



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***Θεραπευτική εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού
ερεθισμού στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή***

*Ευφροσύνη Μπακάκου
Ψυχολόγος*

*Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»*

Λάρισα, Ιανουάριος 2024



**DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH
SCIENCE
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation
for Major Depressive Disorder

Effrosyni Bakakou
Psychologist

Submitted to fulfil part of the
requirements for obtaining the
Master of Science Degree on
“NEUROREHABILITATION”

Larissa, January 2024

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: Μ π α κ ά κ ο υ Ε υ φ ρ ο σ ύ ν η »

ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΜΠΑΚΑΚΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1. Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
- 2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
- 3. Σιώκας Βασίλειος, Διδάκτωρ Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation for Major Depressive Disorder

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατά το πέρας της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους, με το δικό του ιδιαίτερο τρόπο, συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή της. Αρχικά επιθυμώ να ευχαριστήσω τον καθηγητή και επιβλέποντά μου, κ. Κωνσταντίνο Μπονώτη για την συμβουλευτική και επιστημονική προσφορά αλλά και την καθοδήγησή του. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Ευθύμιο Δαρδιώτη και κ. Βασίλειο Σιώκα. Τέλος, θα ήθελα να πω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένεια μου και ειδικότερα στην μητέρα μου όπου κάθε φορά που της μιλώ για τις σπουδές μου και τη συνέχιση αυτών, το βλέμμα των ματιών της μαρτυρά υπερηφάνεια και αγάπη.

Ευφροσύνη

Μπακάκου

Περίληψη

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί μια σοβαρή ψυχική διαταραχή, που επηρεάζει άτομα διαφορετικών ηλικιών, φύλων και κοινωνικοοικονομικών καταβολών. Επιπλέον παρουσιάζει πολύπλευρη αιτιοπαθογένεια περιλαμβάνοντας βιολογικούς, δομικούς σε επίπεδο εγκεφάλου και γνωστικούς παράγοντες. Η μείζον καταθλιπτική διαταραχή βλάπτει σημαντικά τη συνολική ποιότητα ζωής των ατόμων που έχουν λάβει τη διάγνωση, με τη θεραπεία της συχνά να περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας. Παρά τη διαθεσιμότητα διαφόρων φαρμακολογικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων, ένα υποσύνολο ατόμων με τη συγκεκριμένη διάγνωση συνεχίζει να εμφανίζει επίμονα συμπτώματα, μη ανταποκρινόμενα στα συνήθη θεραπευτικά πρωτόκολλα. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν νέες μεθόδους διαχείρισης της διαταραχής. Μία από αυτές είναι η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η συστηματική παρουσίαση των υπαρχόντων δεδομένων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στη μείζονα κατάθλιψη. Η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση συγκεκριμένων λέξεων-κλειδιά σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Scopus και PsycInfo). Οι εντοπισμένες μελέτες αξιολογήθηκαν με βάση συγκεκριμένα κριτήρια καταλληλότητας, ενώ η ποιότητα των ερευνών αξιολογήθηκε με βάση το Cochrane Risk of Bias. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης κατέληξαν σε 18 μελέτες, που συνολικά συμπεριλάμβαναν 2.097 ασθενείς, με μέση ηλικία τα 43 έτη, και 73% θήλεα ως προς την κατανομή του φύλου. Η πλειοψηφία των μελετών εφάρμοσαν rTMS υψηλής συχνότητας (10Hz) με 20 επαναληπτικές συνεδρίες. Σε 11 από τις μελέτες βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην καταθλιπτική συμπτωματολογία μετά την παρέμβαση, χωρίς να αναφέρονται παρενέργειες. Συνολικά, η ποιότητα των μελετών κρίθηκε ως υψηλή, με κυρίαρχο ζήτημα αυτό της αξιοπιστίας των μετρήσεων. Το πεδίο υπόσχεται σημαντικές εξελίξεις που μπορεί να βελτιώσουν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και να εμβαθύνουν στην κλινική κατανόηση για τους υποκείμενους μηχανισμούς της διαταραχής.

Λέξεις- Κλειδιά: μείζον καταθλιπτική διαταραχή, επαναλαμβανόμενη διακρανιακή διέγερση, rTMS, θεραπεία, RCTs

Abstract

Major depressive disorder constitutes a debilitating mental disorder, affecting people of different age, gender, and socioeconomic background, with a multifaceted etiology that includes biological, brain structural, and cognitive factors. Major depressive disorder significantly impairs the overall quality of life of those diagnosed. Primary line of treatment often involves a combination of pharmacotherapy and psychotherapy. Despite the availability of various pharmacological and psychotherapeutic interventions, a subset of individuals with this diagnosis continue to exhibit persistent symptoms, unresponsive to standard treatment protocols. Therefore, researchers have tried to identify new methods of managing the disorder. One of the choices is repetitive transcranial magnetic stimulation. The purpose of this review was the systematic presentation of the existing data regarding the effectiveness of the method in major depressive disorder. The review was performed according the PRISMA guidelines. The literature search was performed using specific keywords in scientific databases (Pubmed, Scopus and PsycInfo). The identified studies were assessed based on specific eligibility criteria, while the quality of the studies was assessed based on the Cochrane Risk of Bias Tool. The search results yielded 18 studies, which included a total of 2.097 patients, with a mean age of 43 years, and 73% females in terms of gender distribution. The majority of studies applied high-frequency rTMS (10Hz) with 20 repetitive sessions. In 11 of the studies, a statistically significant reduction in depressive symptoms was found after the intervention, with no reported side effects. Overall, the quality of the studies was judged to be high, with the predominant issue being the reliability of the measurements. The field promises important developments that may improve therapeutic approaches and deepen clinical understanding of the underlying mechanisms of the disorder.

Keywords: major depressive disorder, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, treatment, RCTs

Περιεχόμενα

<i>Περίληψη.....</i>	<i>6</i>
<i>Abstract.....</i>	<i>7</i>
<i>Εισαγωγή.....</i>	<i>11</i>
<i>Κεφάλαιο 1 Μείζον Καταθλιπτική Διαταραχή</i>	<i>11</i>
1.1 Ορίζοντας τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή	11
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	12
1.3 Παθογένεση της μείζονος κατάθλιψης.....	13
1.4 Συνέπειες της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής	15
1.5 Θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής	16
1.6 Ανθεκτική κατάθλιψη	17
<i>Κεφάλαιο 2 Επαναλαμβανόμενη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση</i>	<i>18</i>
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	19
2.2 Ορίζοντας την επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση	19
2.3 Κλινικές εφαρμογές της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης	22
2.4 Επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.....	24
<i>Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία.....</i>	<i>27</i>
3.1 Σκοπός της μελέτης.....	27
3.2 Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης	27
3.3 Κριτήρια καταλληλότητας	27
3.4 Στρατηγική αναζήτησης	28
3.5 Εξαγωγή δεδομένων	28
3.6 Αξιολόγηση ποιότητας των μελετών	28
<i>Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα</i>	<i>30</i>
4.1 Επιλογή συμπεριλαμβανόμενων μελετών	30
4.2 Βασικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανόμενων μελετών	31
4.3 Ευρήματα βάσει ερευνητικού ερωτήματος.....	39

4.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης ποιότητας μελετών	40
Κεφάλαιο 5 Συζήτηση.....	42
5.1 Περιορισμοί της μελέτης.....	47
5.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	49
5.3 Συμπεράσματα.....	51
Βιβλιογραφία	53

Περιεχόμενα πινάκων

Πίνακας 1. Διαμόρφωση ερευνητικού ερωτήματος βάσει PICO	27
Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών	33
Πίνακας 3. Αποτελέσματα αξιολόγησης ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών	41

Περιεχόμενα διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας επιλογής των συμπεριλαμβανόμενων μελετών	30
---	----

Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1. Απεικόνιση της κατεύθυνσης των ροών του ρεύματος σε ένα πηνίο TMS και του επαγόμενου ρεύματος στον εγκέφαλο.....	20
Εικόνα 2. Μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται από τα διαφορετικά πηνία: (α) μαγνητικό πεδίο από ένα πηνίο με σχήμα «8» και (β) μαγνητικό πεδίο από ένα κυκλικό πηνίο.	21
Εικόνα 3. Σκίτσο πηνίου που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη και τοποθετήθηκε σε ανθρώπινη κεφαλή	22

Εισαγωγή

Κεφάλαιο 1 Μείζον Καταθλιπτική Διαταραχή

1.1 Ορίζοντας τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή

Υπάρχουν πολλές ψυχολογικές δυσκολίες τις οποίες ένας άνθρωπος μπορεί να κληθεί να αντιμετωπίσει κατά τη διάρκεια της ζωής του. Μία από τις πιο συχνές ψυχολογικές διαταραχές της σημερινής εποχής είναι η κατάθλιψη. Σχεδόν κάθε άτομο έχει έλθει αντιμέτωπο με την κατάθλιψη, είτε μέσω της προσωπικής εμπειρίας είτε μέσω της εμπειρίας άλλων ανθρώπων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ο αριθμός των ενηλίκων που καταγράφονται ότι υποφέρουν από κατάθλιψη είναι πάνω από δεκαεπτά εκατομμύρια (Goodwin *et al.*, 2022). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να δίνονται απαντήσεις σε κοινές ερωτήσεις σχετικά με το θέμα, όπως το τί ακριβώς ορίζεται ως κατάθλιψη, πώς εμφανίζεται και εξελίσσεται και ποιοι είναι οι τρόποι αντιμετώπισης της; Η κατάθλιψη είναι μια ευρέως μελετημένη ασθένεια. Σύμφωνα με τη σχετική βιβλιογραφία, η κλινική κατάθλιψη είναι μια διαταραχή της διάθεσης που προκαλεί συναισθήματα θλίψης, απώλειας, θυμού, ενόχλησης που παρεμβαίνει στην καθημερινή ζωή για μεγάλο χρονικό διάστημα (Otte *et al.*, 2016). Η κατάθλιψη μπορεί να πλήξει τόσο το μυαλό, τις σκέψεις, τη διάθεση, τα συναισθήματα και, στη συνέχεια, τις στάσεις και τη συμπεριφορά, όσο και το σώμα. Η περίοδος της διαταραχής μπορεί να ποικίλλει από μερικές ημέρες έως αρκετά χρόνια (Gotlib and Joormann, 2010).

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) είναι μια σοβαρή κατάσταση ψυχικής υγείας που περιγράφεται από το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, και την πέμπτη έκδοση του (American Psychiatric Association, 2013). Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της μείζονος κατάθλιψης είναι η παρουσία ενός ή περισσότερων επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης, το καθένα από τα οποία διαρκεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Αυτά τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από μια διάχυτη και επίμονη χαμηλή διάθεση ή μια αισθητή μείωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης σε όλες σχεδόν τις δραστηριότητες. Κατά τη διάρκεια ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, τα άτομα συχνά βιώνουν μια σειρά από συναισθηματικά και σωματικά συμπτώματα. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν συναισθήματα θλίψης, απελπισίας ή ευερεθιστότητας, μαζί με αλλαγές στην όρεξη και στα πρότυπα ύπνου. Η κόπωση, η μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης και τα αισθήματα αναξιοσύνης ή υπερβολικής ενοχής είναι κοινά γνωστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την MDD. Επιπλέον, τα άτομα με MDD μπορεί να αντιμετωπίσουν ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση, όπου οι σωματικές τους κινήσεις επιβραδύνονται αισθητά ή αναστατώνονται. Μπορεί επίσης να υπάρχουν επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονικού ιδεασμού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα της MDD

παρεμβαίνουν σημαντικά στην καθημερινή λειτουργία και μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική βλάβη σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς της ζωής. Για να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για την MDD, τα συμπτώματα δεν πρέπει να αποδίδονται στις φυσιολογικές επιδράσεις μιας ουσίας ή άλλης ιατρικής κατάστασης. Επιπλέον, τα καταθλιπτικά επεισόδια δεν πρέπει να εξηγούνται καλύτερα από την παρουσία άλλης ψυχικής διαταραχής, όπως η διπολική διαταραχή. Η διάγνωση της MDD απαιτεί μια ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία ψυχικής υγείας, λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια, την ένταση και τον αντίκτυπο των συμπτωμάτων. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει έναν συνδυασμό ψυχοθεραπείας, φαρμακοθεραπείας ή συνδυασμό και των δύο, προσαρμοσμένων στις συγκεκριμένες ανάγκες και περιστάσεις του ατόμου. Η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση και βελτιωμένα αποτελέσματα σε άτομα που αντιμετωπίζουν μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είναι μια διαδεδομένη πάθηση ψυχικής υγείας με σημαντική παγκόσμια επιβάρυνση. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν διαχρονικά υπογραμμίσει την ευρεία διάγνωσή της, επηρεάζοντας άτομα διαφορετικών ηλικιών, φύλων και κοινωνικοοικονομικών καταβολών (Salk, Hyde and Abramson, 2017). Η κατανόηση του επιπολασμού, της επίπτωσης και των δημογραφικών προτύπων της μείζονος κατάθλιψης είναι ζωτικής σημασίας για τον σχεδιασμό της δημόσιας υγείας και την κατανομή των πόρων.

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί την πρώτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), περισσότεροι από 264 εκατομμύρια άνθρωποι όλων των ηλικιών πάσχουν από κατάθλιψη παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της MDD ποικίλλει από χώρα σε χώρα και περιοχή, επηρεασμένος από πολιτιστικούς, κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες (Salk, Hyde and Abramson, 2017). Για κάθε έτος, υπολογίζεται ότι περίπου το 4,4% του παγκόσμιου πληθυσμού βιώνει ένα καταθλιπτικό επεισόδιο. Η κατάθλιψη μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά η έναρξη εμφανίζεται συχνά κατά την ύστερη εφηβεία έως την πρώιμη ενήλικη ζωή (Rohde *et al.*, 2013). Η έρευνα δείχνει ότι κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, ο κίνδυνος να βιώσει τουλάχιστον ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο είναι περίπου 10-20% (Bircusa and Iacono, 2007).

Οι γυναίκες τείνουν να έχουν υψηλότερο επιπολασμό μείζονος κατάθλιψης σε σύγκριση με τους άνδρες. Αυτή η διαφορά φύλου είναι εμφανής σε διαφορετικούς πληθυσμούς και πιστεύεται ότι επηρεάζεται από βιολογικούς, ορμονικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (Zhao

et al., 2020). Η πιθανότητα υποτροπής είναι υψηλή, με τα άτομα που έχουν βιώσει ένα επεισόδιο να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επακόλουθων επεισοδίων. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίζεται με τον επιπολασμό και τον αντίκτυπο της μείζονος κατάθλιψης. Τα άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση μπορεί να αντιμετωπίσουν πρόσθετους στρεσογόνους παράγοντες, συμβάλλοντας σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (Nuggerud-Galeas *et al.*, 2020).

Η πρόσβαση σε πόρους υγειονομικής περίθαλψης και η ποιότητα των διαθέσιμων υπηρεσιών ψυχικής υγείας παίζουν επίσης ρόλο στη διαμόρφωση της επιδημιολογίας της συγκεκριμένης διάγνωσης (Stuart, 2016). Επιπλέον, συχνά συνυπάρχει με άλλες ιατρικές και ψυχιατρικές καταστάσεις. Οι κοινές συννοσηρότητες περιλαμβάνουν αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές χρήσης ουσιών και ορισμένες χρόνιες παθήσεις σωματικής υγείας. Η παρουσία συννοσηροτήτων μπορεί να περιπλέξει τη διάγνωση και τη διαχείριση της MDD, υπογραμμίζοντας τη σημασία μιας ολιστικής προσέγγισης για την ψυχική υγεία (Kellie, Blake and Brooks, 2019; Zareifopoulos *et al.*, 2019).

Η μείζον κατάθλιψη συμβάλλει σημαντικά στην παγκόσμια οικονομική επιβάρυνση. Δεν επηρεάζει μόνο την ποιότητα ζωής των ατόμων, αλλά έχει επίσης σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας και της αυξημένης χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης. Το «βάρος» της MDD αναμένεται να αυξηθεί, λόγω παραγόντων όπως η γήρανση του πληθυσμού και η αυξανόμενη αναγνώριση της ψυχικής υγείας ως προτεραιότητας δημόσιας υγείας (Greenberg *et al.*, 2021; Proudman, Greenberg and Nellesen, 2021).

1.3 Παθογένεση της μείζονος κατάθλιψης

Η κατάθλιψη είναι μια πολύπλοκη διαταραχή με πολύπλευρη αιτιοπαθογένεια, που περιλαμβάνει βιολογικούς, δομικούς σε επίπεδο εγκεφάλου και γνωστικούς παράγοντες. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των στοιχείων παρέχει πολύτιμες γνώσεις για την αιτιολογία της κατάθλιψης.

Βιολογικά, η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με αλλαγές στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Οι νευροδιαβιβαστές, όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη, παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και των συναισθημάτων (Brigitta, 2002). Μια ανισορροπία σε αυτούς τους νευροδιαβιβαστές μπορεί να διαταράξει την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη συμπτωμάτων κατάθλιψης. Η «υπόθεση της μονοαμίνης» υποδηλώνει ότι μια ανεπάρκεια σε αυτούς τους νευροδιαβιβαστές, ιδιαίτερα τη σεροτονίνη, μπορεί να αποτελεί τη βάση της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης (Jiang *et al.*, 2022).

Επιπλέον, γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στη βιολογική προδιάθεση για

κατάθλιψη. Έρευνες δείχνουν ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη διαταραχή (Shadrina, Bondarenko and Slominsky, 2018). Συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία στην κατάθλιψη επηρεάζοντας τα συστήματα νευροδιαβιβαστών, την απόκριση στο στρες και τη νευρική πλαστικότητα (Alshaya, 2022).

Οι δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο παίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο στην αιτιολογία της κατάθλιψης. Οι μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν δείξει σταθερά αλλαγές στο μέγεθος και τη δραστηριότητα ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου σε άτομα με κατάθλιψη. Ο ιππόκαμπος, μια περιοχή ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της μνήμης και των συναισθημάτων, συχνά εμφανίζει μειωμένο όγκο σε άτομα με κατάθλιψη. Το χρόνιο στρες, γνωστός παράγοντας κινδύνου για κατάθλιψη, μπορεί να συμβάλει στην ατροφία του ιππόκαμπου (Nestler *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2018). Η αμυγδαλή, βασικός παράγοντας στη συναισθηματική επεξεργασία, μπορεί επίσης να είναι υπερκινητική στην κατάθλιψη, οδηγώντας σε αυξημένες συναισθηματικές αντιδράσεις και αυξημένη ευαισθησία σε αρνητικά ερεθίσματα (Mattson *et al.*, 2016). Αντίθετα, ο προμετωπιαίος φλοιός, υπεύθυνος για εκτελεστικές λειτουργίες όπως η λήψη αποφάσεων και η ρύθμιση των συναισθημάτων, μπορεί να εμφανίσει μειωμένη δραστηριότητα στην κατάθλιψη. Αυτές οι δομικές αλλαγές συμβάλλουν συλλογικά στην απορρύθμιση της συναισθηματικής επεξεργασίας και των γνωστικών λειτουργιών (Girotti *et al.*, 2018).

Η γνωστική πτυχή της κατάθλιψης περιλαμβάνει παραμορφωμένα μοτίβα σκέψης και αρνητικές γνωστικές προκαταλήψεις. Τα άτομα με κατάθλιψη συχνά εμφανίζουν την τάση να ερμηνεύουν ουδέτερα ή διαφορούμενα ερεθίσματα υπό αρνητικό φως, ένα φαινόμενο γνωστό ως γνωστική παραμόρφωση. Αυτά τα διαστρεβλωμένα μοτίβα σκέψης συμβάλλουν στη διατήρηση και έξαρση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Gotlib and Joormann, 2010). Επιπλέον, η έννοια της μαθημένης «αδυναμίας», που προτάθηκε από τον ψυχολόγο Martin Seligman, υποδηλώνει ότι τα άτομα που αντιλαμβάνονται την έλλειψη ελέγχου στα στρεσογόνα γεγονότα είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη κατάθλιψης (Seligman and Peterson, 2001). Αυτό το γνωστικό μοντέλο δίνει έμφαση στο ρόλο του συστήματος πεποιθήσεων κάποιου στη διαμόρφωση συναισθηματικών αντιδράσεων και υπογραμμίζει τη σημασία της γνωστικής θεραπείας στη θεραπεία της κατάθλιψης (Beck and Haigh, 2014).

Οι βιολογικοί, οι δομικοί και οι γνωστικοί παράγοντες του εγκεφάλου στην κατάθλιψη, αλληλοσυνδέονται και αλληλοενισχύονται. Για παράδειγμα, το χρόνιο στρες, ένας γνωστός περιβαλλοντικός παράγοντας που συμβάλλει στην κατάθλιψη, μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών, να επηρεάσει τη δομή του εγκεφάλου και να επηρεάσει τις γνωστικές διαδικασίες. Από την άλλη, οι γενετικές προδιαθέσεις μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο ανταποκρίνεται στο στρες και να ρυθμίζουν τις νευροβιολογικές οδούς που

σχετίζονται με την κατάθλιψη (Remes, Mendes and Templeton, 2021).

1.4 Συνέπειες της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή βλάπτει σημαντικά τη συνολική ποιότητα ζωής των ατόμων που επηρεάζονται από αυτή τη διάγνωση. Τα επίμονα συναισθήματα λύπης, απελπισίας και κόπωσης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ικανότητα του βιώματος της ευχαρίστησης και συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες. Αυτός ο αντίκτυπος στη συναισθηματική ευεξία επεκτείνεται στις σχέσεις, την εργασία και τις ψυχαγωγικές επιδιώξεις, καθιστώντας δύσκολο για τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη να βιώσουν χαρά ή ικανοποίηση σε διάφορες πτυχές της ζωής (Billones, Kumar and Saligan, 2020).

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή συχνά οδηγεί σε λειτουργική έκπτωση, επηρεάζοντας την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί καθημερινές εργασίες, να διατηρήσει συνέπεια απέναντι στις επαγγελματικές του υποχρεώσεις και να σταθεί επαρκώς στις κοινωνικές του συναναστροφές. Τα γνωστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάθλιψη, όπως η δυσκολία συγκέντρωσης και λήψης αποφάσεων, συμβάλλουν σε μειωμένη παραγωγικότητα αλλά και λειτουργικότητα σε ακαδημαϊκό ή επαγγελματικό περιβάλλον (Hammer-Helmich *et al.*, 2018).

Η κατάθλιψη μπορεί να επιβαρύνει τις σχέσεις με την οικογένεια και τους φίλους. Η συναισθηματική επιβάρυνση της διάγνωσης μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνική απόσυρση, καθιστώντας δύσκολη τη σύνδεση των ατόμων με άλλους. Αυτή η κοινωνική απομόνωση μπορεί να οξύνει τα συναισθήματα μοναξιάς και να συμβάλει σε ένα φαύλο κύκλο επιδείνωσης της κατάθλιψης (Mushtaq, 2014).

Η κατάθλιψη δεν περιορίζεται αποκλειστικά στη σφαίρα της ψυχικής υγείας, αλλά αντιθέτως έχει αξιοσημείωτες συνέπειες και για τη σωματική υγεία (Goodwin, 2006). Τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη συχνά βιώνουν αλλαγές στην όρεξη και στα μοτίβα του ύπνου, αυτό έχει ως συνέπεια τον επηρεασμό του βάρους αλλά και τη συνολική σωματική ευημερία (Konttinen *et al.*, 2019). Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ή επιδείνωσης ορισμένων ιατρικών καταστάσεων, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Dhar and Barton, 2016). Μία από τις πιο σοβαρές συνέπειες της μη θεραπευμένης ή της σοβαρής μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής είναι ο αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονίας. Τα διαγνωσθέντα άτομα μπορεί να έχουν επίμονες σκέψεις γύρω από την γενικότερη έννοια του θανάτου και σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγηθούν σε αυτοκτονικό ιδεασμό ή απόπειρες αυτοκτονίας. Ο κίνδυνος αυτοκτονίας υπογραμμίζει την επείγουσα ανάγκη έγκαιρης αναγνώρισης και παρέμβασης σε άτομα με κατάθλιψη (Isometsä, 2014).

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία, οδηγώντας σε δυσκολίες στη συγκέντρωση, τη μνήμη και τη λήψη αποφάσεων (Perini *et al.*, 2019). Αυτές οι γνωστικές διαταραχές μπορεί να εμποδίσουν περαιτέρω την ακαδημαϊκή ή

επαγγελματική απόδοση και να συμβάλουν στη συνολική λειτουργική έκπτωση που σχετίζεται με τη νόσο. Η κατάθλιψη είναι συχνά μια χρόνια πάθηση, με τα άτομα να βιώνουν πολλαπλά επεισόδια κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Woo *et al.*, 2016). Η χρόνια φύση της διάγνωσης υπογραμμίζει τη σημασία της συνεχούς θεραπείας και διαχείρισης για την πρόληψη των υποτροπών και τη διατήρηση της μακροπρόθεσμης ψυχικής ευεξίας.

1.5 Θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η θεραπεία της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής είναι μια πολύπλευρη διαδικασία, που συχνά περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας. Αυτές οι δύο μέθοδοι στοχεύουν να αντιμετωπίσουν τις βιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές πτυχές της κατάθλιψης, αποτελώντας μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για τη διαχείριση της πάθησης.

Η φαρμακοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στο τοπίο θεραπείας για την διάγνωση. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), συμπεριλαμβανομένης της φλουοξετίνης, της σερτραλίνης και της εσιταλοπράμης, συνταγογραφούνται συνήθως λόγω της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητάς τους (Adjei, Adunlin and Ali, 2023). Η έρευνα υποστηρίζει σταθερά την αποτελεσματικότητα των SSRIs στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Boschloo *et al.*, 2023). Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), όπως η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη, είναι επίσης διαδεδομένοι, ειδικά όταν τα άτομα δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στους SSRIs (Sansone and Sansone, 2014). Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA) και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), αν και λιγότερο συνηθισμένα λόγω παρενεργειών, μπορούν να ληφθούν υπόψη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις (Ponto *et al.*, 1977). Οι θεραπείες αύξησης και συνδυασμού δραστικών ουσιών, που περιλαμβάνουν την προσθήκη άτυπων αντιψυχωσικών ή σταθεροποιητών της διάθεσης, διερευνώνται σε περιπτώσεις κατάθλιψης ανθεκτικής στη θεραπεία (Zhou *et al.*, 2015).

Στο ψυχοθεραπευτικό μέτωπο, η Γνωσιακή-Συμπεριφορική Θεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy / CBT) ξεχωρίζει ως εκτενώς ερευνημένη και αποτελεσματική. Η CBT εστιάζει στον εντοπισμό και την τροποποίηση αρνητικών προτύπων σκέψης και συμπεριφορών που συμβάλλουν στην κατάθλιψη (Nakao, Shiotsuki and Sugaya, 2021). Η Διαπροσωπική Θεραπεία (Interpersonal Therapy / IPT) είναι μια άλλη καθιερωμένη προσέγγιση, που επικεντρώνεται στη βελτίωση των διαπροσωπικών σχέσεων και των δεξιοτήτων επικοινωνίας (Rajhans *et al.*, 2020). Η Γνωσιακή Θεραπεία Βασισμένη στην Ενσυνειδητότητα (Mindfulness Based Cognitive Therapy / MBCT), που συνδυάζει τη CBT με τον διαλογισμό και τεχνικές ενσυνειδητότητας, φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη στην πρόληψη της επανεμφάνισης της κατάθλιψης (MacKenzie, Abbott and Kocovski, 2018). Η ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία, αν και λιγότερο ερευνημένη από τη CBT, διερευνά τις ασυνείδητες διαδικασίες και τον αντίκτυπο των

πρώιμων εμπειριών της ζωής στα τρέχοντα συναισθήματα και συμπεριφορές. Παρόλα αυτά, η ψυχοδυναμική προσέγγιση δεν ενδείκνυται εξαιτίας της μακροχρόνιας διάρκειάς της (Pilecki, Thoma and McKay, 2015).

Όλο και περισσότερο, η έρευνα υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπου η φαρμακοθεραπεία και η ψυχοθεραπεία ενσωματώνονται. Αυτή η προσέγγιση αναγνωρίζει τα δυνατά σημεία και των δύο μεθόδων, αντιμετωπίζοντας βιολογικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες ταυτόχρονα (Friedman *et al.*, 2004). Η επιλογή μεταξύ φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας, ή συνδυασμού, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η σοβαρότητα της κατάθλιψης, οι ατομικές προτιμήσεις και οι συννοσηρότητες. Τα σχέδια θεραπείας εξατομικεύονται, λαμβάνοντας υπόψη μοναδικές ανάγκες και περιστάσεις (Prescott and White, 2017). Οι συνεργατικές προσπάθειες των κλινικών ιατρών, των ερευνητών και των ατόμων με μείζονα κατάθλιψη συμβάλλουν σε έναν συνεχή διάλογο με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της κατάθλιψης. Οι πρόοδοι στις στρατηγικές θεραπείας συνεχίζουν να εξελίσσονται, τονίζοντας τη σημασία της προσαρμογής των παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των διαφόρων παραγόντων που συμβάλλουν στην κατάθλιψη σε κάθε άτομο (Stein *et al.*, 2022). Ουσιαστικά, η ενσωμάτωση της φαρμακοθεραπείας και της ψυχοθεραπείας υπογραμμίζει μια ολιστική και εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, με στόχο όχι μόνο την ανακούφιση των συμπτωμάτων αλλά και τη μακροπρόθεσμη ευεξία.

1.6 Ανθεκτική κατάθλιψη

Η ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression / TRD) είναι μια σημαντική κλινική πρόκληση που χαρακτηρίζεται από έλλειψη επαρκούς ανταπόκρισης στις τυπικές αντικαταθλιπτικές θεραπείες. Παρά τη διαθεσιμότητα διαφόρων φαρμακολογικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων, ένα υποσύνολο ατόμων με τη συγκεκριμένη διάγνωση συνεχίζει να εμφανίζει επίμονα συμπτώματα, οδηγώντας σε αυξημένη λειτουργική έκπτωση και μειωμένη ποιότητα ζωής (Voineskos, Daskalakis and Blumberger, 2020). Η εκτίμηση του επιπολασμού της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης μπορεί να είναι περίπλοκη λόγω των παραλλαγών στους ορισμούς και τις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, οι έρευνες δείχνουν σταθερά ότι ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με κατάθλιψη μπορεί να μην επιτύχει ύφεση με τις θεραπείες πρώτης γραμμής (McIntyre *et al.*, 2023). Σύμφωνα με μία κλινική δοκιμή εναλλακτικών θεραπειών για την ανακούφιση της κατάθλιψης, μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που διερευνά την ανταπόκριση στη θεραπεία στην κατάθλιψη, περίπου το 33-42% των συμμετεχόντων δεν πέτυχε ύφεση ακόμη και μετά από πολλαπλά στάδια θεραπείας (Gaynes *et al.*,

2009). Η ίδια μελέτη τόνισε ότι καθώς τα άτομα προχωρούσαν στα επόμενα στάδια θεραπείας, η πιθανότητα επίτευξης ύφεσης μειώθηκε. Για παράδειγμα, μετά από δύο στάδια θεραπείας, το ποσοστό ύφεσης μειώθηκε σε περίπου 25%, υπογραμμίζοντας την αυξανόμενη δυσκολία στην επίτευξη θετικών αποτελεσμάτων σε άτομα με επίμονα καταθλιπτικά συμπτώματα.

Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης και η κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών. Η διάρκεια του καταθλιπτικού επεισοδίου, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η συνύπαρξη ψυχιατρικών και ιατρικών καταστάσεων και οι επιμέρους παραλλαγές στον μεταβολισμό των φαρμάκων είναι μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν την αντίσταση στη θεραπεία (Al-harbi, 2012). Η φαρμακοθεραπεία για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη συχνά περιλαμβάνει τη δοκιμή διαφορετικών κατηγοριών αντικαταθλιπτικών, την αύξηση με άλλα φάρμακα ή το συνδυασμό πολλών παραγόντων. Οι στρατηγικές αύξησης περιλαμβάνουν την προσθήκη φαρμάκων όπως άτυπα αντιψυχωσικά, σταθεροποιητές διάθεσης ή άλλους παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για την ενίσχυση των αντικαταθλιπτικών επιδράσεων (Ionescu, Rosenbaum and Alpert, 2015).

Ο συνδυασμός φαρμακοθεραπείας με ψυχοθεραπεία είναι μια άλλη προσέγγιση για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, και μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή η ολοκληρωμένη στρατηγική μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (Bartova *et al.*, 2021). Ο αντίκτυπος της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης εκτείνεται πέρα από το άτομο, επηρεάζοντας τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και την κοινωνία. Τα άτομα με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη συχνά επιβαρύνονται με υψηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης λόγω της αυξημένης χρήσης των υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλειών και των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Επιπλέον, η λειτουργική έκπτωση που σχετίζεται με την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά αναπηρίας και μειωμένη επαγγελματική ικανότητα και παραγωγικότητα (Shah *et al.*, 2021).

Κεφάλαιο 2 Επαναλαμβανόμενη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η ανάπτυξη και η εξερεύνηση Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης (Transcranial Magnetic Stimulation / TMS) ως επιστημονικού εργαλείου και θεραπευτικής παρέμβασης εντοπίζεται στα μέσα του 20ου αιώνα. Η έννοια της μαγνητικής διέγερσης του εγκεφάλου μπορεί να πιστωθεί στο έργο του Michael Faraday, ενός Βρετανού επιστήμονα, ο οποίος ανακάλυψε την ηλεκτρομαγνητική επαγωγή το 1831. Ωστόσο, μόνο στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα οι ερευνητές άρχισαν να εξερευνούν τις δυνατότητες εφαρμογής μαγνητικής διέγερσης για τη ρύθμιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Noohi and Amirsalari, 2016).

Το 1985, ο Anthony Barker και οι συνάδελφοί του στο Πανεπιστήμιο του Sheffield στο Ηνωμένο Βασίλειο διεξήγαγαν πρωτοποριακά πειράματα χρησιμοποιώντας ένα πηνίο που προσομοίαζε το ψηφίο «8» για να μεταδώσουν μαγνητικούς παλμούς στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου (Peterchev, Jalinous and Lisanby, 2008). Αυτό σηματοδότησε τη γέννηση της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης ως τεχνικής για τη διερεύνηση και τη ρύθμιση των νευρικών λειτουργιών. Το έργο του Barker έθεσε τα θεμέλια για την ανάπτυξη του TMS ως πολύτιμου εργαλείου στη νευροεπιστήμη και τις κλινικές εφαρμογές (Pascual-Leone, 2000).

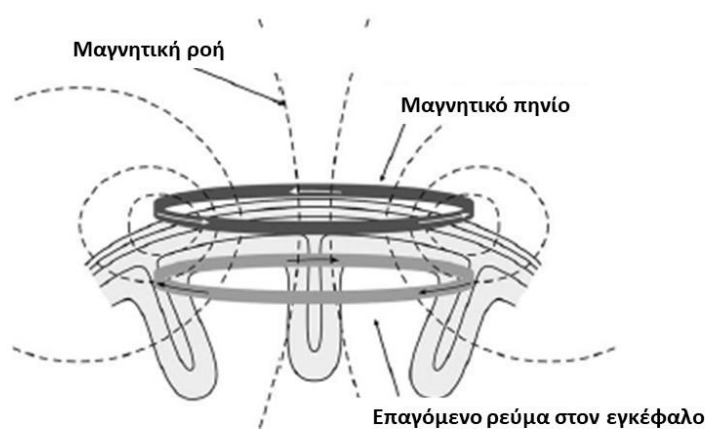
Η πρώτη χρήση του TMS ήταν κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Οι επιστήμονες χρησιμοποίησαν αρχικά το TMS για να μελετήσουν τις κινητικές οδούς στον εγκέφαλο, να διερευνήσουν τον κινητικό έλεγχο και να ανιχνεύσουν τις αρχές της νευροπλαστικότητας (Gutierrez *et al.*, 2022). Καθώς η τεχνολογία προχωρούσε, οι ερευνητές άρχισαν να συνειδητοποιούν τις δυνατότητές της για θεραπευτικές εφαρμογές, ιδιαίτερα στον τομέα της νευροψυχιατρικής. Η βασική αρχή πίσω από το TMS περιλαμβάνει τη χρήση ενός πηνίου, που συχνά έχει σχήμα κυκλικό, το οποίο τοποθετείται πάνω από το τριχωτό της κεφαλής. Όταν ένα ηλεκτρικό ρεύμα διέρχεται από αυτό το πηνίο, δημιουργεί ένα ταχέως μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο. Αυτό το μαγνητικό πεδίο διεισδύει στο κρανίο και προκαλεί ηλεκτρικά ρεύματα στον υποκείμενο εγκεφαλικό ιστό. Τα επαγόμενα ρεύματα μπορούν είτε να διεγείρουν είτε να αναστείλουν τη νευρική δραστηριότητα, ανάλογα με τις παραμέτρους της διέγερσης. Μία από τις βασικές εφαρμογές του TMS είναι η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) (Rossini *et al.*, 2015).

2.2 Ορίζοντας την επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation / rTMS) είναι μια μη επεμβατική τεχνική νευροτροποποίησης που χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία για να προκαλέσει ηλεκτρικά ρεύματα σε στοχευμένες περιοχές του εγκεφάλου

(Chail *et al.*, 2018). Αυτή η θεραπευτική παρέμβαση έχει κερδίσει την προσοχή ως ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τη θεραπεία διαφόρων νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Obsessive Compulsive Disorder / OCD) και ορισμένων νευρολογικών καταστάσεων, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ (Tortella, 2015; Kammen *et al.*, 2022).

Το rTMS ακολουθεί τις θεμελιώδεις φυσικές αρχές της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής. Ένας σύντομος, υψηλής έντασης ηλεκτρικός παλμός παράγεται σε ένα πηνίο και τοποθετείται εφαπτόμενο στο τριχωτό της κεφαλής (Εικόνα 1).

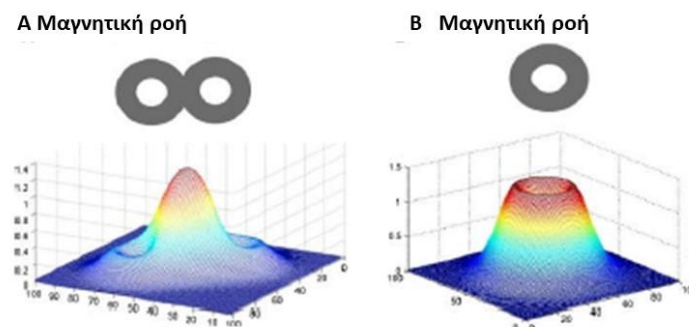


Εικόνα 1. Απεικόνιση της κατεύθυνσης των ροών του ρεύματος σε ένα πηνίο TMS και του επαγόμενου ρεύματος στον εγκέφαλο.

(Πηγή: Hallet, 2000)

Σύμφωνα με το νόμο του Lenz, η ροή του επαγόμενου ρεύματος είναι παράλληλη αλλά σε αντίθετη κατεύθυνση με το ρεύμα στο πηνίο, ενώ το μαγνητικό πεδίο διέρχεται κάθετα στο πηνίο. Το μαγνητικό πεδίο μπορεί να φτάσει μέχρι περίπου 2 Tesla και τυπικά διαρκεί περίπου 100 ms. Το ηλεκτρικό πεδίο μπορεί να διεγείρει νευρώνες, αλλά πιο σημαντικά είναι τα επαγόμενα ρεύματα (Hallett, 2000, 2007). Στην περίπτωση του εγκεφάλου, αλλαγές του ηλεκτρικού πεδίου προκαλούν το ρεύμα να ρέει σε βρόχους παράλληλους προς το επίπεδο του πηνίου. Τα νευρωνικά στοιχεία ενεργοποιούνται από το επαγόμενο ηλεκτρικό πεδίο. Εάν το πεδίο είναι παράλληλο με το νευρωνικό στοιχείο, τότε το πεδίο είναι πιο αποτελεσματικό όπου η ένταση αλλάζει ως συνάρτηση της απόστασης (Hallett, 2000, 2007). Τα μαγνητικά πηνία μπορεί να έχουν διαφορετικά σχήματα. Η μία εκδοχή είναι αυτή όπου το σχήμα μοιάζει με το ψηφίο «8», ενώ η

δεύτερη εκδοχή είναι το πηνίο να είναι κυκλικό. Στην πρώτη περίπτωση διεγείρεται μια σχετικά εστιακή περιοχή, παράγοντας μέγιστο ρεύμα στη διασταύρωση των δύο στρογγυλών στοιχείων (Εικόνα 2Α), ενώ το κυκλικό πηνίο παράγει περισσότερο διάχυτο μαγνητικό πεδίο (Εικόνα 2Β).



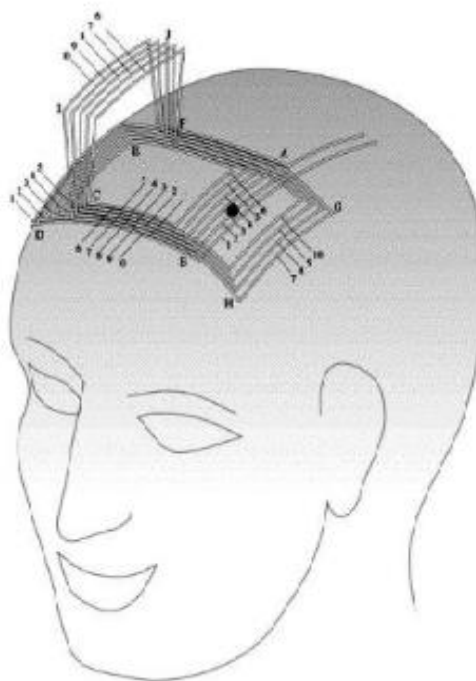
Εικόνα 2. Μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται από τα διαφορετικά πηνία: (α) μαγνητικό πεδίο από ένα πηνίο με σχήμα «8» και (β) μαγνητικό πεδίο από ένα κυκλικό πηνίο.

(Πηγή: Giordano *et al.*, 2012)

Η θεμελιώδης αρχή πίσω από το rTMS έγκειται στην εφαρμογή ταχέως μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων κοντά στο τριχωτό της κεφαλής, τα οποία παράγουν ηλεκτρικά ρεύματα. Αυτά τα ρεύματα, με τη σειρά τους, προκαλούν αποπόλωση ή υπερπόλωση των νευρώνων στην στοχευόμενη περιοχή του εγκεφάλου. Οι προκύπτουσες αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα μπορούν να παράγουν θεραπευτικά αποτελέσματα (W. Sun *et al.*, 2023).

Η διαδικασία rTMS περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός ηλεκτρομαγνητικού πηνίου στο τριχωτό της κεφαλής πάνω από την στοχευμένη περιοχή του εγκεφάλου (Εικόνα 3). Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, μια σειρά μαγνητικών παλμών χορηγούνται στον εγκέφαλο, συνήθως σε διάστημα αρκετών εβδομάδων. Η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια της διέγερσης μπορούν να προσαρμοστούν με βάση τα ατομικά πρωτόκολλα θεραπείας. Κάθε συνεδρία διαρκεί συνήθως

περίπου 20 έως 40 λεπτά και τα άτομα που λαμβάνουν rTMS είναι γενικά ξύπνια και σε εγρήγορση καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Η διέγερση υψηλής συχνότητας χρησιμοποιείται συνήθως για την αύξηση της διεγερσιμότητας του φλοιού, ενώ η διέγερση χαμηλής συχνότητας έχει ανασταλτικά αποτελέσματα (Udupa and Chen, 2010).



Εικόνα 3. Σκίτσο πηνίου που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη και τοποθετήθηκε σε ανθρώπινη κεφαλή

(Πηγή: Zangen *et al.*, 2005)

Σε αντίθεση με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία, το rTMS δεν απαιτεί αναισθησία ούτε προκαλεί επιληπτικές κρίσεις. Το rTMS θεωρείται μια ασφαλής και καλά ανεκτή παρέμβαση με ελάχιστες παρενέργειες (Miron *et al.*, 2021). Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ήπια ενόχληση στο τριχωτό της κεφαλής ή πονοκέφαλο κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, καθιστώντας το rTMS ελκυστική επιλογή για άτομα που μπορεί να διστάζουν να ακολουθήσουν θεραπείες με μεγαλύτερους σχετικούς κινδύνους (Shen *et al.*, 2023).

2.3 Κλινικές εφαρμογές της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης

Το (rTMS) αποτελεί μια πρωτοποριακή μη επεμβατική τεχνική νευροδιέγερσης με ποικίλες εφαρμογές στη νευροψυχιατρική. Με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής για τη ρύθμιση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, το rTMS προσφέρει μια πολλά υποσχόμενη οδό για τη θεραπεία καταστάσεων που κυμαίνονται από διαταραχές της διάθεσης έως νευρολογικές παθήσεις

(Richter, Kellner and Licht, 2023).

Μία από τις πιο εκτενώς μελετημένες εφαρμογές του rTMS περιστρέφεται γύρω από τη θεραπεία των συναισθηματικών διαταραχών. Οι ερευνητές έχουν αναγνωρίσει τον ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό ως στόχο του rTMS στην κατάθλιψη. Η διέγερση υψηλής συχνότητας αυτής της περιοχής έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί νευροπλαστικές αλλαγές, οδηγώντας σε βελτιώσεις στη διάθεση (Naim-Feil *et al.*, 2016). Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του rTMS ως αυτόνομης ή ως συμπληρωματικής θεραπείας για άτομα με κατάθλιψη ανθεκτική στη θεραπεία (Vida *et al.*, 2023). Η ικανότητα του rTMS να διαμορφώνει τα νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης το καθιστά μια πολύτιμη επιλογή στο εξελισσόμενο τοπίο των ψυχιατρικών παρεμβάσεων.

Πέρα από τις συναισθηματικές διαταραχές, το rTMS έχει αποδείξει πολλά υποσχόμενη στη διαχείριση της Ιδιοψυχαναγκαστικής Διαταραχής (OCD). Στοχεύοντας στρατηγικά το φλοιο-ραβδωτο-θαλαμο-φλοιώδες κύκλωμα που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ΙΨΔ, το rTMS έχει επιδείξει θεραπευτικά αποτελέσματα στη μείωση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων (Shivakumar *et al.*, 2019). Η έρευνα έχει διερευνήσει πρωτόκολλα rTMS τόσο υψηλής συχνότητας όσο και χαμηλής συχνότητας, αποκαλύπτοντας πιθανά οφέλη για διαφορετικούς υποτύπους ΙΨΔ και ανοίγοντας το δρόμο για διαφοροποιημένες και εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Kumar *et al.*, 2018).

Η εφαρμογή του rTMS στη σχιζοφρένεια στοχεύει στην ανακούφιση συμπτωμάτων όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις και αρνητικά συμπτώματα. Έχουν διερευνηθεί διάφορα πρωτόκολλα διέγερσης, με επίκεντρο την κροταφοβρεγματική σύνδεση και τον αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό. Έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων και τις γνωστικές βελτιώσεις, υποδηλώνοντας έναν πιθανό ρόλο για το rTMS στην ενίσχυση των τυπικών φαρμακολογικών θεραπειών για τη σχιζοφρένεια (Stuchlíková and Klíroná, 2022). Η λεπτή εφαρμογή του rTMS στην αντιμετώπιση της πολύπλευρης φύσης της σχιζοφρένειας υπογραμμίζει τις δυνατότητές του ως συμπληρωματικού θεραπευτικού εργαλείου.

Πέρα από τις ψυχιατρικές καταστάσεις, το rTMS έχει αποδείξει τη χρησιμότητα σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές. Στον τομέα των κινητικών διαταραχών, όπως η νόσος του Πάρκινσον και ο ιδιοπαθής τρόμος, οι ερευνητές έχουν εξερευνήσει τις δυνατότητες του rTMS στη ρύθμιση της διεγερσιμότητας του φλοιού για τη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων και τη μείωση του τρόμου (Frey *et al.*, 2021; Somaa, De Graaf and Sack, 2022). Επιπρόσθετα, η έρευνα στην αποκατάσταση του εγκεφαλικού έχει διερευνήσει το ρόλο του rTMS στην προώθηση της νευρικής πλαστικότητας και στην ενίσχυση της κινητικής αποκατάστασης μετά από εγκεφαλικά επεισόδια, ανοίγοντας δρόμους για καινοτόμες προσεγγίσεις στη νευρολογική αποκατάσταση (Lefaucheur, 2006).

Οι καταστάσεις χρόνιου πόνου, συμπεριλαμβανομένης της ινομυαλγίας και του νευροπαθητικού πόνου, έχουν αποτελέσει το επίκεντρο εκτεταμένων ερευνών με βάση το rTMS. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει τη ρύθμιση των κεντρικών οδών πόνου, που οδηγεί σε ανακούφιση από τον πόνο (Radiansyah and Hadi, 2023). Το rTMS υψηλής συχνότητας πάνω από τον κινητικό φλοιό ή η διέγερση χαμηλής συχνότητας στον ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση της έντασης του πόνου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε άτομα που υποφέρουν από χρόνια πόνο (Che *et al.*, 2021). Η δυνατότητα για το rTMS να παρέχει μη φαρμακολογική ανακούφιση για τον χρόνια πόνο υπογραμμίζει την ευελιξία του ως θεραπευτικού εργαλείου.

Η γνωστική ενίσχυση είναι ένα αναδυόμενο σύνορο όπου το rTMS ενδεχομένως να μπορεί να φανεί χρήσιμο. Οι ερευνητές έχουν διερευνήσει τις δυνατότητές του στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών όπως η μνήμη, η προσοχή και η εκτελεστική λειτουργία (T. D. Kim *et al.*, 2019). Στοχεύοντας με ακρίβεια συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με αυτές τις λειτουργίες, το rTMS μπορεί να προσφέρει μια μη φαρμακολογική προσέγγιση για τη βελτίωση της γνωστικής απόδοσης. Αυτό έχει συνέπειες για καταστάσεις όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ και η σχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική έκπτωση, παρουσιάζοντας μια πιθανή αλλαγή παραδείγματος στον τρόπο που προσεγγίζουμε τη γνωστική υγεία και αποκατάσταση (Koch *et al.*, 2022).

2.4 Επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή

Τα ευρήματα της σχετικής έρευνας υποδηλώνουν ότι υπάρχει ασυμμετρία στη λειτουργία του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (Grimm *et al.*, 2008). Με βάση αυτή την ιδέα, οι ερευνητές προσπάθησαν να αντιμετωπίσουν ασθενείς με ανασταλτική (χαμηλή συχνότητα) διέγερση στον δεξιό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό ή διεγερτική (υψηλής συχνότητας) διέγερση προς τον αριστερό (Klein *et al.*, 1999; George *et al.*, 2000). Ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο (διεγερτικό πρωτόκολλο που παρέχει 3000 παλμούς ανά συνεδρία μέσω του δεξιού φλοιού) έχει εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία έχουν δοκιμαστεί διάφορα άλλα πρωτόκολλα καθώς και διαφορετικές τεχνικές rTMS. Αυτό που αποτυπώνεται βιβλιογραφικά σε σχέση με το rTMS και τη μείζονα κατάθλιψη, δείχνει ότι έχει κερδίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον για τη θεραπεία της και κυρίως στις περιπτώσεις που η διαταραχή είναι ανθεκτική σε άλλες θεραπείες, με τη δημοσίευση αρκετών μελετών και συστηματικών ανασκοπήσεων στην προηγούμενη δεκαετία (Somani and Kar, 2019).

Οι περισσότερες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας του

rTMS με τη φαρμακοθεραπεία. Αυτά τα στοιχεία δίνουν μια καλύτερη εικόνα για την αποτελεσματικότητα του TMS στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη ως επαυξημένη θεραπευτική μέθοδος όντας συμπληρωματική της φαρμακοθεραπείας. Οι Kedzior και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 16 διπλά τυφλοποιημένες, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες μελέτες χρησιμοποιώντας rTMS υψηλής συχνότητας στον αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (Kedzior *et al.*, 2015). Η αντικαταθλιπτική δράση του rTMS μελετήθηκε σε παρακολούθηση και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με λιγότερο σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια, αλλά ανθεκτική στη θεραπεία μείζονα κατάθλιψη, οι ασθενείς με μη ψυχωτική κατάθλιψη, αλλά και όσοι λάμβαναν ταυτόχρονα αντικαταθλιπτική θεραπεία είχαν καλύτερη αντικαταθλιπτική δράση όταν λάμβαναν και το rTMS (Kedzior *et al.*, 2015).

Σε άλλη, ακόμα παλαιότερη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι Berlim και συνεργάτες αξιολόγησαν διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές rTMS χαμηλής συχνότητας στη μείζονα κατάθλιψη (Berlim, Van Den Eynde and Jeff Daskalakis, 2013). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση, οι ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είχαν κάποιο βαθμό αντίστασης στη θεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν rTMS χαμηλής συχνότητας ως μονοθεραπεία είχαν σημαντική μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν την ψευδή διέγερση (Berlim, Van Den Eynde and Jeff Daskalakis, 2013). Οι Berlim και συνεργάτες, σε άλλη μελέτη, πραγματοποίησαν επίσης μια λεπτομερή ανάλυση δεδομένων σχετικά με τη χρήση rTMS υψηλής συχνότητας για τη θεραπεία της συγκεκριμένης διάγνωσης (Berlim *et al.*, 2014). Μετά την ανάλυση των δεδομένων από 29 κλινικές δοκιμές που συνολικά συμπεριλάμβαναν 1371 ασθενείς, βρήκαν ότι το 29,3% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και το 18,6% των ασθενών μπορούσε να επιτύχει ύφεση μόνο με rTMS υψηλής συχνότητας. Στην ίδια μετα-ανάλυση, 18 από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη που ήταν ανθεκτική στη θεραπεία. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι υπήρχε διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα του rTMS υψηλής συχνότητας στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη έναντι ενός μικρότερου βαθμού αντίστασης στη θεραπεία (Berlim *et al.*, 2014).

Οι Gaynes και συνεργάτες επικέντρωσαν τη μελέτη τους στο ρόλο του rTMS αποκλειστικά στην ανθεκτική στη θεραπεία μείζονα κατάθλιψη (Gaynes *et al.*, 2014). Στην έρευνά τους το rTMS συγκρίθηκε με ψευδή διέγερση σε ασθενείς που είχαν αποτύχει να ανταποκριθούν σε δύο ή περισσότερα αντικαταθλιπτικά. Μπόρεσαν να καταλήξουν ότι το rTMS προκάλεσε σημαντική μείωση στην Κλίμακα Κατάθλιψης του Hamilton και η πιθανότητα ανταπόκρισης ήταν περισσότερο από τρεις φορές σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς με rTMS είχαν πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν ύφεση (Gaynes *et*

al., 2014).

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά ευρήματα, άλλες μελέτες έχουν αναδείξει το αντίθετο. Μια μετα-ανάλυση από τον Καναδά κατέληξε στο ότι το rTMS δεν ήταν το ίδιο αποτελεσματικό όσο στις προαναφερόμενες δημοσιευμένες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (Health Quality Ontario, 2016). Οι συγγραφείς συγκέντρωσαν τα δεδομένα από 23 κλινικές δοκιμές που συνέκριναν το rTMS με ψευδή διέγερση. Η κύρια έκβαση ήταν η αλλαγή στις βαθμολογίες της Κλίμακας Κατάθλιψης του Hamilton και είχαν ορίσει μια μέση διαφορά 3,5 βαθμών ως κλινικά σημαντική. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα έδειξαν ότι το rTMS είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες κατάθλιψης, αλλά η μέση διαφορά στις βαθμολογίες του εργαλείου αξιολόγησης μεταξύ των δύο ομάδων ήταν 2.32, μικρότερη από το προκαθορισμένο cut-off σημείο. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το rTMS είχε μόνο μια μικρή, βραχυπρόθεσμη επίδραση στη βελτίωση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης (Health Quality Ontario, 2016).

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία

3.1 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διεξοδική εξέταση και σύνθεση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής διέγερσης (rTMS) ως τρόπου θεραπείας για άτομα με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD). Αυτή η ενότητα περιγράφει τους συγκεκριμένους στόχους, τους στόχους και το σκεπτικό που διέπουν τη συστηματική ανασκόπηση.

3.2 Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μια απόπειρα τεκμηρίωσης των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων αναφορικά με την θεραπευτική εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού ερεθισμού στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Ο μεθοδολογικός σχεδιασμός της ανασκόπησης βασίστηκε στις κατευθυντήριες γραμμές του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA guidelines) (Moher *et al.*, 2010), με στόχο τον εντοπισμό των δημοσιευμένων μελετών που έχουν επικεντρωθεί στο εν λόγω ζήτημα. Τα στάδια της ανασκόπησης αφορούσαν τη διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος, την αναζήτηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας επί του πεδίου. Εν συνεχεία, διενεργήθηκε εξαγωγή και αξιολόγηση των συλλεχθέντων δεδομένων, και τέλος παρουσιάστηκε η ανάλυση και παρουσίαση των πληροφοριών. Με βάση τις οδηγίες PRISMA, το ερευνητικό ερώτημα διαμορφώθηκε σύμφωνα με το PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Διαμόρφωση ερευνητικού ερωτήματος βάσει PICO

P-Πληθυσμός	Άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή
I-Παρέμβαση	Επαναλαμβανόμενος διακρανιακός ερεθισμός
C-Σύγκριση	Λήψη τυπικής φροντίδας (φαρμακοθεραπεία/ψυχοθεραπεία) ή ψευδής διέγερση
O-Αποτέλεσμα	Θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες παρενέργειες

3.3 Κριτήρια καταλληλότητας

Προκειμένου μία μελέτη να θεωρηθεί κατάλληλη για συμπερίληψη, έπρεπε να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια καταλληλότητας. Αναφορικά με το σχεδιασμό της μελέτης, αυτός θα έπρεπε να αφορά κλινική δοκιμή. Αρχικά η μελέτη θα έπρεπε να περιλαμβάνει ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει διάγνωση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, χωρίς να συνυπάρχουν άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. Η διάγνωση της κατάθλιψης έπρεπε να έχει γίνει με βάση την κλινική αξιολόγηση και το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο για ψυχικές διαταραχές, ανεξαρτήτως έκδοσης ή βάσει της Διεθνούς Ταξινόμησης Ασθενειών. Η μελέτη έπρεπε να έχει δημοσιευτεί

στην Αγγλική γλώσσα από επιστημονικό περιοδικό που εφαρμόζει τη διαδικασία κρίσης, και να έχουν δημοσιευτεί εντός της τελευταίας δεκαετίας. Από την παρούσα ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες που δεν ανέφεραν αν ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αποτελούσε μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, και το πρωτόκολλο της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης δεν περιγράφονταν με λεπτομέρειες. Επίσης, αποκλείστηκαν άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και δημοσιευμένα ερευνητικά πρωτόκολλα που δεν παρείχαν τα κατάλληλα δεδομένα. Τέλος, αποκλείστηκαν μελέτες που εφάρμοσαν το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό μετά από συγκεκριμένες καταστάσεις συνθήκες (π.χ. κατάθλιψη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, κατάθλιψη που σχετίζεται με διαταραχή χρήσης ουσιών κ.λπ.).

3.4 Στρατηγική αναζήτησης

Για τη πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και PsycInfo κατά τους μήνες Σεπτέμβριο και Οκτώβριο. Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από την εκπονήτρια της εργασίας, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: «*major depressive disorder*» Ή «*MDD*» Ή «*major depressive episode*» ΚΑΙ «*transcranial magnetic stimulation*» Ή «*repetitive transcranial magnetic stimulation*» Ή «*rTMS*». Οι λέξεις-κλειδιά τροποποιήθηκαν όπου αυτό κρινόταν απαραίτητο βάσει την κάθε ηλεκτρονική βιβλιοθήκη. Οι τίτλοι, οι λέξεις-κλειδιά και οι περιλήψεις κάθε δημοσιευμένης έρευνας εξετάστηκαν με βάση τα προαναφερόμενα κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού.

3.5 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων είναι ένα κρίσιμο βήμα κατά το οποίο καταγράφονται συστηματικά οι βασικές και απαραίτητες πληροφορίες από κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται σε μια ανασκόπηση. Για την παρούσα εργασία τα βασικά στοιχεία που συλλέχθηκαν από κάθε μελέτη αφορούσαν τον πρώτο συγγραφέα της έρευνας, πληροφορίες σχετικά με το δείγμα (ποσοστά ανδρών/γυναικών, μέση ηλικία), ο τρόπος με τον οποίο τέθηκε η διάγνωση της κατάθλιψης, το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε για το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, καθώς και τα κύρια αποτελέσματα στα οποία οδηγήθηκε κάθε συμπεριλαμβανόμενη μελέτη.

3.6 Αξιολόγηση ποιότητας των μελετών

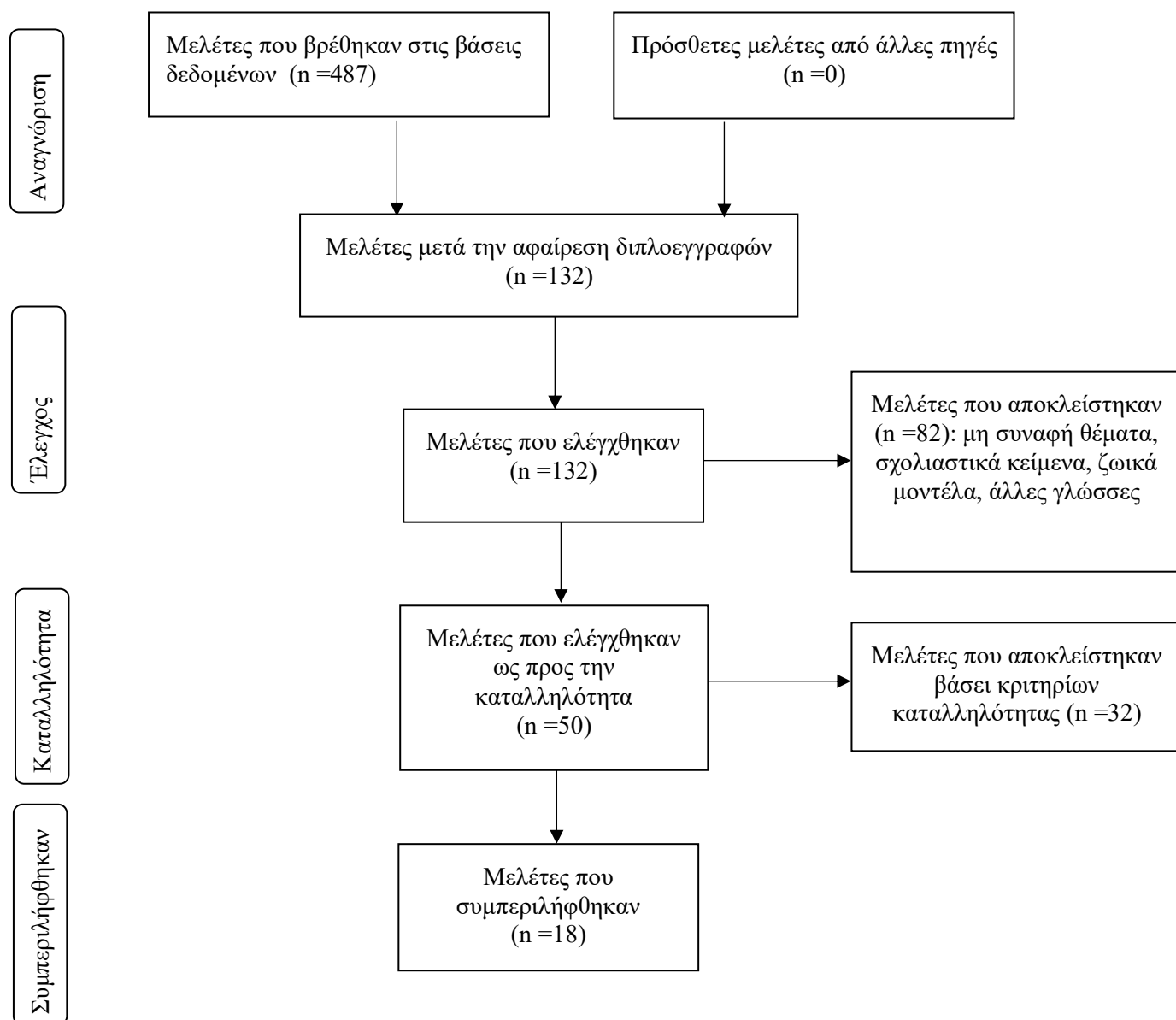
Το εργαλείο Cochrane Risk of Bias είναι μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνονται σε

συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις (Higgins *et al.*, 2011). Αναπτύχθηκε από την Cochrane Collaboration, και στοχεύει στην αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας σε μεμονωμένες μελέτες εξετάζοντας βασικούς τομείς που θα μπορούσαν ενδεχομένως να ενέχουν σφάλματα και να θέσουν σε κίνδυνο την εσωτερική εγκυρότητα της έρευνας. Το εργαλείο εξετάζει διάφορες πτυχές του σχεδιασμού και της διεξαγωγής της μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας τυχαίας δειγματοληψίας, της απόκρυψης κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες μελέτης και ελέγχου, της «τύφλωσης» των συμμετεχόντων και των ερευνητών, των ελλειπών αναφορών σχετικά με τα αποτελέσματα, της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων και άλλων πηγών μεροληψίας. Κάθε τομέας αξιολογείται ως με χαμηλό, υψηλό ή ασαφή κίνδυνο σφάλματος, παρέχοντας μια λεπτομερή αξιολόγηση της συνολικής μεθοδολογικής αυστηρότητας της μελέτης. Χρησιμοποιώντας το εργαλείο Cochrane Risk of Bias, οι συγγραφείς συστηματικών ανασκοπήσεων μπορούν να ενισχύσουν τη διαφάνεια και την αξιοπιστία των δικών τους ευρημάτων τους (Higgins *et al.*, 2011)

Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα

4.1 Επιλογή συμπεριλαμβανόμενων μελετών

Το πρώτο βήμα της αναζήτησης της βιβλιογραφίας κατέληξε σε 487 μελέτες. Μετά την αφαίρεση όλων των μελετών που επικεντρώνονταν σε θέματα διαφορετικά από το υπό εξέταση θέμα, και την εφαρμογή των κριτηρίων καταλληλότητας, κατά το τελικό βήμα της διαδικασίας επιλογής απέδωσε 18 μελέτες. Η πλήρης διαδικασία επιλογής παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1. Διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας επιλογής των συμπεριλαμβανόμενων μελετών

4.2 Βασικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανόμενων μελετών

Στο σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, και σύμφωνα με τα κριτήρια καταλληλότητας, ο σχεδιασμός τους ήταν αυτός της κλινικής δοκιμής. Συνολικά στις έρευνες συμμετείχαν 2.097 άτομα στα δείγματα που έλαβαν το επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, με το μεγαλύτερο δείγμα να είναι 147 άτομα (Filipčić *et al.*, 2019), ενώ το μικρότερο 8 (Light, Bieliauskas and Taylor, 2019). Στις ομάδες ελέγχου συμμετείχαν 578 με δύο από τις έρευνες να μην αναφέρουν το μέγεθος του δείγματος (Yildiz, Oğuzhanoglu and Topak, 2023; Nishida *et al.*, 2017). Αναφορικά με την κατανομή του φύλου των συμμετεχόντων για 16 από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ο μέσος όρος γυναικών συμμετεχουσών ήταν 73%, ενώ τρεις από τις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες δεν ανέφεραν το φύλο των συμμετεχόντων (Eshel *et al.*, 2020; Kazemi *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων όλων των μελετών ήταν τα 43 έτη, με μία μελέτη να αναφέρει μόνο το ηλικιακό εύρος του δείγματος (44-60) (Filipčić *et al.*, 2019), ενώ μία μελέτη δεν ανέφερε τη μέση ηλικία των συμμετεχόντων της (Eshel *et al.*, 2020).

Η διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής έγινε από όλες με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για Ψυχικές Διαταραχές της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας. Σε 14 από αυτές έγινε με βάση την τέταρτη έκδοση (American Psychiatric Association, 1994), ενώ σε 5 από την Πέμπτη έκδοση του εγχειριδίου (American Psychiatric Association, 2013). Σε μία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες αναφέρθηκε η κλινική, ψυχιατρική αξιολόγηση και διάγνωση, χωρίς να δίνονται πληροφορίες για τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόστηκαν (Y. Sun *et al.*, 2023).

Σε σχέση με τις παρεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν, σχεδόν όλες περιλάμβαναν διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό συχνότητας 10 Hz, με εξαίρεση μία μελέτη που εφάρμοσε ερεθισμό με συχνότητα 20 Hz (Asgharian Asl and Vaghef, 2022). Αναφορικά με τις παρεμβάσεις στις ομάδες ελέγχου, σε 16 από αυτές εφαρμόστηκε ψευδής διέγερση, ενώ σε τρεις συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες που λάμβαναν την ενδεδειγμένη φαρμακοθεραπεία για τη διάγνωση της μείζονος κατάθλιψης (Filipčić *et al.*, 2019; Y. Sun *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023).

Αναφορικά με τις μεταβλητές που σχετίζονται με τη μείζονα κατάθλιψη και πάνω στις οποίες διερευνήθηκε η επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού, αυτές δεν ήταν σταθερές για όλες τις μελέτες. Σε μέρος των μελετών αξιολογήθηκε αυστηρά η καταθλιπτική συμπτωματολογία με ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς (Levkovitz *et al.*, 2015; McGirr *et al.*, 2015; Carpenter *et al.*, 2017; Light, Bieliauskas and Taylor, 2019; Eshel *et al.*, 2020;

Kazemi *et al.*, 2022; Y. Sun *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023; Hu *et al.*, 2024). Σε κάποιες από αυτές αξιολογήθηκε τόσο η καταθλιπτική συμπτωματολογία όσο και η γνωστική λειτουργία (Li *et al.*, 2023; Yildiz, Oğuzhanoglu and Topak, 2023, 2023), ενώ σε μία μόνο η γνωστική λειτουργία (Kavanaugh *et al.*, 2018). Μία από τις μελέτες διερεύνησε την επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην καταθλιπτική συμπτωματολογία και σε νευροενδοκρινικούς δείκτες (BDNF σε πλάσμα ορού) (Wang *et al.*, 2023), και σε μία η καταθλιπτική συμπτωματολογία και η ποιότητα του ύπνου (Nishida *et al.*, 2017a). Τέλος, σε δύο από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση του ερεθισμού στη λειτουργικότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών μέσω fMRI, MRI, και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (Eshel *et al.*, 2020; Dalhuisen *et al.*, 2021). Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών

Μελέτη, έτος δημοσίευσης, χώρας προέλευσης	Χαρακτηριστικά δείγματος (n, % γυναικών, μέση ηλικία±TA)	Διάγνωση MDD	Πρωτόκολλο Rtms	Ομάδα ελέγχου(η, παρέμβαση)	Έκβαση υπό αξιολόγηση	Βασικά ευρήματα
Asgharian Asl and Vaghef, 2022, Ιράν	14, 100%, 36.25 ± 8.77	Διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 και αξιολόγηση ψυχιάτρου	Διέγερση rTMS υψηλής συχνότητας (10 Hz) στο 85% του MT. 25 συνεδρίες διάρκειας 5 δευτερολέπτων, 2500 παλμοί/συνεδρία	14, ψευδής διέγερση	Beck Depression Inventory και δοκιμασίες καρτών Wisconsin	Το rTMS μείωσε σημαντικά τη σοβαρότητα της κατάθλιψης βάσει του Beck Depression Inventory σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p=.000). Αναφορικά με τη γνωστική λειτουργία δεν υπήρξε σημαντική διαφορά.
Carpenter et al, 2017, ΗΠΑ	34, 72.35%, 45.6 ± 12.0	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα I βάσει DSM-IV	20 θεραπείες rTMS με συχνότητα 10 Hz	35, ψευδής διέγερση	Hamilton depression rating scale	Το rTMS μείωσε σημαντικά τη σοβαρότητα της κατάθλιψης βάσει Hamilton depression rating scale σε σχέση με την ομάδα ελέγχου μετά από 20 συνεδρίες (p=.008) και μετά την παρακολούθηση ενός μήνα (p=0.010). Τα ποσοστά ύφεσης ήταν 26,3% έναντι 18,9% (p>.05).

Filipčić et al, 2019, Κροατία	147, 56.9%, 44–60	Διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 και αξιολόγηση ψυχιάτρου	Συνεδρίες 40 λεπτών των 10 Hz, (4s διεγέρσεις χωρισμένες με διαστήματα 26s μεταξύ των διεγέρσεων, +φαρμακοθεραπεία	81, φαρμακοθεραπεία	Hamilton depression rating scale	Το ποσοστό ύφεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα rTMS σε σύγκριση με τον έλεγχο: η συμπτωματολογία μειώθηκε κατά 59% στην ομάδα μελέτης και 17% στην ομάδα ελέγχου ($p<.001$).
Kim et al., 2019, ΗΠΑ	14, 100%, 28.27±5.65	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	20 συνεδρίες TMS, με συχνότητα 1 Hz ως ενιαία διέγερση 900 παλμών/συνεδρία	12, ψευδής διέγερση	Hamilton depression rating scale, Beck Depression Inventory	Στο τέλος της μελέτης δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p=.117$). Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του follow up και της θεραπείας ($p=.003$) με την ομάδα μελέτης να έχει σημαντικά μειωμένα συμπτώματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
Levkovitz et al., 2021, πολυκεντρική μελέτη	89, 52.5%, 45.1±11.7	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	Υψηλής συχνότητας (10 Hz) rTMS 60 διεγέρσεις 50 ερεθισμάτων διάρκειας 5 s, με αποτέλεσμα 3000 παλμούς/συνεδρία.	92, ψευδής διέγερση	Hamilton Depression Rating Scale	ο ερεθισμός προκάλεσε βελτίωση 6,39 μονάδων στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, με στατιστικά υψηλότερη βελτίωση από αυτή της ομάδας ελέγχου ($p=.008$).

Eshel et al., 2020, ΗΠΑ	20, ΔΑ, ΔΑ	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	10 Hz rTMS (4 δευτερόλεπτα on, 26 s off) για 37,5 λεπτά (3000 παλμοί)	13, ψευδής διέγερση	Εγκεφαλική διέγερση αριστερού προμετωπιαίου φλοιού μέσω EEG, και fMRI	Βάσει των δυναμικών του EEG βρέθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας μελέτης παρουσίαζαν μεγαλύτερη δεγερσιμότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=.01$).
Kavanaugh et al., 2018, ΗΠΑ	43, 76%, 45.8±11.5	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	Διέγερση 10 Hz 4 δευτερολέπτων ακολουθούμενη από ανάπαυση 26 δευτερολέπτων. Συνολικά χορηγήθηκαν 3000 παλμοί ανά συνεδρία.	41, ψευδής διέγερση	Νευρογνωστική αξιολόγηση μέσω ερωτηματολογίων αυτό-αναφοράς.	Σημαντική επίδραση του rTMS παρατηρήθηκε στην ποιότητα της επεισοδιακής μνήμης ($p=.02$). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις για την προσοχή ($p=.124$) ή τη μνήμη εργασίας ($p=.914$).
McGirr et al., 2015, Καναδάς	27, 75%, 47.6±11.4	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	Δύο συνεδρίες/ημέρα υψηλής συχνότητας rTMS για 2 εβδομάδες. Η διέγερση χορηγήθηκε στα 10 Hz διάρκειας 4s με διακοπή 26s/διέγερση.	21, ψευδής διέγερση	QIDS-C-16 (μείωση >50% στην καταθλιπτική συμπτωματολογία), BAI, WHOQOL-BREF	Στατιστικά σημαντική μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας βάσει QIDS-C-16 ($p<.001$).

Yildiz et al., 2023, Τουρκία	30, 86.6%, 40.60 ± 7.21	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του DSM-V	20 συνεδρίες rTMS υψηλής συχνότητας (10Hz).	31, ψευδής διέγερση	Montgomery-Asberg Depression Scale, Hamilton depression rating scale, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop test, Trail Making Test, Digit Span Test and Verbal Memory Process Test	Η μείωση της βαθμολογίας στο εργαλείο κατάθλιψης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα μελέτης και με καλύτερη απόδοση στα τεστ γνωστικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά οι διαφορές δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.
Nishida et al, 2016, Ιαπωνία	14, 70%, 46.2 ± 11.9	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα I βάσει DSM-IV	15 διεγέρσεις των 10 Hz με διάρκεια 5s ανά διέγερση και μεσοδιάστημα 25s.	14, ψευδής διέγερση	Hamilton Depression Rating Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, κινησιογραφία για παρατήρηση μεταβλητών του ύπνου	Οι βαθμολογίες της κλίμακας αξιολόγησης κατάθλιψης και του δείκτη ποιότητας ύπνου βελτιώθηκαν σημαντικά από το rTMS (p=.002 και p=.004 αντίστοιχα), οι μεταβλητές ύπνου δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές (p=.503).
Dalhuisen et al., 2020, Ολλανδία	15, 60%, 47.33 ± 11.49	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα I βάσει DSM-IV	Εφαρμόστηκε rTMS υψηλής συχνότητας (10 Hz) για 5 ημέρες/εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 60 διεγέρσεις των 50 ερεθισμάτων, διάρκειας 5s και διάστημα μεταξύ των διεγέρσεων 25s.	16, ψευδής διέγερση	MRI για τον εντοπισμό αλλαγών στο ωόγκο του ιππόκαμπου και αμυγδαλή και το πάχος του φλοιού	Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Οι αλλαγές στον όγκο του ιππόκαμπου (p=.20) και της αμυγδαλής (p=.359) δεν διέφεραν σημαντικά. Οι αλλαγές στο πάχος του φλοιού διέφεραν σημαντικά μεταξύ της ενεργού και της εικονικής ομάδας (p=.042).

Kazemi et al., 2022, ΗΠΑ	50, ΔΑ, 33.0 ±11.00	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	(10 Hz) σε 75 διεγέρσεις με διάρκεια 5s και 10s καθυστέρησης μεταξύ των διεγέρσεων, με αποτέλεσμα συνολικά 3750 παλμούς/συνεδρία.	11, ψευδής διέγερση	Hamilton depression rating scale, Beck Depression Inventory	Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε σχέση με την κλίμακα Hamilton ($p<.001$). Στην κλίμακα του Beck παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων, φτάνοντας όμως οριακά τη στατιστική σημαντικότητα ($p=.057$).
Light et al., 2019, ΗΠΑ	8, 63%, 45.21±11.21	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	Συχνότητα 10 Hz και 3000 παλμοί/συνεδρία	11, ψευδής διέγερση	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, Snaith-Hamilton Pleasure Scale (ανηδονία)	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων αναφορικά με την καταθλιπτική συμπτωματολογία ($p<.05$) και την ανηδονία ($p<.05$).
Hu et al., 2023, Κίνα	48, 79.2%, 25.48±8.2	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	10 Hz rTMS που εφαρμόστηκε 2 φορές/ημέρα με 4000 συνεχόμενους παλμούς για 5 ημέρες.	51, ψευδής διέγερση	Hamilton Depression Scale	Δε σημειώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στις βαθμολογίες της HAMD ($p=.10$). Σταθερές βαθμολογίες παρατηρήθηκαν και στο follow up ($p=.08$).
Wang et al., 2023, Κίνα	60, ΔΑ, 65.73±7.25	Διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 και αξιολόγηση ψυχιάτρου	10 Hz, η διέγερση διήρκεσε 5 δευτερόλεπτα, με ένα διάστημα 25 δευτερολέπτων, μία φορά την ημέρα, 20 λεπτά κάθε φορά.	60, φαρμακευτική αγωγή με 10 mg εσιταλοπράμη/ημέρα	Hamilton Depression Scale, BDNF	Τα αποτελέσματα για την ομάδα μελέτης ήταν στατιστικά χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου στην κλίμακα της κατάθλιψης ($p<.05$), και τα επίπεδα BDNF ($p<.05$).

Sun et al., 2023	38, 73.7%, 43.9±10.7	Ψυχιατρική αξιολόγηση	5 συνεδρίες, 5 φορές/εβδομάδα για 3 εβδομάδες, με συνολικά 1600 παλμούς/συνεδρία	37, φαρμακοθεραπεία	Hamilton Depression Scale	Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μεταξύ των δύο ομάδων ($p<.01$).
Li et al., 2023, Κίνα	35, 60%, 40.07±12.94	Διαγνωστικά κριτήρια DSM-5	10 Hz, 5s on, 10s off, 2000 παλμοί	53, ψευδής διέγερση	Hamilton Depression Scale, Repeatable Battery for assessing Neuropsychological Status (γνωστική λειτουργία)	Στη γνωστική λειτουργία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ($p<.001$), ακόμα και όταν ελέγχονταν ως προς το φύλο, την ηλικία, και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Στα συμπτώματα κατάθλιψης δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p=.160$).
Eijndhoven et al., 2020, Ολλανδία	15, 60%, 47.3±11.5	Κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τη Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για Διαταραχές του Άξονα Ι βάσει DSM-IV	Συχνότητα 10 Hz, με διέγερση διάρκειας 5s & περίοδο ανάπαυσης 25s μεταξύ διεγέρσεων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα συνολικό χρόνο διέγερσης 30 λεπτών με 3000 παλμούς/συνεδρία, 5 ημέρες, για 4 εβδομάδες, συνολικά 60.000 παλμούς.	16, ψευδής διέγερση	Hamilton Depression Scale	Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μεταξύ των δύο ομάδων ($p<.01$).
Συνομογραφίες:						

4.3 Ευρήματα βάσει ερευνητικού ερωτήματος

Το βασικό ερευνητικό ερώτημα αφορούσε την αποτελεσματικότητα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ερευνητές, βασιζόμενοι στις κυρίαρχες καταστάσεις που σχετίζονται με την κατάθλιψη (καταθλιπτική συμπτωματολογία, δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, και γνωστική λειτουργικότητα) εξέτασαν ένα εύρος μεταβλητών.

Η πρώτη εξ αυτών αφορούσε την ένταση των συμπτωμάτων κατάθλιψης, την οποία αξιολόγησαν με ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς. Σε 11 από αυτές τις μελέτες βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Carpenter και συνεργατών η καταθλιπτική συμπτωματολογία μειώθηκε με στατιστικά σημαντικό τρόπο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά τη μέτρηση ακριβώς μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης ($p=.008$), αν και αυτή βρέθηκε ότι δε διατηρήθηκε στη follow up μέτρηση ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης (Carpenter *et al.*, 2017). Σημαντικά μειωμένα συμπτώματα σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου σημειώθηκε σε οκτώ ακόμα μελέτες (Levkovitz *et al.*, 2015; McGirr *et al.*, 2015; Nishida *et al.*, 2017b; Filipčić *et al.*, 2019; Van Eijndhoven *et al.*, 2020; Asgharian Asl and Vaghef, 2022; Y. Sun *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023). Σε παρόμοια ευρήματα κατέληξε μία μελέτη που διερεύνησε τόσο την καταθλιπτική συμπτωματολογία εν γένει, όσο και την ανηδονία-κυρίαρχο σύμπτωμα της διαταραχής. Τα αποτελέσματά της κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων και για τις δύο μεταβλητές ($p<.05$ και στις δύο) (Light, Bieliauskas and Taylor, 2019). Ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα μία μελέτης που χρησιμοποίησε δύο διαφορετικές κλίμακες αυτό-αναφοράς της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Στη μία από αυτές η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p<.001$) ενώ στο δεύτερο εργαλείο όχι ($p=.57$). Αναφορικά με τα συμπτώματα της κατάθλιψης, υπήρξαν μελέτες που δεν κατέληξαν στα ίδια, ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τρεις από τις μελέτες δεν εντόπισαν διαφορές μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου που υπεβλήθησαν σε ψευδείς ερεθισμούς (Li *et al.*, 2023; Yildiz, Oğuzhanoglu and Topak, 2023; Hu *et al.*, 2024). Ενδιαφέροντα αποτελέσματα αναδείχθηκαν από μία μελέτη, η οποία δεν εντόπισε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης ($p=.117$), αλλά κατά τη follow up παρακολούθηση ($p=.003$) (D. R. Kim *et al.*, 2019).

Μία άλλη μεταβλητή που διερευνήθηκε ήταν η γνωστική λειτουργικότητα. Αυτή μελετήθηκε από τρεις έρευνες, με την πλειοψηφία αυτών να μην έχουν εντοπίσει σημαντικές αλλαγές μετά τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό. Πιο συγκεκριμένα, οι Asgharian Asl και Vaghef, και οι Yildiz και συνεργάτες να μην κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Asgharian Asl and Vaghef, 2022; Yildiz, Oğuzhanoglu and Topak, 2023). Από την άλλη, οι Li και συνεργάτες βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των

δύο ομάδων ($p < .001$), ακόμα και όταν κατά τη στατιστική επεξεργασία απομονώνονταν το φύλο, η ηλικία, και το εκπαιδευτικό επίπεδο (Li *et al.*, 2023).

Επιμέρους μεταβλητές αποτέλεσαν η ποιότητα του ύπνου, η λειτουργία συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών, ενώ σε μία μελετήθηκε και ένας βιολογικός δείκτης. Αναφορικά με την εγκεφαλική λειτουργία που ελέγχθηκε βάσει των δυναμικών EEG βρέθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας μελέτης παρουσίαζαν μεγαλύτερη δαγερσιμότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p = .01$) (Eshel *et al.*, 2020). Από την άλλη οι Dalhuisen και συνεργάτες διερεύνησαν τον όγκο των περιοχών ιππόκαμπου και αμυγδαλής. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική αλλαγή ($p = .20$ και $p = .35$ αντίστοιχα) (Dalhuisen *et al.*, 2021). Σε ό,τι αφορά τη μελέτη που διερεύνησε το νευροτροφικό παράγοντα BDNF, τα δεδομένα της ομάδας μελέτης ήταν σημαντικά μικρότερα μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (Wang *et al.*, 2023). Τέλος, σε μία μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην ποιότητα του ύπνου των ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης ($p = .004$), αλλά συγκρίνοντας τις μετρήσεις της ομάδας μελέτης πριν και μετά την παρέμβασης, οι διαφορές δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντική αλλαγή ($p = .503$) (Nishida *et al.*, 2017b). Σε καμία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες των παρεμβάσεων.

4.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης ποιότητας μελετών

Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών είναι το Cochrane Risk of Bias (Higgins *et al.*, 2011). Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο στοχεύει στην αξιολόγηση πιθανότητας συγκεκριμένων σφαλμάτων μεμονωμένων μελετών εξετάζοντας βασικούς τομείς που θα μπορούσαν ενδεχομένως να εμπίπτουν σε σφάλματα και θέτουν σε κίνδυνο την εσωτερική εγκυρότητα της έρευνας, άρα και της γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Οι πτυχές που εξετάζει το εργαλείο αφορά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την γραπτή αναφορά της έρευνας (τυχαία δειγματοληψία, απόκρυψη κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες μελέτης και ελέγχου, «τύφλωση» των συμμετεχόντων και των ερευνητών, ελλιπής αναφορά των αποτελεσμάτων κλπ.). Κάθε τομέας αξιολογείται ως με χαμηλό (-), υψηλό (+) ή ασαφές (?) κίνδυνο σφάλματος. Συνολικά κρίνοντας τα δεδομένα των αποτελεσμάτων, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η ποιότητα των μελετών είναι μάλλον υψηλή, με κυρίαρχο ζήτημα αυτό της αξιοπιστίας των μετρήσεων. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς για την αποτύπωση της βασικής υπό διερεύνηση μεταβλητής (καταθλιπτική συμπτωματολογία), με συνέπεια την αμφίβολη εσωτερική εγκυρότητα των ευρημάτων. Τα

αποτελέσματα της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αξιολόγησης ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών

Μελέτη	Παράγοντες κινδύνου				
	Π1	Π2	Π3	Π4	Π5
Asgharian Asl and Vaghef, 2022	+	-	+	-	+
Carpenter et al, 2017	+	-	+	-	+
Filipčić et al, 2019	+	-	+	-	+
Kim et al., 2019	+	-	+	-	+
Levkovitz et al., 2021	+	-	+	-	+
Eshel et al., 2020	+	-	+	+	+
Kavanaugh et al., 2018	+	-	+	-	+
McGirr et al., 2015	+	-	+	-	+
Yildiz et al., 2023	+	-	+	-	+
Nishida et al, 2016	+	-	+	-	+
Dalhuisen et al., 2020	+	-	+	+	+
Kazemi et al., 2022	+	-	+	-	+
Light et al., 2019	+	-	+	-	+
Hu et al., 2023	+	-	+	-	+
Wang et al., 2023	+	-	+	+	+
Sun et al., 2023	+	-	+	-	+
Li et al., 2023	+	-	+	-	+
Eijndhoven et al., 2020	+	-	+	-	+
Παράγοντας 1: κίνδυνος σφάλματος λόγω της τυχαιοποίησης Παράγοντας 2: κίνδυνος εξαιτίας σφαλμάτων κατά την εκτέλεση της παρέμβασης Παράγοντας 3: κίνδυνος σφάλματος εξαιτίας ελλιπών τιμών των δεδομένων Παράγοντας 4: κίνδυνος σφάλματος εξαιτίας των μετρήσεων των μεταβλητών Παράγοντας 5: κίνδυνος σφάλματος εξαιτίας της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων					

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) έχει κερδίσει το ενδιαφέρον ως πιθανή θεραπευτική παρέμβαση για την μείζονα κατάθλιψη, με έναν αυξανόμενο όγκο ερευνών που εξετάζει την αποτελεσματικότητά της. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική παρουσίαση των ερευνών που δημοσιεύτηκαν κατά την τελευταία δεκαετία, και ασχολήθηκαν με το εν λόγω θέμα. Η ανασκόπηση κατέληξε σε 18 μελέτες. Εν συνεχεία, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, και η συζήτηση των ομαδοποιημένων ευρημάτων, παρέχοντας μια προσπάθεια κατανόησης της επίδρασης του rTMS στα καταθλιπτικά συμπτώματα, τη γνωστική λειτουργία και τους νευροφυσιολογικούς δείκτες. Επιπλέον, ενσωματώνονται πληροφορίες από άλλες σχετικές μελέτες για την εποικοδομητική σύγκριση των ευρημάτων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπήρξε πρόθεση πραγματοποίησης μετα-αναλυτικής σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά, εξαιτίας των διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης των υπό διερεύνηση μεταβλητών, καθώς και τα διαφορετικά πρωτόκολλα ερεθισμού κατέστησαν τη μετα-ανάλυση ανέφικτη.

Συνολικά φαίνεται πως το rTMS παρουσίασε επαρκή θεραπευτικά αποτελέσματα στη μείζονα κατάθλιψη. Η μελέτη των Asgharian Asl και Vaghef (2022) ανέφερε σημαντική μείωση στη σοβαρότητα της κατάθλιψης, όπως μετρήθηκε από το Beck Depression Inventory σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p = .000$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη γνωστική λειτουργία. Αυτό υποδηλώνει ότι το rTMS μπορεί να έχει συγκεκριμένο αντίκτυπο στα καταθλιπτικά συμπτώματα χωρίς να επηρεάζει τη γνωστική απόδοση. Οι Carpenter και συνεργάτες εντόπισαν σημαντική μείωση στη σοβαρότητα της κατάθλιψης, που αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Διαβάθμισης κατάθλιψης Hamilton, μετά από 20 συνεδρίες rTMS ($p = .008$), αλλά και ένα μήνα μετά την παρέμβαση ($p = .010$) με τα ποσοστά ύφεσης να είναι υψηλότερα στην ομάδα rTMS (26,3%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (18,9%). Αυτό υποδεικνύει τη δυνατότητα για παρατεταμένα μακροπρόθεσμα οφέλη μετά το πέρας της παρέμβασης. Οι Filipčić και συνεργάτες ανέδειξαν ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ύφεσης στην ομάδα rTMS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με 59% μείωση των συμπτωμάτων στην ομάδα μελέτης έναντι 17% στην ομάδα ελέγχου, με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p < .001$). Αυτό τονίζει τη δυνατότητα του rTMS στην επίτευξη ουσιαστικών βελτιώσεων στα καταθλιπτικά συμπτώματα. Αν και στην ολοκλήρωση της παρέμβασης δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($p = .117$) από τη μελέτη των Kim και συνεργατών (2019), αυτό που παρατηρήθηκε ήταν μια σημαντική αλληλεπίδραση στη follow up παρακολούθηση των αποτελεσμάτων του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ($p = .003$). Η ομάδα μελέτης εμφάνισε σημαντικά μειωμένα συμπτώματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια του follow

up, υποδηλώνοντας ότι τα οφέλη του rTMS μπορεί να γίνουν πιο εμφανή με την πάροδο του χρόνου. Οι Levkovitz και συνεργάτες (2021) ανέφεραν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης ($p = .008$) με το rTMS, υποδεικνύοντας και αυτοί τη θετική επίδρασή του στην ανακούφιση των ασθενών. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο του rTMS στην ενίσχυση των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη διάθεση, κεντρικό σύμπτωμα όλων των συναισθηματικών διαταραχών. Σε άλλη μελέτη, δεν εφαρμόστηκαν εργαλεία αυτό-αναφοράς όπως τα ερωτηματολόγια, αλλά αναλύθηκαν δυναμικά από ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η ομάδα μελέτης εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p = .01$). Αυτός ο νευροφυσιολογικός δείκτης υποδηλώνει ότι το rTMS μπορεί να προκαλέσει συγκεκριμένες αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα, που πιθανώς σχετίζονται με βελτιωμένη ρύθμιση της διάθεσης (Eshel et al., 2020). Η μελέτη των Kavanaugh και συνεργατών (2018) παρατήρησε μια σημαντική επίδραση του rTMS στην ποιότητα της επεισοδιακής μνήμης ($p = .02$), υπογραμμίζοντας τον πιθανό ρόλο του στην επιρροή συγκεκριμένων γνωστικών τομέων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις για την προσοχή ($p = .124$) ή τη μνήμη εργασίας ($p = .914$). Σε άλλη μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην καταθλιπτική συμπτωματολογία με βάση το Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-C-16) ($p < .001$). Αυτό υποδηλώνει ότι το rTMS μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη στόχευση διαφόρων πτυχών της κατάθλιψης (McGirr et al., 2015). Ενώ η μείωση των βαθμολογιών κατάθλιψης και η καλύτερη γνωστική απόδοση ευνόησαν την ομάδα μελέτης για τους Yildiz και συνεργάτες (2023), οι διαφορές δεν έφτασαν σε στατιστική σημασία. Αυτό εγείρει ερωτήματα σχετικά με την κλινική σημασία αυτών των βελτιώσεων και την ανάγκη για περαιτέρω εξερεύνηση. Οι Nishida και συνεργάτες (2016) ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην κατάθλιψη και την ποιότητα του ύπνου με το rTMS ($p = .002$ και $p = .004$, αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις μεταβλητές του ύπνου, υποδεικνύοντας μόνο συγκεκριμένη επίδραση στα καταθλιπτικά συμπτώματα για το συμπεριλαμβανόμενο δείγμα. Στα πλαίσια διαφορετικών προσεγγίσεων αναφορικά με τις μεταβλητές που αξιολογήθηκαν, σε μία από τις μελέτες αξιολογήθηκε ο όγκος ιππόκαμπου και αμυγδαλής, που βιβλιογραφικά φαίνεται να σχετίζεται με τις συναισθηματικές διαταραχές (Tottenham, 2009). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν ανάδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, με την απουσία τους να υποδηλώνουν ότι οι δομικές αλλαγές μπορεί να μην είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης του rTMS. Ωστόσο, σημαντικές διαφορές στο πάχος του φλοιού εγείρουν ενδιαφέροντα ερωτήματα σχετικά με πιθανές νευροπλαστικές επιδράσεις (Dalhuisen et al., 2020). Μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων βρέθηκε σε μία από τις μελέτες για την ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την κατάθλιψη (Reneman and Vrublevska, 2021), την Κλίμακα κατάθλιψης Hamilton ($p < .001$) και μια οριακή διαφορά στην

κλίμακα Κατάθλιψης του Beck ($p = .057$) (Kazemi et al., 2022). Αυτό υποδηλώνει ότι διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης της κατάθλιψης μπορεί να αποφέρουν διαφορετικά αποτελέσματα, τονίζοντας τη σημασία της χρήσης γενικώς αποδεκτών εργαλείων αξιολόγησης της κατάθλιψης. Από την άλλη, οι Light και συνεργάτες (2019) βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που υπεβλήθησαν σε rTMS και την ομάδα ελέγχου στα επίπεδα της ανηδονίας ($p < .05$). Αυτό υπογραμμίζει τη δυνατότητα του rTMS να στοχεύει συγκεκριμένες πτυχές της κατάθλιψης πέρα από τη συνολική μείωση των συμπτωμάτων. Ενώ οι Hu και συνεργάτες (2023) δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες της Κλίμακας Κατάθλιψης του Hamilton ($p = .10$), οι σταθερές βαθμολογίες στην follow up παρακολούθηση ($p = .08$) υποδηλώνουν ότι τα οφέλη του rTMS μπορεί να επιμείνουν με την πάροδο του χρόνου, υποστηρίζοντας τις δυνατότητές του ως βιώσιμη επιλογή θεραπείας. Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκαν τόσο η καταθλιπτική συμπτωματολογία με βάση ερωτηματολόγιο αυτό-αναφοράς όσο και ο BDNF. Ο BDNF, ή αλλιώς νευροτροφικός παράγοντας, είναι μια πρωτεΐνη που παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση των εγκεφαλικών νευρώνων (Bathina and Das, 2015). Τα χαμηλά επίπεδα BDNF έχουν συσχετιστεί με την κατάθλιψη, καθώς πιστεύεται ότι επηρεάζει τη νευροπλαστικότητα, την ικανότητα του εγκεφάλου να προσαρμόζεται και να δημιουργεί νέες συνδέσεις, κάτι που είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση της διάθεσης (Yang et al., 2020). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανέδειξαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες κατάθλιψης και επίπεδα BDNF στην ομάδα μελέτης τονίζοντας την πολύπλευρη επίδραση του rTMS τόσο στις συμπτωματικές όσο και στις νευροβιολογικές πτυχές της κατάθλιψης (Wang et al., 2023). Στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα καταθλιπτικών συμπτωμάτων μεταξύ των ομάδων ($p < .01$) βρέθηκαν και στην πρόσφατη μελέτη των Sun και συνεργατών (2023), τονίζοντας τονίζοντας τη δυνατότητα του rTMS στην επίτευξη ουσιαστικών μειώσεων στη βαρύτητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Η μελέτη των Li και συνεργατών (2023) βρήκε σημαντικές διαφορές στη γνωστική λειτουργία, ακόμη και όταν στατιστικά απομονώθηκαν το φύλο, η ηλικία, και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το rTMS μπορεί να έχει επιλεκτικό αντίκτυπο στους γνωστικούς τομείς, ανεξάρτητα από δημογραφικές μεταβλητές. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη δεν εντόπισε σημαντικές διαφορές στα συμπτώματα κατάθλιψης ($p = .160$). Η τελευταία συμπεριλαμβανόμενη μελέτη από τους Eijndhoven και συνεργάτες (2020) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης μεταξύ των δύο ομάδων ($p < .01$), υποστηρίζοντας την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείωση της σοβαρότητας της κατάθλιψης.

Προσπαθώντας να ομαδοποιηθούν και να συζητηθούν τα δεδομένα που εντοπίστηκαν σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείωση κατάθλιψη, προέκυψαν συγκεκριμένες θεματικές ενότητες. Αυτές αφορούσαν την καταθλιπτική συμπτωματολογία με βάση την

αξιολόγησή της μέσω ερωτηματολογίων αυτό-αναφοράς, τη γνωστική λειτουργία, και νευροβιολογικοί δείκτες, οι οποίες παρουσιάζονται εν συνεχεία.

Η αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείωση της συμπτωματολογίας της κατάθλιψης αποδείχθηκε με συνέπεια σε πολλές από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Οι Asgharian Asl και Vaghief (2022) ανέφεραν σημαντική μείωση στη σοβαρότητα της κατάθλιψης, όπως μετρήθηκε από το Beck Depression Inventory, υποδηλώνοντας ότι το rTMS μπορεί να στοχεύει αποτελεσματικά τα βασικά καταθλιπτικά συμπτώματα. Οι Carpenter και συνεργάτες (2017) ενίσχυσαν αυτά τα ευρήματα, δείχνοντας ουσιαστικές μειώσεις στη σοβαρότητα της κατάθλιψης που αξιολογήθηκε από την κλίμακα κατάθλιψης του Hamilton. Τα παρατεταμένα οφέλη που παρατηρήθηκαν ένα μήνα μετά τη θεραπεία τονίζουν τη δυνατότητα του rTMS να προσφέρει διαρκή ανακούφιση. Συγκρίνοντας αυτά τα αποτελέσματα με μελέτες όπως των McGirr και συνεργατών (2015) και Levkovitz και συνεργατών (2021) προσθέτει βάθος στην κατανόησή μας για την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείζονα κατάθλιψη. Οι McGirr και συνεργάτες τόνισαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης με βάση τη καταγραφή της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, δίνοντας έμφαση στην ευελιξία του rTMS στην αντιμετώπιση διαφόρων πτυχών της κατάθλιψης. Οι Levkovitz και συνεργάτες ενίσχυσε τη θετική επίδραση του rTMS στα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη διάθεση, συμβάλλοντας στην ενίσχυση των ευρημάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητά του. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα από άλλες μελέτες. Οι Kim και συνεργάτες (2019) δεν εντόπισαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στο τέλος της μελέτης, τονίζοντας την ανάγκη για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με την πάροδο του χρόνου. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα που προέκυψαν από τους Wang και συνεργάτες (2023) και τους Sun και συνεργάτες (2023), ενώ ανάδειξαν τη θετική επίδραση του rTMS, δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά αλλαγές στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, και υπογράμμισαν την πολυπλοκότητα των παραγόντων που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας, αλλά και τη σημασία των εξατομικευμένων προσεγγίσεων.

Ενώ πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας και φαρμακευτικής αγωγής για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Kamenov *et al.*, 2017; Cuijpers *et al.*, 2021), είναι σημαντικό να αναγνωριστεί το γεγονός ότι δεν βιώνουν όλα τα άτομα σημαντική βελτίωση με αυτή την προσέγγιση. Κάποιες έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ακόμη και με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και ψυχοθεραπείας, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν πέτυχε ύφεση στα καταθλιπτικά συμπτώματα (Mendlewicz, 2008; Dunlop, 2016; Yang *et al.*, 2022). Επομένως, γίνεται σαφές ότι η αποτελεσματικότητα του rTMS ενδεχομένως να ανοίγει ένα νέο δρόμο για την αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη.

Πέρα από τη μείωση των συμπτωμάτων, βάσει αποτελεσμάτων της παρούσας ανασκόπησης το rTMS φάνηκε να έχει πολλά υποσχόμενη επίδραση στη γνωστική λειτουργία. Η μείζον κατάθλιψη έχει σταθερά και διαχρονικά συσχετιστεί με τη γνωστική εξασθένηση, με μελέτες που υποδεικνύουν ελλείμματα στη μνήμη, την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία σε άτομα με κατάθλιψη (Lam *et al.*, 2014; Hammar, Ronold and Rekkedal, 2022). Αυτές οι γνωστικές προκλήσεις μπορούν να επηρεάσουν την καθημερινή λειτουργία, την εργασιακή απόδοση και τη συνολική ποιότητα ζωής (Knight, Lyrtzis and Baune, 2020; Szyszkowska and Bala, 2023). Οι Kavanaugh και συνεργάτες (2018) ανάδειξαν το σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα της επεισοδιακής μνήμης, υποδηλώνοντας ότι το rTMS μπορεί να έχει θετική επίδραση σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς. Από την άλλη, δεν εντοπίστηκαν διαφορές αναφορικά με την προσοχή, κάτι που ήρθε σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν επικεντρωθεί την επίδραση του rTMS σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη αποκλειστικά σε επίπεδο προσοχής (Martin *et al.*, 2017). Σε άλλες από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες όπως των Yildiz και συνεργατών (2023) και Li και συνεργατών (2023) ενώ εντόπισαν βελτιώσεις στη γνωστική λειτουργία αυτές δεν έφτασαν σε στατιστική σημασία, τονίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση και τυποποίηση στην αξιολόγηση των γνωστικών αποτελεσμάτων.

Μελέτες που διερευνούν το ρόλο των νευροφυσιολογικών δεικτών στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έχουν αποκαλύψει αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα και τη συνδεσιμότητα που σχετίζονται με αυτήν την πάθηση (Javaheripour *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023). Μελέτες που χρησιμοποίησαν ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, για παράδειγμα, έχουν δείξει μη φυσιολογικά μοτίβα, όπως αυξημένη θ και μειωμένη ισχύς α, αντανakλώντας διαταραχές στις νευρικές ταλαντώσεις (De Freitas *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2023). Επομένως, η κατανόηση της αποτελεσματικότητας του rTMS σε νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς προσθέτει ένα επιπλέον επίπεδο στην χρησιμότητά του. Οι Eshel και συνεργάτες (2020) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς στην ομάδα μελέτης εμφάνισαν μεγαλύτερες αλλαγές με βάση τη δυναμική του ΗΕΓ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υποδεικνύοντας συγκεκριμένες αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα που σχετίζονται με τη ρύθμιση της διάθεσης. Αυτή η εικόνα ευθυγραμμίζεται με μελέτες που δίνουν έμφαση στις πιθανές νευροπλαστικές επιδράσεις του rTMS (Baeken *et al.*, 2019).

Αντιστοίχως, μία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες εντόπισε δομικές αλλαγές, και ανέφεραν σημαντικές διαφορές στο πάχος του φλοιού μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων (Dalhuisen *et al.*, 2020), ερχόμενοι σε συμφωνία με παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο (Järnum *et al.*, 2011; Lener *et al.*, 2016). Η έρευνα έχει δείξει ότι, στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, τα άτομα συχνά εμφανίζουν μειωμένο πάχος του φλοιού, ιδιαίτερα σε περιοχές που σχετίζονται με τη συναισθηματική ρύθμιση και την επεξεργασία της διάθεσης, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός (Pizzagalli and Roberts, 2022). Αυτές οι δομικές αλλαγές

μπορεί να συμβάλουν στα νευροβιολογικά θεμέλια της μείζονος κατάθλιψης και να επηρεάσουν τη γνωστική και συναισθηματική λειτουργία των ασθενών (Ebneabbasi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022).

5.1 Περιορισμοί της μελέτης

Παρά τα θετικά αποτελέσματα του rTMS στη μείζονα κατάθλιψη που ανάδειξε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί που θα πρέπει να αναφερθούν. Ένας αξιοσημείωτος περιορισμός έγκειται στην ετερογένεια του σχεδιασμού των συμπεριλαμβανόμενων μελετών ως προς συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η μεταβλητότητα στις παραμέτρους διέγερσης, όπως η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια σε διαφορετικές μελέτες καθιστά δύσκολη την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων. Η έλλειψη τυποποιημένων πρωτοκόλλων εμποδίζει τον καθορισμό των βέλτιστων παραμέτρων για το rTMS, επηρεάζοντας δυνητικά τη συνέπεια των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλάμβαναν διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, με μη σαφώς προσδιορισμένες συγκεκριμένες μεταβλητές όπως ο βαθμός αντίστασης στη θεραπεία, την ύπαρξη πιθανών συννοσηροτήτων που δεν καταγράφηκαν, αλλά και άτομα με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά. Αυτή η ετερογένεια των δειγμάτων που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες ενδεχομένως να επηρεάζουν τη γενίκευση των ευρημάτων της μελέτης σε όλο τον πληθυσμό των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (Buch and Liston, 2021). Η κατανόηση των διαφορετικών επιδράσεων του rTMS σε διαφορετικούς πληθυσμούς είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή των παρεμβάσεων με βάση τα ατομικά προφίλ ασθενών.

Οι περισσότερες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείζονα κατάθλιψη σε σχέση με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματά του, παρέχοντας περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και διάρκεια των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Η απουσία επαναλαμβανόμενων εκτιμήσεων των ασθενών μετά από προκαθορισμένες χρονικές περιόδους περιορίζει την κατανόηση για τα πιθανά ποσοστά υποτροπής, τις στρατηγικές συντήρησης και τη συνολική βιωσιμότητα του rTMS ως θεραπευτικής παρέμβασης.

Ένας ακόμα περιορισμός είναι αυτός της εφαρμογής ψευδών διεγέρσεων στις ομάδες ελέγχου των περισσότερων μελετών. Πράγματι, η εικονική διέγερση είναι αναπόσπαστο συστατικό των κλινικών δοκιμών για τον έλεγχο των μη ειδικών επιδράσεων. Ωστόσο, ο σχεδιασμός μιας αποτελεσματικής ψευδούς συνθήκης για το rTMS ενέχει συγκεκριμένες προκλήσεις. Οι αισθητηριακές εμπειρίες που σχετίζονται με την ενεργό διέγερση, όπως οι αισθήσεις του τριχωτού της κεφαλής και οι μυϊκές συσπάσεις, μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την

τύφλωση των συμμετεχόντων και ενδεχομένως να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (O'Connell *et al.*, 2018). Η δυσκολία στην επίτευξη μιας πραγματικά αδρανούς ψευδούς συνθήκης προσθέτει πολυπλοκότητα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων κάθε μελέτης ξεχωριστά, αλλά και η εξαγωγή συνολικών αποτελεσμάτων.

Η έλλειψη τυποποιημένων μετρήσεων έκβασης στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αποτελεί έναν σημαντικό περιορισμό. Οι μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές κλίμακες αξιολόγησης της κατάθλιψης, κάποιες συμπεριέλαβαν εργαλεία αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας ή ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, καθιστώντας δύσκολη τη σύνθεση αποτελεσμάτων και την εξαγωγή ολοκληρωμένων συμπερασμάτων. Η καθιέρωση κάποιων βασικών και πολύ συγκεκριμένων μέτρων αξιολόγησης της κατάθλιψης και σχετικών μεταβλητών θα ενίσχυε τη δυνατότητα σύγκρισης των ευρημάτων και θα συνεισέφερε σε μια πιο συνεκτική κατανόηση της αποτελεσματικότητας του rTMS.

Ενώ οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν παρείχαν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του rTMS, υστερούσαν στην αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών δράσης. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο το rTMS ρυθμίζει τα νευρικά κυκλώματα και επηρεάζει τα συστήματα νευροδιαβιβαστών είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των πρωτοκόλλων θεραπείας και τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών (Hanlon, Dowdle and Henderson, 2018).

Ένας πολύ σημαντικός περιορισμός που πρέπει να αναφερθεί είναι αυτός του σφάλματος δημοσίευσης. Οι μελέτες με θετικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανό να δημοσιευτούν, οδηγώντας σε μεροληψία δημοσίευσης (Joober *et al.*, 2012), και στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ελάχιστες αναφέρουν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Μελέτες με μηδενικά ή αρνητικά ευρήματα μπορεί να υποεκπροσωπούνται στη βιβλιογραφία, παραμορφώνοντας τη συνολική αντίληψη για την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μείζονα κατάθλιψη. Η συνειδητοποίηση του σφάλματος δημοσίευσης είναι απαραίτητη για μια ισορροπημένη ερμηνεία της υπάρχουσας βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι μελέτες που περιλαμβάνουν επεμβατικές παρεμβάσεις, όπως το rTMS, εγείρουν ηθικούς προβληματισμούς. Η εξισορρόπηση της ανάγκης μεταξύ της διεξαγωγής τέτοιου τύπου μελετών και την εξασφάλιση της ευημερίας των συμμετεχόντων είναι ένα ευαίσθητο έργο. Οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν αρνητικές επιπτώσεις της παρέμβασης, παρόλα αυτά δεν υπήρξε επεξήγηση των τρόπων που η έλλειψη αυτών διασφαλίστηκε ούτε περιγραφή για τον καθορισμό των κατάλληλων συνθηκών για τη διακοπή ή την τροποποίηση της παρέμβασης κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων.

5.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Καθώς η έρευνα για το rTMS στη μείζονα κατάθλιψη συνεχίζει να εκτυλίσσεται, το πεδίο φαίνεται να υπόσχεται σημαντικές εξελίξεις που μπορεί να βελτιώσουν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και να εμβαθύνουν στην κλινική κατανόηση για τους υποκείμενους μηχανισμούς. Μελλοντικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα είναι δυνατό να αντιμετωπίσουν κρίσιμα ερωτήματα, να εξερευνήσουν καινοτόμους δρόμους και να συμβάλουν στη συνεχή εξέλιξη των παρεμβάσεων κατά της κατάθλιψης.

Μια βασική κατεύθυνση των μελλοντικών μελετών μπορεί να περιλαμβάνει μια πιο συγκεκριμένη εξερεύνηση εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ενώ η υπάρχουσα έρευνα καταδεικνύει τη συνολική αποτελεσματικότητα του rTMS, υπάρχει μια αυξανόμενη αναγνώριση της ατομικής μεταβλητότητας στην απόκριση στη θεραπεία. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εμβαθύνουν στον εντοπισμό συγκεκριμένων βιοδεικτών, γενετικών παραγόντων ή δεικτών νευροαπεικόνισης που προβλέπουν την απόκριση στο rTMS. Η κατανόηση των εξατομικευμένων παραγόντων που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας θα επέτρεπε εξατομικευμένες παρεμβάσεις, μεγιστοποιώντας τα οφέλη του rTMS για κάθε ασθενή.

Τα τρέχοντα πρωτόκολλα rTMS έχουν δείξει αποτελεσματικότητα, αλλά παραμένει περιθώριο για βελτίωση και βελτιστοποίηση. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν παραλλαγές στις παραμέτρους διέγερσης, όπως η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια, για να αναδείξουν τα πιο αποτελεσματικά και αποδοτικά πρωτόκολλα.

Ενώ οι άμεσες και βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του rTMS στην κατάθλιψη είναι καλά τεκμηριωμένες, υπάρχει ανάγκη για πιο ολοκληρωμένες έρευνες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και τις στρατηγικές διατήρησης των θετικών αποτελεσμάτων. Οι μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν τη διάρκεια των αποτελεσμάτων της θεραπείας, τα βέλτιστα προγράμματα διατήρησης και τους πιθανούς παράγοντες που επηρεάζουν την υποτροπή της διαταραχής. Η κατανόηση της διάρκειας των οφελών του rTMS και η ανάπτυξη στρατηγικών για την παράταση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων θα είναι ζωτικής σημασίας για την καθιέρωση του ρόλου της συγκεκριμένης παρέμβασης ως βιώσιμης στρατηγικής κατά της μείζονος κατάθλιψης.

Το μέλλον της έρευνας του rTMS μπορεί να περιλαμβάνει τη διερεύνηση των δυνατοτήτων του σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Ο συνδυασμός του rTMS με ψυχοθεραπεία, φαρμακοθεραπεία ή αναδυόμενες παρεμβάσεις όπως η ψυχεδελική υποβοηθούμενη θεραπεία θα μπορούσε να προσφέρει συνεργατικά οφέλη. Η έρευνα μπορεί επίσης να διερευνήσει τη βέλτιστη αλληλουχία αυτών των θεραπειών για τη βελτίωση των

συνολικών αποτελεσμάτων. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο το rTMS ενσωματώνεται σε ολοκληρωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους για πιο αποτελεσματικές και ολιστικές προσεγγίσεις στη διαχείριση της μείζονος κατάθλιψης.

5.3 Συμπεράσματα

Η Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή αποτελεί μια ψυχιατρική διάγνωση, που επηρεάζει εκατομμύρια σε όλο τον κόσμο και επιβάλλει σημαντική επιβάρυνση σε άτομα, οικογένειες και κοινωνίες. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση εναλλακτικών και συμπληρωματικών θεραπειών για τη νόσο και ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση. Η παρούσα ανασκόπηση είχε ως στόχο τη συστηματική παρουσίαση των υπάρχοντων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του rTMS στη διαχείριση της μείζονος κατάθλιψης, λαμβάνοντας υπόψη ένα πλήθος μελετών, επιλεγμένων βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων καταλληλότητας. Τα συνολικά ευρήματα από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες παρουσιάζουν μια θετική προοπτική για την αποτελεσματικότητα του rTMS. Η ποικιλομορφία σε διάφορα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά, όπως τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, αποτελεί πρόκληση για την εξαγωγή συμπερασμάτων καθολικής εφαρμογής. Ωστόσο, παρά αυτή την ετερογένεια, η ανάλυση δείχνει μια σταθερή τάση προς το πιθανό θεραπευτικό όφελος του rTMS στην ανακούφιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Όπως αναφέρθηκε, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης που έχουν καθοριστική σημασία για την καθιέρωση της αποτελεσματικότητας του rTMS για τη μείζονα κατάθλιψη, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν οι περιορισμοί που προαναφέρθηκαν. Η ετερογένεια σε μεθοδολογικά ζητήματα όπως τα χαρακτηριστικά των δειγμάτων και τα εργαλεία αξιολόγησης, μαζί με προκλήσεις που εγείρονται σε σχέση με την ψευδή διέγερση στις ομάδες ελέγχου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των ευρημάτων. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επιδιώξει πιο τυποποιημένες μεθοδολογίες, να διερευνήσει μηχανισμούς δράσης και να επικεντρωθεί προσεκτικά σε ηθικούς προβληματισμούς για να διευκολύνει την κατανόηση των ειδικών ως προς τη χρήση του rTMS ως μέθοδο θεραπείας για τη μείζονα κατάθλιψη.

Το μέλλον των μελετών για το rTMS στη μείζονα κατάθλιψη περιλαμβάνει την οραματισμό ενός τομέα που θα εξελίσσεται διαρκώς. Από εξατομικευμένες παρεμβάσεις και βελτιστοποιημένα πρωτόκολλα μέχρι την κατανόηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων και την εξερεύνηση νέων συνδυασμών με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, η τροχιά της έρευνας rTMS είναι έτοιμη να εμβαθύνει την

κατανόηση των κλινικών για την κατάθλιψη και να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Καθώς το πεδίο εξελίσσεται, η ενσωμάτωση τεχνολογιών αιχμής, η διεπιστημονική συνεργασία και η δέσμευση για την αντιμετώπιση των διαφορετικών αναγκών των ατόμων με μείζονα κατάθλιψη θα είναι καθοριστικής σημασίας για τη διαμόρφωση του μελλοντικού τοπίου της έρευνας rTMS.

Βιβλιογραφία

Adjei, K., Adunlin, G. and Ali, A.A. (2023) 'Impact of Sertraline, Fluoxetine, and Escitalopram on Psychological Distress among United States Adult Outpatients with a Major Depressive Disorder', *Healthcare*, 11(5), p. 740. Available at: <https://doi.org/10.3390/healthcare11050740>.

Al-harbi (2012) 'Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions', *Patient Preference and Adherence*, p. 369. Available at: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.

Alshaya, D.S. (2022) 'Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(8), p. 103311. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103311>.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Forth Edition. American Psychiatric Association. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

Asgharian Asl, F. and Vaghef, L. (2022) 'The effectiveness of high-frequency left DLPFC-rTMS on depression, response inhibition, and cognitive flexibility in female subjects with major depressive disorder', *Journal of Psychiatric Research*, 149, pp. 287–292. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.025>.

Baeken, C. *et al.* (2019) 'Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions', *Current Opinion in Psychiatry*, 32(5), pp. 409–415. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000533>.

Bartova, L. *et al.* (2021) 'Combining psychopharmacotherapy and psychotherapy is not associated with better treatment outcome in major depressive disorder - evidence from the European Group for the Study of Resistant Depression', *Journal of Psychiatric*

Research, 141, pp. 167–175. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.028>.

Bathina, S. and Das, U.N. (2015) ‘Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications’, *Archives of Medical Science*, 6, pp. 1164–1178. Available at:
<https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.

Beck, A.T. and Haigh, E.A.P. (2014) ‘Advances in Cognitive Theory and Therapy: The Generic Cognitive Model’, *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), pp. 1–24. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153734>.

Berlim, M.T. *et al.* (2014) ‘Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials’, *Psychological Medicine*, 44(2), pp. 225–239. Available at:
<https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>.

Berlim, M.T., Van Den Eynde, F. and Jeff Daskalakis, Z. (2013) ‘Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials’, *Neuropsychopharmacology*, 38(4), pp. 543–551. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>.

Billones, R.R., Kumar, S. and Saligan, L.N. (2020) ‘Disentangling fatigue from anhedonia: a scoping review’, *Translational Psychiatry*, 10(1), p. 273. Available at:
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-00960-w>.

Boschloo, L. *et al.* (2023) ‘The complex clinical response to selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a network perspective’, *Translational Psychiatry*, 13(1), p. 19. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02285-2>.

Brigitta, B. (2002) ‘Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), pp. 7–20. Available at:
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>.

Buch, A.M. and Liston, C. (2021) ‘Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics’, *Neuropsychopharmacology*, 46(1), pp.

156–175. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00789-3>.

Burcusa, S.L. and Iacono, W.G. (2007) 'Risk for recurrence in depression', *Clinical Psychology Review*, 27(8), pp. 959–985. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>.

Carpenter, L.L. *et al.* (2017) 'rTMS with a two-coil array: Safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder', *Brain Stimulation*, 10(5), pp. 926–933. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.003>.

Chail, A. *et al.* (2018) 'Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications', *Industrial Psychiatry Journal*, 27(2), p. 172. Available at: https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18.

Che, X. *et al.* (2021) 'High-frequency rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on chronic and provoked pain: A systematic review and meta-analysis', *Brain Stimulation*, 14(5), pp. 1135–1146. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.004>.

Cuijpers, P. *et al.* (2021) 'Psychologic Treatment of Depression Compared With Pharmacotherapy and Combined Treatment in Primary Care: A Network Meta-Analysis', *The Annals of Family Medicine*, 19(3), pp. 262–270. Available at: <https://doi.org/10.1370/afm.2676>.

Dalhuisen, I. *et al.* (2021) 'Longitudinal effects of rTMS on neuroplasticity in chronic treatment-resistant depression', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(1), pp. 39–47. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01135-w>.

De Freitas, S.B. *et al.* (2016) 'Electroencephalographic findings in patients with major depressive disorder during cognitive or emotional tasks: a systematic review', *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(4), pp. 338–346. Available at: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1834>.

Dhar, A.K. and Barton, D.A. (2016) 'Depression and the Link with Cardiovascular Disease', *Frontiers in Psychiatry*, 7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00033>.

Dunlop, B.W. (2016) 'Evidence-Based Applications of Combination Psychotherapy and Pharmacotherapy for Depression', *FOCUS*, 14(2), pp. 156–173. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20150042>.

Ebneabbasi, A. *et al.* (2021) 'Emotion processing and regulation in major depressive disorder: A 7T resting-state fMRI study', *Human Brain Mapping*, 42(3), pp. 797–810. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.25263>.

Eshel, N. *et al.* (2020) 'Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation', *Neuropsychopharmacology*, 45(6), pp. 1018–1025. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0633-z>.

Filipčić, I. *et al.* (2019) 'Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial', *Journal of Psychiatric Research*, 114, pp. 113–119. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.020>.

Frey, J. *et al.* (2021) 'Transcranial Magnetic Stimulation in Tremor Syndromes: Pathophysiologic Insights and Therapeutic Role', *Frontiers in Neurology*, 12, p. 700026. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.700026>.

Friedman, M.A. *et al.* (2004) 'Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy for the Treatment of Major Depressive Disorder.', *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(1), pp. 47–68. Available at: <https://doi.org/10.1093/clipsy.bph052>.

Gaynes, B.N. *et al.* (2009) 'What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression', *Psychiatric Services*, 60(11), pp. 1439–1445. Available at: <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>.

Gaynes, B.N. *et al.* (2014) 'Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(05), pp. 477–489. Available at: <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08815>.

George, M.S. *et al.* (2000) 'A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression', *Biological Psychiatry*, 48(10), pp. 962–970. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01048-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9).

Giordano, D. *et al.* (2012) 'An integrated computer-controlled system for assisting researchers in cortical excitability studies by using transcranial magnetic stimulation', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 107(1), pp. 4–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.10.008>.

Girotti, M. *et al.* (2018) 'Prefrontal cortex executive processes affected by stress in health and disease', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 85, pp. 161–179. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.004>.

Goodwin, G.M. (2006) 'Depression and associated physical diseases and symptoms', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(2), pp. 259–265. Available at: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.2/mgoodwin>.

Goodwin, R.D. *et al.* (2022) 'Trends in U.S. Depression Prevalence From 2015 to 2020: The Widening Treatment Gap', *American Journal of Preventive Medicine*, 63(5), pp. 726–733. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.05.014>.

Gotlib, I.H. and Joormann, J. (2010) 'Cognition and Depression: Current Status and Future Directions', *Annual Review of Clinical Psychology*, 6(1), pp. 285–312. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305>.

Greenberg, P.E. *et al.* (2021) 'The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018)', *Pharmacoeconomics*, 39(6), pp. 653–665. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01019-4>.

Grimm, S. *et al.* (2008) 'Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder', *Biological Psychiatry*, 63(4), pp. 369–376. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>.

Gutierrez, M.I. *et al.* (2022) 'Devices and Technology in Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review', *Brain Sciences*, 12(9), p. 1218. Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci12091218>.

- Hallett, M. (2000) 'Transcranial magnetic stimulation and the human brain', *Nature*, 406(6792), pp. 147–150. Available at: <https://doi.org/10.1038/35018000>.
- Hallett, M. (2007) 'Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer', *Neuron*, 55(2), pp. 187–199. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>.
- Hammar, Å., Ronold, E.H. and Rekkedal, G.Å. (2022) 'Cognitive Impairment and Neurocognitive Profiles in Major Depression—A Clinical Perspective', *Frontiers in Psychiatry*, 13, p. 764374. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.764374>.
- Hammer-Helmich, L. *et al.* (2018) 'Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, pp. 239–249. Available at: <https://doi.org/10.2147/NDT.S146098>.
- Hanlon, C.A., Dowdle, L.T. and Henderson, J.S. (2018) 'Modulating Neural Circuits with Transcranial Magnetic Stimulation: Implications for Addiction Treatment Development', *Pharmacological Reviews*. Edited by M.A. Nader, 70(3), pp. 661–683. Available at: <https://doi.org/10.1124/pr.116.013649>.
- Health Quality Ontario (2016) 'Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *Ontario Health Technology Assessment Series*, 16(5), pp. 1–66.
- Higgins, J.P.T. *et al.* (2011) 'The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials', *BMJ*, 343(oct18 2), pp. d5928–d5928. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- Hu, Y.-T. *et al.* (2024) 'Motor cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder - A preliminary randomized controlled clinical trial', *Journal of Affective Disorders*, 344, pp. 169–175. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.058>.
- Huang, Y. *et al.* (2023) 'Analysis of EEG features and study of automatic classification in first-episode and drug-naïve patients with major depressive disorder', *BMC Psychiatry*, 23(1), p. 832. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05349-9>.

- Ionescu, D.F., Rosenbaum, J.F. and Alpert, J.E. (2015) 'Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(2), pp. 111–126. Available at: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu>.
- Isometsä, E. (2014) 'Suicidal Behaviour in Mood Disorders—Who, When, and Why?', *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(3), pp. 120–130. Available at: <https://doi.org/10.1177/070674371405900303>.
- Järnum, H. *et al.* (2011) 'Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), pp. 435–446. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01766.x>.
- Javaheripour, N. *et al.* (2023) 'Altered brain dynamic in major depressive disorder: state and trait features', *Translational Psychiatry*, 13(1), p. 261. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02540-0>.
- Jiang, Y. *et al.* (2022) 'Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders', *Pharmaceuticals*, 15(10), p. 1203. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph15101203>.
- Joober, R. *et al.* (2012) 'Publication bias: What are the challenges and can they be overcome?', *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(3), pp. 149–152. Available at: <https://doi.org/10.1503/jpn.120065>.
- Kamenov, K. *et al.* (2017) 'The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis', *Psychological Medicine*, 47(3), pp. 414–425. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291716002774>.
- Kammen, A. *et al.* (2022) 'Neuromodulation of OCD: A review of invasive and non-invasive methods', *Frontiers in Neurology*, 13, p. 909264. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.909264>.
- Kavanaugh, B.C. *et al.* (2018) 'Neurocognitive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With a 2-Coil Device in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder', *The journal of ECT*, 34(4), pp. 258–265. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000494>.

Kazemi, R. *et al.* (2022) ‘Electrophysiological and behavioral effects of unilateral and bilateral rTMS; A randomized clinical trial on rumination and depression’, *Journal of Affective Disorders*, 317, pp. 360–372. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.098>.

Kedzior, K.K. *et al.* (2015) ‘DURABILITY OF THE ANTIDEPRESSANT EFFECT OF THE HIGH-FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN THE ABSENCE OF MAINTENANCE TREATMENT IN MAJOR DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF 16 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, SHAM-CONTR: Review: Depression and rTMS’, *Depression and Anxiety*, 32(3), pp. 193–203. Available at: <https://doi.org/10.1002/da.22339>.

Kellie, D.J., Blake, K.R. and Brooks, R.C. (2019) ‘What drives female objectification? An investigation of appearance-based interpersonal perceptions and the objectification of women’, *PLOS ONE*. Edited by V. Capraro, 14(8), p. e0221388. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221388>.

Kim, D.R. *et al.* (2019) ‘Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder’, *Brain Stimulation*, 12(1), pp. 96–102. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.005>.

Kim, T.D. *et al.* (2019) ‘Cognitive Enhancement in Neurological and Psychiatric Disorders Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Review of Modalities, Potential Mechanisms and Future Implications’, *Experimental Neurobiology*, 28(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.1.1>.

Klein, E. *et al.* (1999) ‘Therapeutic Efficacy of Right Prefrontal Slow Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression: A Double-blind Controlled Study’, *Archives of General Psychiatry*, 56(4), p. 315. Available at: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.315>.

Knight, M.J., Lyrtzis, E. and Baune, B.T. (2020) ‘The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder’, *Comprehensive Psychiatry*, 97, p. 152147. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152147>.

Koch, G. *et al.* (2022) 'Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: a randomized, sham-controlled trial', *Brain*, 145(11), pp. 3776–3786. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awac285>.

Kontinen, H. *et al.* (2019) 'Depression, emotional eating and long-term weight changes: a population-based prospective study', *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 16(1), p. 28. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12966-019-0791-8>.

Kumar, S. *et al.* (2018) 'The Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Orbitofrontal Cortex in the Treatment of Patients With Medication-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Retrospective Open Study', *The Journal of ECT*, 34(2), pp. e16–e19. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000462>.

Lam, R.W. *et al.* (2014) 'Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Effects on Psychosocial Functioning and Implications for Treatment', *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(12), pp. 649–654. Available at: <https://doi.org/10.1177/070674371405901206>.

Lefaucheur, J.-P. (2006) 'Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)', *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 36(3), pp. 105–115. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.011>.

Lener, M.S. *et al.* (2016) 'Cortical abnormalities and association with symptom dimensions across the depressive spectrum', *Journal of Affective Disorders*, 190, pp. 529–536. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.027>.

Levkovitz, Y. *et al.* (2015) 'Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial', *World Psychiatry*, 14(1), pp. 64–73. Available at: <https://doi.org/10.1002/wps.20199>.

Li, J. *et al.* (2022) 'Abnormal core functional connectivity on the pathology of MDD

and antidepressant treatment: A systematic review', *Journal of Affective Disorders*, 296, pp. 622–634. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.074>.

Li, X. *et al.* (2023) 'Motor cortical plasticity as a predictor of treatment response to high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for cognitive function in drug-naïve patients with major depressive disorder', *Journal of Affective Disorders*, 334, pp. 180–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.085>.

Light, S.N., Bieliauskas, L.A. and Taylor, S.F. (2019) 'Measuring change in anhedonia using the "Happy Faces" task pre- to post-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment to left dorsolateral prefrontal cortex in Major Depressive Disorder (MDD): relation to empathic happiness', *Translational Psychiatry*, 9(1), p. 217. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0549-8>.

Liu, S. *et al.* (2023) 'Neurophysiological markers of depression detection and severity prediction in first-episode major depressive disorder', *Journal of Affective Disorders*, 331, pp. 8–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.038>.

MacKenzie, M., Abbott, K. and Kocovski, N. (2018) 'Mindfulness-based cognitive therapy in patients with depression: current perspectives', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, pp. 1599–1605. Available at: <https://doi.org/10.2147/NDT.S160761>.

Martin, D.M. *et al.* (2017) 'Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects', *Depression and Anxiety*, 34(11), pp. 1029–1039. Available at: <https://doi.org/10.1002/da.22658>.

Mattson, W.I. *et al.* (2016) 'Clinical neuroprediction: Amygdala reactivity predicts depressive symptoms 2 years later', *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(6), pp. 892–898. Available at: <https://doi.org/10.1093/scan/nsw018>.

McGirr, A. *et al.* (2015) 'Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: An open label trial', *Journal of Affective Disorders*, 173, pp. 216–220. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.068>.

McIntyre, R.S. *et al.* (2023) 'Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions', *World Psychiatry*, 22(3), pp. 394–412. Available at: <https://doi.org/10.1002/wps.21120>.

Mendlewicz, J. (2008) 'Towards achieving remission in the treatment of depression', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(4), pp. 371–375. Available at: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/jmendlewicz>.

Miron, J.-P. *et al.* (2021) 'Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions', *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, p. 204512532110426. Available at: <https://doi.org/10.1177/20451253211042696>.

Moher, D. *et al.* (2010) 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement', *International Journal of Surgery*, 8(5), pp. 336–341. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2010.02.007>.

Mushtaq, R. (2014) 'Relationship Between Loneliness, Psychiatric Disorders and Physical Health ? A Review on the Psychological Aspects of Loneliness', *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10077.4828>.

Naim-Feil, J. *et al.* (2016) 'Neuromodulation of Attentional Control in Major Depression: A Pilot DeepTMS Study', *Neural Plasticity*, 2016, pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/5760141>.

Nakao, M., Shiotsuki, K. and Sugaya, N. (2021) 'Cognitive–behavioral therapy for management of mental health and stress-related disorders: Recent advances in techniques and technologies', *BioPsychoSocial Medicine*, 15(1), p. 16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13030-021-00219-w>.

Nestler, E.J. *et al.* (2002) 'Neurobiology of Depression', *Neuron*, 34(1), pp. 13–25. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0).

Nishida, M. *et al.* (2017a) 'Actigraphy in Patients With Major Depressive Disorder Undergoing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: An Open Label Pilot

Study’, *The Journal of ECT*, 33(1), pp. 36–42. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000352>.

Nishida, M. *et al.* (2017b) ‘Actigraphy in Patients With Major Depressive Disorder Undergoing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: An Open Label Pilot Study’, *The journal of ECT*, 33(1), pp. 36–42. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000352>.

Noohi, S. and Amirsalari, S. (2016) ‘History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy’, *Iranian Journal of Child Neurology*, 10(1), pp. 1–8.

Nuggerud-Galeas, S. *et al.* (2020) ‘Factors Associated With Depressive Episode Recurrences in Primary Care: A Retrospective, Descriptive Study’, *Frontiers in Psychology*, 11, p. 1230. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01230>.

O’Connell, N.E. *et al.* (2018) ‘Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edited by Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, 2018(8). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub5>.

Otte, C. *et al.* (2016) ‘Major depressive disorder’, *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), p. 16065. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>.

Pascual-Leone, A. (2000) ‘Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity’, *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), pp. 232–237. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7).

Perini, G. *et al.* (2019) ‘Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments’, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, pp. 1249–1258. Available at: <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>.

Peterchev, A.V., Jalinous, R. and Lisanby, S.H. (2008) ‘A Transcranial Magnetic Stimulator Inducing Near-Rectangular Pulses With Controllable Pulse Width (cTMS)’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(1), pp. 257–266. Available at: <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.900540>.

Pilecki, B., Thoma, N. and McKay, D. (2015) 'Cognitive Behavioral and Psychodynamic Therapies: Points of Intersection and Divergence', *Psychodynamic Psychiatry*, 43(3), pp. 463–490. Available at: <https://doi.org/10.1521/pdps.2015.43.3.463>.

Pizzagalli, D.A. and Roberts, A.C. (2022) 'Prefrontal cortex and depression', *Neuropsychopharmacology*, 47(1), pp. 225–246. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>.

Ponto, L.B. *et al.* (1977) 'Drug therapy reviews: tricyclic antidepressant and monoamine oxidase inhibitor combination therapy', *American Journal of Hospital Pharmacy*, 34(9), pp. 954–961.

Prescott, D. and White, N.D. (2017) 'When Is Pharmacotherapy Initiation Beneficial in Patients With Depressive Disorders?', *American Journal of Lifestyle Medicine*, 11(3), pp. 220–222. Available at: <https://doi.org/10.1177/1559827616686051>.

Proudman, D., Greenberg, P. and Nellesen, D. (2021) 'The Growing Burden of Major Depressive Disorders (MDD): Implications for Researchers and Policy Makers', *Pharmacoeconomics*, 39(6), pp. 619–625. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01040-7>.

Radiansyah, R.S. and Hadi, D.W. (2023) 'Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: current status and future perspective', *The Korean Journal of Pain*, 36(4), pp. 408–424. Available at: <https://doi.org/10.3344/kjp.23220>.

Rajhans, P. *et al.* (2020) 'Interpersonal Psychotherapy for Patients with Mental Disorders', *Indian Journal of Psychiatry*, 62(8), p. 201. Available at: https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_771_19.

Remes, O., Mendes, J.F. and Templeton, P. (2021) 'Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature', *Brain Sciences*, 11(12), p. 1633. Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>.

Renemane, L. and Vrublevska, J. (2021) 'Hamilton depression rating scale: Uses and applications', in *The Neuroscience of Depression*. Elsevier, pp. 175–183. Available at:

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817933-8.00019-0>.

Richter, K., Kellner, S. and Licht, C. (2023) 'rTMS in mental health disorders', *Frontiers in Network Physiology*, 3, p. 943223. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnetp.2023.943223>.

Rohde, P. *et al.* (2013) 'Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, and Adulthood', *Clinical Psychological Science*, 1(1), pp. 41–53. Available at: <https://doi.org/10.1177/2167702612457599>.

Rossini, P.M. *et al.* (2015) 'Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee', *Clinical Neurophysiology*, 126(6), pp. 1071–1107. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.

Salk, R.H., Hyde, J.S. and Abramson, L.Y. (2017) 'Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms.', *Psychological Bulletin*, 143(8), pp. 783–822. Available at: <https://doi.org/10.1037/bul0000102>.

Sansone, R.A. and Sansone, L.A. (2014) 'Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison', *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(3–4), pp. 37–42.

Seligman, M.E.P. and Peterson, C. (2001) 'Learned Helplessness', in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Elsevier, pp. 8583–8586. Available at: <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/00378-8>.

Shadrina, M., Bondarenko, E.A. and Slominsky, P.A. (2018) 'Genetics Factors in Major Depression Disease', *Frontiers in Psychiatry*, 9, p. 334. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>.

Shah, D. *et al.* (2021) 'Economic Burden of Treatment-Resistant Depression among Adults with Chronic Non-Cancer Pain Conditions and Major Depressive Disorder in the US', *Pharmacoeconomics*, 39(6), pp. 639–651. Available at:

<https://doi.org/10.1007/s40273-021-01029-2>.

Shen, M. *et al.* (2023) 'Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapy for Migraine: An Overview of Systematic Reviews', *Journal of Pain Research*, Volume 16, pp. 3133–3144. Available at: <https://doi.org/10.2147/JPR.S416993>.

Shivakumar, V. *et al.* (2019) 'Noninvasive brain stimulation in obsessive–compulsive disorder', *Indian Journal of Psychiatry*, 61(7), p. 66. Available at: https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_522_18.

Somaa, F.A., De Graaf, T.A. and Sack, A.T. (2022) 'Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases', *Frontiers in Neurology*, 13, p. 793253. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.793253>.

Somani, A. and Kar, S.K. (2019) 'Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far', *General Psychiatry*, 32(4), p. e100074. Available at: <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074>.

Stein, D.J. *et al.* (2022) 'Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration', *World Psychiatry*, 21(3), pp. 393–414. Available at: <https://doi.org/10.1002/wps.20998>.

Stuart, H. (2016) 'Reducing the stigma of mental illness', *Global Mental Health*, 3, p. e17. Available at: <https://doi.org/10.1017/gmh.2016.11>.

Stuchlíková, Z. and Klírová, M. (2022) 'A Literature Mini-Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Schizophrenia', *Frontiers in Psychiatry*, 13, p. 874128. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.874128>.

Sun, W. *et al.* (2023) 'Advancements in Transcranial Magnetic Stimulation Research and the Path to Precision', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 19, pp. 1841–1851. Available at: <https://doi.org/10.2147/NDT.S414782>.

Sun, Y. *et al.* (2023) 'Rapid improvements and subsequent effects in major depressive disorder patients with somatic pain using rTMS combined with sertraline', *Scientific Reports*, 13(1), p. 17973. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44887-w>.

Szyszkowska, J. and Bala, A. (2023) 'The impact of depressive symptomology, rumination and objective memory performance on subjective cognitive complaints', *International Journal of Psychophysiology*, 190, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.05.351>.

Tortella, G. (2015) 'Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders', *World Journal of Psychiatry*, 5(1), p. 88. Available at: <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.88>.

Tottenham, N. (2009) 'A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing', *Frontiers in Human Neuroscience* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3389/neuro.09.068.2009>.

Udupa, K. and Chen, R. (2010) 'rTMS', in *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier, pp. 53–55. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00518-9>.

Van Eijndhoven, P.F.P. *et al.* (2020) 'A randomized controlled trial of a standard 4-week protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe treatment resistant depression', *Journal of Affective Disorders*, 274, pp. 444–449. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.055>.

Vida, R.G. *et al.* (2023) 'Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials', *BMC Psychiatry*, 23(1), p. 545. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05033-y>.

Voineskos, D., Daskalakis, Z.J. and Blumberger, D.M. (2020) 'Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 16, pp. 221–234. Available at: <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>.

Wang, X. *et al.* (2023) 'Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of middle-aged and elderly major depressive disorder: A randomized controlled trial', *Medicine*, 102(35), p. e34841. Available at:

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034841>.

Woo, Y.S. *et al.* (2016) 'Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients', *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.1>.

Yang, Hao *et al.* (2022) 'Remission of symptoms is not equal to functional recovery: Psychosocial functioning impairment in major depression', *Frontiers in Psychiatry*, 13, p. 915689. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.915689>.

Yang, T. *et al.* (2020) 'The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, p. 82. Available at: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>.

Yildiz, T., Oğuzhanoglu, N.K. and Topak, O.Z. (2023) 'Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 53(1), pp. 253–263. Available at: <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5580>.

Zangen, A. *et al.* (2005) 'Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-Coil', *Clinical Neurophysiology*, 116(4), pp. 775–779. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>.

Zareifopoulos, N. *et al.* (2019) 'Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review', *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 16(5–6), pp. 406–417. Available at: <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1679102>.

Zhang, F. *et al.* (2018) 'Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence', *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11), pp. 994–1003. Available at: <https://doi.org/10.1111/cns.12835>.

Zhao, L. *et al.* (2020) 'Gender Differences in Depression: Evidence From Genetics', *Frontiers in Genetics*, 11, p. 562316. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.562316>.

Zhou, X. *et al.* (2015) 'Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(11), p. pyv060. Available at: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv060>.