
povišeno ($\geq 0,19201$)	9 (28,1)	12 (25,5)	1,38	(0,45-4,19)	0,575

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika.

4.5. Multivarijatna analiza povezanosti izvornih koncentracija bioelemenata sa suicidalnošću

U multivarijatnu analizu uključili smo četrnaest bioelemenata čije su koncentracije bile statistički značajno različite (na razini $p < 0,25$) između suicidalne i kontrolne skupine: zlato (Au), bizmut (Bi), krom (Cr), bakar (Cu), željezo (Fe), živa (Hg), kalij (K), lantan (La), litij (Li), molibden (Mo), natrij (Na), selen (Se), stroncij (Sr) i cink (Zn). Dodatno smo u multivarijatnim analizama kontrolirali dob i spol sudionika. Binarnom logističkom regresijom s hijerarhijskom stupnjevitom (prema naprijed) metodom izbora varijabli uz preoblikovanje modela u svakom koraku (engl. *Hierarchical forward with switching ili: conditional*) dobivene su statistički značajne povezanosti dobi, spola, žive (Hg), lantana (La), selena (Se) i stroncija (Sr) sa suicidalnošću. Te su varijable uvrštene u završni model (Tablica 16).

Tablica 16. Multivarijatna povezanost bioelemenata sa suicidalnošću; izvorne, netransformirane vrijednosti

	Razlika		Prilagođeno samo za dob i spol			Prilagođeno za sve BE, dob i spol		
	Abs.	%	OR _{multi}	95% CI	p	OR _{multi}	95% CI	P
Dob						1,09	(1,02-1,16)	0,010
Muški spol						0,02	(0,00-0,51)	0,017
Živa (Hg)	-0,51	-326%	0,24	(0,12-0,47)	<0,001	0,13	(0,04-0,41)	<0,001
Lantan (La)	0,01	44%	1,71	(1,05-2,79)	0,033	3,02	(1,19-7,64)	0,020
Selen (Se)	-0,04	-12%	0,43	(0,18-1,01)	0,051	0,09	(0,01-0,98)	0,048
Stroncij (Sr)	0,16	7%	0,65	(0,39-1,07)	0,092	0,17	(0,03-0,91)	0,039

OR = omjer izgleda za suicidalnost, multivarijatna binarna logistička regresija sa stupnjevitom (prema naprijed) metodom izbora varijabli uz preoblikovanje modela u svakom koraku; 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti omjera izgleda; p = statistička značajnost omjera izgleda.

4.6. Multivarijatna analiza povezanosti sniženih i povišenih koncentracija pojedinih bioelemenata sa suicidalnošću

U prvu multivarijatnu analizu uključili smo sve BE, ali ne i dob i spol. Binarnom logističkom regresijom s hijerarhijskom stupnjevitom (prema naprijed) metodom izbora varijabli uz preoblikovanje modela u svakom koraku (engl. *Hierarchical forward with switching* ili *conditional*) dobivene su statistički značajne povezanosti sniženog željeza i žive te povišenih molibdena i natrija (Tablica 17). Na temelju tog modela pravilno je klasificirano 85% sudionika. Model je bio statistički značajan (Omnibus test: $\chi^2=53,34$; $ss=8$; $p<0,001$). Pseudo Nakerlkerke R^2 iznosio je 0,71. Hosmer i Lemeshow test ukazivao je na dobru usklađenost modela s empirijskim podacima ($\chi^2=6,4$; $ss=8$; $p=0,603$). Nakon prilagodbe za dob i spol sa suicidalnošću su statistički značajno bili povezani sniženo željezo i živa te povišeni molibden. CRT analizom (Analiza stabla klasifikacije i regresije, od engl. *Classification and Regression Tree Analysis*), utvrđeno je međudjelovanje joda (I), dobi, litija (Li) i barija (Ba) (Tablica 17). Najveću vjerojatnost pripadanja suicidalnoj skupini imali su sudionici:

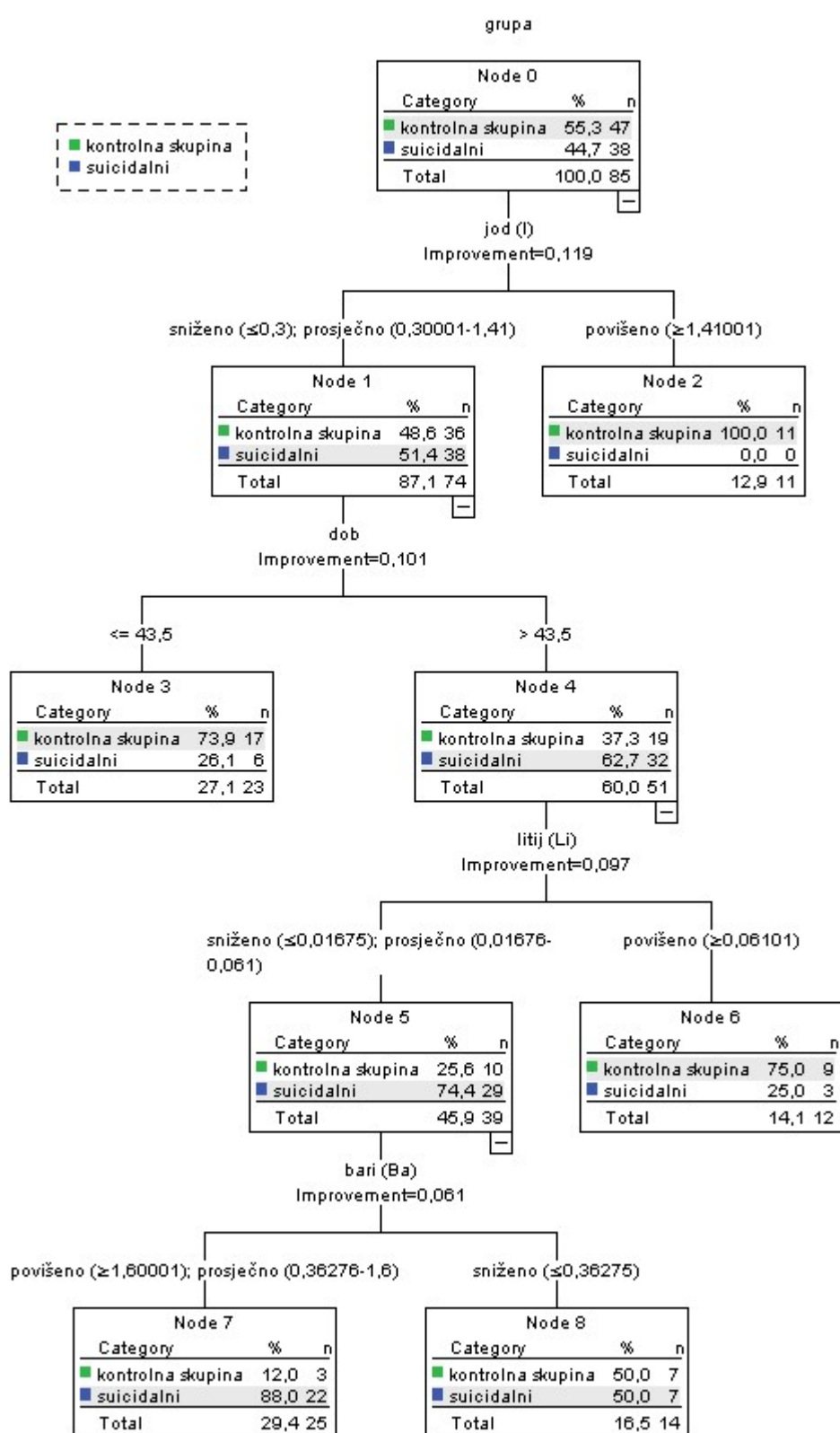
- sa sniženom ($\leq 0,30$) (I) ili prosječnom (0,31-1,41) koncentracijom joda u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije joda u kontrolnoj skupini
- koji su bili stariji od 43,5 godina,
- te imali sniženu ($\leq 0,01675$) ili prosječnu (0,01676-0,061) koncentraciju litija (Li) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije litija (Li) u kontrolnoj skupini,
- te imali povišenu ($\geq 1,61$) ili prosječnu (0,36276-1,60) koncentraciju barija (Ba) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije barija u kontrolnoj skupini.

U tom segmentu sudionika, udio suicidalnih iznosio je 88%, što je predstavljalo povećanje od 196,8% u odnosu na udio suicidalnih u cijelom uzorku. Ukupna točnost predikcije suicidalnosti na temelju takvog prediktivnog modela iznosila je 0,78 (95% CI 0,68-0,83%). Pozitivna prediktivna vrijednost bila je 0,88 (95% CI 0,71-0,97), a negativna prediktivna vrijednost 0,73 (0,66-0,77). Osjetljivost za suicidalnost tako oblikovanog prediktivnog testa bila je 0,58 (95% CI 0,47-0,64), a specifičnost 0,94 (95% CI 0,85-0,98). Pozitivni omjer izgleda (engl. *positive likelihood ratio*) iznosio je 9,07 (95% CI 3,01-36,56), a negativni omjer izgleda (engl. *negative likelihood ratio*) iznosio je 0,45 (0,37-0,63).

Tablica 17. Multivarijatna povezanost sniženih i povišenih koncentracija bioelemenata sa suicidalnošću

	Prilagođeno za sve BE, ali ne za dob i spol			Prilagođeno i za dob i spol	
	OR _{multi}	95% CI	p		
Dob				1,00 (0,95-1,05)	0,857
Muški spol				0,31 (0,05-1,95)	0,210
Željezo (Fe)					
sniženo ($\leq 11,2475$)	14,15 (1,93-103,92)	0,009		14,58 (2,13-99,61)	0,006
prosječno (11,24751-22,6975)	1			1	
povišeno ($\geq 22,69751$)	1,10 (0,14-8,77)	0,931		0,82 (0,10-6,72)	0,850
Živa (Hg)					
sniženo ($\leq 0,29975$)	26,77 (4,26-168,40)	<0,001		10,35 (2,17-49,39)	0,003
prosječno (0,29976-1,82)	1			1	
povišeno ($\geq 1,82001$)	0,00 (0,00-x)	>0,999		0,00 (0,00-x)	>0,999
Molibden (Mo)					
sniženo ($\leq 0,031$)	0,26 (0,04-1,62)	0,147		0,26 (0,05-1,40)	0,118
prosječno (0,03101-0,0545)	1			1	
povišeno ($\geq 0,05451$)	0,01 (0,00-0,34)	0,009		0,05 (0,003-0,80)	0,034
Natrij (Na)					
sniženo ($\leq 100,63$)	0,40 (0,04-4,29)	0,450		0,13 (0,01-1,20)	0,071
prosječno (100,6-454,60)	1			1	
povišeno ($\geq 454,61$)	14,06 (1,10-179,56)	0,042		7,40 (0,82-66,59)	0,074

OR = omjer izgleda za suicidalnost, multivarijatna binarna logistička regresija sa stupnjevitom (prema naprijed) metodom izbora varijabli uz preoblikovanje modela u svakom koraku; 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti omjera izgleda; p = statistička značajnost omjera izgleda.



Slika 25. CRT stablo povezanosti bioelementa sa suicidalnošću.

4.7. Provjera hipoteze o povišenoj koncentraciji natrija (Na) i kalija (K) u uzorku kose suicidalnih ispitanika

Univarijatnom analizom utvrđena je statistički značajna razlika u koncentraciji natrija (Na) između suicidalne i kontrolne skupine (Tablica 18, Slika 26). Kod suicidalnih bolesnika medijan (interkvartilni raspon) koncentracije natrija u kosi iznosio je 404 (167-706), a u kontrolnoj skupini 178 (86-444). Ta razlika od 226 (127%) bila je statistički značajna (Mann-Whitney $U=534$; $Z=-2,18$; $p=0,029$; $AUC =0,65$). Nakon prilagodbe za spol i dob izvorne vrijednosti koncentracije natrija nisu bile statistički značajno povezane sa suicidalnošću ($p=0,864$). Nakon prilagodbe za dob i spol, logaritamski transformirana koncentracija natrija bila je na rubu statističke značajnosti ($OR=1,48$; $95\% CI 0,99-2,22$; $p=0,057$). Na temelju ovog istraživanja nije moguće potvrditi povezanost koncentracije natrija sa suicidalnošću neovisnu o dobi, spolu i drugim BE.

Univarijatnom analizom nije potvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji kalija (K) između suicidalne i kontrolne skupine (Tablica 18). Na razini ovog uzorka razlika je iznosila 73 (130%). Na temelju ovog istraživanja nije moguće potvrditi povezanost koncentracije kalija sa suicidalnošću.

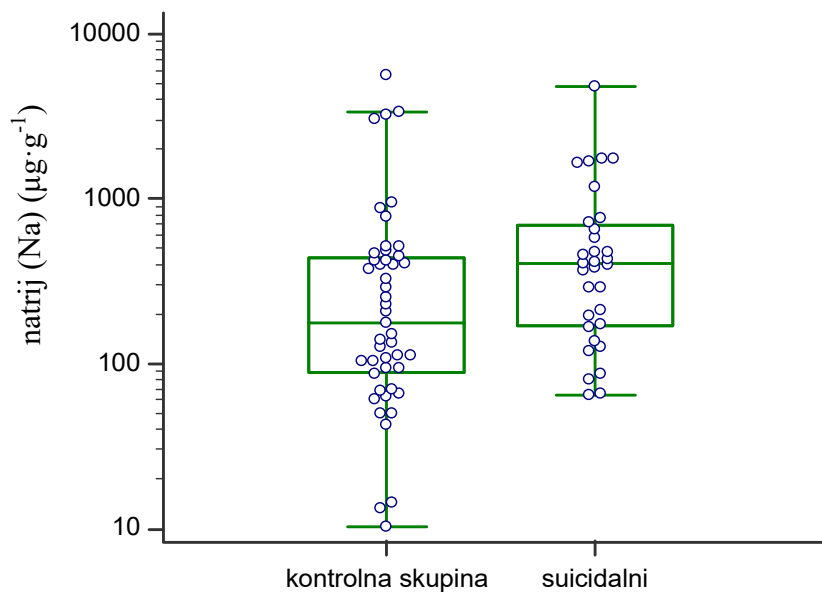
Kako je ranije pokazano, broj bolesnika sa sniženim ili povišenim koncentracijama natrija i kalija prema kriteriju interkvartilnog raspona u kontrolnoj skupini nije bio statistički značajno povezan sa suicidalnošću (Slika 26). Njihovo međudjelovanje, također nije bilo statistički značajno povezano sa suicidalnošću ($p=0,862$).

Tablica 18. Razlika u Na i K između suicidalnih i kontrolne skupine

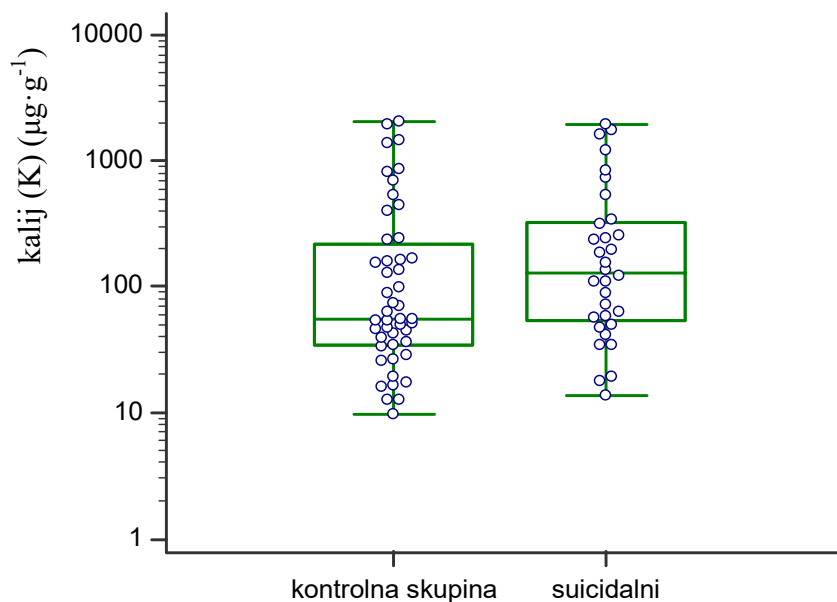
	Suicidalni (n=38)		Kontrolna skupina (n=47)		Razlika		p	AUC	95% CI
	Aps.	%	Aps.	%	Aps.	%			
Natrij (Na)	404	(167-706)	178	(86-444)	226	127%	0,029	0,65	(0,52-0,77)
Kalij (K)	129	(52-331)	56	(34-238)	73	130%	0,095	0,61	(0,48-0,74)

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

Aps. = aposolutna razlika medijana u suicidalnoj i kontrolnoj skupini; % = relativna razlika medijana u suicidalnoj i kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlika; Mann-Whitney U test; AUC = površina ispod ROC krivulje (od engl. *Area under the curve*) dana kao standardizirana mjera veličine učinka; 95% CI = 95%-tni interval pouzdnosti površine ispod ROC krivulje.



Slika 26. Medijan (interkvartilni raspon), najmanje i najveće vrijednosti koncentracije natrija (Na) u skupini suicidalnih ispitanika (n=32) i u kontrolnoj skupini (n=47)



Slika 27. Medijan (interkvartilni raspon), najmanje i najveće vrijednosti koncentracije kalija (K) u skupini suicidalnih ispitanika (n=32) i u kontrolnoj skupini (n=47)

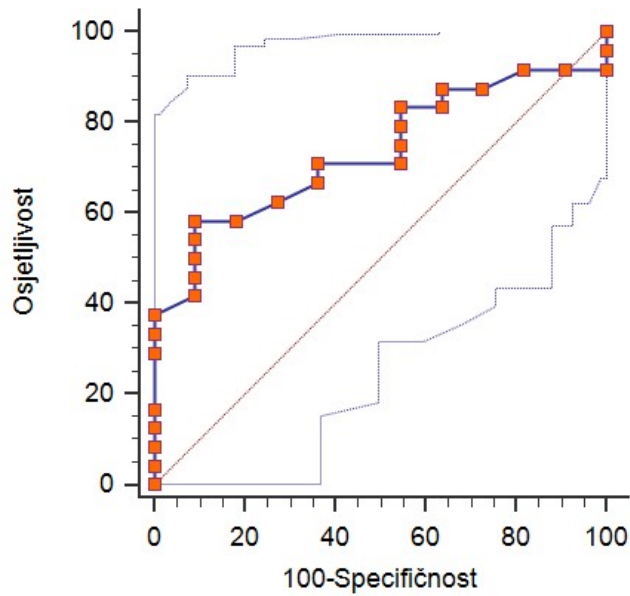
4.8. Provjera hipoteze o sniženim koncentracijama aminokiselina u plazmi suicidalnih ispitanika

Serijom univarijantnih t-testova za neovisne uzorke utvrđene su statistički značajno niže koncentracije asparagina te rubno statistički značajno niže koncentracije 3-metilhistidina u skupini suicidalnih u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 19). Nakon prilagodbe za dob i spol serijom analiza kovarijance utvrđene su statistički značajno niže vrijednosti fosfoetanolamina i fosfoserina u suicidalnoj skupini (Tablica 19).

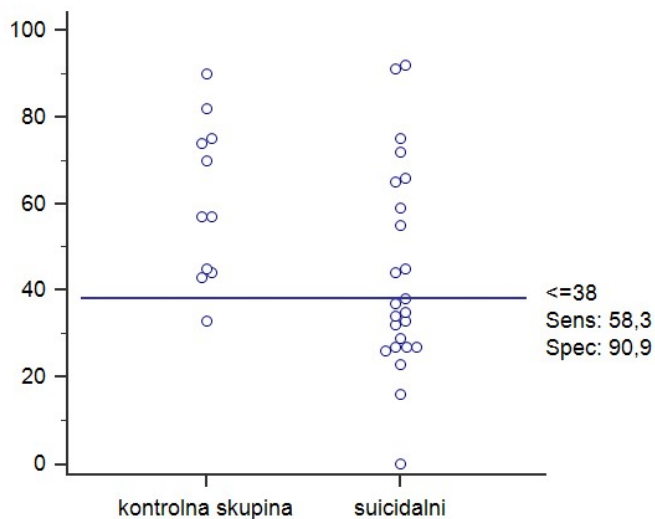
Tablica 19. Razlike u koncentracijama aminokiselina (izražene u $\mu\text{mol/L}$) između suicidalne i kontrolne skupine

	Grupa		Razlika			
	Suicidalni (n=38)	Kontrolna skupina (n=47)	Aps.	%	p	p _p
Asparagin	44 (23,4)	61 (18,5)	-17	-28%	0,039	0,070
3-Metilhistidin	0 (1,6)	2 (3,5)	-2	-100%	0,052	0,105
Glutaminska kiselina	42 (18,4)	55 (29,1)	-13	-24%	0,099	0,741
Fenilalanin	50 (8,3)	54 (6,7)	-4	-7%	0,107	0,220
Tirozin	59 (15,7)	67 (8,8)	-8	-12%	0,115	0,316
Treonin	133 (42,8)	156 (36,6)	-23	-15%	0,122	0,285
Arginin	36 (12,7)	44 (17,2)	-8	-18%	0,159	0,769
Valin	214 (60,4)	244 (50,1)	-30	-12%	0,165	0,191
Alfa-aminomaslačna kiselina	18 (10,1)	22 (6,0)	-4	-18%	0,179	0,448
Alfa-aminoadipinska kiselina	1 (1,4)	0 (0,0)	1	100%	0,218	0,378
Histidin	78 (15,9)	85 (14,9)	-7	-8%	0,224	0,582
Prolin	239 (90,5)	201 (77,7)	38	19%	0,242	0,173
Serin	132 (36,1)	145 (38,1)	-13	-9%	0,342	0,700
Fosfoetanolamin	6 (16,7)	2 (6,3)	4	200%	0,429	0,006
Metionin	21 (8,0)	24 (6,2)	-3	-13%	0,432	0,742
1-Metilhistidin	14 (21,2)	9 (11,7)	5	56%	0,452	0,359
Leucin	120 (38,8)	130 (32,8)	-10	-8%	0,473	0,465
Citrulin	33 (11,2)	35 (7,2)	-2	-6%	0,596	0,925
Ornitin	127 (43,9)	120 (17,6)	7	6%	0,602	0,836
Izoleucin	58 (20,2)	61 (17,2)	-3	-5%	0,627	0,490
Alanin	438 (111,6)	423 (69,4)	15	4%	0,680	0,668
Glutamin	662 (94,9)	683 (213,7)	-21	-3%	0,686	0,741
Lizin	171 (44,4)	177 (35,7)	-6	-3%	0,710	0,627
Taurin	83 (26,4)	85 (17,0)	-2	-2%	0,791	0,809
Fosfoferin	4 (4,5)	4 (3,5)	0	0%	0,815	0,049
Asparaginska kiselina	4 (3,3)	3 (2,7)	1	33%	0,826	0,070
Glicin	311 (101,9)	304 (100,4)	7	2%	0,856	0,580
Cistin	40 (16,1)	40 (12,1)	0	0%	0,972	0,414

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina i (standardna devijacija); Aps. = aposolutna razlika aritmetičke sredine u suicidalnoj i kontrolnoj skupini; % = relativna razlika aritmetičke sredine u suicidalnoj i kontrolnoj skupini; P = t-test za neovisne uzorke, statistička značajnost razlike; aminokiseline su poredane prema statističkoj značajnosti razlike, p_p = statistička značajnost razlike nakon prilagodbe za dob i spol, analiza kovarijance.



Slika 28. ROC krivulja koncentracije asparagina u predikciji suicida; isprekidane krivulje predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti.



Slika 29. Koncentracije asparagina u svih sudionika iz kontrolne i suicidalne skupine (horizontalna crta predstavlja Youdenov index J na vrijednosti koncentracije asparagina od $\leq 38 \mu\text{mol/L}$).

4.9. Provjera hipoteze o sniženim koncentracijama vazopresina u plazmi suicidalnih ispitanika

Potvrđena je hipoteza o nižoj koncentraciji vazopresina u plazmi u suicidalnih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 20). Razlika u koncentraciji vazopresina između suicidalne i kontrolne skupine je bila statistički značajna ($p < 0,001$).

Tablica 20. Razlika u koncentraciji vazopresina (izražena u pg/ml) između suicidalne i kontrolne skupine

	Suicidalni (n=32)	Kontrolna skupina (n=47)	Razlika	(95% CI)	p
Vazopresin	2,9 (1,63)	4,5 (1,56)	1,6	(0,88-2,33)	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti razlike u aritmetičkim sredinama; p = statistička značajnost razlike, t-test za neovisne uzorke.

5. RASPRAVA

Ovim istraživanjem, provedenom u skupini ispitanika oboljelih od depresije koji su pokušali samoubojstvo (n=38) i u kontrolnoj skupini (n=47), djelomično smo potvrdili hipotezu o povezanosti koncentracije natrija (Na) sa suicidalnošću, ali nismo potvrdili povezanost natrija sa suicidalnošću neovisno o dobi i spolu. Nismo potvrdili hipotezu o povezanosti kalija (K) i suicidalnosti. Utvrđena je statistički značajno niža koncentracija aminokiseline asparagina u skupini suicidalnih ispitanika. Potvrdili smo hipotezu o obrnuto proporcionalnoj povezanosti vazopresina i suicidalnosti.

5.1. Koncentracija bioelemenata

Analizom multielementnog profila iz uzorka kose ispitanika, pokazano je da su u skupini ispitanika oboljelih od depresije koji su pokušali samoubojstvo logaritamski transformirane koncentracije zlata, kalija, lantana, natrija, stroncija i cinka bile statistički značajno veće. Nasuprot tome, koncentracije bizmuta, kroma, bakra, željeza, žive, litija, molibdena i selena bile su statistički značajno niže u skupini ispitanika koji su pokušali suicid u usporedbi sa zdravim ispitanicima iz kontrolne skupine.

U multivarijatnu analizu uključili smo četrnaest elemenata čije su koncentracije bile statistički značajno različite (na razini $p < 0,25$) između suicidalne i kontrolne skupine: zlato, bizmut, krom, bakar, željezo, živa, kalij, lantan, litij, molibden, natrij, selen, stroncij i cink. Dodatnim multivarijatnim analizama dobivene su statistički značajne povezanosti dobi, spola, žive, lantana, selena i stroncija sa suicidalnošću. Te su varijable uvrštene u završni model.

Najveća statistički značajna razlika između suicidalnih i kontrolne skupine uočena je u koncentraciji žive (Hg). Uočene niže vrijednosti žive u suicidalnih bolesnika ($p < 0,001$) mogu ukazivati na djelovanje zbunjujućih varijabli, odnosno na neujednačenost suicidalne i kontrolne skupine u nekim važnim obilježjima.

Takva obilježja mogu uključivati slabiju dentalnu zaštitu i manje zubnih amalgama (Yin i sur. 2016), ali i rjeđu konzumaciju hrane iz mora (Grenyer i sur. 2007; Krželj i sur. 2011), što

može biti povezano s eventualno nižim obrazovnim i lošijim socioekonomskim statusom te moguće na manju profesionalnu izloženost. Vodeni organizmi (školjke, rakovi, ribe) koji se koriste za prehranu, u sebi obično sadrže veće koncentracije žive (više od 50 µg /kg) koja se u njihovim ogranizmima akumulira, najčešće u organskim spojevima poput lipofilne metil-žive, vežući se za proteine te biomagnificira kroz hranidbeni lanac dosežući najviše razine u predatorima kao što su velike ribe, ptice i sisavci koji se hrane ribom (Srebočan i sur. 2007). Većina morskih riba sadrži 150 µg /kg (0,15 ppm) žive u mišićnom tkivu dok se u riba u zagađenim područjima mogu zabilježiti znatno više koncentracije. Koncentracija žive u navedenim organizmima je proporcionalna rastu i starosti organizma, tako da se u organizmima koji su teži od 115 kg i u 50% organizama težih od 60 kg može očekivati >1 ppm žive u mišićnom tkivu, od čega je više od 90% metil-živa što ove organizme čini neprikladnima za prehranu. Pretpostavimo li kako je Dalmacija regija u kojoj su ljudi skloniji mediteranskom stilu prehrane za razliku od kontinentalne Hrvatske, geografska lokacija bi također mogla biti jedan od kovarijantnih čimbenika. Nadalje, kao kovarijat geografske lokacije mogao bi se ispitati i utjecaj svježe, odnosno smrznute hrane iz mora. Koncentracija žive u organizmu vezana je za količinu konzumacije hrane iz mora, ali i konzumaciju biljnih napitaka (Golding i sur. 2013). Kako je živa toksična čak i u malim koncentracijama (Zahir i sur. 2005), a koncentracija žive bila je viša u ovom istraživanju u ispitanika iz kontrolne skupine, protektivni učinak bi se prije mogao pripisati nekim drugim čimbenicima koji se nalaze u sastavu ribe poput višestruko nezasićenih masnih kiselina među koje spadaju omega-3 masne kiseline. U novijim istraživanjima primijećena je i jasna veza između niskih razina omega-3 masnih kiselina i mentalnog zdravlja. Studije su pokazale da se u ljudi koji ne jedu ribu i plodove mora češće javljaju depresija, bipolarni poremećaj i poslijeporođajna depresija (Balanza-Martinez i sur. 2014, Grosso i sur. 2014a, Markhus i sur. 2013). Shizofrenija i demencija također su povezane s niskim razinama omega-3 masnih kiselina (Knöchel i sur. 2015, Morris i Tangney 2014), a depresija i bipolarni poremećaj mogu se učinkovito liječiti uporabom suplementacije omega-3 masnih kiselina (Grosso i sur. 2014b). Studije su pokazale da je broj obroka ribe i plodova mora značajno niži u žena koje su pokušale samoubojstvo (Tanskanen i sur, 2001, Iribarren i sur. 2004, Li i sur. 2009). Zaključno se može reći da je riba korisna i kvalitetna namirnica, a pri odabiru vrste i količine ribe potreban je dodatan oprez u trudnica, dojilja i male djece kako bi prednosti nadmašile potencijalne rizike pa treba odabrati ribu s malom količinom metil žive odnosno male ribe na početku hranidbenog lanca (inćun, srdela).

Ovim istraživanjem statistički značajne razlike u koncentracijama natrija (Na) utvrđene su između suicidalnih ispitanika i kontrolne skupine ispitanika ($p=0,041$). Međutim, nakon uključivanja dobi i spola kao kovarijata, statistička značajnost se gubi.

Druga glavna hipoteza o povišenim vrijednostima kalija (K) u skupini suicidalnih nije u potpunosti potvrđena. Naime, kvantitativnom analizom koncentracije kalija između ispitivane suicidalne i kontrolne skupine uočava se da su vrijednosti kalija (K) povišene, ali ne na razini statističke značajnosti.

Naše istraživanje je potvrdilo nalaze Momčilovića i sur. (2010.) o povišenim koncentracijama natrija (Na) kod depresivnih bolesnika. Nakon prilagodbe za dob i spol u našem istraživanju ta povezanost više nije bila statistički značajna. Uočenu razliku između našeg i spomenutog istraživanja moguće je objasniti razlikama u dobnoj i spolnoj strukturi naših uzoraka, ali dio je možda moguće pripisati i razlikama u ispitivanim skupinama, budući je istraživanje Momčilovića i sur. (2010.) obuhvatilo bolesnike s dijagnosticiranim velikim depresivnim poremećajem neovisno o pokušaju suicida.

Rezultati istraživanja dostupni u literaturi o povezanosti koncentracije litija i suicida su kontradiktorni. U nekim je istraživanjima ukazano na protektivni učinak malih koncentracija litija u vodi za piće (Ishii i sur. 2015, Shiotsuki i sur. 2016), ali rezultati nekih drugih autora pokazuju upravo suprotno (Ohgami i sur. 2009). Prema istraživanju Shiotsuki i sur. (2016.), koncentracije litija bile su negativno povezane sa suicidalnošću muškaraca, ali ne i žena, nakon prilagodbe za meteorološke čimbenike. Rezultati našeg istraživanja u skladu su s dosadašnjim nalazima prema kojima povišena koncentracija litija može biti protektivni čimbenik za suicidalnost, ali ne neovisno o drugim bioelementima. U ovom istraživanju nije uočena univarijatna povezanost litija sa suicidalnošću, ali jest u slučaju kada se koncentracija litija razmatra u interakciji s koncentracijom joda i dobi.

Jod je esencijalna komponenta tiroidnih hormona i manjak joda najčešći je uzrok hipotireoze. Više je istraživanja ukazalo na povezanost hipotireoze s poremećajima raspoloženja (Gulseren i sur. 2006, Guimaraes i sur. 2009, Bono i sur. 2004) pa je utoliko moguće očekivati povezanost joda i suicidalnosti. Međutim, više je istraživanja ukazalo i na izostanak dokaza o povezanosti hipotireoze i anksioznih poremećaja (Gulseren i sur. 2006, Bono i sur. 2004, Jorde i sur. 2006). Ovakve je kontradiktorne nalaze dijelom moguće objasniti univarijatnim

pristupom. U ovom se istraživanju pokazalo da koncentracije joda nisu bile povezane sa suicidalnošću neovisno o drugim bioelementima, dobi i spolu, ali je jod u kombinaciji s litijem, barijem i dobi pokazao visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost za suicidalnost.

Stoga bi se možda, kao bioindikator suicidalnosti mogla koristiti kombinacija dobi te koncentracije joda (I), litija (Li) i barija. Međutim, osjetljivost tako oblikovanog prediktivnog modela nije zadovoljavajuća i potrebna su daljnja istraživanja za poboljšanje predikcije suicidalnosti.

CRT analizom je utvrđeno međudjelovanje joda (I), dobi, litija (Li) i barija (Ba) i dobi (Slika 25). Najveću vjerojatnost pripadnosti suicidalnoj skupini imali su ispitanici a) sa sniženom ($\leq 0,30$) ili prosječnom ($0,31-1,41$) koncentracijom joda (I) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije joda u kontrolnoj skupini, b) oni koji su bili stariji od 43,5 godina, c) koji su imali koncentraciju litija (Li) sniženu ($\leq 0,01675$) ili prosječnu ($0,01676-0,061$) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije litija (Li) u kontrolnoj skupini te d) oni koji su imali koncentraciju barija (Ba) povišenu ($\geq 1,61$) ili prosječnu ($0,36276-1,60$) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije barija u kontrolnoj skupini.

Potrebna veličina uzorka planirana je za potrebe provjere tri glavne hipoteze. Ta veličina nije bila dovoljna za analizu statističkih značajnosti razlika u strukturi, odnosno u profilu koncentracija više BE između suicidalne i kontrolne skupine te za validaciju CHAID analiza međudjelovanja pojedinih BE (engl. *Chi - squared Automatic Interaction Detector*). Ti su rezultati zato dani samo na ilustrativnoj razini i nije ih metodološki opravdano generalizirati na cijele ciljane populacije. Taj problem moguće je riješiti jedino budućim istraživanjima rađenima na uzorcima čije su veličine prilagođene tim multivarijantnim statističkim analizama.

Kako je prikazano, uočene su razlike u raspodjeli dobi između suicidalne i kontrolne skupine te razlike u zastupljenosti muškaraca i žena odnosno na interakciju dobi, spola i ispitivane skupine. Dob i spol bile su povezane s koncentracijama više bioelemenata. Doprinos navedenih razlika završnim rezultatima pokušali smo kontrolirati multivarijantnim statističkim metodama, ali očekivani uspjeh takve korekcije ograničenog je dometa. Metodološko unaprjeđenje istraživanja, najvjerojatnije, bilo bi moguće postići izjednačavanjem suicidalne i kontrolne skupine prema dodatnim parametrima: genetičkim parametrima ranog razvoja, kao i mikro-geografskim, kulturnim i prehrambenim navikama, izborom nesuicidalne kontrolne

skupine iz populacije braće i sestara suicidalnih ispitanika te ujednačavanjem ispitanika obje skupine prema obrazovnom i socioimovinskom statusu.

Potrebno je naglasiti da je uzorak iz populacije suicidalnih ispitanika biran u specijalnoj psihijatrijskoj bolnici u glavnom gradu Hrvatske. Iako nemamo empirijskih podataka za pretpostavku da je povezanost bioelemenata i suicidalnosti različita u priobalju i na kontinentu, teorijski je utemeljena pretpostavka da su koncentracije bioelemenata različite u različitim dijelovima Hrvatske. Primjerice, radi razlike u konzumaciji hrane iz mora, koncentracije joda (I) i žive (Hg) mogu biti različite, što bi nova istraživanja na uzorcima iz drugih sub-populacija mogla dodatno razjasniti.

Jedna od razlika između suicidalne i kontrolne skupine koju nismo mogli kontrolirati jest i pranje kose prije uzimanja uzoraka. Uzorak suicidalnih ispitanika biran je iz populacije hospitaliziranih bolesnika, a naš kontrolni uzorak iz zdrave, nehospitalizirane populacije, bez psihijatrijske dijagnoze. Poznato je da je u osoba oboljelih od depresivnog poremećaja često u kliničkoj slici prisutno zanemarivanje vlastitog izgleda i higijene, a i sama hospitalizacija može biti povezana s promjenom učestalosti i načina pranja kose što može biti jedan od uzroka eventualnih razlika između suicidalnih ispitanika i kontrolnog uzorka, iako su nakon uzimanja kose uzorci iz obiju skupina bili jednako tretirani. Pranje kose u nekom vremenu prije uzimanja uzoraka može utjecati na rezultate mjerenja bioelemenata. Većina istraživanja povezanosti pranja kose i bioelementnog profila ukazuje na to da komercijalni šamponi za pranje kose ne utječu značajnije na koncentracije elemenata u tragovima u kosi, osim samo jednog šampona bogatog selen sulfidom (Leblanc i sur. 1999). Prilikom pripreme uzorka kose koristi se aceton za ispiranje prljavštine i prašine s kose pri čemu se ne odstranjuju egzogeno vezani bioelementi (Morton i sur. 2002). Dobiveni rezultati analize multielementnog profila u kosi upućuju na kritičnu ulogu održavanja optimalnog električnog gradijenta na membrani stanica za normalno mentalno zdravlje. Stoga bi u daljnjim istraživanjima biološke podloge depresije trebalo posvetiti pažnju istraživanjima onih čimbenika koji mogu mijenjati elektropermeabilnost staničnih membrana za ione bioelemenata, kao i tvarima koje čuvaju funkcionalni integritet staničnih membrana za propusnost iona bioelemenata.

Izmjerene koncentracije pet BE (As, Be, Ge, Pt i Tl) u ovom istraživanju nisu bile upotrebljive za analizu. U slučaju da su neki od njih samostalno ili u interakcijama s drugim BE povezani sa suicidalnošću, valjanost naših rezultata i zaključaka je smanjena. Ovu

sustavnu pogrešku nismo mogli kontrolirati i potrebna su nova istraživanja da bi se razumio njen eventualni utjecaj na naše rezultate i zaključke.

Bioelementi su u fokusu istraživanja u raznim neuropsihijatrijskim poremećajima. Postoje značajne razlike u razinama bioelemenata Mn, Cu, Fe, Zn i Se u uzorcima kose osoba s bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP) u odnosu na zdrave kontrole. Neravnoteža nekih bioelemenata poput Cu, Zn, Mn i Se dovodi do oslobađanja slobodnih radikala, a nekih, kao što su Zn, Se, Mn i Fe, do promjena u dopaminergičnoj aktivnosti što se smatra jednim od čimbenika za nastanak BAP-a (Pradeep i sur. 2014).

5.2. Analiza profila aminokiselina

U ovom istraživanju analizirana je koncentracija aminokiselina u osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja s pokušajem suicida i kod zdravih ispitanika. Utvrđena je statistički značajno niža koncentracija asparagina ($p=0,039$) te rubno statistički značajno niže koncentracije 3-metilhistidina ($p=0,052$) (Tablica 19). Istraživanje bi moglo ukazivati na potencijalnu ulogu asparagina kao neuro-specifičnog biomarkera.

Brojni su pokazatelji da koncentracija pojedinih aminokiselina u plazmi ima utjecaj na suicidalno ponašanje (Mann 2003, Maes i sur 2011), u što se uklapa i dobiveni rezultat snižene koncentracije asparagina odnosno fosfoetanolamina i fosfoserina u suicidalnoj skupini. Biokemijski nalazi u depresivnih i suicidalnih bolesnika pridonose zaključku da u nekim subgrupama bolesnika s depresijom dolazi do funkcionalne deficijencije centralnog serotonergičnog neuronalnog sustava (Coppen 1967, Fuxe i sur. 1977, Demling i sur. 1988, Mann i sur. 1999, Ernst i sur. 2009). Serotonin, kao monoaminski neurotransmiter koji nastaje od svog prekursora, aminokiseline triptofana, serotoninski metaboliti te serotoninski receptorski sustav imaju važnu ulogu u etiopatogenezi depresije i suicidalnog ponašanja.

Ovo istraživanje pokazalo je promjenu profila aminokiselina u depresiji u osoba nakon pokušaja samoubojstva. Najistaknutiji nalaz je manjak esencijalne aminokiseline asparagina koji je prekursor plinovitog neurotransmitera NO, što bi moglo ukazati na potencijalnu ulogu aminokiseline asparagina kao mogućeg neuro-specifičnog biomarkera, koji bi se mogao koristiti u budućoj dijagnostici depresivnih poremećaja, tim prije što je prisutnost asparagina (uz glicin) već dokazana u određenim dijelovima mozga depresivnih štakora (hipocampus i

cerebralni cortex) (Yang i sur. 2014). U tumačenju rezultata potrebno je uzeti u obzir da je biodinamika aminokiselina u plazmi kratkoročni biološki indikator njihova metabolizma.

Maes sa suradnicima je u studiji iz 1998. g. zaključio da su snižene razine aminokiselina L-arginina i L-glutaminske kiseline rizični faktori za nastanak blage depresivne epizode dok su povišene razine L-asparagina kao i omjer L-tirozin/L-fenilalanin protektivni faktori (Maes i sur. 1998) u što se uklapa i nalaz iz ovog istraživanja o nižoj koncentraciji asparagina u skupini suicidalnih ispitanika koji otvara mogućnost spekulacije da bi dodatak određene količine asparagina u svakodnevnoj prehrani mogao doprinijeti korekciji opaženog depresivnog poremećaja.

Glicin, serin i aspartat/asparagin su ekscitatorne aminokiseline i neurotransmiteri koji pozitivno moduliraju receptore NMDA (N-metil-D-aspartat), što potencijalno ukazuje na važnost glutamatergične alteracije u patofiziologiji suicidalnosti. Arginin i citrulin su uključeni u stvaranje NO i redukcija ovih aminokiselina može promijeniti njegovu regulaciju (Szabo i sur. 2014). Spoj NO spada u tzv. reaktivne oblike dušika (engl. *reactive nitrogen species* – *RNS*), u koje ubrajamo slobodne radikale dušika (dušikov (II)-oksid, dušikov (IV)-oksid) i spojeve i molekule kao peroksinitrit i nitrozilni kation. Proces nastanka radikala u stanicama je neprekidan, slučajan, vezan uz normalne metaboličke reakcije, npr. respiracijski lanac u mitohondrijima ili uz autooksidacijske reakcije, no može biti i namjeren kao pri stvaranju O_2^- i H_2O_2 aktivacijom neutrofila, djelovanjem oksidaza te oksidacijom masnih kiselina u peroksisomima.

5.3. Arginin-vazopresin

Ovim istraživanjem pokušala se rasvijetliti i uloga vazopresina, izuzetno važnog hormona u regulaciji metabolizma vode i elektrolita, u odnosu na koncentracije Na i K u plazmi koje se održavaju kompenzatornim mehanizmima u uskim homeostatskim rasponima. U našem smo radu potvrdili hipotezu o negativnoj povezanosti vazopresina i suicidalnosti ($p < 0,001$).

Vazopresin je nonapeptid koji se izlučuje u stražnjem režnju hipofize u živčanim završecima neurona čije se jezgre nalaze u supraoptičkim i paraventrikularnim stanicama hipotalamusa. Njegova važna uloga je reapsorpcija vode u bubrezima. Vazopresin zajedno s oksitocinom sudjeluje u regulaciji kompleksnog socijalnog ponašanja i socijalne kognicije, agresivnosti,

izabira partnera, majčinskog i očinskog ponašanja te ima važnu ulogu i u stresnom odgovoru (Aragona i sur. 2006, Heinrichs i Domes 2008, Brunnlieb i sur. 2016).

Još jedna potvrda ovome jesu pokazatelji pozitivne korelacije razine plazmatskog arginin-vazopresina (AVP) i razine kortizola u depresiji (Brunner i sur. 2002, de Winter i sur. 2003, Inder i sur. 1997). Nadalje, postoji mehanizam povratne sprege između HHA osi, supraoptičkih i paraventrikularnih jezgri u odnosu na stresni odgovor, dok je AVP snižen u objema jezgrama pri povišenoj razini glukokortikoida u plazmi (Erkut i sur. 1998).

Poznato je da mentalno zdrave osobe u uvjetima stresa imaju povišene razine neuropeptida, arginin vazopresina i oksitocina (OT), no malo je podataka o njihovim koncentracijama u plazmi pacijenata s depresivnim poremećajem (Neumann i Landgraf 2012) ili su provedena na malom broju ispitanika (van Londen 1997, Beurel i Nemeroff 2014).

Rezultati ovog istraživanja o vazopresinu u suicidalnosti poklapaju se s prethodno objavljenim studijama (Caldwell i sur. 2008), ali i koreliraju s nalazom značajno viših razina natrija u skupini suicidalnih ispitanika (Momčilović i sur. 2010 i 2012). Ovakav nalaz može govoriti u prilog teoriji elektrolitskog disbalansa u depresiji, ali dodatne studije bi trebali razjasniti je li ovakav nalaz posljedica ili uzrok ove bolesti.

Prisutnost sniženih vrijednosti vazopresina (antidiuretskog hormona) u plazmi depresivnih i suicidalnih osoba može govoriti u prilog postojanja metaboličke podloge depresije koja je posljedica poremećaja kontrole protoka iona natrija i kalija na staničnim membranama i posljedičnog porasta njihove koncentracije u kosi.

I Na i K su esencijalni elementi uključeni praktički u sve metaboličke procese. Natrij je uglavnom prisutan kao slobodni ion u tkivima iako se može vezati za DNA i za lipide mozga. To je jedan od glavnih izvanstaničnih kationa u organizmu i uglavnom ne djeluje kao enzimski aktivator. Kalij je također slobodni ion u tkivima, ali je uglavnom lokaliziran unutarstanično i može djelovati kao enzimski aktivator, posebno u transferu fosfatnih skupina ili u hidrolitičkim i eliminacijskim reakcijama.

Promjene koncentracija Na i K su utvrđene i u Alzheimerovoj bolesti (AB) no teško je povjerovati da su promjene razina Na i K uzrok nastanka demencija već je vjerojatnije da su povišene razne Na i K rezultat bolesti. Prva misao bila bi da postoje promjene na

membranama koje mogu uzrokovati neravnotežu Na i K. Hipernatrijemija može također nastati kada bubreg prekomjerno izlučuje vodu, kao što je pri dijabetesu insipidusu kada hipofiza luči premalo antidiuretskog hormona odnosno arginin vazopresina koji uzrokuje da bubrezi zadržavaju vodu ili bubrezi ne reagiraju odgovarajuće na hormon. Hiperkalijemiju može uzrokovati i Addisonova bolest pri kojoj nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljne količine hormona aldosterona koji potiče bubrege na izlučivanje kalija. Promjene na membranama u AB mogu biti i posljedica oksidativnih procesa koji su inducirani tranzicijskim metalima. Promjene u depolarizaciji na membranama su odgovorne za neurotoksičnost koja uzrokuje degeneraciju neurona u AB. Zanimljiv novi nalaz pokazuje povezanost razine Na s kliničkim stadijima AB što može ukazivati da alkaljski metali mogu biti povezani s progresijom bolesti (Koseoglu i sur. 2017, prepublikacija). Kako kosa i nokti daju izravan uvid u intracelularnu razinu elemenata, bilo bi zanimljivo provesti istraživanja lokaliziranosti ovih elemenata u mozgu kako bi se utvrdilo postoje li promjene relativne količine Na i K unutar i izvan neurona.

Vazopresin i oksitocin, kao socijalni neuropeptidi, pokazuju se kao ciljevi novih istraživanja u liječenju psihijatrijskih poremećaja sa socijalnom disfunkcijom, pogotovo u kombinaciji sa psihoterapijom, kao što su autizam, socijalne fobije, granični poremećaj ličnosti i shizofrenija (Meyer-Lindenberg i sur. 2011).

6. ZAKLJUČCI

Nakon provedenog istraživanja u skupini ispitanika oboljelih od depresije koji su pokušali samoubojstvo (n=38) i u usporedbi s kontrolnom skupinom (n=47), nakon provedene rasprave mogu se donijeti sljedeći zaključci:

- 1) Analizom multielementnog profila kose nisu utvrđene statistički značajne razlike natrija (Na) između ispitanika nakon pokušaja samoubojstva u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Nije potvrđena povezanost povišenih vrijednosti kalija sa suicidalnošću.
- 2) Dodatnim multivarijantnim analizama dobivene su statistički značajne povezanosti dobi, spola, žive (Hg), lantana (La), selena (Se) i stroncija (Sr) sa suicidalnošću. Rizik za suicid raste sa sniženom ili prosječnom koncentracijom joda (I), litija (Li), povišenom ili prosječnom koncentracijom barija (Ba) u odnosu na interkvartilni raspon koncentracije i s dobi iznad 43,5 godina.
- 3) Analizom aminokiselina u uzorku plazme suicidalnih ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu utvrđena je statistički značajno niža koncentracija asparagina ($p=0,039$) te rubno statistički značajno niže koncentracije 3-metilhistidina što bi moglo ukazati na potencijalnu ulogu asparagina kao neuro-specifičnog biomarkera.
- 4) Određivanjem razine arginin vazopresina u plazmi ispitanika potvrđena je negativna povezanost vazopresina i suicidalnosti ($p<0,001$) što može govoriti o elektrolitskom disbalansu u depresiji.

7. POPIS LITERATURE

- Aberg, E, Fandino-Losada A, Sjöholm LK, Forsell Y & Lavebratt, C. (2011). The functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study. *J Affect Disord*, 129(1-3), 158-166. doi: 10.1016/j.jad.2010.08.009
- Aebbersold R & Mann M (2003). Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*, 422(6928), 198-207. doi: 10.1038/nature01511
- Allard J S, Tizabi Y, Shaffery JP, Trough CO & Manaye K (2004). Stereological analysis of the hypothalamic hypocretin/orexin neurons in an animal model of depression. *Neuropeptides*, 38(5), 311-315. doi: 10.1016/j.npep.2004.06.004
- Altamura C, Maes M, Dai J & Meltzer HY (1995). Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5 Suppl, 71-75.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Amico JA, Crowley RS, Insel TR, Thomas A & O'Keefe JA (1994). Effect of gonadal steroids upon hypothalamic oxytocin expression. *Advances in experimental medicine and biology*, 395, 23-35.
- Angelucci F, Brene S & Mathe AA (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*, 10(4), 345-352. doi: 10.1038/sj.mp.4001637
- Apter A, Horesh N, Gothelf D, Graffi H & Lepkifker E (2001). Relationship between self-disclosure and serious suicidal behavior. *Compr Psychiatry*, 42(1), 70-75. doi: 10.1053/comp.2001.19748
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV & Mann JJ (1995). Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res*, 688(1-2), 121-133.
- Aragona BJ, Liu Y, Yu YJ, Curtis JT, Detwiler JM, Insel TR & Wang Z (2006). Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nature neuroscience*, 9(1), 133-139.
- Asberg M, Bertilsson L & Martensson B (1984). CSF monoamine metabolites, depression, and suicide. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 39, 87-97.

- Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P & Traskman-Bendz L (1984). CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand*, 69(3), 201-219.
- Asberg M, Nordstrom P & Traskman-Bendz L (1986). Cerebrospinal fluid studies in suicide. An overview. *Ann N Y Acad Sci*, 487, 243-255.
- Ashcroft GW, Blackburn IM, Eccleston D, Glen AI, Hartley W, Kinloch NE, Pullar IA (1973). Changes on recovery in the concentrations of tryptophan and the biogenic amine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with affective illness. *Psychol Med*, 3(3), 319-325.
- Assarian GS & Oberleas D (1977). Effect of washing procedures on trace-element content of hair. *Clin Chem*, 23(9), 1771-1772.
- Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R & Kapczinski F (2014). Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. Expert review of neurotherapeutics.
- Barratt ES (1965). Factor Analysis of Some Psychometric Measures of Impulsiveness and Anxiety. *Psychol Rep*, 16, 547-554. doi: 10.2466/pr0.1965.16.2.547
- Beck AT, Steer RA & Brown GK (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Belmaker RH & Agam G (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 358(1), 55-68. doi: 10.1056/NEJMra073096
- Beurel E & Nemeroff CB (2014). Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behaviour. *Curr Top Behav Neurosci*, 18, 67-80. doi: 10.1007/7854_2014_306
- Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M & Deger O (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*, 64(1), 43-51.
- Boldrini M, Hen R, Underwood MD, Rosoklija GB, Dwork AJ, Mann JJ & Arango V (2012). Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol Psychiatry*, 72(7), 562-571. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.024
- Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G & Mauri M (2004). Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand*, 110(1), 59-66. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00262.x

- Bowers MB Jr. (1974a). Amitriptyline in man: decreased formation of central 5-hydroxyindoleacetic acid. *Clin Pharmacol Ther*, 15(2), 167-170.
- Bowers MB Jr. (1974b). Fluorometric measurement of 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) and tryptophan in human CSF: effects of high doses of probenecid. *Biol Psychiatry*, 9(1), 93-98.
- Bowers MB Jr. (1974c). Lumbar CSF 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective syndromes. *J Nerv Ment Dis*, 158(5), 325-330.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA & Connolly J (1996). Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 53(12), 1145-1152.
- Brent DA, Moritz G, Bridge J, Perper J & Canobbio R (1996a). The impact of adolescent suicide on siblings and parents: a longitudinal follow-up. *Suicide Life Threat Behav*, 26(3), 253-259.
- Brent DA, Moritz G, Bridge J, Perper J & Canobbio R (1996b). Long-term impact of exposure to suicide: a three-year controlled follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(5), 646-653. doi: 10.1097/00004583-199605000-00020
- Bridge JA, Goldstein TR & Brent DA (2006). Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(3-4), 372-394. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01615.x
- Brunner J, Keck ME, Landgraf R, Uhr M, Namendorf C & Bronisch T (2002). Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(5), 489-494.
- Brunnlieb C, Nave G, Camerer CF, Schosser S, Vogt B, Münte TF & Heldmann M (2016). Vasopressin increases human risky cooperative behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(8), 2051-2056.
- Bryan CJ, Bryan AO, May AM & Klonsky ED (2015). Trajectories of suicide ideation, nonsuicidal self-injury, and suicide attempts in a nonclinical sample of military personnel and veterans. *Suicide Life Threat Behav*, 45(3), 315-325. doi: 10.1111/sltb.12127
- Burgess C (2000). *Valid analytical methods and procedures*. Royal Society of Chemistry.
- Burke HM, Davis MC, Otte C & Mohr DC (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-856. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010

- Cao J, Chen JM, Kuang L, Ai M, Fang WD, Gan Y, Chen XR, Xu XM, Wang HG, Lv Z (2015). Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: a resting state functional magnetic imaging study. *Psychiatry Res*, 231(2), 95-102. doi: 10.1016/j.psychres.2014.10.011
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, Liu PY, Veldhuis JD (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(433), 90-103. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, Poulton R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Cavanagh JT, Owens DG & Johnstone EC (1999a). Life events in suicide and undetermined death in south-east Scotland: a case-control study using the method of psychological autopsy. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 34(12), 645-650.
- Cavanagh JT, Owens DG & Johnstone E C (1999b). Suicide and undetermined death in south east Scotland. A case-control study using the psychological autopsy method. *Psychol Med*, 29(5), 1141-1149.
- Chatt A, Katz SA (1988). *Hair Analysis*, VCH Publishers Inc., Weinheim, Germany
- Chiodera P, Salvarani C, Bacchi-Modena A, Spallanzani R, Cigarini C, Alboni A, Coiro V (1991). Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res*, 35(3-4), 119-123.
- Chung CP, Schmidt D, Stein CM, Morrow JD & Salomon RM (2013). Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry Res*, 206(2-3), 213-216. doi: 10.1016/j.psychres.2012.10.018
- Citro V, Milan G, Tripodi FS, Gennari A, Sorrentino P, Gallotta G, Tarantino G. (2007). Mental status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection. *J Gastroenterol*, 42(1), 79-82. doi: 10.1007/s00535-006-1978-8
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Davis KL (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 46(7), 587-599.

- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Lesch KP (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1(6), 453-460.
- Coppen A (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.
- Coryell W & Young EA (2005). Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(4), 412-417.
- Cowen PJ, McCance SL, Gelder MG & Grahame-Smith DG (1990). Effect of amitriptyline on endocrine responses to intravenous L-tryptophan. *Psychiatry Res*, 31(2), 201-208.
- Croatian National Institute of Public Health, Croatian Health Service yearbook 2012, Croatian Committed Suicides Registry, Zagreb, 2013, 278-9.
- Croatian National Institute of Public Health, Croatian Health Service yearbook 2014, Croatian Committed Suicides Registry, Zagreb, 2015, 264-5.
- de Winter RF, van Hemert AM, DeRijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM & Goekoop JG (2003). Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology*, 28(1), 140-147. doi: 10.1038/sj.npp.1300002
- Demling J, Langer K, Stein W, Höll R & Kalb R (1988). Plasma Amino Acids and Suicidal Behavior: An Investigation of Different Groups of Patients Who Attempted to Commit Suicide. In *Current Issues of Suicidology* 263-269.
- Desmyter S, van Heeringen C & Audenaert K (2011). Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(4), 796-808. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.026
- Dinan TG, Lavelle E, Scott LV, Newell-Price J, Medbak S & Grossman AB (1999). Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotropin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(6), 2238-2240. doi: 10.1210/jcem.84.6.5723
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK & Lanctot KL (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Edwards AC, Maes HH, Pedersen NL & Kendler KS (2011). A population-based twin study of the genetic and environmental relationship of major depression, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med*, 41(2), 395-405. doi: 10.1017/S0033291710000589

- Erkut ZA, Pool C & Swaab DF (1998). Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(6), 2066-2073. doi: 10.1210/jcem.83.6.4881
- Ernst C, Mechawar N & Turecki G (2009). Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*, 89(4), 315-333. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.09.001
- Fava M & Kendler KS (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341.
- Fergusson DM, Beautrais AL & Horwood LJ (2003). Vulnerability and resiliency to suicidal behaviours in young people. *Psychol Med*, 33(1), 61-73.
- Fernstrom JD (1983). Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev*, 63(2), 484-546.
- Forlenza MJ & Miller GE (2006). Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med*, 68(1), 1-7. doi: 10.1097/01.psy.0000195780.37277.2a
- Fulwiler C, Grossman H, Forbes C & Ruthazer R (1997). Early-onset substance abuse and community violence by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatr Serv*, 48(9), 1181-1185. doi: 10.1176/ps.48.9.1181
- Fumić K & Bilić K (2009). What pediatrician should know about amino acids. *Paediatrica Croatica. Supplement*, 53, 127-132.
- Fuxe K, Ogren SO, Agnati L, Gustafsson JA & Jonsson G (1977). On the mechanism of action of the antidepressant drugs amitriptyline and nortriptyline. Evidence for 5-hydroxytryptamine receptor blocking activity. *Neurosci Lett*, 6(4), 339-343.
- Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM, Young JG, Scheinin M, Linnoila M, Cohen DJ (1984). CSF neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *Am J Psychiatry*, 141(12), 1533-1540. doi: 10.1176/ajp.141.12.1533
- Gimpl G & Fahrenholz F (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 81(2), 629-683.
- Gispén-de Wied, CC, Westenberg HG, Koppeschaar HP, Thijssen JH & van Ree JM (1992). Stimulation of the pituitary-adrenal axis with a low dose [Arg8]-vasopressin in depressed patients and healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2(4), 411-419.
- Glick SM & Kagan A (1979). "Radioimmunoassay of arginine vasopressin". In B. M. Jaffe, & H. R. Behrman (Eds.), *Methods of hormone radioimmunoassay*. New York: Academic Press.

- Golding J, Steer C, Hibbeln J, Emmett P, Lowery T & Jones R (2013). Dietary Predictors of Maternal Prenatal Blood Mercury Levels in the ALSPAC Birth Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. doi:10.1289/ehp.1206115
- Goodwin FK, Post RM & Wehr T (1977). Clinical approaches to the evaluation of brain amine function in mental illness: some conceptual issues. *Essays Neurochem Neuropharmacol*, 2, 71-104.
- Grier RE, Gahl WA, Cowan T, Bernardini I, McDowell GA & Rinaldo P (2004). Revised sections F7.5 (quantitative amino acid analysis) and F7.6 (qualitative amino acid analysis): American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2003. *Genet Med*, 6(1), 66-68. doi: 10.109701.GIM.0000106163.35058.7D
- Grenyer BF, Crowe T, Meyer B, Owen AJ, Grigonis-Deane EM, Caputi P & Howe PR (2007). Fish oil supplementation in the treatment of major depression: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(7), 1393-1396.
- Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F & Caraci F (2014a). Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F & Bucolo C et al. (2014b). Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Plos ONE*,9(5), e96905. doi:10.1371/journal.pone.0096905
- Grunebaum MF, Keilp J, Li S, Ellis SP, Burke AK, Oquendo MA & Mann JJ (2005). Symptom components of standard depression scales and past suicidal behavior. *J Affect Disord*, 87(1), 73-82. doi: 10.1016/j.jad.2005.03.002
- Guimarães JMN, de Souza Lopes C, Baima J & Sichieri R (2009). Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *Journal of affective disorders*, 117(1), 120-123.
- Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C & Tokatlioglu B (2006). Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res*, 37(1), 133-139. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.05.008

- Hashimoto K (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64(4), 341-357. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02113.x
- Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, Saitoh O, Kunugi H (2010). Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. *Neurosci Lett*, 468(3), 300-302. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.019
- Hawton K & Saunders KE (2009). Psychiatric service development and suicide. *Lancet*, 373(9658), 99-100. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61871-1
- Hawton K & van Heeringen K (2009). Suicide. *Lancet*, 373(9672), 1372-1381. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60372-X
- Hayley S, Poulter MO, Merali Z & Anisman H (2005). The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 135(3), 659-678. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.051
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D & Lesch KP (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6), 2621-2624.
- Heinrichs M, Neumann I & Ehlert U (2002). Lactation and stress: protective effects of breastfeeding in humans. *Stress*, 5(3), 195-203. doi: 10.1080/1025389021000010530
- Heinrichs M & Domes G (2008). Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Progress in brain research*, 170, 337-350.
- Heninger GR, Charney DS & Sternberg DE (1984). Serotonergic function in depression. Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 41(4), 398-402.
- Heuser I, Yassouridis A & Holsboer F (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28(4), 341-356.
- Holsboer F (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7
- Hordinsky M & Olsen EA (2003). Disorders of hair growth: diagnosis and treatment.
- Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T & Kunugi H (2013). [Personality dimensions in major depressive disorder predict cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 33(2), 61-63.

- Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P & Uher R (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 12, 7. doi: 10.1186/1741-7015-12-7
- Hosmer Jr, DW, Lemeshow S & Sturdivant RX (2013). *Applied logistic regression* (Vol. 398): John Wiley & Sons.
- International Atomic Energy Agency (IAEA) (1980). *Elemental Analysis of Biological Materials*. IAEA-TEC DOC 197, Vienna, Austria
- Inder WJ, Donald RA, Prickett TC, Frampton CM, Sullivan PF, Mulder RT & Joyce PR (1997). Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol Psychiatry*, 42(8), 744-747.
- Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs Jr. DR, Schreiner PJ, Daviglius M, Hibbeln JR, 2004. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults—the CARDIA study. *European Journal of Clinical Nutrition* 58, 24–31.
- Ishii N, Terao T, Araki Y, Kohno K, Mizokami Y, Shiotsuki I, Iwata N (2015). Low risk of male suicide and lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry*, 76(3), 319-326. doi: 10.4088/JCP.14m09218
- Jacob RA, Klevay ML & Logan MG (1978). Hair as a biopsy material *American Journal of Clinical Nutrition*, 31, 477-480.
- Joiner T, Wingate L & Otamendi A (2016). An interpersonal addendum to the hopelessness theory of depression : Hopelessness as a stress and depression generator. *Journal of social and clinical psychology*. 24(5), 649-664. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17071519>
- Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, Phillips ML (2008). Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry*, 165(6), 740-748. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081239
- Jollant F, Lawrence NS, Olie E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P & Phillips ML (2010). Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *Neuroimage*, 51(3), 1275-1281. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.027
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J & Jenssen TG (2006). Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(1), 145-153. doi: 10.1210/jc.2005-1775

- Karg K, Burmeister M, Shedden K & Sen S (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 444-454. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Kessler RC, Borges G & Walters EE (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 56(7), 617-626.
- Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A & Palasodkar R (2003). Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep*, 8(6), 365-370. doi: 10.1179/135100003225003393
- Klonsky ED & May AM (2014). Differentiating suicide attempters from suicide ideators: a critical frontier for suicidology research. *Suicide Life Threat Behav*, 44(1), 1-5. doi: 10.1111/sltb.12068
- Klonsky ED, May AM & Glenn CR (2013). The relationship between nonsuicidal self-injury and attempted suicide: converging evidence from four samples. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 231-237. doi: 10.1037/a0030278
- Knafo A, Israel S, Darvasi A, Bachner-Melman R, Uzefovsky F, Cohen L, Ebstein RP (2008). Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA. *Genes Brain Behav*, 7(3), 266-275. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00341.x
- Knöchel C, Voss M, Grüter F, Alves GS, Matura S, Sepanski B & Oertel-Knöchel V (2015). Omega 3 fatty acids: novel neurotherapeutic targets for cognitive dysfunction in mood disorders and schizophrenia?. *Current neuropharmacology*, 13(5), 663-680.
- Kodydkova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek J, Stankova B, Zak A (2009). Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem*, 42(13-14), 1368-1374. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.006
- Koseoglu E, Koseoglu R, Kendirci M, Saraymen R & Saraymen B (2017). Trace metal concentrations in hair and nails from Alzheimer's disease patients: Relations with clinical severity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 124-128.
- Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I & Javaid J (1983). CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 40(9), 999-1010.

- Krishnan V & Nestler EJ (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902. doi: 10.1038/nature07455
- Krželj M, Kuzmanić-Šamija R, Lakoš V, Šimat V & Krželj V (2011). Problem unosa žive u organizam prehranom namirnicama iz mora. Nasljedne metaboličke bolesti: Djeca, metali i nove bolesti.
- Kunugi H, Hori H, Numakawa T & Ota M (2012). [The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depressive disorder: recent progress]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 32(4), 203-209.
- Kunugi H, Hori H & Ogawa S (2015). Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69(10), 597-608. doi: 10.1111/pcn.12299
- Lam RW (2012). *Depression*. Oxford: Oxford University Press
- Lam RW & Mok H (2008). *Depression*. Lundbeck Institute: Oxford University Press
- Lavebratt C, Aberg E, Sjöholm LK & Forsell Y (2010). Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *J Affect Disord*, 125(1-3), 249-255. doi: 10.1016/j.jad.2010.02.113
- LeBlanc A, Dumas P & Lefebvre L (1999). Trace element content of commercial shampoos: impact on trace element levels in hair. *Sci Total Environ*, 229(1-2), 121-124.
- Lekman M, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, Paddock S (2008). The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1103-1110. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.10.026
- Lener MS & Iosifescu DV (2015). In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci*, 1344, 50-65. doi: 10.1111/nyas.12759
- Leon AC, Friedman RA, Sweeney JA, Brown RP & Mann JJ (1990). Statistical issues in the identification of risk factors for suicidal behavior: the application of survival analysis. *Psychiatry Res*, 31(1), 99-108.
- Leonard B & Maes M (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(2), 764-785. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Murphy DL (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.

- Li Y, Zhang J & McKeown RE (2009). Cross-sectional assessment of diet quality in individuals with a lifetime history of attempted suicide. *Psychiatry Research*, 165(1), 111-119.
- Light KC, Smith TE, Johns JM, Brownley KA, Hofheimer JA & Amico JA (2000). Oxytocin responsivity in mothers of infants: a preliminary study of relationships with blood pressure during laboratory stress and normal ambulatory activity. *Health Psychol*, 19(6), 560-567.
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, Brundin L (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*, 66(3), 287-292. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.01.030
- MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, Keshavan MS, Taormina SP, Bhandari R, Rosenberg DR (2006). Pituitary volume in treatment-naive pediatric major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 60(8), 862-866. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.04.013
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Young LT (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(3), 1387-1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100
- Maes M (1995). Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 19(1), 11-38.
- Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Lin A & Scharpe S (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97(4), 302-308.
- Maes M (2008). The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(3), 287-291.
- Maes M (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 664-675. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.014
- Maes M, De Backer G, Suy E & Minner B (1995). Increased plasma serine concentrations in depression. *Neuropsychobiology*, 31(1), 10-15.
- Maes M, Galecki P, Chang YS & Berk M (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the

- (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 676-692. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M & Verkerk R (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 702-721. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.017
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R & Desnyder R (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*, 34(4), 301-309.
- Malone KM, Haas GL, Sweeney JA & Mann JJ (1995). Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord*, 34(3), 173-185.
- Mann JJ (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 99S-105S. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00040-8
- Mann JJ, Brent DA & Arango V (2001). The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*, 24(5), 467-477. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00228-1
- Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Stanley M (1992). Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 49(6), 442-446.
- Marčinko D (2011). *Suicidologija*. Zagreb: Medicinska naklada
- Markhus M, Skotheim S, Graff I, Frøyland L, Braarud H, Stormark K & Malde M (2013). Low Omega-3 Index in Pregnancy Is a Possible Biological Risk Factor for Postpartum Depression. *Plos ONE*, 8(7), e67617. doi:10.1371/journal.pone.0067617
- Martins-de-Souza D, Guest PC, Harris LW, Vanattou-Saifoudine N, Webster MJ, Rahmoune H & Bahn S (2012). Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients. *Transl Psychiatry*, 2, e87. doi: 10.1038/tp.2012.13
- Masi G & Brovedani P (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 25(11), 913-931. doi: 10.2165/11595900-000000000-00000

- Maugh TH, 2nd. (1978). Hair: a diagnostic tool to complement blood serum and urine. *Science*, 202(4374), 1271-1273.
- Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 (1994). Medicinska naklada, Zagreb
- Mendels J, Frazer A, Fitzgerald RG, Ramsey TA & Stokes JW (1972). Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed and manic patients. *Science*, 175(4028), 1380-1382.
- Menke A, Klengel T, Rubel J, Bruckl T, Pfister H, Lucae S, Binder EB (2013). Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav*, 12(3), 289-296. doi: 10.1111/gbb.12026
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P & Heinrichs M (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538.
- Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF & Hoogendijk WJ (2007). Hypothalamic oxytocin mRNA expression and melancholic depression. *Mol Psychiatry*, 12(2), 118-119. doi: 10.1038/sj.mp.4001911
- Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR & Kawahara R (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(6), 1155-1158. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.036
- Mlynarik M, Zelena D, Bagdy G, Makara GB & Jezova D (2007). Signs of attenuated depression-like behavior in vasopressin deficient Brattleboro rats. *Horm Behav*, 51(3), 395-405. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.12.007
- Modell S, Yassouridis A, Huber J & Holsboer F (1997). Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65(3), 216-222.
- Momčilović B (2002). Poremećaji prometa elemenata u tragovima. In Gamulin S, Marušić M & Kovač Z (Eds.), *Patofiziologija* (pp. 222-228). Zagreb: Medicinska naklada.
- Momčilović B, Morović J, Ivičić N & Skalny AV (2006). Hair and blood multielement profile for metabolic imaging of the major unipolar depression. Study rationale and design, , 2006;7:15-22. *Trace Elements in Medicine*, 7, 15-22.
- Momčilović B, Prejac J, Brundić S, Morović S, Skalny A, Mimica N & Drmić S (2010). An essay on human and elements, multielement profiles, and depression. *Translational Neuroscience*, 1(4), 322-334.

- Momčilović B, Prejac J, Višnjević V, Mimica N, Morović S, Čelebić A, Viktorovich-Skalny A (2012). Environmental human silver exposure. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 94(6), 1238-1246.
- Momčilović B, Prejac J, Višnjević V, Drmić S, Mimica N, Bukovec-Megla Ž, Brundić S & Skalny AV (2012). The Muscle Immobility of Depression—The Weightlessness Within. *Psychology*, 03(09), 825-833. doi:10.4236/psych.2012.329125
- Morris MC & Tangney CC (2014). Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiology of aging*, 35, S59-S64.
- Morton J, Carolan VA & Gardiner PH (2002). Removal of exogenously bound elements from human hair by various washing procedures and determination by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 455(1), 23-34.
- Nestler EJ, Pena CJ, Kundakovic M, Mitchell A & Akbarian S (2015). Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist*. doi: 10.1177/1073858415608147
- Neumann ID & Landgraf R (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*, 35(11), 649-659. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.004
- Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F & Landgraf R (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*, 12(3), 235-243.
- Nissen E, Uvnas-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widstrom AM & Winberg J (1996). Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early Hum Dev*, 45(1-2), 103-118.
- Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M, Traskman-Bendz L, Aberg-Wistedt A, Nordin C & Bertilsson L (1994). CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav*, 24(1), 1-9.
- O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Mastwyk M & Colman P (1996). Enhanced adrenal sensitivity to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is evidence of HPA axis hyperactivity in Alzheimer's disease. *Psychol Med*, 26(1), 7-14.
- O'Connor RC (2011) Towards an Integrated Motivational–Volitional Model of Suicidal Behaviour, U: *International Handbook of Suicide Prevention: Research, Policy and Practice* (eds O'Connor RC, Platt S & Gordon J), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 181-198. doi:10.1002/9781119998556.ch11

- O'Keane V & Dinan TG (1991). Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry*, 148(8), 1009-1015.
- Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N & Iwata N (2009). Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry*, 194(5), 464-465; discussion 446. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055798
- Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W & Klimek V (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry*, 53(4), 315-323.
- Pariante CM & Lightman SL (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31(9), 464-468. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006
- Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF & Lyons DM (2005). Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 924-929. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.002
- Passwater AR & Cranton ME (1983). Keats Publishing, New Canaan, CT, Trace elements, hair analysis and nutrition
- Pitchot W, Hansenne M, Pinto E, Reggers J, Fuchs S & Ansseau M (2005). 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*, 58(11), 854-858. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.042
- Post RM (2007). Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*, 41(12), 979-990. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.09.009
- Post RM & Goodwin FK (1974a). Effects of amitriptyline and imipramine on amine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 30(2), 234-239.
- Post RM & Goodwin FK (1974b). Estimation of brain amine metabolism in affective illness: cerebrospinal fluid studies utilizing probenecid. *Psychother Psychosom*, 23(1-6), 142-158.
- Pradeep AS, Raju GN, Sattar SA, Sarita P, Rao ADP, Ray DK & Reddy SB (2014). Trace elemental distribution in the scalp hair of bipolars using PIXE technique. *Medical hypotheses*, 82(4), 470-477.
- Prasad AS (2013). *Essential and Toxic Element: Trace Elements in Human Health and Disease*

- Price LH, Charney DS, Delgado PL & Heninger GR (1991). Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1518-1525. doi: 10.1176/ajp.148.11.1518
- Purba JS, Hoogendijk WJ, Hofman MA & Swaab DF (1996). Increased number of vasopressin-and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Archives of general psychiatry*, 53(2), 137-143.
- Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Miller AH (2009). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*, 65(4), 296-303. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.010
- Redmond DE, Katz MM, Maas JW, Swann A, Casper R & Davis JM (1986). Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic, and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 43(10), 938-947.
- Reisch T, Seifritz E, Esposito F, Wiest R, Valach L & Michel K (2010). An fMRI study on mental pain and suicidal behavior. *J Affect Disord*, 126(1-2), 321-325. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.005
- Roy A, De Jong J & Linnoila M (1989). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 46(7), 609-612.
- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Ninan P & Paul SM (1985). Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry Res*, 15(4), 281-292.
- Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT & Sadow TF (1996). Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*, 40(2), 89-97. doi: 10.1016/0006-3223(95)00358-4
- Rudd MD, Joiner T & Rajab MH (1996). Relationships among suicide ideators, attempters, and multiple attempters in a young-adult sample. *J Abnorm Psychol*, 105(4), 541-550.
- Scott LV & Dinan TG (1998). Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci*, 62(22), 1985-1998.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Iyo M (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54(1), 70-75.

- Shimon H, Agam G, Belmaker RH, Hyde TM & Kleinman JE (1997). Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 154(8), 1148-1150. doi: 10.1176/ajp.154.8.1148
- Shiotsuki I, Terao T, Ishii N, Takeuchi S, Kuroda Y, Kohno K, Matusda S (2016). Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *J Affect Disord*, 189, 282-286. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.070
- Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de la Vega E & Lipper S (1984). Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: an evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci*, 34(11), 1029-1039.
- Sjostrom R & Roos BE (1972). 5-Hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis. *Eur J Clin Pharmacol*, 4(3), 170-176.
- Slattery DA & Neumann ID (2008). No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *J Physiol*, 586(2), 377-385. doi: 10.1113/jphysiol.2007.145896
- Smith PN, Cukrowicz KC, Poindexter EK, Hobson V & Cohen LM (2010). The acquired capability for suicide: a comparison of suicide attempters, suicide ideators, and non-suicidal controls. *Depress Anxiety*, 27(9), 871-877. doi: 10.1002/da.20701
- Sprangers MA, Thong MS, Bartels M, Barsevick A, Ordonana J, Shi Q, Wang S, Klepstad P, Wierenga EA, Singh JA, Sloan JA, GeneQol, Consortium. (2014). Biological pathways, candidate genes, and molecular markers associated with quality-of-life domains: an update. *Qual Life Res*, 23(7), 1997-2013. doi: 10.1007/s11136-014-0656-1
- Srebocan E, Pompe-Gotal J, Prevendar-Crnic A & Ofner E (2007). Mercury concentrations of captive Atlantic bluefin tuna (*Thunnus thynnus*) farmed in the Adriatic Sea. *Veterinarni Medicina-Praha-*, 52(4), 175.
- Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK, Cooper JD, Steiner J, Steeb H, Bahn S (2014). Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(10), 1599-1608. doi: 10.1017/S1461145714000819
- Stetler C & Miller GE (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 73(2), 114-126. doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

- Sullivan PF, Neale MC & Kendler KS (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- Sundermann B, Olde Lutke Beverborg M & Pfeleiderer B (2014). Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression. *Front Hum Neurosci*, 8, 692. doi: 10.3389/fnhum.2014.00692
- Surget A & Belzung C (2008). Involvement of vasopressin in affective disorders. *Eur J Pharmacol*, 583(2-3), 340-349. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.065
- Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, Greengard P (2006). Alterations in 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. *Science*, 311(5757), 77-80. doi: 10.1126/science.1117571
- Swaab DF, Bao AM & Lucassen PJ (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*, 4(2), 141-194. doi: 10.1016/j.arr.2005.03.003
- Szabo ST, Kilts JD, Naylor JC, Youssef NA, Strauss JL, Morey RA & Marx CE (2014). Amino acids as biomarker candidates for suicidality in male OEF/OIF Veterans: Relevance to NMDA receptor modulation and nitric oxide signaling. *Military medicine*, 179(5), 486-491.
- Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Bojarska-Junak A & Kandefers-Szerszen M (2008). Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(3), 686-694. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.012
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukkala A, Viinamaki H, Lehtonen J, Vartiainen E, 2001b. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services* 52, 529–531.
- ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Verdurmen J, van't Land H, Vollebergh W & Beekman A (2009). Incidence and course of suicidal ideation and suicide attempts in the general population. *Canadian Journal of Psychiatry*, 54(12), 824.
- Thompson R, Gupta S, Miller K, Mills S & Orr S (2004). The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 35-48.

- Traskman-Bendz L, Alling C, Orelund L, Regnell G, Vinge E & Ohman R (1992). Prediction of suicidal behavior from biologic tests. *J Clin Psychopharmacol*, 12(2 Suppl), 21S-26S.
- Turner RA, Altemus M, Enos T, Cooper B & McGuinness T (1999). Preliminary research on plasma oxytocin in normal cycling women: investigating emotion and interpersonal distress. *Psychiatry*, 62(2), 97-113.
- Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, Wildman DE, de los Santos R & Galea S (2011). Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample. *Psychol Med*, 41(5), 997-1007. doi: 10.1017/S0033291710001674
- Underwood EJ (2012). Trace elements in human and animal nutrition, 4th edn. Academic Press, New York
- Upadhyaya AK, Pennell I, Cowen PJ & Deakin JF (1991). Blunted growth hormone and prolactin responses to L-tryptophan in depression; a state-dependent abnormality. *J Affect Disord*, 21(3), 213-218.
- Valdizan EM, Gutierrez O & Pazos A (2003). Adenylate cyclase activity in postmortem brain of suicide subjects: reduced response to beta-adrenergic stimulation. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1457-1464.
- Valkanova V, Ebmeier KP & Allan CL (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 150(3), 736-744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004
- van Londen L, Goekoop JG, van Kempen GM, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, van der Velde EA & De Wied D (1997). Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 17(4), 284-292. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00054-7
- Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA & Joiner TE (2010). The interpersonal theory of suicide. *Psychol Rev*, 117(2), 575-600. doi: 10.1037/a0018697
- van Praag HM & de Haan S (1979). Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiatry Research*, 1(3), 219-224.
- van West D, Del-Favero J, Aulchenko Y, Oswald P, Souery D, Forsgren T, Claes S (2004). A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression. *Mol Psychiatry*, 9(3), 287-292. doi: 10.1038/sj.mp.4001420

- Villanueva R (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast*, 2013, 873278. doi: 10.1155/2013/873278
- Watts DL Hair tissue mineral analysis (HTMA) – Usefull as a metabolic indicator. *Trace Element Inc. Newsletter* 2005;16:1-4.
- Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Vecsei P & Heuser I (2000). Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(3), 1133-1136. doi: 10.1210/jcem.85.3.6469
- Weissman M, Fox K & Klerman GL (1973). Hostility and depression associated with suicide attempts. *Am J Psychiatry*, 130(4), 450-455. doi: 10.1176/ajp.130.4.450
- Witte TK, Merrill KA, Stellrecht NE, Bernert RA, Hollar DL, Schatschneider C & Joiner TE, (2008). "Impulsive" youth suicide attempters are not necessarily all that impulsive. *J Affect Disord*, 107(1-3), 107-116. doi: 10.1016/j.jad.2007.08.010
- Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF, Franke B & Marquand AF (2015). From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev*, 57, 328-349. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.001
- World Health Organisation. Trace elements in human nutrition and health. 1996. WHO, Geneva, Switzerland. 22-46, <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241561734/en/>
- Wyder M & De Leo D (2007). Behind impulsive suicide attempts: indications from a community study. *J Affect Disord*, 104(1-3), 167-173. doi: 10.1016/j.jad.2007.02.015
- Yang P, Li X, Ni J, Tian J, Jing F, Qu C, Zhang H (2014). Alterations of amino Acid level in depressed rat brain. *Korean J Physiol Pharmacol*, 18(5), 371-376. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.5.371
- Yin L, Yu K, Lin S, Song X & Yu X (2016). Associations of blood mercury, inorganic mercury, methyl mercury and bisphenol A with dental surface restorations in the US population, NHANES 2003–2004 and 2010–2012. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 134, 213-225.
- Young EA & Coryell W (2005). Suicide and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Lancet*, 366(9490), 959-961. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67348-5
- Zahir F, Rizwi SJ, Haq SK & Khan RH (2005). Low dose mercury toxicity and human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 20(2), 351-360.

- Zhang ZJ, Wang D, Man SC, Ng R, McAlonan GM, Wong HK, Tan QR (2014). Platelet 5-HT(1A) receptor correlates with major depressive disorder in drug-free patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 53, 74-79. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.004
- Zobel A, Schuhmacher A, Jessen F, Hofels S, von Widdern O, Metten M, Schwab SG (2010). DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(5), 649-660. doi: 10.1017/S1461145709991155

8. ŽIVOTOPIS AUTORA

Stipe Drmić rođen je 19. rujna 1974. g. u Splitu, gdje je završio osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 2001.g. Pripravnički staž obavio je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Specijalizaciju iz psihijatrije započeo je 2006.g. u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Jankomiru, a specijalistički ispit iz psihijatrije položio je 2010.g. Od 2012. g. radio je kao specijalist psihijatar i voditelj forenzičnog odjela Zavoda za forenzičnu psihijatriju u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači. Od svibnja 2016.g. zaposlen je u Klinici za psihijatriju Kliničke bolnice Dubrava. Stalni je sudski vještak iz područja psihijatrije od 2012.g. Subspecijalizaciju iz forenzične psihijatrije završio je 2015.g. U završnom je stupnju edukacije iz kognitivno bihevioralne psihoterapije.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog udruženja za kognitivno-bihevioralne terapije i član Suda časti Hrvatske udruge za Alzheimerovu bolest. Autor je niza radova u časopisima indeksiranim u međunarodnim bazama koji su dostupni u Hrvatskoj Znanstvenoj bibliografiji (CROSBİ): <http://bib.irb.hr/lista-radova?autor=-331075>. Oženjen je, otac jednog djeteta.