ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Επίδραση της επαναληπτικής Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ασθενείς με Ανθεκτική στη Θεραπεία Κατάθλιψη: Συστηματική Ανασκόπηση»

Κωνσταντίνος Παντελής
Ψυχολόγος

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

Λάρισα, Ιούνιος 2025

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE

MSc NEUROREHABILITATION

Postgraduate Program Director: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

Postgraduate Thesis

"Effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on functional brain connectivity in patients with Treatment-Resistant Depression: A systematic review"

Submitted for partial completion of requirements in order to obtain the Master of Science Degree on

«NEUROREHABILITATION»

Larissa, June 2025

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

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 τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:
Κωνσταντίνος Παντελής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων: **Κωνσταντίνος Μπονώτης,** Ψυχίατρος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Κωνσταντίνος Μπονώτης
2. Βασίλειος Σιώκας
3. Ζήσης Τσούρης

Αναπληρωματικό μέλος:
Βασίλειος Σιώκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:
“Effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on functional brain connectivity in patients with Treatment-Resistant Depression (TRD): A systematic review”

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Ευχαριστίες

Αρχικά, επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Νευρολογίας και Διευθυντή του προγράμματος κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στο πρόγραμμα.

Οφείλω την πιο ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στη σύζυγό μου, Αθανασία, για τη διακριτική αλλά ανεκτίμητη στήριξή της και για την πίστη της στις δυνατότητές μου σε κάθε στάδιο αυτής της διαδρομής. Η παρουσία της δίπλα μου δεν αποτελεί απλώς στήριγμα, αλλά σταθερό σημείο αναφοράς στη ζωή μου.

Στα δύο μας παιδιά, Δημήτρη και Χρήστο, που με τον δικό τους μοναδικό τρόπο μου υπενθυμίζουν καθημερινά τι έχει πραγματική αξία. Για όλους τους χρόνους που τους στέρησα, για τα βλέμματα που περίμεναν και τις στιγμές που αναβλήθηκαν — αυτή η εργασία είναι και δική τους.

Στη μητέρα μου, που μου έμαθε πως η γνώση είναι η πιο πολύτιμη επένδυση. Και ό,τι δεν της δόθηκε η ευκαιρία να κατακτήσει η ίδια, βρήκε τον δρόμο του μέσα από εμένα - σαν μια σιωπηλή συνέχεια των δικών της ονείρων.

Στον Άνθρωπο και επιβλέποντά μου, Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής, κ. Κωνσταντίνο Μπονώτη, ο οποίος με στήριξε αδιάλειπτα από τα πρώτα βήματα της επαγγελματικής μου πορείας. Ο κ. Μπονώτης στάθηκε δίπλα μου ανιδιοτελώς σε κάθε κρίσιμο σταυροδρόμι της επαγγελματικής και αργότερα της ακαδημαϊκής μου εξέλιξης, καλλιεργώντας μέσα μου την αίσθηση ενός ηθικού “χρέους”. Ένα χρέος που θα κουβαλώ πάντα και που ελπίζω, με τη σειρά μου, να τιμήσω — προσφέροντας κι εγώ σε νεότερους συναδέλφους την ευκαιρία να λάβουν γνώση, καθοδήγηση και στήριξη, όπως δόθηκε και σε μένα, με τον ίδιο ανιδιοτελή τρόπο.

«Ό,τι κι αν μάθαμε, κάποιος μας το έμαθε. Κι η μόνη απόδοση τιμής είναι να το μεταδώσουμε παρακάτω.»
Carl Sagan

Κωνσταντίνος Παντελής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Ανθεκτική στη Θεραπεία Κατάθλιψη (TRD) χαρακτηρίζεται από επίμονη καταθλιπτική συμπτωματολογία παρά την επαρκή φαρμακευτική αγωγή. Η επαναληπτική Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (rTMS) έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη, μη επεμβατική παρέμβαση νευροτροποποίησης, ωστόσο οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί δράσης της δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα ηρεμίας (resting-state functional connectivity – rsFC) μετά από rTMS ενδέχεται να αποτελούν το υπόστρωμα της κλινικής βελτίωσης, ιδίως μέσω της τροποποίησης εγκεφαλικών δικτύων όπως το Default Mode Network (DMN), το Salience Network (SN) και το Executive Control Network (ECN).

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχε ως στόχο να συνοψίσει τα ευρήματα fMRI μελετών που διερεύνησαν την επίδραση της rTMS στη λειτουργική συνδεσιμότητα σε ασθενείς με TRD και να εξετάσει πώς οι αλλαγές σε επίπεδο δικτύων σχετίζονται με την κλινική ανταπόκριση.

Μέθοδος: Διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus Cochrane Library, Web of Science και PsycINFO για τη συλλογή δημοσιευμένων fMRI μελετών που αξιολόγησαν τη λειτουργική συνδεσιμότητα προ και μετά την παρέμβαση με rTMS σε ενήλικες ασθενείς με TRD. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν πρωτότυπες μελέτες με ποσοτικά δεδομένα rsFC και συσχέτιση με την κλινική έκβαση. Συνολικά έντεκα μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια και αναλύθηκαν ως προς τον σχεδιασμό, τις παραμέτρους διέγερσης, τις απεικονιστικές μεθόδους και τα βασικά ευρήματα.

Αποτελέσματα: Οι ανασκοπούμενες μελέτες κατέδειξαν με συνέπεια ότι η rTMS στον DLPFC προκαλεί μετρήσιμες αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφαλικών δικτύων που εμπλέκονται στη ρύθμιση του συναισθήματος. Τα πιο σταθερά ευρήματα περιλαμβάνουν μείωση της υπερσυνδεσιμότητας μεταξύ του sgACC και περιοχών του DMN, ενίσχυση της αρνητικής συσχέτισης (anticorrelation) μεταξύ DLPFC και sgACC, καθώς και τροποποίηση της συνδεσιμότητας της νήσου του Reil στο πλαίσιο του SN. Σε αρκετές μελέτες, το πρότυπο συνδεσιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας πριν τη θεραπεία – όπως ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση DLPFC–sgACC ή θετική συνδεσιμότητα sgACC–mOFC – φάνηκε να προλέγει την ανταπόκριση. Οι μελέτες που εφάρμοσαν εξατομικευμένη στόχευση με βάση τη λειτουργική συνδεσιμότητα ανέφεραν εντονότερη αναδιοργάνωση των δικτύων και μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Συμπεράσματα: Η rTMS φαίνεται να ασκεί την αντικαταθλιπτική της δράση μέσω λειτουργικής επαναρύθμισης φλοιικών και μεταιχμιακών κυκλωμάτων. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την προσέγγιση της κατάθλιψης ως διαταραχής των εγκεφαλικών δικτύων και συνηγορούν υπέρ της μετάβασης από συμπτωματολογικά σε κυκλωματικά πρότυπα παρέμβασης. Ωστόσο, η σημαντική μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών αναδεικνύει την ανάγκη για μεγαλύτερες, καλά ελεγχόμενες έρευνες που θα εφαρμόζουν εξατομικευμένη στόχευση και διαχρονικό σχεδιασμό, με στόχο την πληρέστερη κατανόηση του ρόλου της rsFC ως βιοδείκτη τόσο πρόβλεψης όσο και μηχανισμού δράσης της rTMS στην TRD.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Λέξεις κλειδιά: *Treatment-Resistant Depression, rTMS, Functional Connectivity, Network-based Neuromodulation*

ABSTRACT

Background: Treatment-Resistant Depression (TRD) is characterized by persistent depressive symptoms despite adequate pharmacological treatment. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) has emerged as a promising non-invasive neuromodulatory intervention, yet its neurobiological mechanisms remain incompletely understood. Recent research suggests that changes in resting-state functional connectivity (rsFC) following rTMS may underlie clinical improvement in TRD, particularly via modulation of key brain networks such as the Default Mode Network (DMN), the Salience Network (SN), and the Executive Control Network (ECN).

Objective: The present systematic review aims to synthesize findings from functional MRI studies investigating the impact of rTMS on rsFC in patients with TRD and to explore how these network-level changes relate to therapeutic response.

Methods: A systematic search of the PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science and PsycINFO was conducted to identify peer-reviewed fMRI studies assessing pre- and post-treatment rsFC in adult TRD patients undergoing rTMS. Inclusion criteria focused on original studies reporting quantitative rsFC changes and their associations with clinical outcomes. Eleven studies met eligibility criteria and were analyzed in terms of design, stimulation protocol, imaging parameters, and main findings.

Results: The reviewed studies consistently demonstrated that rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) induces measurable alterations in rsFC across large-scale brain networks implicated in affect regulation. The most robust findings include decreased hyperconnectivity between the subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) and DMN regions, enhanced anticorrelation between the DLPFC and sgACC, and modulation of insular connectivity within the SN. Notably, baseline connectivity patterns—such as stronger DLPFC–sgACC anticorrelation or sgACC–mOFC hyperconnectivity—were often predictive of clinical response. Personalized targeting approaches using fMRI-guided DLPFC stimulation sites yielded more pronounced network reorganization and symptom reduction.

Conclusion: rTMS appears to exert antidepressant effects in TRD by inducing functional reorganization of cortico-limbic and fronto-parietal circuits. These findings support a shift from symptom-based to circuit-based models of intervention. Nonetheless, substantial heterogeneity in methodologies underscores the need for larger, rigorously controlled studies employing individualized connectivity mapping and longitudinal designs to further elucidate the mechanistic role of rsFC changes in treatment outcomes. Resting-state functional connectivity holds promise as both a mechanistic biomarker and a tool for optimizing rTMS protocols in TRD.

Key words: *Treatment-Resistant Depression, rTMS, Functional Connectivity, Network-based Neuromodulation*

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Πίνακας Περιεχομένων

1. Εισαγωγή - Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή 1

2. Ανθεκτική στη Θεραπεία Κατάθλιψη 2

2.1. Βιολογικά Υποστρώματα & Μοριακές Διαταραχές στην TRD 4

2.2. Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις στη TRD 5

2.3. rTMS ως Θεραπευτική Παρέμβαση στην TRD 6

3. Ο Ρόλος της Λειτουργικής Συνδεσιμότητας 10

3.1. Λειτουργική Συνδεσιμότητα σε MDD/TRD 11

4. Μεθοδολογία 13

4.1 Σκοπός της Μελέτης 13

4.2. Κριτήρια Επιλογής και Αποκλεισμού 14

4.2.1. Πληθυσμός 15

4.2.2. Τύπος Μελέτης, Παρεμβάσεις & Αποτέλεσμα 15

4.3. Στρατηγική Αναζήτησης 15

4.4. Διαδικασία Εξαγωγής Δεδομένων 16

4.5. Εκτίμηση Ποιότητας Ερευνών 17

5. Αποτελέσματα 18

5.1. Διαδικασία Επιλογής Μελετών 18

Πίνακας 20

5.2. Αλλαγές στη Λειτουργική Συνδεσιμότητα μεταξύ DLPFC και sgACC 34

5.3. Δίκτυο Βασικής Κατάστασης (DMN) 35

5.4. Κεντρικό Εκτελεστικό Δίκτυο (CEN) 37

5.5. Διακριτικό Δίκτυο (SN) & Συνδέσεις CEN–DMN 38

5.6. Φλοιοραβδωτό και Θαλαμοραβδωτό Κύκλωμα 40

5.7. Συσχέτιση με Κλινική Ανταπόκριση 41

6. Συζήτηση 44

6.1. Ερμηνεία Ευρημάτων 44

6.2. Σύγκριση με Υπάρχουσα Βιβλιογραφία 44

6.3. Κλινική Σημασία και Πρακτικές Εφαρμογές 46

6.4. Περιορισμοί Ανασκόπησης 47

6.5. Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα 47

6.6. Συμπεράσματα 48

7. Βιβλιογραφία 49

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

1. Εισαγωγή - Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (Major Depressive Disorder - MDD) είναι μια σοβαρή ψυχιατρική νόσος που χαρακτηρίζεται κυρίως από επίμονα συναισθήματα θλίψης, απελπισίας και έλλειψης ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης, για μέχρι πρότινος, προσφιλείς δραστηριότητες, όπως αναφέρεται στην 5η έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5) (APA, 2013). Σύμφωνα με το DSM-5, η MDD διαγιγνώσκεται όταν ένας ασθενής παρουσιάζει πέντε ή περισσότερα συγκεκριμένα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου δύο εβδομάδων. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν καταθλιπτική διάθεση, ανηδονία, αλλαγές στο βάρος, διαταραχές του ύπνου, κόπωση, αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή ακατάλληλης ενοχής, μειωμένη ικανότητα σκέψης ή συγκέντρωσης και επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονικού ιδεασμού. Η MDD, εκτός από συχνή είναι και ιδιαίτερα επιβαρυντική για τον πάσχοντα, περιορίζοντας την κοινωνική, επαγγελματική καθώς και άλλες πτυχές της καθημερινής ζωής, λειτουργικότητα του ατόμου (Iliou *et al.,* 2024; Nasiri *et al.,* 2025).

Η κλινική εικόνα της MDD παρουσιάζει ετερογένεια και ποικίλλει μεταξύ των ατόμων. Όπως αναφέρεται σε διάφορες μελέτες, τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από συναισθηματικές έως σωματικές εκδηλώσεις (Baune *et al.,* 2021). Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν διάχυτα συναισθήματα θλίψης ή κενού που επισκιάζουν την ικανότητά τους να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της καθημερινότητας. Παράλληλα, η MDD χαρακτηρίζεται συχνά και από σωματικές εκδηλώσεις, όπως σημαντικές αλλαγές στην όρεξη που οδηγούν σε απώλεια ή αύξηση του σωματικού βάρους, διαταραγμένα πρότυπα ύπνου (αϋπνία, υπερυπνία, ή κατακερματισμό του ύπνου), λήθαργο και ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση (Nakao *et al.,* 2001). Γνωστικές διαταραχές, όπως δυσκολίες στη συγκέντρωση, αναποφασιστικότητα και επαναλαμβανόμενος αυτοκτονικός ιδεασμός, περιπλέκουν περαιτέρω την κλινική εικόνα, αναδεικνύοντας την πολύπλευρη φύση της διαταραχής (Dannehl *et al.,* 2014).

Παγκοσμίως, η MDD αποτελεί μια από τις τρεις κυριότερες αιτίες αναπηρίες (Salleh, 2018) και επιβάρυνσης της υγείας για σχεδόν τρεις δεκαετίες (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO, 2020) εκτιμά ότι πάνω από 264 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από MDD, με εκτιμώμενο ποσοστό ισόβιου επιπολασμού μεταξύ 14% και 17% (WHO, 2017) και ετήσιο επιπολασμό που κυμαίνεται από 4% έως 8% (WHO, 2020). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως μελέτες στον γενικό πληθυσμό (π.χ., Shin *et al.,* 2017) ανέδειξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

στον επιπολασμό ανάλογα με τη διαγνωστική μεθοδολογία, καταγράφοντας ποσοστά 2,7% με χρήση αλγοριθμικής μεθόδου βαθμολόγησης και 6,7% με χρήση προσθετικής μεθόδου αξιολόγησης. Επιπλέον, η συστηματική ανασκόπηση των Gharraee *et al.* (2019) αποκάλυψε σημειακό επιπολασμό 12,9%, ετήσιο επιπολασμό 7,2% και ισόβιο επιπολασμό 10,8%, με υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται μεταξύ των γυναικών. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν τη σημασία των διαγνωστικών κριτηρίων και των γεωγραφικών ιδιαιτεροτήτων στις εκτιμήσεις επιπολασμού, αναδεικνύοντας την ανάγκη για υιοθέτηση ενιαίων και αξιόπιστων μεθόδων αξιολόγησης στο πλαίσιο της διεθνούς επιδημιολογικής έρευνας.

Σε ότι αφορά το Ελληνικό δείγμα η επιδημιολογία της MDD αποκαλύπτει μια σημαντική ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων. Σε μελέτη που περιελάβανε μαθητές 2^{ας} και 3^{ης} Λυκείου βρέθηκαν ποσοστά 17,4% έως 48,5%, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ακαδημαϊκές και κοινωνικές πιέσεις επηρεάζουν σημαντικά τη συμπτωματολογία της κατάθλιψης (Giannopoulou *et al.,* 2021). Ειδικότερα, το υψηλό ποσοστό του 48,5% αντικατοπτρίζει την αυξημένη πίεση που σχετίζεται με τις εξετάσεις, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της αβεβαιότητας ως προς την εισαγωγή στην τριτοβάθμια εκπαίδευση. Στους ηλικιωμένους, μελέτες από αστικά και αγροτικά περιβάλλοντα καταδεικνύουν ότι, ενώ περίπου το 27% εμφανίζει καταθλιπτική διάθεση, μόνο το 9,5% πληροί τα κλινικά κριτήρια για MDD, με τις γυναίκες να πλήττονται δυσανάλογα (Tsolaki *et al.,* 2017). Επιπλέον, αξιολογήσεις στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας με εργαλεία όπως το HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) δείχνουν ότι μεγαλύτερο ποσοστό Ελλήνων ασθενών πληροί τα κριτήρια για κατάθλιψη σε σύγκριση με πληθυσμούς σκανδιναβικών χωρών, γεγονός που φανερώνει την επίδραση πολιτισμικών και συστημικών παραγόντων (Koppner *et al.,* 2020). Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη οικονομική κρίση και τα μέτρα λιτότητας έχουν συσχετιστεί με την επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στον γενικό πληθυσμό, με ορισμένες μελέτες να καταγράφουν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αναφερόμενων συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά την εν λόγω περίοδο, περιλαμβανομένων εκτιμήσεων μεταξύ 3,2% έως 8.2% στον γενικό πληθυσμό και ακόμη υψηλότερων ποσοστών σε ευάλωτες κοινωνικές ομάδες (Economou *et al.,* 2013; Eikemo *et al.,* 2018; Latsou & Geitona, 2018).

2. Ανθεκτική στη Θεραπεία Κατάθλιψη

Παρά τις διαθέσιμες φαρμακευτικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με MDD δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία, οδηγώντας σε μια ιδιαίτερη υποομάδα με αυξημένο φορτίο συμπτωμάτων και λειτουργική έκπτωση. Η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

συγκεκριμένη κλινική οντότητα περιγράφεται ως Ανθεκτική στη Θεραπεία Κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression – TRD).

Η TRD αποτελεί μια σημαντική κλινική πρόκληση, καθώς περιλαμβάνει ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα (Rafe *et al.,* 2025; Ruberto *et al.,* 2020). Στη σύγχρονη κλινική πρακτική, η TRD ορίζεται συνήθως ως ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα, χορηγημένα σε θεραπευτικές δόσεις και για διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων έκαστο, όπως ορίζεται από τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές (Dold & Kasper, 2016). Η TRD επηρεάζει σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού με MDD, συμβάλλοντας στην παράταση των συμπτωμάτων και στην εντονότερη λειτουργική επιβάρυνση (Dold & Kasper, 2016; Rafe *et al.,* 2025). Επιπλέον, η TRD συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού, υψηλότερη συχνότητα υποτροπών και μεγαλύτερη χρήση υπηρεσιών ψυχικής υγείας, γεγονός που υπογραμμίζει την κλινική και δημόσια υγειονομική της βαρύτητα (Bergfeld *et al.,* 2018; Civardi *et al.,* 2024). Η επιμονή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, παρά τις καθιερωμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη και εφαρμογή καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών, που να συνδυάζουν τις φαρμακευτικές εξελίξεις με στοχευμένες μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (Ruberto *et al.,* 2020). Ως εκ τούτου, η TRD έχει αναδειχθεί σε κεντρικό αντικείμενο της σύγχρονης ψυχιατρικής έρευνας και κλινικής καινοτομίας.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την TRD είναι σύνθετα και αποτελούν αντικείμενο διαρκούς επιστημονικής συζήτησης στη βιβλιογραφία (Moukaddam *et al.,* 2016). Ωστόσο, στην κλινική πράξη υπάρχει ευρεία συναίνεση ότι η αποτυχία ύφεσης των συμπτωμάτων μετά από τουλάχιστον δύο αντικαταθλιπτικές αγωγές, χορηγημένες σε επαρκή δοσολογία και διάρκεια, θα πρέπει να οδηγεί στην εξέταση της διάγνωσης TRD. Πέρα από την αποτυχία φαρμακευτικής ανταπόκρισης, παράγοντες όπως η συννοσηρότητα με σωματικά ή ψυχιατρικά νοσήματα καθώς και ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες ενδέχεται να περιπλέκουν περαιτέρω τη διαγνωστική διαδικασία (Moukaddam *et al.,* 2016). Πρόσφατα, έχουν προταθεί συστήματα σταδιοποίησης της TRD (π.χ. Maudsley Staging Method), που στοχεύουν στην ποσοτική αποτίμηση της ανθεκτικότητας βάσει του αριθμού και της έντασης των αποτυχημένων παρεμβάσεων (Fekadu *et al.,* 2018), διευκολύνοντας έτσι την κλινική λήψη αποφάσεων.

Οι επιδημιολογικές εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι περίπου το 30% έως 35% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με MDD εμφανίζουν TRD, αποτυγχάνοντας να επιτύχουν μείωση κατά 50% των καταθλιπτικών συμπτωμάτων τους με βάση τα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα. Η υψηλή αυτή επικράτηση αναδεικνύει τη δυσκολία διαχείρισης της TRD στο πλαίσιο της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

κλινικής πράξης (Barhwal *et al.,* 2023; Liu *et al.,* 2017; O'Brien *et al.,* 2019). Σε ότι αφορά το Ελληνικό δείγμα, τα επιδημιολογικά δεδομένα για την TRD είναι περιορισμένα. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε την απουσία εθνικών κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση της TRD (Souliotis *et al.,* 2025). Παρά ταύτα, σε ευρωπαϊκό επίπεδο, η επικράτηση της TRD μεταξύ ασθενών με MDD ποικίλλει, με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 12% έως 55%. Ενδεικτικά, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πολωνία ανέφερε ότι το 25,2% των ασθενών με MDD πληρούσαν τα κριτήρια για TRD (Prasartpornsirichoke *et al.,* 2023).

2.1. Βιολογικά Υποστρώματα & Μοριακές Διαταραχές στην TRD

Σε βιολογικό επίπεδο, η TRD φαίνεται να σχετίζεται με μεταβολές στον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα, σε συστήματα νευροδιαβιβαστών και στις φλεγμονώδεις σηματοδοτικές οδούς (inflammatory signaling pathways) (Dogaru *et al.,* 2022; Zelada *et al.,* 2023). Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) φαίνεται να αποτελεί έναν βασικό βιοδείκτη της κατάθλιψης, καθώς χαμηλά επίπεδά του συσχετίζονται με φτωχότερη ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία (Meshkat *et al.,* 2022). Αυτό, τεκμηριώνεται και μέσω πρόσφατων μελετών που συμπεραίνουν ότι οι διακυμάνσεις στα επίπεδα του BDNF ενδέχεται να επιφέρουν διαταραχές της νευροπλαστικότητας, οι οποίες συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη φαρμακευτικής ανθεκτικότητας (Li *et al.,* 2024; Pardossi *et al.,* 2024; Zelada *et al.,* 2023).

Παράλληλα με τις νευροτροφικές μεταβολές, ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί και στη δυσλειτουργία των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων ως βασικό νευροβιολογικό υπόστρωμα της TRD. Ο θεμελιώδης ρόλος των νευροδιαβιβαστών στη συναισθηματική ρύθμιση αναμενόμενα συνδέεται και με την TRD. Η μονοαμινεργική υπόθεση, η οποία αποδίδει την παθογένεση της κατάθλιψης σε ελλείμματα σεροτονίνης (5-HT), νορεπινεφρίνης (NE) και ντοπαμίνης (DA), εξακολουθεί να αποτελεί βασικό θεωρητικό υπόβαθρο για την κατανόηση της διαταραχής (Kajumba *et al.,* 2024).Πέραν των μονοαμινών, η εμπλοκή του γλουταμινεργικού και GABAεργικού συστήματος έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με TRD, μέσω μεταβολών στα επίπεδα γλουταμικού και GABA στον προμετωπιαίο φλοιό (Hasler *et al.,* 2007; Sanacora *et al.,* 2012). Η ανισορροπία αυτή δύναται να διαταράξει νευρωνικά κυκλώματα που είναι κρίσιμα για τη ρύθμιση του συναισθήματος, ενισχύοντας την ανθεκτικότητα στη θεραπεία.

Επιπλέον, η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) αποτελεί έναν ακόμη βιολογικό μηχανισμό που έχει συνδεθεί με την TRD, καθώς τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών λόγω χρόνιου στρες επηρεάζουν αρνητικά τη σεροτονινεργική και ντοπαμινεργική σηματοδότηση (Markopoulou *et al.,* 2021). Η διασύνδεση μεταξύ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

νευροενδοκρινικής απορρύθμισης και νευροδιαβιβαστικής δυσλειτουργίας ενισχύει την πολυπαραγοντική φύση της διαταραχής.

Ακόμα, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και οι κυτοκίνες, έχουν επίσης εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της TRD, υποδεικνύοντας την ύπαρξη μιας φλεγμονώδους υποομάδας κατάθλιψης με ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά (Chamberlain *et al*., 2019; Rengasamy *et al*., 2022). Συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα CRP και προφλεγμονωδών κυτοκινών έχουν συσχετιστεί με διαταραχές στη λειτουργία των κυκλωμάτων ανταμοιβής και με μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η νευροφλεγμονή αποτελεί βασικό μηχανισμό στην ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Ειδικότερα, η ενεργοποίηση του ενζύμου ινδολεαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO1/2), ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, οδηγεί στη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε κυνουρενίνη, περιορίζοντας τη σύνθεση σεροτονίνης και ενισχύοντας τις γλουταματεργικές δυσλειτουργίες, συμβάλλοντας έτσι περαιτέρω στη βιολογική βάση της TRD (Kim *et al.,* 2012).

2.2. Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις στη TRD

Όπως προαναφέρθηκε, η TRD ορίζεται ως MDD που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές αντικαταθλιπτικές αγωγές. Στην περίπτωση αυτή, η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει είτε τη βελτιστοποίηση της υπάρχουσας θεραπείας (π.χ. αύξηση δόσης, αλλαγή κατηγορίας), είτε τη συνδυαστική προσέγγιση, με κυρίαρχη στρατηγική την ενίσχυση (augmentation), δηλαδή την προσθήκη ενός δεύτερου φαρμάκου για ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής δράσης (Nuñez *et al.,* 2022).

Μία από τις παλαιότερες προσεγγίσεις ενίσχυσης αφορά τη χρήση λιθίου, το οποίο θεωρείται ότι ενισχύει την ανταπόκριση όταν προστίθεται σε αντικαταθλιπτικό. Στη μελέτη STAR*D (Nierenberg *et al.,* 2006), η ενίσχυση με λίθιο οδήγησε σε ύφεση των συμπτωμάτων στο 16% των ασθενών, ενώ η ενίσχυση με τριιωδοθυρονίνη (T3) είχε ποσοστά ύφεσης ~25%, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο. Η μακρόχρονη αξία του λιθίου, ωστόσο, έχει αμφισβητηθεί λόγω του δυσμενούς προφίλ ανεκτικότητας, των κινδύνων υπερδοσολογίας και της απαίτησης για στενή θεραπευτική παρακολούθηση (Wortzel *et al.,* 2023). Επιπλέον, σύγχρονα δεδομένα θέτουν υπό αμφισβήτηση ακόμη και την παλαιότερα αναγνωρισμένη επίδρασή του στη μείωση του αυτοκτονικού ιδεασμού (Tondo *et al.,* 2024).

Η προσθήκη άτυπων αντιψυχωσικών αποτελεί ευρέως εφαρμοζόμενη και τεκμηριωμένη στρατηγική. Φάρμακα όπως η αριπιπραζόλη και η κουετιαπίνη εμφανίζουν σταθερή αποτελεσματικότητα, ενώ η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη υπερέχουν του placebo (Cantù *et al.,* 2021). Παρότι η μεταξύ τους σύγκριση δεν αναδεικνύει σημαντικές διαφορές ως προς την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

αποτελεσματικότητα, καταγράφονται αυξημένα ποσοστά διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (μεταβολικές διαταραχές, αύξηση βάρους, καταστολή). Μετα-ανάλυση 16 RCTs (N= 3.480) έδειξε ότι η ενίσχυση με άτυπα αντιψυχωσικά σχετίζεται με υπερδιπλάσια πιθανότητα ύφεσης συγκριτικά με placebo (Nelson & Papakostas, 2009), ενώ δικτυακή μετα-ανάλυση 65 μελετών (N= 12.415) επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα φαρμάκων όπως η αριπιπραζόλη, η βρεξπιπραζόλη, η κουετιαπίνη, η καριπραζίνη και του συνδυασμού ολανζαπίνης/φλουοξετίνης (Nuñez *et al.,* 2022). Ωστόσο, φάρμακα όπως η ζιπρασιδόνη και η καριπραζίνη σχετίζονται με υψηλά ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η βρεξπιπραζόλη, ένα άτυπο αντιψυχωσικό τρίτης γενιάς (μερικός αγωνιστής D2), η οποία συνδυάζει καλή ανεκτικότητα με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της TRD (Furukawa *et al.,* 2022; Kishi *et al.,* 2019).

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια με την είσοδο νεότερων παραγόντων, όπως η κεταμίνη, ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων. Χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε χαμηλές δόσεις, προσφέρει ταχεία αντικαταθλιπτική δράση ακόμη και σε σοβαρά ανθεκτικές περιπτώσεις (Glue *et al.,* 2024). Πολλαπλές μελέτες (ενδεικτικά: Alnefeesi *et al.,* 2022; Murrough *et al.,* 2013) υποδεικνύουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από βραχείας διάρκειας χορήγηση, παρότι το θεραπευτικό όφελος είναι συνήθως παροδικό και απαιτείται επαναληπτική χορήγηση (Park *et al.,* 2019). Η εσκεταμίνη, συγγενής της κεταμίνης, έχει αναπτυχθεί ως ενδορρινική μορφή ταχείας δράσης και έχει εγκριθεί για την TRD (Swainson *et al.,* 2019). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση πέντε RCTs (N= 774), η εσκεταμίνη αυξάνει την πιθανότητα ανταπόκρισης και ύφεσης κατά 40–45% σε σύγκριση με το placebo (Papakostas *et al.,* 2020). Ωστόσο, η χρήση της συνοδεύεται από παρενέργειες (αποπροσωποποίηση, υπέρταση) και απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση ως προς τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της.

Τέλος, βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για την ψιλοκυβίνη, ένα ψυχεδελικό που αναδεικνύεται ως υποσχόμενη επιλογή για την TRD. Τα προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν σημαντική μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά από ελεγχόμενη χορήγηση σε επιλεγμένα πλαίσια (Aaronson *et al.,* 2025; Borissova & Rucker, 2024), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.

2.3. rTMS ως Θεραπευτική Παρέμβαση στην TRD

Δεδομένης της αδυναμίας επίτευξης ύφεσης των καταθλιπτικών επεισοδίων μετά από επαρκείς δοκιμές αντικαταθλιπτικής θεραπείας, η rTMS έχει αναδειχθεί την τελευταία δεκαετία ως μια καινοτόμος θεραπευτική παρέμβαση για την TRD. Η rTMS είναι μια μη επεμβατική τεχνική νευροτροποποίησης, κατά την οποία ένα ταχέως μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό ρεύμα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

διαρρέει ένα πηνίο τοποθετημένο στο κρανίο, δημιουργώντας ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο (νόμος Ampère–Maxwell). Το πεδίο αυτό επάγει ηλεκτρικό ρεύμα στον υποκείμενο εγκεφαλικό φλοιό, προκαλώντας διέγερση των νευρώνων σε στοχευμένες περιοχές. Η διέγερση των νευρώνων συμβαίνει επειδή το μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο επάγει ένα ηλεκτρικό πεδίο στον εγκεφαλικό ιστό (νόμος της επαγωγής του Faraday), το οποίο με τη σειρά του δημιουργεί επαγόμενο ρεύμα στον φλοιό με αποτέλεσμα την αποπολώσει των νευρώνων. Κατά αυτόν τον τρόπο επιδιώκεται η τροποποίηση της δυσλειτουργικής εγκεφαλικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει την TRD και η βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών. Πράγματι, συγκριτικές μελέτες μεταξύ rTMS και παραδοσιακών θεραπειών (όπως η ECT και η φαρμακοθεραπεία) καταδεικνύουν ότι η rTMS μπορεί να προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με TRD (Adu *et al.,* 2022).

Ο ακριβής νευροβιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου η rTMS επιφέρει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση επιδρά σε ευρείας κλίμακας εγκεφαλικά δίκτυα που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Μελέτες δείχνουν ότι στους καταθλιπτικούς ασθενείς παρατηρούνται διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα συγκεκριμένων περιοχών, και ο βαθμός μεταβολής αυτής της συνδεσιμότητας συνδέεται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων (Javaheripour *et al.,* 2023). Η στοχευμένη, επαναλαμβανόμενη διέγερση κομβικών περιοχών των εν λόγω δικτύων (όπως ο αριστερός ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός/DLPFC) δύναται να επιφέρει αναδιοργάνωση των προτύπων συνδεσιμότητας μέσω επαγόμενων μηχανισμών νευροπλαστικότητας. Πράγματι, η εφαρμογή rTMS στον DLPFC έχει φανεί ότι ενισχύει τη λειτουργική διασύνδεσή του με άλλες περιοχές-κλειδιά για τη ρύθμιση του συναισθήματος, ενώ συνοδεύεται από μεταβολές στη τοπική εγκεφαλική δραστηριότητα και τον μεταβολισμό. Σε επίπεδο νευρωνικής φυσιολογίας, οι επαναλαμβανόμενοι παλμοί της rTMS ενδέχεται να επιφέρουν μακροχρόνιες προσαρμογές στη διεγερσιμότητα των νευρώνων, ανάλογες με φαινόμενα μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης (long term potentiation/LTP) ή καταστολής (long term depression/LTD) των συναπτικών συνδέσεων. Συνολικά, ο μηχανισμός δράσης της rTMS θεωρείται πολυπαραγοντικός και σύνθετος, με κεντρικό στοιχείο την επαγωγή πλαστικών αλλαγών σε νευρωνικά κυκλώματα που δυσλειτουργούν στην κατάθλιψη. Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως και με άλλες αντικαταθλιπτικές θεραπείες, η πλήρης κατανόηση των νευροβιολογικών διεργασιών που μεσολαβούν στην κλινική βελτίωση από την rTMS παραμένει περιορισμένη (Gonsalves *et al.,* 2022).

Η κλινική αποτελεσματικότητα της rTMS στην TRD έχει τεκμηριωθεί από πλήθος μελετών και μετα-αναλύσεων. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) καταδεικνύουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ότι η ενεργός διέγερση με rTMS υπερέχει σημαντικά έναντι εικονικής διέγερσης (sham) στην αντιμετώπιση της TRD. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι η rTMS επιτυγχάνει περίπου διπλάσιες πιθανότητες κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης συγκριτικά με τον εικονικό ερεθισμό (Leggett *et al.,* 2015). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς σε θεραπεία rTMS είχαν ~2,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης και ~2,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ύφεσης σε σχέση με όσους έλαβαν sham διέγερση. Η κλινική αποτελεσματικότητα της rTMS τεκμηριώνεται και από τον αριθμό ασθενών που χρειάζεται να λάβουν τη θεραπεία (Number Needed to Treat – NNT), ο οποίος κυμαίνεται περίπου στο 5. Αυτό σημαίνει ότι, για κάθε πέντε ασθενείς που υποβάλλονται σε rTMS αντί για εικονική θεραπεία (sham), ένας επιπλέον ασθενής αναμένεται να παρουσιάσει σημαντική κλινική βελτίωση λόγω της πραγματικής παρέμβασης. Πρόκειται για δείκτη αποτελεσματικότητας συγκρίσιμο – και σε ορισμένες περιπτώσεις ανώτερο – από αυτόν πολλών φαρμακολογικών θεραπειών στην ανθεκτική κατάθλιψη (Mutz *et al.,* 2019). Επιπλέον, τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διαφοροποιούνται στατιστικά από εκείνα του sham, γεγονός που υπογραμμίζει την καλή ανεκτικότητα της μεθόδου. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της rTMS είναι ήπιες (π.χ. παροδική κεφαλαλγία ή δυσφορία στο σημείο εφαρμογής της διέγερσης) και, σημαντικότερα, η rTMS δεν συνοδεύεται από τις γνωσιακές παρενέργειες που παρατηρούνται στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Strandberg *et al.,* 2024). Μάλιστα, οι Adu *et al.* (2022), σε πρόσφατής τους ανασκόπηση 17 RCTs της τελευταίας πενταετίας κατέδειξε ότι οι 16 εξ αυτών ανέφεραν την rTMS ως αποτελεσματική, ασφαλή και καλά ανεκτή θεραπεία για την TRD. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η rTMS επιφέρει σημαντική μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με TRD. Παρά τη σωρευτική τεκμηρίωση υπέρ της μεθόδου, τονίζεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα με στόχο την τυποποίηση των βέλτιστων πρωτοκόλλων rTMS (ως προς το σημείο στόχευσης, τη συχνότητα, την ένταση κ.λπ.), προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε κάθε ασθενή.

Η ισχυρή αυτή επιστημονική τεκμηρίωση έχει οδηγήσει στην ενσωμάτωση της rTMS σε διεθνείς θεραπευτικές οδηγίες. Το Βρετανικό Ινστιτούτο NICE ήδη από το 2015 συνέστησε ότι η rTMS μπορεί να χρησιμοποιείται ως θεραπεία για την κατάθλιψη, υπό την προϋπόθεση κατάλληλων ρυθμίσεων κλινικής παρακολούθησης και διασφάλισης ποιότητας. Παρομοίως, άλλοι οργανισμοί (όπως η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία και το Βασιλικό Κολλέγιο Ψυχιάτρων Αυστραλίας/Νέας Ζηλανδίας) έχουν εκδώσει οδηγίες που αξιολογούν ευνοϊκά την εφαρμογή της rTMS σε ασθενείς με κατάθλιψη. Οι κατευθυντήριες αυτές συστάσεις βασίζονται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από RCTs και μετα-αναλύσεις σε μείζονα κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων πληθυσμών με TRD.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Στην κλινική πράξη, η rTMS συνήθως εντάσσεται στη θεραπευτική αλυσίδα της κατάθλιψης αφού έχουν αποτύχει οι συνήθεις φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Η περαιτέρω συνέχιση της φαρμακοθεραπείας μετά από διαδοχικές αποτυχίες έχει φθίνουσα αποτελεσματικότητα, γι' αυτό και απαιτούνται εναλλακτικές προσεγγίσεις. Η rTMS προσφέρει ένα τέτοιο εναλλακτικό μονοπάτι, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός rTMS με αντικαταθλιπτικά μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω το αποτέλεσμα σε σύγκριση με μεμονωμένη χρήση της rTMS, αν και αυτό παραμένει αντικείμενο μελέτης. Ακόμη και σε ασθενείς που δεν έχουν δοκιμάσει πολλαπλές θεραπείες, η rTMS έχει συγκριθεί ευνοϊκά με τις κλασικές θεραπείες πρώτης γραμμής. Πρόσφατες αναλύσεις υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητά της είναι αντίστοιχη με εκείνη αντικαταθλιπτικών (π.χ. SSRIs) ή και ψυχοθεραπείας, ενώ υπερτερεί ως προς το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών (O'Sullivan *et al.,* 2024). Αυτό σημαίνει ότι για ορισμένους ασθενείς η rTMS θα μπορούσε να εξεταστεί ακόμη και ως αρχική θεραπευτική επιλογή, ιδίως όταν υπάρχει αντένδειξη ή απροθυμία για φαρμακολογικές θεραπείες.

Σε σύγκριση με την ECT (ηλεκτροσπασμοθεραπεία), η rTMS προσφέρει ένα λιγότερο επεμβατικό αλλά και ίσως λιγότερο δραστικό εναλλακτικό θεραπευτικό μέσο. Η ECT θεωρείται διαχρονικά η αποτελεσματικότερη θεραπεία για βαριές, ανθεκτικές ή ψυχωτικές μορφές κατάθλιψης, επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά ύφεσης ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρό κίνδυνο αυτοκτονίας (Strandberg *et al.,* 2024). Ωστόσο, η χρήση της ECT περιορίζεται από την ανάγκη γενικής αναισθησίας και τις ανεπιθύμητες γνωσιακές επιδράσεις (π.χ. παροδική απώλεια μνήμης) που τη συνοδεύουν. Αντιθέτως, η rTMS δεν απαιτεί αναισθησία και δεν προκαλεί γνωσιακή έκπτωση. Το προφίλ ασφαλείας της rTMS είναι σαφώς ευνοϊκότερο, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο περισσότερο αποδεκτή και ανεκτή από πολλούς ασθενείς. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η ECT υπερέχει ποσοτικά στις περισσότερες μελέτες. Για παράδειγμα, σε μια αναδρομική ανάλυση ασθενών που έλαβαν και τις δύο θεραπείες, η ECT πέτυχε ανταπόκριση σε περίπου 38% των περιπτώσεων έναντι ~15% με rTMS (Strandberg *et al.,* 2024). Επιπλέον, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η ECT παρουσιάζει ανώτερα ποσοστά ύφεσης τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ψυχωτικά χαρακτηριστικά. Παρ' όλα αυτά, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ενδέχεται να συγκλίνουν. Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα οφέλη της rTMS μπορεί να είναι πιο ανθεκτικά στον χρόνο (μικρότερα ποσοστά υποτροπής) συγκριτικά με την ECT, πιθανώς λόγω του ηπιότερου βιολογικού «αποτυπώματος» της rTMS στον εγκέφαλο (Cano *et al.,* 2023). Σε πρακτικό επίπεδο, η rTMS συχνά χρησιμοποιείται ως ενδιάμεσο βήμα πριν την ECT σε περιπτώσεις σοβαρής TRD. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι η rTMS μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε ECT,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

προσφέροντας μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική. Έτσι, η rTMS γεφυρώνει εν μέρει το χάσμα μεταξύ φαρμακοθεραπείας και ECT, παρέχοντας σημαντικές πιθανότητες βελτίωσης εκεί όπου οι φαρμακευτικές επιλογές έχουν αποτύχει, χωρίς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της ECT. Συνολικά, η rTMS αποτελεί πλέον μια τεκμηριωμένη και υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση στην TRD, με σαφή κλινικά οφέλη και παράλληλα περιθώρια περαιτέρω κατανόησης των υποκείμενων μηχανισμών της.

3. Ο Ρόλος της Λειτουργικής Συνδεσιμότητας

Η λειτουργική συνδεσιμότητα (functional connectivity/FC) αναφέρεται στη στατιστική συσχέτιση ή συγχρονισμό της δραστηριότητας μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών. Με άλλα λόγια, δύο περιοχές του εγκεφάλου παρουσιάζουν λειτουργική συνδεσιμότητα όταν οι νευρωνικές ενεργότητες τους μεταβάλλονται με συναφή τρόπο στον χρόνο (Li *et al.,* 2018). Η μέτρηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας γίνεται συχνά με τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI), είτε σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI) είτε κατά την εκτέλεση γνωστικών/συναισθηματικών εργασιών (task-based fMRI).

Στις μελέτες resting-state, η λειτουργική συνδεσιμότητα υπολογίζεται μέσω του σήματος BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), το οποίο αντανακλά τις μεταβολές στην οξυγόνωση του αίματος που συνοδεύουν τη νευρωνική δραστηριότητα. Το σήμα BOLD δεν καταγράφει άμεσα την ηλεκτρική διέγερση των νευρώνων, αλλά έμμεσα τη σχετική αύξηση της αιματικής ροής και της κατανάλωσης οξυγόνου σε περιοχές με αυξημένη ενεργοποίηση. Ακόμη και όταν το άτομο δεν εκτελεί κάποια εργασία (δηλ. σε κατάσταση ηρεμίας), το σήμα αυτό εμφανίζει αυθόρμητες, χαμηλής συχνότητας διακυμάνσεις (<0.1 Hz). Όταν τέτοιες διακυμάνσεις συγχρονίζονται χρονικά μεταξύ διαφορετικών –και συχνά απομακρυσμένων– περιοχών του εγκεφάλου, θεωρείται ότι υπάρχει λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ τους, υποδηλώνοντας ότι οι περιοχές αυτές εμπλέκονται σε κοινά ενδογενή δίκτυα που παραμένουν ενεργά ακόμη και απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων (Kaiser *et al.,* 2015).

Αντίστοιχα, στις task-based μελέτες, η λειτουργική συνδεσιμότητα αναφέρεται στον συγχρονισμό της νευρωνικής δραστηριότητας μεταξύ διαφορετικών περιοχών κατά την απόκριση σε συγκεκριμένα εξωτερικά ερεθίσματα. Σε αυτές τις συνθήκες, μελετώνται οι δυναμικές αλλαγές στις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις καθώς ενεργοποιούνται εγκεφαλικές περιοχές που εξυπηρετούν συγκεκριμένες λειτουργίες (π.χ. προσοχή, μνήμη, συναισθηματική αξιολόγηση κ.α.). Τόσο στην resting-state όσο και στην task-based fMRI, οι περιοχές που εμφανίζουν υψηλή χρονική συσχέτιση στο σήμα BOLD θεωρείται ότι συμμετέχουν σε κοινή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

λειτουργική οργάνωση. Οι ομάδες αυτές σχηματίζουν τα αποκαλούμενα λειτουργικά εγκεφαλικά δίκτυα (functional brain networks), τα οποία αντανακλούν τη συνεργατική δραστηριότητα μεταξύ εξειδικευμένων περιοχών και αποτελούν βασικό υπόστρωμα της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Ευρύτερα, έχουν αναγνωριστεί πολλά μεγάλης κλίμακας δίκτυα που εμπλέκονται σε διακριτές και σύνθετες λειτουργίες. Τα σημαντικότητας λειτουργικά εγκεφαλικά δίκτυα στο πλαίσιο της κατάθλιψης, και κατ' επέκταση της TRD είναι το Default Mode Network (DMN), το Salience Network (SN), το Central Executive Network (CEN) και το Cortico-Striatal-Thalamo-Cortical Loop (CSTC).

Το DMN ενεργοποιείται σε κατάσταση ηρεμίας και σχετίζεται με αυτοαναφορική επεξεργασία, ενδοσκοπική σκέψη και αυθόρμητη νοητική δραστηριότητα χωρίς εξωτερική στόχευση (όπως η αναπόληση, η φαντασία ή ο εσωτερικός διάλογος). Βασικοί κόμβοι του DMN είναι ο mPFC, ο PCC, το προσφηνοειδές λόβιο (precuneus) και οι γωνιώδεις έλικες (angular gyri) (Li *et al.,* 2018). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το DMN μειώνει τη δραστηριότητά του όταν το άτομο στρέφει την προσοχή του σε εξωτερικές, απαιτητικές γνωστικές εργασίες. Αντίθετα, η επίμονη ή υπερβολική ενεργοποίησή του έχει συσχετιστεί με δυσπροσαρμοστικές μορφές αυτοαναφορικής σκέψης (π.χ., μηρυκασμός της σκέψης/rumination), οι οποίες συχνά παρατηρούνται στην κατάθλιψη.

Το SN, αποτελείται από τους βασικούς κόμβους της πρόσθιας νήσου του Reil (anterior insula) και τον ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (dACC). Το SN είναι υπεύθυνο για την ανίχνευση και αξιολόγηση συμπεριφορικά σημαντικών ερεθισμάτων τα οποία, είτε προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον (αισθητηριακά) είτε από το εσωτερικό του ατόμου (π.χ. συναισθηματικά ή σπλαχνικά σωματοαισθητικά). Επιπλέον, κατέχει ρυθμιστικό ρόλο στη δυναμική εναλλαγή μεταξύ του DMN και του CEN, κατευθύνοντας την προσοχή ανάλογα με τις απαιτήσεις του εκάστοτε γνωστικού ή συναισθηματικού πλαισίου.

Το CEN, περιλαμβάνει τις ραχιαίες πλάγιες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) και τις οπίσθιες βρεγματικές περιοχές (π.χ., angular gyrus, supramarginal gyrus) υπεύθυνες για ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, προσοχή και ρυθμιστικό έλεγχο της συμπεριφοράς. Τέλος, το CSTC, γνωστό για την εμπλοκή του στη ρύθμιση του συναισθήματος, της κινητοποίησης και της ανταμοιβής, αποτελεί βρόγχο που συνδέει τον προμετωπιαίο φλοιό με τα βασικά γάγγλια και τον θάλαμο.

3.1. Λειτουργική Συνδεσιμότητα σε MDD/TRD

Σύγχρονες έρευνες υποδεικνύουν ότι η MDD δεν συνιστά απλώς μια δυσλειτουργία μεμονωμένων εγκεφαλικών περιοχών, αλλά αντανακλά μια διαταραχή της δικτυακής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ολοκλήρωσης του εγκεφάλου, δηλαδή μια παθολογική ασυνέχεια ή απορρύθμιση στη λειτουργική διασύνδεση μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών (Mulders *et al.,* 2015; Vega *et al.,* 2020). Πιο συγκεκριμένα, τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές μελέτες καταγράφουν χαρακτηριστικές ανωμαλίες συνδεσιμότητας στα προαναφερθέντα δίκτυα (όπως αυξημένη συνδεσιμότητα εντός του DMN), οι οποίες συνδέονται με τα πυρηνικά συμπτώματα της κατάθλιψης (Kaiser *et al.,* 2015; Mulders *et al.,* 2015). Αυτό σημαίνει ότι οι περιοχές του DMN επικοινωνούν μεταξύ τους περισσότερο από το φυσιολογικό, κάτι που ευθυγραμμίζεται με την έντονη αυτοαναφορικότητα και το φαινόμενο του μηρυκασμού της σκέψης (επαναλαμβανόμενη αναμάσηση αρνητικών σκέψεων) στους καταθλιπτικούς ασθενείς (Li *et al.,* 2018). Πράγματι, η υπερδραστηριότητα του πρόσθιου τμήματος του DMN (π.χ. του mPFC) έχει συσχετιστεί με τάση για εσωστρέφεια και δυσκολία απομάκρυνσης από αρνητικές σκέψεις για τον εαυτό. Από την άλλη, μερικές νεότερες μετα-αναλύσεις που εξετάζουν διεξοδικά τα υποδίκτυα του DMN υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει και μειωμένη συνοχή σε ορισμένες συνδέσεις εντός του DMN (π.χ. στον πυρήνα του DMN που περιλαμβάνει PCC–mPFC), αν και αυτές οι διαφορές είναι λίγες και ετερογενείς (Tozzi *et al.,* 2021).

Παράλληλα, εμφανείς είναι οι δυσλειτουργίες και στο SN. Σε υγιείς, το SN κατέχει βασικό ρόλο στον εντοπισμό των σημαντικών ερεθισμάτων και στην ευέλικτη εναλλαγή μεταξύ του εσωτερικά εστιασμένου DMN και του εξωτερικά εστιασμένου CEN. Στην κατάθλιψη φαίνεται ότι αυτή η διαδικασία δυσχεραίνεται. Για παράδειγμα, σε άτομα με κατάθλιψη έχει καταγραφεί αυξημένη λειτουργική σύζευξη μεταξύ του SN και του πρόσθιου τμήματος του DMN, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα συναισθηματικά σημαντικά εσωτερικά ερεθίσματα (π.χ. αρνητικές σκέψεις) κυριαρχούν και "τραβούν" την προσοχή του ασθενούς προς το εσωτερικό (Mulders *et al.,* 2015). Ταυτόχρονα, άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι η συνδεσιμότητα μεταξύ SN και CEN είναι μειωμένη, κάτι που μπορεί να αντικατοπτρίζει μειωμένη ικανότητα του SN να ενεργοποιήσει τους μετωποβρεγματικούς μηχανισμούς ελέγχου για να αντιμετωπιστούν οι αρνητικές σκέψεις (Vega *et al.,* 2020). Γενικά, οι διαταραχές στο SN μπορεί να σημαίνουν ότι ο εγκέφαλος του καταθλιπτικού ατόμου δυσκολεύεται να μεταβαίνει από τις εσωτερικές διεργασίες σκέψης στην εξωτερική ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα την παγίδευση του σε έναν φαύλο κύκλο αρνητικής ενδοσκόπησης.

Επιπρόσθετα, το CEN παρουσιάζει *υποσυνδεσιμότητα* στην κατάθλιψη. Μελέτες έχουν δείξει μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός του μετωποβρεγματικού δικτύου σε καταθλιπτικούς ασθενείς, δηλαδή οι περιοχές του CEN (όπως ο DLPFC και η οπίσθια βρεγματική έλικα) δεν επικοινωνούν επαρκώς μεταξύ τους (Kaiser *et al.,* 2015). Επίσης παρατηρείται ελλιπής διασύνδεση μεταξύ του CEN και άλλων δικτύων όπως του DMN. Αυτή η αποδυνάμωση της συνδεσιμότητας ευθυγραμμίζεται με τα γνωστικά συμπτώματα της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

κατάθλιψης (δυσκολία συγκέντρωσης, μειωμένη ικανότητα σχεδιασμού/ορθής λήψης αποφάσεων και, κυρίως, ανεπαρκής έλεγχος επί των αρνητικών σκέψεων και συναισθημάτων. Συνεπώς, φαίνεται ότι το εκτελεστικό δίκτυο αδυνατεί να ρυθμίσει αποτελεσματικά τις συναισθηματικές ανταποκρίσεις και να αποσιωπήσει την υπερδραστήρια αρνητική σκέψη, κάτι που συμβάλλει στην εδραίωση και την "εμμονική" προσκόλληση σε καταθλιπτικά μοτίβα σκέψης.

Τέλος, αξιοσημείωτες είναι οι δυσλειτουργίες στο CSTC, το οποίο συνδέεται με τα συμπτώματα ανηδονίας και γενικότερα με τη διαταραχή του συστήματος ανταμοιβής στην κατάθλιψη. Έχει προταθεί ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ του PFC και του κοιλιακού ραβδωτού σώματος (π.χ. πυρήνα accumbens), γεγονός που θα μπορούσε να εξηγεί την απώλεια ενδιαφέροντος, κινήτρου και ευχαρίστησης στους ασθενείς (Li *et al.,* 2018). Σε συμφωνία με αυτό, μελέτες έχουν εντοπίσει ασθενέστερη συσχέτιση ανάμεσα στον επικλινή πυρήνα και περιοχές όπως ο sgACC. Τα εν λόγω ευρήματα συνδέονται με την αδυναμία ενεργοποίησης του κυκλώματος της ανταμοιβής (Furman *et al.,* 2011). Αντίστοιχα, μπορεί να παρατηρηθεί δυσανάλογα ισχυρή συνδεσιμότητα μεταξύ ορισμένων τμημάτων του ραβδωτού σώματος (π.χ. ραχιαίου κερκοφόρου πυρήνα) και των μετωπιαίων περιοχών, η οποία μάλιστα συσχετίζεται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της διαταραχής (Furman *et al.,* 2011). Το γεγονός ότι ανωμαλίες στο CSTC εντοπίζονται όχι μόνο στην κατάθλιψη αλλά και σε άλλες διαταραχές της διάθεσης καθώς και σε ψυχωσικές διαταραχές υποδηλώνει ότι κοινές δυσλειτουργίες σε αυτόν τον βρόχο (μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού, βασικών γαγγλίων και θαλάμου) αποτελούν έναν από τους θεμελιώδεις νευροβιολογικούς παράγοντες συμπτωματολογίας της διάθεσης (Gallucci *et al.,* 2024).

4. Μεθοδολογία

4.1 Σκοπός της Μελέτης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στη διερεύνηση της επίδρασης της επαναληπτικής διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS) στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ενήλικες ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για TRD όπως αυτή αποτυπώνεται μέσω λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI). Παρά την τεκμηριωμένη κλινική αποτελεσματικότητά του rTMS στην TRD, οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το rTMS επιδρά παραμένουν εν μέρει αδιευκρίνιστοι.

Η λειτουργική συνδεσιμότητα, ως δείκτης της δυναμικής επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών, παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο οι νευροτροποποιητικές παρεμβάσεις μεταβάλλουν τη λειτουργική αρχιτεκτονική του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

εγκεφάλου. Με βάση τη νεότερη βιβλιογραφία, η rTMS φαίνεται να επηρεάζει τη συνδεσιμότητα ενδογενών εγκεφαλικών δικτύων (όπως το DMN, το SN και το ECN), ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται γύρω από περιοχές-κλειδιά όπως ο DLPFC και ο sgACC.

Κατά την καλύτερη δυνατή εκτίμησή μας και σύμφωνα με την υφιστάμενη βιβλιογραφία, δεν έχει έως σήμερα δημοσιευθεί συστηματική ανασκόπηση που να εστιάζει αποκλειστικά στο υπό μελέτη ζήτημα (βλ. Υποενότητα 4.2. Κριτήρια Επιλογής/ Αποκλεισμού), καθώς οι υπάρχουσες έρευνες περιορίζονται κυρίως σε μεμονωμένες κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο την οργάνωση και σύνθεση των διαθέσιμων δεδομένων από πρωτογενείς μελέτες που εστιάζουν στη μεταβολή της λειτουργικής συνδεσιμότητας έπειτα από εφαρμογή rTMS σε πληθυσμό με TRD. Πιο συγκεκριμένα, επιχειρεί να απαντήσει στα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποιες αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με TRD μετά από εφαρμογή rTMS;
2. Ποια πρωτόκολλα rTMS έχουν χρησιμοποιηθεί στις σχετικές μελέτες και ποιες είναι οι διαφορές ως προς την εγκεφαλική απάντηση;
3. Ποιες εγκεφαλικές περιοχές ή δίκτυα παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μεταβολή στη συνδεσιμότητα, και σε ποια κατεύθυνση (ενίσχυση ή αποδυνάμωση της λειτουργικής σύνδεσης);
4. Υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στη λειτουργική συνδεσιμότητα και της κλινικής ανταπόκρισης ή ύφεσης των συμπτωμάτων;

Η απάντηση στα ανωτέρω ερωτήματα αναμένεται να συνεισφέρει στην εμβάθυνση της κατανόησης των νευροδυναμικών επιδράσεων της rTMS, να αναδείξει πιθανούς βιοδείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης και να υποστηρίξει την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών για την TRD στο πλαίσιο της νευροψυχιατρικής φροντίδας.

4.2. Κριτήρια Επιλογής και Αποκλεισμού

Για τη διασφάλιση της επιστημονικής εγκυρότητας και της συγκρισιμότητας των δεδομένων, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει πρωτογενείς εμπειρικές μελέτες που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού, τα οποία καθορίστηκαν εκ των προτέρων με βάση το ερώτημα της ανασκόπησης (PICOS framework). Σε ότι αφορά τη γλώσσα και τη χρονολογία δημοσίευσης, συμπεριλήφθηκαν μελέτες που δημοσιεύτηκαν μόνο στα αγγλικά και ελληνικά ενώ δεν υπήρξε κάποιο χρονικό όριο για το έτος δημοσίευσης. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν μόνο πρωτογενείς εμπειρικές έρευνες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

4.2.1. Πληθυσμός

Περιλαμβάνονται μελέτες που αφορούν ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με διαγνωσμένη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD) σύμφωνα με τα κριτήρια DSM ή ICD, οι οποίοι πληρούν τις προϋποθέσεις ανθεκτικότητας στη θεραπεία (TRD), δηλαδή δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε τουλάχιστον δύο αντικαταθλιπτικές φαρμακευτικές αγωγές χορηγημένες σε θεραπευτικές δόσεις και για επαρκές χρονικό διάστημα. Μελέτες που δεν εστίαζαν αποκλειστικά σε ενήλικο πληθυσμό και αφορούσαν άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (χωρίς ειδική ανάλυση για ασθενείς με TRD) αποκλείστηκαν από τη διαδικασία.

4.2.2. Τύπος Μελέτης, Παρεμβάσεις & Αποτέλεσμα

Έγιναν δεκτές μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), μη τυχαιοποιγμένες παρεμβατικές μελέτες καθώς και προοπτικές μελέτες με pre-post σχεδιασμό, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούν το σύνολο των περιγραφόμενων κριτήρια επιλογής.

Οι παρεμβάσεις θα έπρεπε να περιλαμβάνουν οποιοδήποτε πρωτόκολλο rTMS, όπως υψηλής συχνότητας διέγερση (π.χ. 10Hz), διακοπτόμενη theta-burst διέγερση (iTBS), deep TMS (dTMS), καθώς και επιταχυνόμενα ή συμβατικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτέλεσε η σαφής περιγραφή των παραμέτρων της παρέμβασης (π.χ. συχνότητα, αριθμός παλμών, στόχος διέγερσης, αριθμός συνεδριών). Μελέτες που δεν παρείχαν επαρκή περιγραφή των παραμέτρων της παρέμβασης αποκλείστηκαν.

Από την άλλη, σε ότι αφορά το αποτέλεσμα της παρέμβασης θα έπρεπε να δηλώνεται η μεταβολή στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, όπως αυτή θα καταγράφεται μέσω fMRI, είτε σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state) είτε κατά τη διάρκεια γνωστικού έργου (task-based). Ως εκ τούτου, συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που αξιολόγησαν τη συνδεσιμότητα τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση μέσω fMRI.

4.3. Στρατηγική Αναζήτησης

Η στρατηγική αναζήτησης και τα κριτήρια συμπερίληψης/αποκλεισμού καθορίστηκαν εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο της παρούσας ανασκόπησης. Το πρωτόκολλο καταγράφηκε εσωτερικά και καθοδήγησε όλα τα βήματα της διαδικασίας, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος μεθοδολογικής μεροληψίας. Για τη διασφάλιση της πληρότητας, της εγκυρότητας και της αναπαραγωγιμότητας της ανασκόπησης, η αναζήτηση της βιβλιογραφίας βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA 2020. Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι (1) PubMed/MEDLINE, (2) Scopus, (3) Cochrane Library, (4) Web of Science και (5) APA PsycINFO. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε στοχευμένη αναζήτηση στη βάση Google Scholar για τον εντοπισμό γκρίζας βιβλιογραφίας (π.χ. εργασίες σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

προδημοσίευση, διδακτορικές διατριβές, τεχνικές αναφορές), με φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων βάσει της επιστημονικής εγκυρότητας και της συνάφειας με τα κριτήρια συμπερίληψης. Επιπλέον, εφαρμόστηκε citation tracking (αναδρομική και προοδευτική αναζήτηση παραπομπών) στα άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, με σκοπό τον εντοπισμό επιπλέον συναφών μελετών που ενδεχομένως δεν ανιχνεύθηκαν στις αρχικές βάσεις δεδομένων.

Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, ενώ δεν εφαρμόστηκε χρονικός περιορισμός ως προς τη χρονολογία δημοσίευσης, προκειμένου να συμπεριληφθούν τόσο σύγχρονες όσο και θεμελιώδεις παλαιότερες εργασίες. Η διαδικασία της αναζήτησης πραγματοποιήθηκε στο διάστημα Φεβρουάριος – Απρίλιος 2025. Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε σε προκαθορισμένε λέξεεις-κλειδιά, συνδυασμένους με Boolean τελεστές, και προσαρμόστηκε ανάλογα με τη σύνταξη κάθε βάσης δεδομένων. Οι λέξεις-κλειδιά επιλέχθηκαν βάσει προκαταρκτικής ανασκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας, σε συνδυασμό με όρους MeSH και Thesaurus των αντίστοιχων βάσεων, ώστε να εξασφαλιστεί ευρύτητα και ακρίβεια στην αναζήτηση. Ενδεικτικά, η βασική αναζήτηση ήταν:

(“Treatment-Resistant Depression” OR “TRD”) AND (“Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation” OR “rTMS” OR “theta burst stimulation” OR “TBS” OR “deep TMS” OR “dTMS”) AND (“functional connectivity” OR “fMRI” OR “functional magnetic resonance imaging” OR “resting-state fMRI” OR “task-based fMRI”)

Κατά περίπτωση, εφαρμόστηκαν επιπλέον φίλτρα περιορισμού, όπως:

- τύπος μελέτης: original research / empirical studies,
- πληθυσμός: human subjects, adults (18+),
- είδος άρθρου: peer-reviewed.

Οι πλήρεις στρατηγικές αναζήτησης ανά βάση δεδομένων, οι επιμέρους όροι, οι παράμετροι φίλτρων και ο αριθμός των εντοπισθέντων αποτελεσμάτων καταγράφηκαν αναλυτικά σε αρχείο Excel και διατηρούνται για λόγους διαφάνειας και δυνατότητας αναπαραγωγής της διαδικασίας. Το τελικό διάγραμμα ροής PRISMA παρουσιάζει το σύνολο των σταδίων επιλογής των μελετών και ενσωματώνεται στην Υποενότητα 5.1. Διαδικασία Επιλογής Μελετών.

4.4. Διαδικασία Εξαγωγής Δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση προκαθορισμένου πίνακα εξαγωγής δεδομένων (data extraction form), ο οποίος καταρτίστηκε σε λογισμικό υπολογιστικών φύλλων (excel) και

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

βασίστηκε σε προηγούμενα πρότυπα της σχετικής βιβλιογραφίας. Η διαδικασία εξαγωγής διενεργήθηκε από έναν αξιολογητή.

Ο πίνακας εξαγωγής περιλάμβανε αναλυτικές πληροφορίες για κάθε μελέτη, όπως τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (μέσος όρος ηλικίας, φύλο, διαγνωστικά κριτήρια TRD, κλινικά χαρακτηριστικά), το πρωτόκολλο παρέμβασης (τύπος rTMS, συχνότητα, διάρκεια συνεδριών, αριθμός παλμών, συνολική διάρκεια θεραπείας, περιοχή στόχευσης), καθώς και τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματα που αφορούσαν την αξιολόγηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μέσω fMRI. Ειδικότερα, καταγράφηκαν στοιχεία όπως ο τύπος fMRI (resting-state ή task-based), τα εργαλεία και οι μέθοδοι ανάλυσης (π.χ. seed-based analysis, ICA, graph theory), οι περιοχές του εγκεφάλου που παρουσίασαν μεταβολές, καθώς και η κατεύθυνση των μεταβολών (ενίσχυση ή εξασθένιση της συνδεσιμότητας). Όπου διατίθεντο, εξήχθησαν επίσης δεδομένα που σχετίζονταν με την κλινική έκβαση (π.χ. μεταβολή στην αυτοαναφορά των συμπτωμάτων της κατάθλιψης με χρήση εργαλείων όπως MADRS, HDRS) και η ενδεχόμενη συσχέτισή τους με τις νευροβιολογικές μεταβολές. Τέλος, λήφθηκαν υπόψη πληροφορίες σχετικά με τη μεθοδολογική ποιότητα κάθε μελέτης και τυχόν χρηματοδότηση ή συγκρούσεις συμφερόντων, με σκοπό την ενίσχυση της διαφάνειας και της αξιολόγησης της ερευνητικής αξιοπιστίας.

4.5. Εκτίμηση Ποιότητας Ερευνών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias) πραγματοποιήθηκε συστηματικά και ανεξάρτητα από δύο αξιολογητές, χρησιμοποιώντας κατάλληλα και αναγνωρισμένα εργαλεία, τα οποία επιλέχθηκαν με βάση το σχεδιασμό κάθε μελέτης. Η αξιολόγηση αυτή αποσκοπούσε στην εκτίμηση της εσωτερικής εγκυρότητας των μελετών και στην τεκμηριωμένη αποτίμηση της αξιοπιστίας των ευρημάτων που συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική ή/και ποσοτική σύνθεση.

Για τις RCTs, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο RoB 2 (Revised Cochrane Risk of Bias Tool), το οποίο εξετάζει πέντε βασικούς τομείς κινδύνου μεροληψίας: τη διαδικασία τυχαιοποίησης, την απόκρυψη της κατανομής, τη χρήση τυφλού ελέγχου, τις ελλείψεις δεδομένων και την επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων. Για τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης ή τις παρατηρητικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε είτε η Newcastle-Ottawa Scale (NOS) είτε, εναλλακτικά, το NIH Quality Assessment Tool, ανάλογα με τη φύση του σχεδιασμού (π.χ. διαχρονικές ή διατομεακές μελέτες). Τα εργαλεία αυτά επέτρεψαν την αποτίμηση παραγόντων όπως η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, η πληρότητα της παρακολούθησης, η αξιοπιστία των μετρήσεων και ο έλεγχος συγχυτικών μεταβλητών. Κάθε μελέτη βαθμολογήθηκε βάσει του αντίστοιχου εργαλείου και κατατάχθηκε σε κατηγορίες (π.χ.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

υψηλή, μέτρια ή χαμηλή ποιότητα). Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης ποιότητας ελήφθησαν υπόψη κατά την ερμηνεία των συνολικών ευρημάτων.

5. Αποτελέσματα

5.1. Διαδικασία Επιλογής Μελετών

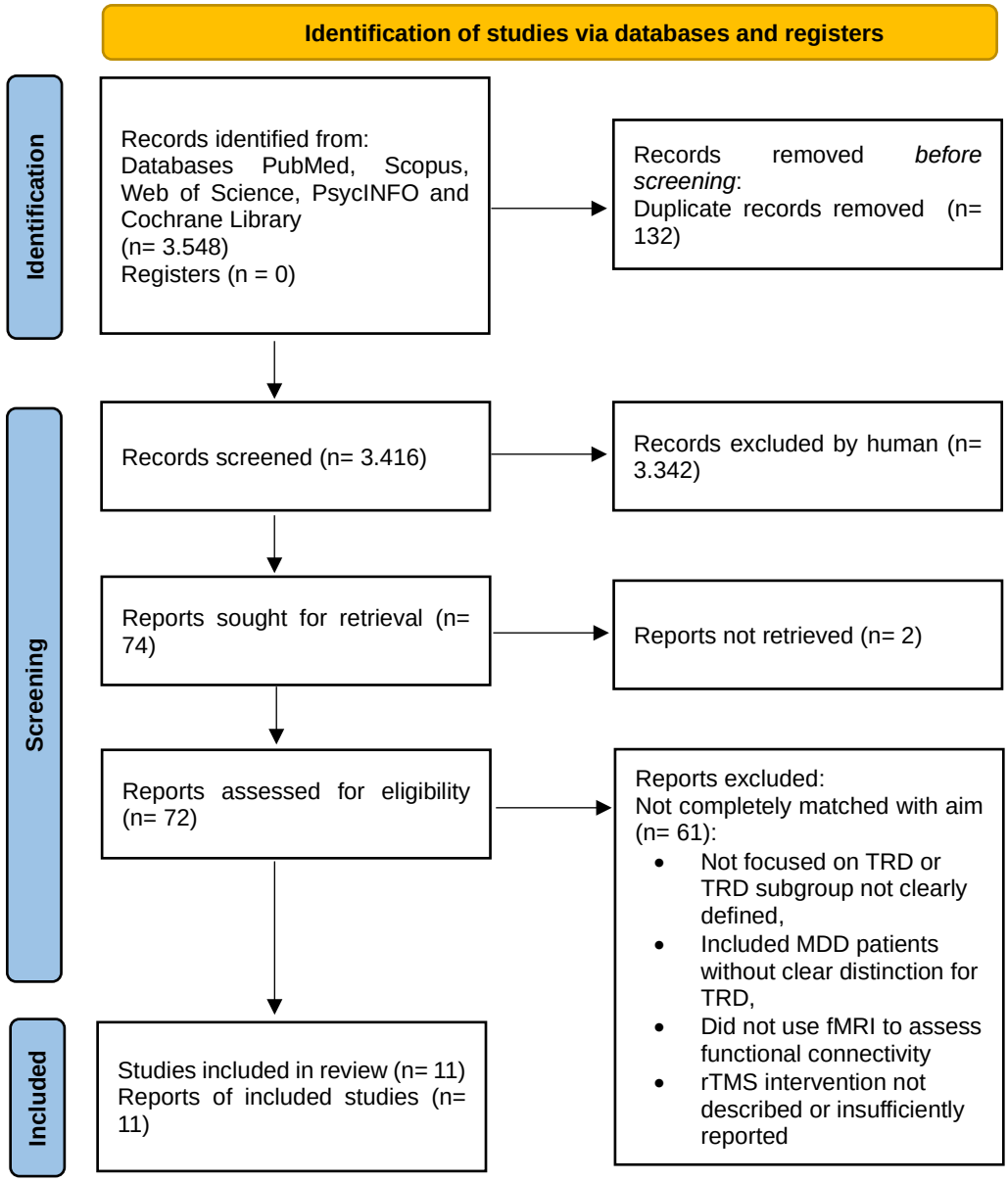
Η διαδικασία επιλογής των μελετών πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA 2020 (Page *et al.,* 2021). Αρχικά, όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές που προέκυψαν από τις βάσεις δεδομένων εισήχθησαν σε λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφίας (Zotero), με σκοπό τον αυτόματο εντοπισμό και την αφαίρεση διπλότυπων εγγραφών. Στην πρώτη φάση διαλογής πραγματοποιήθηκε επισκόπηση τίτλων και περιλήψεων (n= 3.416), με στόχο τον αποκλεισμό των μελετών που δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια συμπερίληψης. Η διαδικασία αυτή διεκπεραιώθηκε από έναν αξιολογητή (τον συγγραφέα της διπλωματικής), με αυστηρή τήρηση των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού που περιγράφονται στην Ενότητα 4 (Μεθοδολογία).

Στη δεύτερη φάση, αξιολογήθηκαν 74 άρθρα πλήρους κειμένου ως προς την καταλληλότητά τους βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού. Στη φάση αυτή, πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητη διπλή αξιολόγηση (blinded review) από τον συγγραφέα και τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής. Σε αυτό το στάδιο εφαρμόστηκαν εκ νέου τα κριτήρια, με έμφαση στην πληρότητα της μεθοδολογικής περιγραφής, τη χρήση fMRI ως εργαλείο μέτρησης της λειτουργικής συνδεσιμότητας και τη σαφήνεια στην περιγραφή του rTMS πρωτοκόλλου. Τα άρθρα που δεν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα βασικά κριτήρια αποκλείστηκαν, με τεκμηρίωση του λόγου απόρριψης για καθένα εξ αυτών. Τυχόν διαφοροποιήσεις ως προς την ένταξη ή απόρριψη επιλύθηκαν με συζήτηση και συναίνεση μεταξύ των δύο αξιολογητών.

Η συνολική διαδικασία τεκμηριώθηκε με τη χρήση διαγράμματος ροής PRISMA, το οποίο παρουσιάζει (1) τον συνολικό αριθμό των μελετών που εντοπίστηκαν κατά την αρχική αναζήτηση, (2) τον αριθμό των διπλότυπων, (3) τις μελέτες που αποκλείστηκαν μετά από ανάγνωση τίτλου/περίληψης, (4) τις μελέτες που αποκλείστηκαν μετά από πλήρη ανάγνωση, (5) και τον τελικό αριθμό των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (βλ. Διάγραμμα PRISMA). Για λόγους διαφάνειας και δυνατότητας αναπαραγωγής, τηρήθηκε αναλυτικό αρχείο με τις απορριφθείσες μελέτες κατά τη φάση της πλήρους ανάγνωσης, μαζί με τους αντίστοιχους λόγους αποκλεισμού.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Πίνακας					
Συγγραφείς	**Ερευνητικός Σχεδιασμός**	**Χαρακτηριστικά Δείγματος**	**Παράμετροι Διέγερσης**	**Παράμετροι Απεικόνισης**	**Κύρια Αποτελέσματα**
Baeken et al. (2014)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI, χρησιμοποιήθηκε cross-over sham-controlled design. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: Μία ομάδα έλαβε real HF-rTMS την πρώτη εβδομάδα και sham τη δεύτερη. Η άλλη ομάδα έλαβε sham την πρώτη εβδομάδα και real HF-rTMS τη δεύτερη. Η εικονική διέγερση επιτεύχθηκε με τοποθέτηση του πηνίου σε γωνία 90°, ακουμπώντας μόνο την άκρη στο κρανίο. **Τυφλοποίηση:** NAI – Μονή Τυφλοποίηση. Χρησιμοποιήθηκαν ωτοασπίδες και κάλυμμα στα μάτια. **Ομάδα ελέγχου:** NAI, η sham ομάδα λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου στο πλαίσιο του cross-over σχεδιασμού **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** Χρησιμοποιήθηκε η HDRS, πριν την παρέμβαση, στο τέλος της πρώτης εβδομάδας και στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας.	**Δείγμα:** N= 20 (7 άνδρες/ 13 γυναίκες, μέση ηλικία: 48,8) **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Πολύ σοβαρή (HDRS: 25.65 ± 6.13) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Μέτριος προς υψηλός βαθμός (Thase & Rush (1997) stage ≥3 (τουλάχιστον 2 αποτυχημένες SSRI/SNRI + 1 επικουρική αγωγή) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Washout από όλα τα ψ φάρμακα ≥2 εβδομάδες **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC (Dorsolateral Prefrontal Cortex). Συγκεκριμένα, BA 9/46 με MNI Συντεταγμένες: x = -45, y = 30, z = 31 **Νευροπλοήγηση**: NAI - Χρησιμοποιήθηκε 3D-MRI καθοδηγούμενη στόχευση για τον εντοπισμό του DLPFC μέσω απεικόνισης μορφολογίας των ελίκων και εντοπισμού του coil στο αντίστοιχο σημείο του κρανίου **Ένταση (% του Motor Threshold):** 110% του Resting Motor Threshold **Συχνότητα**: 20 Hz (υψηλής συχνότητας - HF-rTMS) **Πρωτόκολλο**: 40 trains ανά συνεδρία. Διάρκεια train: 1.9 δευτερόλεπτα. Διάστημα μεταξύ trains: 12 δευτερόλεπτα. Συνολικοί παλμοί ανά συνεδρία: 1.560. 5 συνεδρίες ανά ημέρα, με 15–20 λεπτά μεταξύ τους. Συνολικές συνεδρίες: 20 (σε 4 ημέρες ανά εβδομάδα). Συνολικοί παλμοί ανά εβδομάδα: 15.600. Συνολικοί	**fMRI:** 3T (Philips Achieva με 8-channel SENSE head coil) **Resting-state Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based correlation analysis **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Seed region: Subgenual Anterior Cingulate Cortex (sgACC) με MNI συντεταγμένες: x = 1, y = 25, z = –11 (σφαίρα διαμέτρου 6 mm). Target / περιοχές συσχέτισης λειτουργικής συνδεσιμότητας: Medial Superior Frontal Gyrus (BA 10), Perigenual Anterior Cingulate Cortex (pgACC / BA 32/10) και Left Superior Frontal Gyrus (BA 10)	**Baseline Διαφορές:** Οι responders εμφάνιζαν ισχυρότερη anti-correlation μεταξύ της sgACC (seed) και της Medial Superior Frontal Gyrus (BA 10 - MNI: x = 0, y = 48, z = 30) και της Left Superior Frontal Gyrus (BA 10 - MNI: x = –24, y = 51, z = 27). Οι non-responders δεν εμφάνιζαν ανάλογο μοτίβο αρνητικής συσχέτισης. Το baseline HDRS δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. **Post-TMS Αλλαγές:** NAI, παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις μετά την πραγματική HF-rTMS μόνο στους responders. Μετά το TMS, οι responders εμφάνισαν αντιστροφή της έντασης της anti-correlation (δηλαδή, εξασθένηση της αρνητικής συσχέτισης) μεταξύ της sgACC και της Perigenual Anterior Cingulate Cortex / Superior Medial Frontal Gyrus (BA 32/10 - MNI: x = 6, y = 45, z = 9). Οι non-responders δεν παρουσίασαν στατιστικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	Νευροαπεικόνιση: Resting-state fMRI (rs-fMRI) με χρόνους απεικόνισης πριν από τη θεραπεία, μετά την πρώτη εβδομάδα και μετά τη δεύτερη εβδομάδα.		παλμοί πρωτοκόλλου (2 εβδομάδες): 31.200 pulses. **Διάρκεια:** 4 ημέρες/εβδομάδα x 2 εβδομάδες (8 ημέρες συνολικά). Κάθε ημέρα: 5 συνεδρίες (Συνολική διάρκεια παρέμβασης: 2 εβδομάδες)		σημαντικές αλλαγές στο ίδιο δίκτυο. **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Η αύξηση (ή αποδυνάμωση της anti-correlation) μεταξύ sgACC και pgPFC σχετίστηκε με βελτίωση στην HDRS (>50% μείωση). Η Post-treatment resting state λειτουργική συνδεσιμότητα διαφοροποιεί καθαρά τους responders από τους non-responders. Η anti-correlation σε baseline φάνηκε προγνωστικός δείκτης καλής έκβασης. Οι responders είχαν αρνητική συσχέτιση σε baseline, η οποία εξασθένισε μετά το TMS ενώ οι non-responders δεν παρουσίασαν καία ουσιαστική μεταβολή
Baeken et al. (2017)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI, διπλά-τυφλή, sham-controlled, cross-over μελέτη. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Ομάδα Α: έλαβε πραγματική iTBS την πρώτη εβδομάδα και sham τη δεύτερη. Ομάδα Β: έλαβε sham την πρώτη εβδομάδα και πραγματική iTBS τη δεύτερη. **Τυφλοποίηση**: NAI – Διπλή Τυφλοποίηση	**Δείγμα:** N= 44 (12 άνδρες/ 32 γυναίκες, μέση ηλικία: 41) **Υγιείς Μάρτυρες:** N= 44 (matched controls, μέση ηλικία: 38.7) **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων**: Σοβαρή (HDRS: ≈ 21.4) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Τουλάχιστον ήπιος βαθμός (Thase & Rush (1997) τουλάχιστον stage I)	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC **Νευροπλοήγηση:** NAI - Brainsight neuronavigation system **Ένταση (% του Motor Threshold):** 110% του resting motor threshold **Συχνότητα:** 50 Hz εντός κάθε burst (τυπικό για iTBS), με ρυθμό 5 Hz ανά burst block (δηλαδή 3 παλμοί στα 50Hz ανά burst, και 5 bursts/δευτερόλεπτο)	**fMRI:** 3T (Siemens 3T TrioTim MRI scanner με 32-channel SENSE head coil) **Resting-state Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based functional connectivity analysis **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** sgACC (subgenual anterior cingulate cortex): βασικός στόχος για κατάθλιψη, mOFC (medial orbitofrontal cortex):	**Baseline Διαφορές:** Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην iTBS (responders) εμφάνιζαν ισχυρότερη θετική συνδεσιμότητα μεταξύ της subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) και medial orbitofrontal cortex (mOFC) **Post-TMS Αλλαγές:** Μετά από 20 συνεδρίες accelerated iTBS σε 4 ημέρες οι responders παρουσίασαν ενίσχυση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	Ομάδα Ελέγχου: NAI, η sham διέγερση λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου μέσω του cross-over σχεδιασμού. **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** HDRS, SSI και BHS με χρόνους χορήγησης T1 (baseline), T2 (μετά από 1 εβδομάδα), T3 (μετά από 4 ημέρες πραγματικής ή sham διέγερσης) και T4 (στο τέλος της όλης διαδικασίας, μετά και από τις 2 φάσεις) **Νευροαπεικόνιση**: Resting-state fMRI σε τρεις φάσεις, T1 (Baseline): πριν από οποιαδήποτε διέγερση, T2: μετά από την πρώτη εβδομάδα διέγερσης (real ή sham) και T3: μετά και από τη δεύτερη εβδομάδα (αντίθετη φάση διέγερσης)	**Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Washout από όλα τα ψ φάρμακα ≥2 εβδομάδες **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Πρωτόκολλο:** Accelerated intermittent Theta Burst Stimulation (aiTBS). 20 συνολικές συνεδρίες μέσα σε 4 ημέρες (5 συνεδρίες ανά ημέρα). Κάθε συνεδρία περιλάμβανε 1620 stimuli. 54 burst trains διάρκειας 2 δευτερολέπτων με διαλείμματα 8 δευτερολέπτων. **Διάρκεια:** 4 ημέρες συνολικά (1 συνεδρία/ ημέρα), με 5 συνεδρίες ημερησίως (σύνολο 20 συνεδρίες)	εμπλοκή σε συναισθηματική ρύθμιση, άλλες περιοχές του default mode network (DMN) (συμμετοχή δικτύων σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ συναισθηματικής και γνωσιακής επεξεργασίας)	λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ sgACC και mOFC ενώ δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αλλαγές στους non-responders. Η ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μετά τη θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση της απόγνωσης και κλινική βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Μετά την rTMS στους responders, υπήρξε αντιστροφή της FC μεταξύ sgACC και right pgACC/superior medial frontal gyrus
Batail et al. (2023)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI, τυχαία ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με ομάδα sham. 14 συμμετέχοντες έλαβαν ενεργή SNT και 15 sham SNT. Χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο sham που προσομοίαζε την ενεργή διέγερση χωρίς να έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα.	**Δείγμα:** N= 24 (n=12 active rTMS, 7 άνδρες/ 5 γυναίκες – n=12 sham rTMS, 8 άνδρες/ 4 γυναίκες, μέση ηλικία: 51) **Υγιείς Μάρτυρες:** n= 22 (5 άνδρες/ 17 γυναίκες, μέση ηλικία: 41,7) **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Μέτρια έως σοβαρή (MADRS ≥ 20)	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC **Νευροπλοήγηση**: NAI - Εξατομικευμένη στόχευση βάσει fMRI-guided targeting στο σημείο που εμφάνιζε τη μεγαλύτερη αρνητική λειτουργική συνδεσιμότητα με sgACC **Ένταση (% του Motor Threshold):** Δεν αναφέρεται ρητά αλλά σύμφωνα με το Cole et al.	**fMRI:** 3T (GE Discovery MR750 με 32-channel head-neck coil) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Whole-brain ROI-to-ROI analysis. 116 ROIs συνολικά. Χρήση fMRIprep για preprocessing + ICA-AROMA για denoising. Εφαρμόστηκε band-pass φίλτρο 0.01–0.1 Hz και	**Baseline Διαφορές:** οι **TRD συμμετέχοντες εμφάνιζαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα** ανάμεσα σε αριστερή Αμυγδαλή και δεξί DMN. Η εν λόγω λειτουργική συνδεσιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων γεγονός που υποδηλώνει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	Τυφλοποίηση: NAI – Διπλή Τυφλοποίηση **Ομάδα Ελέγχου**: NAI - Η sham ομάδα λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ ενεργής και sham ομάδας. **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** MADRS με χρόνους αξιολόγησης T1 (baseline), T2 (αμέσως μετά το τέλος της 5ήμερης παρέμβασης) και T3 (1 μήνα μετά τη θεραπεία) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-State fMRI σε 3 φάσεις, T1 (baseline), T2 (αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας) και T3 (1 μήνα μετά τη θεραπεία)	**Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Ήπιος βαθμός (τουλάχιστον 1 αποτυχημένη αντικαταθλιπτική αγωγή για ≥6 εβδομάδες) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες Ψυχιατρικές Διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	(2020, 2022) – όπου βασίστηκε το SNT πρωτόκολλο – εφαρμόστηκε 90% του Resting Motor Threshold (RMT) **Συχνότητα**: iTBS. Τυπικό iTBS πρωτόκολλο με bursts 3 παλμών στα 50 Hz, επαναλαμβανόμενα κάθε 200 ms (5 Hz) **Πρωτόκολλο**: Συνολική διάρκεια θεραπείας: 5 ημέρες. 10 συνεδρίες ανά ημέρα, με διαστήματα 50 λεπτών μεταξύ τους. Συνολικά 50 συνεδρίες / 5 ημέρες με συνολικό αριθμό παλμών: 90.000 pulses. **Διάρκεια**: 5 συνεχόμενες ημέρες θεραπείας, καθημερινά 10 συνεδρίες (~9 ώρες ανά ημέρα θεραπείας). Κάθε συνεδρία διαρκούσε 3-5 λεπτά (τυπικό για iTBS)	Gaussian smoothing (6 mm FWHM) **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Οι περιοχές προσδιορίστηκαν από καθιερωμένα brain atlases. Φλοιικές: Default Mode Network (DMN), Salience Network (SN), Central Executive Network (CEN), Dorsal Attention Network (DAN), Limbic Network (LN), Somatomotor Network (SMN) και Visual Network (VN). Υποφλοιϊκές: Αμυγδαλή, Ραβδωτό Σώμα, Ιππόκαμπος και Θάλαμος.	δυσλειτουργία στο δίκτυο συναισθηματικής ρύθμισης. **Post-TMS Αλλαγές**: Τρεις λειτουργικές συνδέσεις εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές με ισχυρή ομαδική αλληλεπίδραση (group × time) - μόνο στην ενεργή SNT ομάδα (όχι στην sham) (1) Στο ζεύγος μεταξύ αριστερής Αμυγδαλής και αριστερού DMN παρατηρήθηκε αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας που σχετίζεται με ομαλοποίηση προς τα επίπεδα των υγιών μαρτύρων. (2) Στο ζεύγος μεταξύ της δεξιάς Αμυγδαλής και του αριστερού SN παρατηρήθηκε μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας που σχετίζεται με μείωση των συμπτωμάτων. (3) Στο ζεύγος μεταξύ του δεξιού Ραβδωτού Σώματος και του δεξιού SN παρατηρήθηκε αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας που σχετίζεται με ενεργοποίηση συστημάτων ανταμοιβής. Οι αλλαγές λειτουργικής συνδεσιμότητας διατηρήθηκαν στο follow-up 1 μήνα μετά **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές**: Η αύξηση της λειτουργικής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

					συνδεσιμότητας μεταξύ αριστερής Αμυγδαλής και αριστερού DMN σχετίστηκε με μείωση των scores σε MADRS. Η μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ αριστερή αμυγδαλής και αριστερού SN σχετίζεται θετικά με μείωση των scores σε MADRS.
Gajawelli et al. (2024)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI - διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, με ομάδα sham. **Τυφλοποίηση:** NAI – Διπλή **Ομάδα Ελέγχου:** NAI - sham ομάδα η οποία λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου. **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** MADRS και HDRS σε 3 χρόνους αξιολόγησης, T1 (baseline), T2 (αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (5η ημέρα) και T3 (1 μήνα μετά την παρέμβαση (follow-up) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-state fMRI σε όλα τα παραπάνω χρονικά σημεία	**Δείγμα:** N=24 (n=12 active SNT, 7 άνδρες/ 5 γυναίκες – n=12 sham SNT, 7 άνδρες/ 5 γυναίκες, μέση ηλικία: 53). **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Μέτρια έως σοβαρή (MADRS ≥20, **HDRS** ≥20) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Μέτριος προς υψηλός (σύμφωνα με Maudsley Staging Method, score ~9) **Κατάσταση Φαρμακευτικής Αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC). Ο στόχος ήταν εξατομικευμένος ανά συμμετέχοντα: Προσδιορίστηκε ως η υποπεριοχή του L-DLPFC με τη μεγαλύτερη αρνητική λειτουργική συνδεσιμότητα με τον subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) βασισμένο σε resting-state fMRI analysis πριν την έναρξη θεραπείας. **Νευροπλοήγηση**: NAI - λειτουργική συνδεσιμότητα (fcMRI)-καθοδηγούμενη στόχευση. Εφαρμόστηκε σφαιρική ROI 5 mm γύρω από το εξατομικευμένο σημείο. Ο εντοπισμός έγινε μέσω SPM12 και FSL. Χρησιμοποιήθηκε το Localite TMS Navigation System. **Ένταση (% του Motor Threshold):** 90% του Resting Motor Threshold (rMT) με	**fMRI:** 3T (GE Discovery MR750 με 32-channel head-neck coil) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας**: Συνδυασμός δύο μεθόδων (1) ROI-based analysis: 5mm σφαιρικό seed στο εξατομικευμένο L-DLPFC στόχο που υπολογίστηκε FC με sgACC, DMN και CEN και (2) Seed-to-Whole-Brain analysis: Χρησιμοποιήθηκε L-DLPFC target ως seed. Αναλύθηκε η voxel-wise FC σε όλο τον εγκέφαλο. Λογισμικό: FSL FEAT **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Seed: εξατομικευμένο σημείο στόχευσης στον L-DLPFC. Κύριοι στόχοι ανάλυσης FC: DMN (κυρίως mPFC – medial prefrontal cortex), sgACC και CEN. Όλες οι ROIs προήλθαν	**Baseline Διαφορές:** ΔΕΝ υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των ομάδων (active vs sham) σε baseline λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του εξατομικευμένου L-DLPFC και DMN, CEN & sgACC. **Post-TMS Αλλαγές:** Σημαντική αύξηση της αρνητικής λειτουργικής συνδεσιμότητας (anti-correlation) μόνο στην ενεργή ομάδα, σε δύο επίπεδα ανάλυσης: (1) ROI-based analysis. Group × time interaction L-DLPFC ↔ DMN. Μόνο η ενεργή ομάδα είχε σημαντική ενίσχυση αρνητικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. (2) Seed-to-whole-brain analysis: Cluster εντός του mPFC (περιοχή του DMN). Αύξηση της αρνητικής συσχέτισης (περισσότερο anti-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

			διόρθωση για το βάθος στόχου ώστε να διασφαλιστεί ότι η πραγματική ένταση στο στόχο είναι 90% rMT. Μέγιστη επιτρεπτή ένταση: όχι πάνω από 120% rMT. **Συχνότητα**: iTBS, 3 παλμοί στα 50 Hz (burst) επαναλαμβανόμενα κάθε 200 ms (5 Hz). **Πρωτόκολλο**: 10 συνεδρίες την ημέρα. Διάστημα μεταξύ συνεδριών: 50 λεπτά. 1.800 pulses ανά συνεδρία. Συνολικά: 90.000 pulses (10 x 1.800 x 5 ημέρες) **Διάρκεια:** 5 συνεχόμενες ημέρες παρέμβασης. ~9 ώρες την ημέρα θεραπείας λόγω των διαστημάτων. Η κάθε iTBS συνεδρία διαρκεί περίπου 3 λεπτά. Το πρωτόκολλο είναι όμοιο με αυτό των Cole et al. (2020; 2022) — SAINT/SNT πρωτόκολλο	από τυποποιημένα atlas (Brodmann–Yale & FIND)	correlation) μετά την παρέμβαση στην ενεργή ομάδα. Οι αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα διατηρήθηκαν στον 1 μήνα (δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ post και follow-up) **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα (L-DLPFC ↔ mPFC cluster) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε MADRS και HDRS. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αλλαγών λειτουργικής συνδεσιμότητας στην ROI-based DMN συνολικά και των κλινικών δεικτών
Ge et al. (2020)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** OXI - Δεν περιλαμβάνεται ομάδα με εικονική παρέμβαση. Η μελέτη περιλάμβανε μόνο ενεργή rTMS παρέμβαση, με δύο τύπους: (1) 10 Hz rTMS (HFL) (n= 26) και (2) iTBS (n= 24). Χρησιμοποιήθηκαν υγιείς εθελοντές (HCs) για σύγκριση στην απεικόνιση, αλλά όχι για	**Δείγμα:** N=50 (n=29 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, 11 άνδρες/ 18 γυναίκες, n=21 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, 10 άνδρες/ 11 γυναίκες, μέση ηλικία δείγματος: 43,67) **Υγιείς Μάρτυρες:** N=21 (μέση ηλικία: 45,25) **Διάγνωση:** TRD	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC. Καθορίστηκε με βάση την ανατομική τοπογραφία (πιθανότατα το σημείο F3), δεν αναφέρεται χρήση fMRI-guided στόχευσης. **Νευροπλοήγηση:** OXI - Δεν χρησιμοποιήθηκε λειτουργική απεικόνιση για καθορισμό στόχου. Η στόχευση έγινε σύμφωνα με την	**fMRI:** 3T (Siemens Trio scanner) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας**: Seed-based functional connectivity analysis. Περιοχές Seed: Rostral Anterior Cingulate Cortex (rACC) και Subgenual ACC (sgACC). Οι περιοχές ορίστηκαν βάσει Harvard–Oxford atlas και	**Baseline Διαφορές:** Οι responders είχαν ισχυρότερη συνδεσιμότητα (FC) σε σύγκριση με non-responders μεταξύ rACC και DLPFC, rACC και Insula & rACC και Medial PFC. **Post-TMS Αλλαγές:** Παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μετά την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	αξιολόγηση κλινικής ανταπόκρισης ή placebo effect. **Τυφλοποίηση:** ΜΕΡΙΚΩΣ - Δεν ήταν διπλά-τυφλή μελέτη, καθώς δεν υπήρχε sham παρέμβαση, άρα οι συμμετέχοντες γνώριζαν ότι λάμβαναν ενεργό rTMS. Δεν προσδιορίζεται αν οι αξιολογητές της HRSD κλίμακας ήταν τυφλοί, αλλά χρησιμοποιήθηκε τυποποιημένο πρωτόκολλο με αντικειμενικά κριτήρια ανταπόκρισης και ύφεσης των συμπτωμάτων. **Ομάδα ελέγχου:** OXI (με την έννοια του ελέγχου της παρέμβασης). Υγιείς συμμετέχοντες (HCs) χρησιμοποιήθηκαν μόνο για απεικονιστική σύγκριση (n= 24). Δεν υπήρχε συγκριτική ομάδα sham ή διαφορετικού τύπου θεραπείας **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις**: HRSD σε 3 χρόνους αξιολόγησης, T1 (baseline πριν την rTMS), T2 (αμέσως μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών) και T3 (3 μήνες μετά την ολοκλήρωση - 12 εβδομάδες follow-up)	**Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Σοβαρή (HRSD >20) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Μέτριος βαθμός (τουλάχιστον 1 ή 2 ανεπαρκείς δοκιμές (ATHF) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	τυπική μεθοδολογία για DLPFC (5–6 cm anterior to motor hotspot ή F3 σημείο), χωρίς εξατομίκευση. **Ένταση (% του Motor Threshold):** 110% του Resting Motor Threshold (rMT) και για τις δύο μορφές παρέμβασης (HFL & iTBS) **Συχνότητα: Δύο είδη rTMS:** (1) 10 Hz High-Frequency Left rTMS (HFL). 4-second trains (40 pulses), με διαλείμματα 26 sec. 75 trains ανά συνεδρία → 3.000 pulses / ημέρα. (2) Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS): Standard πρωτόκολλο iTBS (600 pulses / συνεδρία). **Πρωτόκολλο:** (1) 10 Hz HFL: 3.000 pulses/ συνεδρία σε 20 συνεδρίες διάρκειας 4 εβδομάδων. (2) iTBS: 600 pulses/συνεδρία σε 20 συνεδρίες διάρκειας 4 εβδομάδων. **Διάρκεια:** 20 συνεδρίες συνολικά ανά πρωτόκολλο (μία/ημέρα × 4 εβδομάδες)	literature-based συντεταγμένων MNI. Λογισμικό: SPM12 + DPARSF toolbox. **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Κύρια ROIs (seeds): rACC και sgACC. Target περιοχές ανάλυσης λειτουργικής συνδεσιμότητας: DLPFC, anterior insula, mPFC, Precuneus, Thalamus και PCC, περιοχές που εμπλέκονται στα δίκτυα DMN, SN και ECN	παρέμβαση (12 εβδομάδες follow-up). Παρατηρήθηκε αύξηση σε λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ rACC και DLPFC, rACC και Insula, sgACC και Precuneus. Μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε non-responders μεταξύ sgACC και mPFC & sgACC και Thalamus **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Η αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ rACC και DLPFC/insula συσχετίστηκε θετικά με μείωση στο HRSD.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	Νευροαπεικόνιση: Resting-State fMRI (rs-fMRI) 1 εβδομάδα πριν την έναρξη της rTMS και 12 εβδομάδες (3 μήνες) μετά το τέλος της παρέμβασης.				
Ge et al. (2022)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** OXI - ανοικτή μελέτη (open-label) χωρίς ομάδα εικονικής διέγερσης. **Τυφλοποίηση:** OXI **Ομάδα ελέγχου:** OXI **Ψυχομετρικές αξιολογήσεις:** MADRS σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με rTMS) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-State fMRI & Concurrent rTMS-fMRI σε 3 χρόνους απεικόνισης, T1 ($rsfMRI_0$ - πριν από την rTMS εντός scanner), T2 (συγχρονισμένη rTMS–fMRI συνεδρία - 1 Hz, εντός MRI) και T3 ($rsfMRI_1$ - μετά την παροδική rTMS εντός του ίδιου session).	**Δείγμα:** N=38 (12 άνδρες/ 26 γυναίκες, μέση ηλικία: 41.87) **Υγιείς Μάρτυρες:** OXI **Διάγνωση:** TRD σε οξύ επεισόδιο (MDE) με IDS ≥ 22 **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Μέτρια προς σοβαρή (MADRS σε baseline: 29.50 ± 6.84) και ήπια σε ολοκλήρωση παρέμβασης: MADRS: 18.63 ± 9.62) **Βαθμός/Στάδιο ανθεκτικότητας στη θεραπεία:** Σοβαρός βαθμός (≥1 αποτυχία αντικαταθλιπτικής θεραπείας (μέσο ATHF score: 9.18 ± 4.83) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** 87% διατήρησαν την αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC **Νευροπλοήγηση:** OXI – Δεν χρησιμοποιήθηκε εξατομικευμένη στόχευση βάσει λειτουργικής συνδεσιμότητας. Η στόχευση ήταν ανατομική (F3 location) μέσω scalp-based τοποθέτησης. **Ένταση (% του Motor Threshold):** 90% του Resting Motor Threshold (rMT). Προσδιορίστηκε για κάθε συμμετέχοντα εντός του scanner πριν την εφαρμογή rTMS **Συχνότητα (της εντός-scanner rTMS):** 1 Hz (χαμηλής συχνότητας). Αυτή η μορφή διέγερσης χρησιμοποιήθηκε για την acute rTMS-fMRI συνεδρία εντός του MRI με σκοπό να προκαλέσει προσωρινή νευροπλαστική μεταβολή. **Πρωτόκολλο (εντός MRI):** Συνολικά 600 pulses (1 Hz x 600 sec)	**fMRI:** 3T (Siemens Prisma με 64-channel head coil) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based functional connectivity analysis. Seed περιοχή: Αριστερός DLPFC, στο F3 σημείο (όπου εφαρμόστηκε η rTMS). ROI: σφαιρική περιοχή 6 mm radius γύρω από το coil stimulation site. **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** **Seed:** Αριστερός DLPFC (εστία διέγερσης). Target περιοχές – όπου εξετάστηκε η λειτουργική συνδεσιμότητα του DLPFC: Insula (anterior & posterior), ACC, Thalamus, Precuneus, mPFC, Striatum και SMC. Επιπλέον, έγινε whole-brain voxel-wise analysis	**Baseline Διαφορές:** Δεν υπήρχαν σημαντικές baseline διαφορές **Post-TMS Αλλαγές:** Σημαντικές οξείες αλλαγές στην FC μετά από 10 λεπτά rTMS-fMRI, και αυτές: προέβλεψαν κλινική ανταπόκριση μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Μεταβολές λειτουργικής συνδεσιμότητας σε responders: Αύξηση της αρνητικής συσχέτισης (περισσότερο anti-correlation) μεταξύ L-DLPFC και Insula, Thalamus, ACC, Precuneus & SMC **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Οι οξείες αλλαγές στην λειτουργική συνδεσιμότητα σχετίστηκαν σημαντικά με μελλοντική βελτίωση. Οι συμμετέχοντες με μεγαλύτερη μεταβολή λειτουργικής συνδεσιμότητας μετά από την οξεία rTMS συνεδρία, είχαν μεγαλύτερη μείωση στο MADRS score στο τέλος των 4 εβδομάδων. ROC ανάλυση έδειξε ότι η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

			Διάρκεια: 10 λεπτά. 5 ημέρες/εβδομάδα, για 4 εβδομάδες		μεταβολή λειτουργικής συνδεσιμότητας σε Thalamus και Insula είχε AUC > 0.8 για πρόβλεψη ανταπόκρισης. Άρα, η οξεία νευροπλαστική απόκριση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης πρόβλεψης αποτελέσματος.
Iwabuchi et al. (2019)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** OXI - Δεν περιλαμβάνεται sham ομάδα. **Τυφλοποίηση:** NAI – Διπλά τυφλή μελέτη. Οι συμμετέχοντες και οι κλινικοί αξιολογητές ήταν τυφλοί ως προς τον τύπο πρωτοκόλλου (10Hz vs iTBS). Η τυφλοποίηση αφορούσε το είδος ενεργού θεραπείας, όχι sham vs active. **Ομάδα ελέγχου:** OXI **Ψυχομετρικές αξιολογήσεις:** HDRS, BDI, MoCA, DSST σε 3 χρόνους, T1 (baseline), T2 (1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας) και T3 (3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-State fMRI και ASL perfusion imaging (CBF) σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας)	**Δείγμα:** N=27 (15 άνδρες/ 12 γυναίκες, μέση ηλικία: 49.85) **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Σοβαρή (HAMD = 20.48 ± 7.4; BDI = 31.93 ± 11.2) **Βαθμός/Στάδιο ανθεκτικότητας στη θεραπεία:** Μέτριος προς σοβαρός βαθμός (Thase & Rush (1997): 2.89 ± 1.01) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές και αυτοκτονικό ιδεασμό	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC **Νευροπλοήγηση:** Semi-manual (Visor2, fiducial markings, no full neuronavigation) **Ένταση (% του Motor Threshold):** 110% του Resting Motor Threshold (rMT). Εφαρμόστηκε σε όλους τους συμμετέχοντες, ανεξαρτήτως πρωτοκόλλου. **Συχνότητα / Πρωτόκολλα:** Δύο είδη παρέμβασης (randomized). (1) 10 Hz rTMS (standard HF). Συχνότητα: 10 Hz. Pulses ανά συνεδρία: 3.000. Διάρκεια συνεδρίας: ~37.5 λεπτά. (2) iTBS. Standard πρωτόκολλο: 600 pulses / συνεδρία. Διάρκεια συνεδρίας: ~3 λεπτά. **Συνολική Διάρκεια Παρέμβασης**: 20 συνεδρίες. 5 ημέρες/εβδομάδα για 4 εβδομάδες.	**fMRI:** 3T (Philips Achieva) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Independent Component Analysis (ICA) για Resting-State Networks. Granger Causality Analysis (GCA) για Effective Connectivity (EC) **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Anterior Insula (δεξιά) – rAI: κόμβος του Salience Network. Dorsolateral Prefrontal Cortex (L-DLPFC): εντός του Central Executive Network. Medial Prefrontal Cortex (mPFC) και Posterior Cingulate Cortex (PCC): εντός του DMN. Inferior Parietal Lobule (IPL): ECN και DMN κόμβος. Thalamus και Striatum εξετάστηκαν σε exploratory αναλύσεις	**Baseline Διαφορές** Η baseline effective connectivity (EC) προέβλεπε την ανταπόκριση στο rTMS. Οι responders (≥50% μείωση HAMD) εμφάνιζαν ισχυρότερη EC (Granger-causal influence) από την rAI προς την αριστερή DLPFC. Δηλαδή: μεγαλύτερη αιτιακή "ενεργοποίηση" του εκτελεστικού δικτύου από το salience network (SN → ECN). Αυτή η EC διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη από την επιλογή πρωτοκόλλου (iTBS ή 10Hz). **Post-TMS Αλλαγές (3 μήνες μετά):** Αύξηση EC από L-DLPFC προς άλλες περιοχές του CEN και SN, π.χ.: από L-DLPFC → anterior insula και από L-DLPFC → inferior parietal lobule (IPL). Οι non-responders δεν εμφάνισαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

					στατιστικά σημαντικές αλλαγές. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση BOLD συνδεσιμότητας εντός του DMN, ειδικά μεταξύ mPFC και PCC – συσχετιζόμενη με κλινική βελτίωση **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Η baseline EC (rAI → L-DLPFC) σχετίστηκε θετικά με τη μείωση του HDRS. Όσο ισχυρότερη η αιτιακή επιρροή της rAI προς την L-DLPFC σε baseline, τόσο μεγαλύτερη η μείωση των συμπτωμάτων. Αλλαγές στη FC εντός του SN και μεταξύ SN–CEN προέβλεπαν sustained response στο follow-up 3 μηνών.
Kang et al., 2016	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI – Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονική διέγερση μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε ειδικός sham coil (D70-mm α coil) που μιμείται τον ήχο και την αίσθηση της πραγματικής διέγερσης. **Τυφλοποίηση:** NAI – Rater-blind **Ομάδα ελέγχου:** NAI (ομάδα sham rTMS) **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** HDRS σε 2 χρόνους, T1 (4 ημέρες πριν την πρώτη συνεδρία) και T2	**Δείγμα:** N= 24 (n=13 σε active rTMS, n=11 sham rTMS, δεν παρέχονται πληροφορίες για φύλο, ηλικιακό εύρος 20-75). **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Δεν χαρακτηρίζεται **Βαθμός/Στάδιο ανθεκτικότητας στη θεραπεία**: Ήπιο βαθμός (μη ανταπόκριση σε ≥1 SSRI για τουλάχιστον 8 εβδομάδες) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:**	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC (5 cm anterior to motor hotspot) **Neuronavigation**: OXI - Χρησιμοποιήθηκε ανατομική καθοδήγηση (scalp-based) **Ένταση (% του Motor Threshold):** 100% του Resting Motor Threshold (rMT) **Συχνότητα:** 10 Hz High-Frequency rTMS **Πρωτόκολλο:** 20 trains × 5 sec (200 pulses per train). Inter-train interval: 50 sec. Συνολικά pulses	**fMRI:** 3T (Siemens Trio) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based functional connectivity analysis. Seeds: Αριστερός και δεξιός DLPFC (προσδιορίστηκαν μέσω anatomical ROI – Brodmann area 46) **Περιοχές Ενδιαφέροντος (Target ROIs):** Αλλαγές στη συνδεσιμότητα εξετάστηκαν κυρίως προς περιοχές του frontostriatal κυκλώματος, όπως:	**Baseline differences:** Μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ αριστερού DLPFC και δεξιού ραβδωτού σώματος (right caudate) και δεξιού DLPFC και δεξιού putamen. **Post-TMS Αλλαγές:** Αύξηση λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ αριστερού DLPFC και δεξιού caudate nucleus και δεξιού DLPFC και δεξιού putamen. **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές:** Η μεταβολή της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ αριστερού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	(4 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-State Functional Connectivity MRI (fcMRI) σε 2 χρόνους πριν και μετά την 2-εβδομάδων παρέμβαση	Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές και αυτοκτονικό ιδεασμό	ανά συνεδρία: 4.000. Συνεδρίες/ημέρα: 1. Διάρκεια κάθε συνεδρίας: ~37 λεπτά **Διάρκεια:** 10 συνεδρίες συνολικά (μία συνεδρία/ημέρα, για 2 εβδομάδες)	Caudate nucleus, Putamen, Thalamus, dACC, sgACC, mPFC και Insula. Οι κύριες αναλύσεις επικεντρώθηκαν σε αλλαγές συνδεσιμότητας μεταξύ DLPFC και striatum, ιδίως στο caudate και putamen.	DLPFC και δεξιού caudate συσχετίστηκε σημαντικά με την κλινική βελτίωση. Όσο μεγαλύτερη η αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας, τόσο μεγαλύτερη η μείωση του HDRS score
Liston et al. (2014)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled**): OXI **Τυφλοποίηση:** OXI **Ομάδα ελέγχου:** NAI - Υπήρξε ομάδα υγιών ελέγχων (n = 35) για συγκριτική ανάλυση fMRI, (οι 17 ασθενείς με TRD συγκρίθηκαν με τους υγιείς ως προς τη λειτουργική συνδεσιμότητα) **Ψυχομετρικές Αξιολογήσεις:** HDRS σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (1–3 ημέρες μετά την ολοκλήρωση των 25 συνεδριών) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-State fMRI σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, εντός 3 ημερών)	**Δείγμα:** N=17 (3 άνδρες/ 14 γυναίκες, μέση ηλικία: 42,3). **Υγιείς Μάρτυρες:** n=35 (12 άνδρες/ 23 γυναίκες, μέση ηλικία: 36) **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Δεν αναφέρεται **Βαθμός/Στάδιο ανθεκτικότητας στη θεραπεία:** Μέτριος βαθμός (≥2 αποτυχημένες αντικαταθλιπτικές δοκιμές στην παρούσα επεισόδιο) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Δεν αναφέρεται **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Περιοχή Στόχος:** Αριστερός DLPFC (περιοχή εντός του Brodmann Area 9/46) **Νευροπλοήγηση:** NAI - Χρησιμοποιήθηκε MRI-guided neuronavigation. Η στόχευση βασίστηκε σε ατομική δομική MRI, αλλά όχι σε λειτουργική συνδεσιμότητα (π.χ. FC με sgACC) Η τοποθέτηση του coil έγινε ακριβώς πάνω από τον anatomically defined L-DLPFC **Ένταση (% του Motor Threshold)**: 110% του Resting Motor Threshold (rMT). Εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς **Συχνότητα:** 10 Hz High-Frequency rTMS **Πρωτόκολλο:** 3.000 pulses/ ημέρα. 1 συνεδρία / ημέρα, διάρκειας περίπου 37 λεπτών. 25 συνεδρίες συνολικά, σε	**fMRI:** 3T (GE Signa) **Μέθοδος Εκτίμησης της Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based Functional Connectivity Analysis. Seeds: (1) sgACC (subgenual anterior cingulate cortex). Προσδιορίστηκε με βάση συντεταγμένες προηγούμενων μελετών. (2) L-DLPFC (στο anatomically-defined stimulation site). (3) Posterior Cingulate Cortex (PCC) – DMN κόμβος **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** sgACC (BA25), L-DLPFC (BA9/46), mPFC, PCC, IPL, dACC, vlPFC. Οι περιοχές αυτές ανήκουν στα DMN, CEN, SN.	**Baseline Διαφορές:** Ασθενείς με TRD παρουσίαζαν αυξημένη θετική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ sgACC και Default Mode Network (DMN) περιοχών: mPFC, PCC, IPL. Δηλαδή: ανώμαλη υπερ-σύνδεση μεταξύ sgACC και DMN. Αυτό υποδηλώνει δυσλειτουργική συναισθηματική αυτοεπεξεργασία σε TRD. **Post-TMS Αλλαγές**: Κύριες μεταβολές: Μείωση της θετικής FC μεταξύ sgACC και DMN περιοχών: mPFC, PCC, IPL. Η FC από θετική στο baseline έγινε ουδέτερη ή αρνητική μετά τη θεραπεία. Αύξηση της FC μεταξύ L-DLPFC και CEN περιοχών, ιδίως με dorsal anterior cingulate (dACC) και ventrolateral PFC (vlPFC).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

			καθημερινή βάση (5 συνεδρίες/εβδομάδα × 5 εβδομάδες) **Διάρκεια:** 5 εβδομάδες, με συνολικά 75.000 pulses		**Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές**: Η μείωση της FC μεταξύ sgACC και DMN (ιδίως με PCC) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των σκορ στο HDRS. Αύξηση FC L-DLPFC → dACC επίσης προέβλεψε ανταπόκριση. Η επαναρύθμιση της FC μεταξύ συναισθηματικών (sgACC) και γνωστικών (CEN) περιοχών συνδέθηκε με κλινική βελτίωση.
Salomons et al. (2014)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** OXI - Open-label μελέτη, χωρίς ομάδα sham **Τυφλοποίηση** OXI **Ομάδα ελέγχου:** OXI **Ψυχομετρικές αξιολογήσεις:** HDRS σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (μέσα σε μία εβδομάδα μετά το τέλος των 20 συνεδριών) **Νευροαπεικόνιση:** Resting-state fMRI σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (μέσα σε μία εβδομάδα μετά το τέλος των 20 συνεδριών)	**Δείγμα:** N=25 (10 άνδρες/ 15 γυναίκες, μέση ηλικία: 42,6. 21 ασθενείς TRD σε MDD και 4 ασθενείς TRD σε BD (τύπου I n=1 και τύπου II n=3) **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων:** Μέτρια έως σοβαρή (HDRS baseline mean: 21.3 ±6.7) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη Θεραπεία:** Μέτριος βαθμός (≥2 αποτυχημένες αντικαταθλιπτικές αγωγής ή μη ανοχή αγωγής) **Κατάσταση Φαρμακευτικής Αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης. 3 ασθενείς δεν λάμβαναν Φ.Α.	**Περιοχή Στόχος:** Bilateral Dorsomedial Prefrontal Cortex (dmPFC). Συγκεκριμένα: 5 cm anterior to the motor cortex hotspot. **Νευροπλοήγηση:** OXI - Χρησιμοποιήθηκε scalp-based anatomical targeting. Η τοποθέτηση έγινε με βάση την απόσταση από το motor hotspot. **Ένταση (% του Motor Threshold):** 120% του Resting Motor Threshold (rMT) **Συχνότητα:** 10 Hz High-Frequency rTMS **Πρωτόκολλο:** 75 trains των 4 sec (δηλαδή 40 pulses/tr). Διαλείμματα 26 sec μεταξύ trains. Συνολικά 3.000 pulses / συνεδρία. Τυπικό	**fMRI:** 3T (Siemens Trio) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based Functional Connectivity Analysis. Seeds: dmPFC, Thalamus, Putamen, DLPFC, sgACC, PCC, mPFC **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** Cortico-striatal-thalamic κύκλωμα: dmPFC, DLPFC, thalamus, putamen. Default Mode Network (DMN): mPFC, PCC, sgACC. Οι κύριες υποθέσεις επικεντρώθηκαν σε λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ dmPFC και thalamus/striatum	**Baseline Διαφορές:** Οι responders είχαν ισχυρότερη θετική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ dmPFC και left thalamus και dmPFC και left putamen. Οι non-responders εμφάνιζαν ασθενέστερη ή αρνητική λειτουργική συνδεσιμότητα σε αυτά τα μονοπάτια. Οι baseline τιμές FC μεταξύ dmPFC και υποφλοιωδών δομών ήταν προγνωστικοί δείκτες θεραπευτικής ανταπόκρισης **Post-TMS Αλλαγές:** Μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ dmPFC – thalamus, dmPFC – putamen και dmPFC – mPFC. Δηλαδή: η ελάττωση της υπερ-συνδεσιμότητας του dmPFC με υποφλοιώδεις και DMN

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

		Συνυπάρχουσες Ψυχιατρικές Διαταραχές: Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	high-dose dmPFC rTMS πρωτόκολλο. **Διάρκεια:** 20 συνεδρίες συνολικά, 5 ημέρες/εβδομάδα × 4 εβδομάδες. Κάθε συνεδρία ~37 λεπτά. Συνολικός αριθμός pulses: 60.000		περιοχές συσχετίστηκε με βελτίωση. **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές**: Η μείωση της FC dmPFC ↔ thalamus και ↔ putamen συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση στο HDRS score. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η λειτουργική αποσύνδεση του dmPFC από το cortico-striatal-thalamic κύκλωμα είναι νευρωνικός δείκτης βελτίωσης
Stöhrmann et al. (2023)	**Εικονική διέγερση (sham-controlled):** NAI - Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με ομάδα sham. 15 ασθενείς έλαβαν ενεργή TBS και 5 ασθενείς έλαβαν sham stimulation **Τυφλοποίηση:** NAI – Διπλά Τυφλή. Μόνο ο χειριστής του TMS γνώριζε την κατανομή **Ομάδα ελέγχου:** NAI - Ομάδα sham TBS (n = 5) **Ψυχομετρικές αξιολογήσεις:** HDRS, BDI-II, IDS-C σε 3 χρόνους, T1 (baseline) T2 (2 εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία TBS) και T3 (4 εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία)	**Δείγμα:** N=20 (8 άνδρες/ 12 γυναίκες, μέση ηλικία: 38.2 ± 12.2) **Υγιείς Μάρτυρες:** Όχι **Διάγνωση:** TRD **Βαρύτητα Συμπτωμάτων**: Σοβαρή (HDRS ≥ 18 σε baseline) **Βαθμός Ανθεκτικότητας στη θεραπεία:** Μέτριος βαθμός (≥2 αποτυχημένες αντικαταθλιπτικές αγωγές στο παρόν επεισόδιο) **Κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής:** Διατήρηση αντικαταθλιπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης. **Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές:** Αποκλείστηκαν άτομα με άλλες ψυχιατρικές/ νευρολογικές διαταραχές	**Περιοχή Στόχος:** Δεξιός DLPFC (inhibitory – cTBS) και Αριστερός DLPFC (excitatory – iTBS) **Νευροπλοήγηση:** NAI - Χρησιμοποιήθηκε MRI-based neuronavigation με το σύστημα Localite TMS Navigator. Στόχος ήταν η ακριβής τοποθέτηση του coil πάνω σε BA46 (R-DLPFC - cTBS) και σε BA9 (L-DLPFC - iTBS). **Ένταση (% του Motor Threshold):** 80% του Active Motor Threshold (aMT). Προσδιορίστηκε για κάθε ημισφαίριο ξεχωριστά **Συχνότητα**: Bilateral Sequential Theta-Burst Stimulation (bsTBS): (1) cTBS δεξιά (R-DLPFC) με 600	**fMRI:** 3T (Siemens Prisma) **Resting-State Μέθοδος Εκτίμησης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας:** Seed-based Functional Connectivity Analysis. Seeds: L-DLPFC (BA9) → target της iTBS, R-DLPFC (BA46) → target της cTBS. **Περιοχές Ενδιαφέροντος (ROIs):** sgACC, Bilateral anterior insula, mPFC, SMA, Lateral parietal cortex, Dorsal striatum.	**Baseline Διαφορές:** Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές baseline διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της ενεργής και της sham ομάδας. **Post-TMS Αλλαγές:** L-DLPFC → sgACC: Αύξηση αρνητικής λειτουργικής συνδεσιμότητας μόνο στην ενεργή ομάδα. L-DLPFC → anterior insula (AI): Επίσης ενίσχυση αρνητικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. R-DLPFC → mPFC / SMA: Σημαντική μείωση θετικής λειτουργικής συνδεσιμότητας μετά από cTBS (κατασταλτική επίδραση). **Σχέση με Κλινικές Μεταβλητές**: Αύξηση αρνητικής FC L-DLPFC

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

	Νευροαπεικόνιση: Resting-state fMRI σε 2 χρόνους, T1 (baseline) και T2 (μέσα σε 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση των 3-εβδομάδων παρέμβασης)		pulses και 40 sec διάρκεια και (2) iTBS αριστερά (L-DLPFC) με 600 pulses και 3 λεπτά διάρκεια. **Πρωτόκολλο:** Συνολικά 1.200 pulses/συνεδρία. Πρώτα cTBS δεξιά, ακολούθησε iTBS αριστερά. Κάθε συνεδρία ~5 λεπτά **Διάρκεια:** 15 συνεδρίες συνολικά, 5 ημέρες/εβδομάδα × 3 εβδομάδες		– sgACC: Συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση στο HDRS. Αλλαγές FC με anterior insula: Μερική συσχέτιση με IDS-C, όχι σταθερή σε όλα τα μοντέλα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

5.2. Αλλαγές στη Λειτουργική Συνδεσιμότητα μεταξύ DLPFC και sgACC

Μια σημαντική εγκεφαλική σύνδεση που συχνά στοχεύεται από το rTMS στην TRD είναι αυτή μεταξύ του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) και του sgACC. Η λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα σε αυτές τις περιοχές εμφανίζεται δυσλειτουργική στην TRD, συχνά με ανώμαλα πρότυπα αντι-συσχέτισης (αρνητικής συνδεσιμότητας) που σχετίζονται με το καταθλιπτικό δίκτυο (depression network). Μετά από θεραπεία rTMS, αρκετές μελέτες παρατήρησαν μεταβολές σε αυτήν τη μετωπο-μεταιχμιακή συνδεσιμότητα, ιδίως στους ασθενείς που ανταποκρίνονται κλινικά. Για παράδειγμα, με διεγερτική rTMS στον αριστερό DLPFC, διαπιστώθηκε ενίσχυση της αρνητικής συσχέτισης (δηλ. πιο ισχυρή αντι-συσχέτιση) μεταξύ του DLPFC και του sgACC στην ομάδα ενεργού θεραπείας συγκριτικά με sham, υποδεικνύοντας αυξημένη λειτουργική αποσύνδεση του υπερδραστήριου μεταιχμιακού sgACC από τον προμετωπιαίο φλοιό (Stöhrmann *et al.,* 2023). Η αύξηση της εν λόγω αρνητικής συνδεσιμότητας παρατηρήθηκε μόνο στην ενεργό ομάδα και συσχετίστηκε με μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Stöhrmann et al., 2023).

Από την άλλη, υπάρχουν ενδείξεις και για αντίθετης κατεύθυνσης αλλαγές: Σε μελέτη με επαναλαμβανόμενη 20 Hz rTMS, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (responders) εμφάνισαν εξασθένιση μιας αρχικά έντονης αντι-συσχέτισης μεταξύ sgACC και προμετωπιαίων περιοχών μετά τη θεραπεία, δηλαδή η αρνητική συνδεσιμότητα έγινε ηπιότερη (πλησιάζοντας το μηδέν), ενώ οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (non-responders) δεν παρουσίασαν καμία αλλαγή (Baeken *et al.,* 2014). Σημαντικό είναι ότι και στις δύο περιπτώσεις, η μεταβολή της συνδεσιμότητας sgACC–DLPFC σχετίστηκε με κλινική βελτίωση. Αυτό υποδηλώνει ότι η επαναρύθμιση της μετωπο-μεταιχμιακής επικοινωνίας (είτε μέσω ενίσχυσης της αρνητικής συνδεσιμότητας (anticorrelation) είτε μέσω μείωσης μιας υπερβολικά ισχυρής αρνητικής συνδεσιμότητας) αποτελεί νευροβιολογικό δείκτη ανταπόκρισης. Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη επιταχυνόμενης iTBS, μόνο οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν παρουσίασαν σημαντική αύξηση της θετικής συνδεσιμότητας μεταξύ sgACC και έσω κογχομετωπιαίου φλοιού (mOFC), ενώ καμία μεταβολή δεν σημειώθηκε στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (Baeken *et al.,* 2017). Αντίστοιχα, αναφέρεται ότι η αύξηση της συνδεσιμότητας ανάμεσα στον ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό και τον ρυγχαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (rACC, μια περιοχή του προσαγώγιου κοντά στον sgACC) μετά από ενεργό rTMS συνοδεύει τη μείωση της κατάθλιψης (Gajawelli *et al.,* 2024). Συνολικά, οι ευρηματα συγκλίνουν στο ότι το rTMS τροποποιεί τη συνδεσιμότητα μεταξύ DLPFC και ACC κυρίως σε όσους εμφανίζουν κλινικό όφελος, ενώ στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς ή στις εικονικές ομάδες δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές σε αυτόν τον άξονα (Baeken *et al.,* 2014; Baeken *et al.,* 2017; Stöhrmann *et al.,* 2023).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν τον πιθανό ρόλο της μετωπο-μεταιχμιακής επανασύνδεσης ως μηχανισμό δράσης του rTMS στην TRD.

5.3. Δίκτυο Βασικής Κατάστασης (DMN)

Το Default Mode Network (DMN) παρουσιάζει ανωμαλίες συνδεσιμότητας στην κατάθλιψη, όπως υπερ-συνδεσιμότητα μεταξύ συναισθηματικών κέντρων και περιοχών του DMN που σχετίζονται με αυτοαναφορικές διεργασίες (π.χ., ενδοσκόπηση, αυτοαξιολόγηση, ανάμνηση προσωπικών εμπειριών, αυτοκριτική κ.α.). Αρκετές μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ανέδειξαν μεταβολές στη συνδεσιμότητα του DMN μετά από rTMS, οι οποίες ευθυγραμμίζονται με ομαλοποίηση της λειτουργίας του δικτύου. Χαρακτηριστικά, οι Liston *et al.* (2014) έδειξαν ότι οι ασθενείς με TRD εμφάνιζαν αρχικά ανώμαλα αυξημένη θετική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του sgACC και βασικών περιοχών του DMN (έσω προμετωπιαίος φλοιός/mPFC, οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου/PCC και κάτω βρεγματικό λόβιο/IPL). Κατόπιν 25 συνεδριών με rTMS, αυτή η παθολογική θετική συνδεσιμότητα μειώθηκε σημαντικά, φτάνοντας από τις θετικές τιμές σε ουδέτερα ή αρνητικά επίπεδα (Liston *et al.,* 2014). Η μείωση της σύνδεσης sgACC–DMN συσχετίστηκε άμεσα με τη βελτίωση των σκορ κατάθλιψης, υποδεικνύοντας ότι η αποδυνάμωση της υπερ-σύνδεσης του μεταιχμιακού συστήματος με το δίκτυο αυτοαναφοράς συνδέεται με θεραπευτικά αποτελέσματα (Liston *et al.,* 2014). Παρομοίως, σε μελέτη που εξέτασε τη δραστηριότητα του ραχιαίου-έσω προμετωπιαίου φλοιού (dmPFC), μετά τη θεραπεία, παρατηρήθηκε μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητάς του με τον έσω προμετωπιαίο φλοιό (mPFC) που αποτελεί μέρος του DMN. Ουσιαστικά, ο dmPFC φάνηκε να "αποδεσμεύεται" από το DMN, και αυτή η μείωση στη συνδεσιμότητα συσχετίστηκε με σημαντικότερη μείωση του καταθλιπτικού φορτίου (Salomons *et al.,* 2014).

Επιπλέον, σε μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονική (sham) διέγερση, η πραγματική (ενεργή) rTMS προκάλεσε αύξηση της αρνητικής συνδεσιμότητας μεταξύ του αριστερού DLPFC και του DMN. Η ομάδα που έλαβε την ενεργή rTMS εμφάνισε ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση του DLPFC με περιοχές του DMN (κυρίως με τον έσω προμετωπιαίο φλοιό) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής διέγερσης, με τα θεραπευτικά αποτελέσματα να διατηρούνται ακόμα και ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης (Kang *et al.,* 2016). Η ενίσχυση αυτής της αρνητικής σύνδεσης (δηλαδή η μεγαλύτερη διαχωριστική δραστηριότητα μεταξύ εκτελεστικού δικτύου και DMN) επίσης σχετίστηκε με τη μείωση των συμπτωμάτων (Kang *et al.,* 2016).

Δεν ήταν όμως όλες οι αλλαγές στο DMN προς την κατεύθυνση της αποσύνδεσης. Ορισμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι όταν προϋπάρχει χαμηλή συνδεσιμότητα σε ορισμένες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

συνιστώσες του DMN, η rTMS μπορεί να την αυξήσει, επαναφέροντάς την σε φυσιολογικά επίπεδα. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με TRD παρατηρήθηκε μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ της αμυγδαλής και του DMN πριν τη θεραπεία (εύρημα που αντανακλά δυσλειτουργία στη ρύθμιση του συναισθήματος). Μετά από πενθήμερη θεραπεία rTMS, η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της αριστερής αμυγδαλής και ενός κόμβου του DMN αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην πραγματική (ενεργή) ομάδα rTMS (όχι στη sham), προσεγγίζοντας τα επίπεδα των υγιών μαρτύρων του δείγματος (Batail *et al.,* 2023). Αυτή η ομαλοποίηση της σύνδεσης αμυγδαλή–DMN σχετίστηκε με μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Batail *et al.,* 2023). Αντίστοιχα, οι Baeken *et al.* (2017) ανέφεραν ότι οι responders σε ένα πρωτόκολλο επιταχυνόμενης iTBS εμφάνιζαν ήδη προ θεραπείας αυξημένη θετική συνδεσιμότητα μεταξύ sgACC και μέσου μετωπιαίου/μεσοκογχικού φλοιού (μιας περιοχής που ανήκει στο DMN), και μετά τη θεραπεία η συνδεσιμότητα αυτή ενισχύθηκε περαιτέρω στους responders (χωρίς μεταβολή στους non-responders). Η αύξηση αυτή σχετίστηκε με κλινική βελτίωση, κάτι που υποδηλώνει ότι σε περιπτώσεις όπου συγκεκριμένες συνδέσεις του DMN είναι αδύναμες, η rTMS μπορεί να τις ενδυναμώσει (Baeken *et al.,* 2017).

Στην ίδια κατεύθυνση, σε μελέτη όπου ασθενείς με TRD έλαβαν accelerated rTMS, αναφέρθηκε αύξηση της συνδεσιμότητας μεταξύ του sgACC και του precuneus (βασικού κόμβου του DMN) μετά από 12 εβδομάδες (εύρημα που καταγράφηκε στους ανταποκρινόμενους ασθενείς) (Gajawelli *et al.,* 2024). Αντιθέτως, σε όσους δεν ανταποκρίθηκαν κλινικά, παρατηρήθηκε ακόμη και δυσμενής μεταβολή (μείωση της συνδεσιμότητας μεταξύ sgACC και mPFC (DMN) κατά την ίδια περίοδο) (Gajawelli *et al.,* 2024). Αυτό το τελευταίο εύρημα υπογραμμίζει ότι η απουσία ή η αντίθετη κατεύθυνση αλλαγών στο DMN μπορεί να συνδέεται με έλλειψη κλινικής βελτίωσης. Συνολικά, οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα του DMN μετά από rTMS ποικίλλουν ανάλογα με το αρχικό πρότυπο δυσλειτουργίας. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε υπερεπικοινωνία (π.χ. sgACC–PCC), η rTMS την μείωσε, ενώ όπου υπήρχε μειωμένη διασύνδεση (π.χ. αμυγδαλή–DMN), η rTMS την αύξησε. Και στις δύο περιπτώσεις, η τελική τάση ήταν μια επαναρύθμιση του DMN προς μια πιο φυσιολογική, λειτουργική κατάσταση, συνοδευόμενη από βελτίωση των συμπτωμάτων (Liston *et al.,* 2014; Salomons *et al.,* 2014; Batail *et al.,* 2023; Baeken *et al.,* 2017; Gajawelli *et al.,* 2024). Σημειώνεται, ότι αντίστοιχες αλλαγές δεν εμφανίστηκαν σε ομάδες sham (Kang *et al.,* 2016; Batail *et al.,* 2023) ούτε σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς, υποδηλώνοντας ότι η τροποποίηση της συνδεσιμότητας του DMN αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της αποτελεσματικής θεραπείας.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

5.4. Κεντρικό Εκτελεστικό Δίκτυο (CEN)

Το Central Executive Network (CEN), που περιλαμβάνει τον DLPFC και συνδεδεμένες περιοχές (όπως τον πλάγιο προμετωπιαίο και τον βρεγματικό φλοιό), εμπλέκεται στον γνωστικό έλεγχο και συχνά εμφανίζει υπο-δραστηριότητα ή διαταραχές συνδεσιμότητας στην κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η rTMS μπορεί να ενισχύσει τη συνδεσιμότητα εντός του CEN, πιθανώς βελτιώνοντας τη γνωσιακή ρύθμιση της διάθεσης (π.χ., γνωστική λειτουργία της επαναξιολόγησης/reappraisal). Σύμφωνα με τους Liston *et al.* (2014), μετά τη θεραπεία με rTMS παρατηρήθηκε αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας εντός του CEN. Συγκεκριμένα, η σύνδεση μεταξύ του αριστερού DLPFC και άλλων προμετωπιαίων περιοχών του εκτελεστικού δικτύου (όπως ο ραχιαίος πρόσθιος φλοιός προσαγώγιου/dACC – και ο κοιλιακός πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός/VLPFC) ενισχύθηκε σημαντικά στους ασθενείς. Αυτή η αύξηση υποδηλώνει ότι η rTMS βοήθησε στην επανενεργοποίηση του CEN, κάτι που συνδέθηκε με την κλινική ανταπόκριση των ασθενών (Liston *et al.,* 2014). Παρόμοια, σε μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός 10 Hz και iTBS πρωτοκόλλων, διαπιστώθηκε ότι τρεις μήνες μετά τη θεραπεία οι responders εμφάνιζαν αυξημένη αιτιακή συνδεσιμότητα (effective connectivity) από τον αριστερό DLPFC προς άλλους κόμβους του εκτελεστικού δικτύου, όπως το κάτω βρεγματικό λόβιο (IPL), μεταβολή που δεν απαντήθηκε στους non-responders (Iwabuchi *et al.,* 2019). Η ενισχυμένη αυτή ροή πληροφορίας εντός του CEN συνεπάγεται ότι ο DLPFC στους ανταποκριθέντες ασθενείς είχε ισχυρότερη ικανότητα να ενεργοποιεί ή να οδηγεί τη δραστηριότητα σε άλλες περιοχές του CEN μετά την rTMS (Iwabuchi *et al.,* 2019).

Στο πλαίσιο οξείας νευροπλαστικής απόκρισης, έχει βρεθεί ότι ακόμη και μία μόνο συνεδρία rTMS μπορεί να προκαλέσει παροδικές αλλαγές στη συνδεσιμότητα του CEN. Χαρακτηριστικά, μετά από 10 λεπτά εφαρμογής πραγματικής (όχι εικονικής) rTMS εντός μαγνητικού τομογράφου, οι ασθενείς που τελικά ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εμφάνισαν άμεση αύξηση της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ του DLPFC και διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του βρεγματικού φλοιού, υποδηλώνοντας ισχυρότερο λειτουργικό διαχωρισμό μεταξύ του CEN και άλλων δικτύων (Ge *et al.,* 2022). Οι οξείες αυτές μεταβολές μάλιστα προέβλεψαν την τελική μείωση των συμπτωμάτων μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας (Ge *et al.,* 2022).

Συνολικά, οι έρευνες δείχνουν μια τάση ενίσχυσης της συνδεσιμότητας και της λειτουργικής συνοχής του CEN με την rTMS. Η ενεργοποίηση του DLPFC φαίνεται να βελτιώνει την ολοκλήρωση του με άλλες περιοχές του CEN, αντανακλώντας πιθανώς βελτιωμένο γνωσιακό έλεγχο. Η ανασκόπηση δεν παρουσίασε σημαντικά αρνητικά ευρήματα όσον αφορά το CEN. Αντίθετα, η απουσία ενδυνάμωσης του CEN διακρίνει συνήθως τις μη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

επιτυχείς περιπτώσεις. Για παράδειγμα, στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες αυξήσεις στη συνδεσιμότητα DLPFC–IPL ή άλλων κόμβων του CEN (Iwabuchi *et al.,* 2019). Επομένως, η ενδοδικτυακή συνδεσιμότητα του CEN αποτελεί έναν ακόμη δείκτη που τροποποιείται ευνοϊκά με την rTMS όταν αυτή επιφέρει κλινικό αποτέλεσμα.

5.5. Διακριτικό Δίκτυο (SN) & Συνδέσεις CEN–DMN

Το διακριτικό δίκτυο (Salience Network/SN), με κύριους κόμβους την πρόσθα νήσου του Reil (anterior insula) και τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ACC), εμπλέκεται στην ανίχνευση και ρύθμιση σημαντικών ή συναισθηματικών ερεθισμάτων. Στην κατάθλιψη, παρατηρείται συχνά υπερενεργοποίηση ή δυσρυθμία του SN, που μπορεί να οδηγεί σε υπερβολική ενασχόληση με αρνητικά εσωτερικά ερεθίσματα. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι η rTMS επιδρά και σε αυτό το δίκτυο, επαναφέροντας την ισορροπία μεταξύ του SN και των άλλων δικτύων (όπως του CEN και του DMN). Μια συνεπής παρατήρηση είναι η μεταβολή της συνδεσιμότητας ανάμεσα στον DLPFC και σε περιοχές του SN. Μετά από αμφοτερόπλευρη εφαρμογή διαδοχικής TBS (ανασταλτική στη δεξιά και διεγερτική στην αριστερή πλευρά), η ενεργός TBS (σε αντίθεση με την εικονική διέγερση) οδήγησε σε σημαντική ενίσχυση της αρνητικής συνδεσιμότητας μεταξύ του αριστερού DLPFC και της πρόσθιας νήσου του Reil. Με άλλα λόγια, ο DLPFC εμφάνισε ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση με την πρόσθια νήσο στους ασθενείς που έλαβαν πραγματική TBS, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα sham (Stöhrmann *et al.,* 2023). Παρόμοια, η βραχείας διάρκειας εφαρμογή rTMS εντός μαγνητικού τομογράφου επέφερε περισσότερο αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον DLPFC και το πρόσθιο καθώς και το οπίσθιο τμήμα της νήσου (μεταξύ άλλων περιοχών), προοιωνίζοντας θετική κλινική ανταπόκριση (Ge *et al.,* 2022).

Αυτές οι μεταβολές υποδηλώνουν ότι η rTMS μπορεί να μειώσει τη συνενεργοποίηση μεταξύ του εκτελεστικού φλοιού και των περιοχών του SN, επιτρέποντας στον DLPFC να λειτουργεί με μεγαλύτερη αυτονομία, χωρίς να κατακλύζεται από συναισθηματικά φορτισμένα σήματα. Το εύρημα αυτό αντανακλά μια πιο ισορροπημένη δυναμική μεταξύ γνωσιακής επεξεργασίας και συναισθηματικής σηματοδότησης. Επιπροσθέτως, οι Iwabuchi *et al.* (2019) έδειξαν ότι η αιτιακή αλληλεπίδραση μεταξύ του SN και του CEN μεταβάλλεται με τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, πριν τη θεραπεία οι ασθενείς που θα ανταποκρίνονταν είχαν ισχυρότερη ροή πληροφορίας από την δεξιά πρόσθια νήσο (τμήμα SN) προς τον αριστερό DLPFC (τμήμα CEN). Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν παρουσίασαν αύξηση της αιτιακής συνδεσιμότητας (effective connectivity) επιρροής από τον DLPFC προς την πρόσθια νήσο, όπου ο DLPFC ασκούσε πλέον ισχυρότερη ρυθμιστική

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

επίδραση σε αυτή την περιοχή. Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν δεν εμφάνισαν αντίστοιχη μεταβολή (Iwabuchi *et al.,* 2019). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα μεταξύ SN και CEN προέβλεπαν τη διατήρηση της ύφεσης 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης (Iwabuchi *et al.,* 2019). Αυτό το εύρημα φανερώνει μια επαναφορά της δυναμικής μεταξύ του SN και του CEN καθώς μετά την θεραπεία με rTMS, ο εκτελεστικός έλεγχος του DLPFC πάνω στα συναισθηματικά/σημασιολογικά ερεθίσματα ενισχύεται στους επιτυχώς θεραπευμένους ασθενείς.

Παράλληλα, η rTMS φαίνεται να μειώνει την υπερσυνδεσιμότητα εντός του SN που σχετίζεται με την κατάθλιψη. Στη μελέτη των Batail *et al.* (2023), εκτός από τις αλλαγές στο DMN, αναφέρθηκε ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της δεξιάς αμυγδαλής και του αριστερού SN (περιοχή του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου) μειώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα που έλαβε την ενεργή διέγερση. Η μείωση αυτής της συνδεσιμότητας (που ήταν αρχικά αυξημένη στους ασθενείς) συνδέθηκε με βελτίωση στις βαθμολογίες των ψυχομετρικών αξιολογήσεων για την κατάθλιψη, υποδηλώνοντας ότι η rTMS κατάφερε να μετριάσει την υπερεμπλοκή του SN στην επεξεργασία αρνητικών συναισθημάτων (Batail *et al.,* 2023). Το ίδιο πρωτόκολλο οδήγησε και σε αύξηση της συνδεσιμότητας μεταξύ του δεξιού ραβδωτού σώματος και του δεξιού SN, ένδειξη ότι ενεργοποιήθηκαν τα κυκλώματα ανταμοιβής και κινήτρου (Batail *et al.,* 2023). Αυτή η αύξηση μπορεί να ερμηνευτεί ως θετική εξέλιξη, καθώς το σύστημα ανταμοιβής συχνά υπολειτουργεί στην κατάθλιψη. Συνεπώς η ενίσχυση της σύνδεσης μεταξύ του ραβδωτού σώματος και του SN ίσως αντικατοπτρίζει βελτίωση στην ικανότητα αίσθησης ανταμοιβής και θετικών ερεθισμάτων. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η συνδεσιμότητα μεταξύ του rACC και της νήσου, μια διασύνδεση μεταξύ μεταιχμιακού/προσαγώγιου φλοιού και SN, βρέθηκε να αυξάνεται μετά από rTMS σε ανταποκρινόμενους ασθενείς (Gajawelli *et al.,* 2024). Αυτό το εύρημα υποδηλώνει μια πιθανή καλύτερη λειτουργική σύνδεση των συναισθηματικών κέντρων με το SN, ίσως διευκολύνοντας την ανάδειξη σημαντικών εξωτερικών γεγονότων έναντι της εσωτερικής αρνητικής εστίασης.

Συνοπτικά, οι παρεμβάσεις rTMS στην TRD οδηγούν σε αναδιοργάνωση του SN καθώς μειώνουν τις παθολογικές υπερσυνδέσεις (π.χ. αμυγδαλή–SN), ενισχύουν ωφέλιμες συνδέσεις (π.χ. αρνητική συνδεσιμότητα μεταξύ DLPFC και νήσου, rACC–νήσος) και αποκαθιστούν την ισορροπία μεταξύ συναισθηματικής αξιολόγησης και γνωστικού ελέγχου. Καμία από αυτές τις αλλαγές δεν σημειώθηκε στις ομάδες εικονικής διέγερσης, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι αποτελούν ειδικό αποτέλεσμα της δραστικής rTMS (Batail *et al.,* 2023; Stöhrmann *et al.,* 2023).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

5.6. Φλοιοραβδωτό και Θαλαμοραβδωτό Κύκλωμα

Το κύκλωμα που συνδέει τον προμετωπιαίο φλοιό με τα βασικά γάγγλια (ραβδωτό σώμα) και τον θάλαμο, γνωστό ως φλοι-ραβδωτο-θαλαμο-φλοιώδες κύκλωμα (CSTC), παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και της κινητοποίησης/παρακίνησης. Στην TRD, έχει παρατηρηθεί δυσαρμονία σε αυτές τις συνδέσεις, όπως υπερβολική σύνδεση του μετωπιαίου φλοιού με ανασταλτικά υποφλοιώδη κέντρα ή αντίθετα ανεπαρκής ενεργοποίηση των κυκλωμάτων ανταμοιβής. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η rTMS μπορεί να επαναρυθμίσει το CSTC, με κατεύθυνση που εξαρτάται από το εκάστοτε παθολογικό πρότυπο. Σε ανοιχτή μελέτη με στόχευση τον dmPFC, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην παρέμβαση παρουσίαζαν προ θεραπείας έντονη θετική συνδεσιμότητα μεταξύ dmPFC και υποφλοιωδών δομών (θαλάμου και ραβδωτού σώματος), ενώ όσο δεν ανταποκρίθηκαν όχι (Salomons *et al.,* 2014). Μετά από 4 εβδομάδες rTMS, η συνδεσιμότητα dmPFC–θάλαμου και dmPFC–ραβδωτού σώματος μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (Salomons *et al.,* 2014). Η μείωση αυτή αποτελεί ουσιαστικά μια λειτουργική αποσύνδεση του μετωπιαίου φλοιού από τα υποφλοιώδη κέντρα και συσχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Salomons *et al.,* 2014). Το εύρημα υποδηλώνει ότι η rTMS πέτυχε να καταστείλει την μεγάλη “επιρροή” του dmPFC σε περιοχές που σχετίζονται με την έλλειψη κινήτρου και την ψυχοκινητική επιβράδυνση, διευκολύνοντας έτσι την κλινική βελτίωση.

Από την άλλη, μια ελεγχόμενη μελέτη με στόχευση τον αριστερό DLPFC έδειξε ένα διαφορετικό αρχικό μοτίβο. Οι ασθενείς με TRD εμφάνιζαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του DLPFC και του ραβδωτού σώματος (κερκοφόρο πυρήνα και κέλυφος) (Kang *et al.,* 2016). Μετά από 2 εβδομάδες με rTMS, μόνο στην ομάδα που έλαβε την ενεργή διέγερση παρατηρήθηκε αύξηση της συνδεσιμότητας μεταξύ του DLPFC και των ανωτέρων τμημάτων του ραβδωτού σώματος (ιδιαίτερα αύξηση της σύνδεσης αριστερού DLPFC–δεξιού κερκοφόρου πυρήνα και δεξιού DLPFC–δεξιού κελύφους) (Kang *et al.,* 2016). Μάλιστα, όσο περισσότερο αυξήθηκε αυτή η μετωπο-ραβδωτή συνδεσιμότητα, τόσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση στην κλίμακα κατάθλιψης των ασθενών, μια άμεση συσχέτιση νευροβιολογικής αλλαγής και κλινικού αποτελέσματος (Kang *et al.,* 2016). Επομένως, σε περιπτώσεις όπου το κύκλωμα ανταμοιβής/κινητοποίησης υπολειτουργεί, η rTMS μπορεί να το ενεργοποιήσει ενισχύοντας τις φλοιώδεις εισροές προς το ραβδωτό σώμα.

Συμπληρωματικά, αξίζει να αναφερθεί ότι σε μελέτη με επιταχυνόμενη θεραπεία (5 συνεδρίες/ημέρα για 5 ημέρες) φάνηκε ομαλοποίηση διαφόρων συνδέσεων του CSTC. Εκτός από τις αλλαγές που ήδη περιγράφηκαν στο DMN και το SN, οι Gajawelli *et al.* (2024) ανέφεραν ότι 12 εβδομάδες μετά την rTMS οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

είχαν αυξημένη συνδεσιμότητα ανάμεσα στον rACC και τον DLPFC αλλά και μεταξύ του rACC και της νήσου του Reil, ενώ όσοι δεν ανταποκρίθηκαν παρουσίασαν μείωση της συνδεσιμότητας μεταξύ του sgACC και του mPFC καθώς και μεταξύ του sgACC και του θαλάμου. Η τελευταία αυτή παρατήρηση δείχνει ότι στους ασθενείς που δεν ωφελήθηκαν, το φλοιό-θαλαμικό μονοπάτι μπορεί να διαταράχθηκε περαιτέρω ή τουλάχιστον να μην βελτιώθηκε. Αντιθέτως, στους ανταποκρινόμενους, η ενίσχυση των συνδέσεων προμετωπιαίου φλοιού με το σύστημα ανταμοιβής (π.χ. DLPFC–ραβδωτό) και η αποδυνάμωση των δυσλειτουργικών υπερσυνδέσεων (π.χ. dmPFC–ραβδωτό στους υπερσυνδεδεμένους, ή sgACC–θάλαμος στους μη ανταποκριθέντες) αναδεικνύεται ως νευρωνικός μηχανισμός βελτίωσης.

Συνολικά, οι μελέτες συγκλίνουν ότι η rTMS στην TRD τροποποιεί το CSTC προς μια πιο υγιή λειτουργική κατάσταση. Είτε μειώνοντας μια παθολογική υπερσύνδεση μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού και υποφλοιωδών καταθλιπτικών εστιών (όπως στον dmPFC–ραβδωτό σώμα), είτε αυξάνοντας μια ανεπαρκή σύνδεση που σχετίζεται με την κινητοποίηση και την ανταμοιβή (όπως στον DLPFC–ραβδωτό σώμα), η rTMS επαναφέρει την ισορροπία. Καμία σημαντική μεταβολή δεν παρατηρείται συστηματικά χωρίς την ενεργή διέγερση (ομάδες sham), υποδηλώνοντας ότι οι αλλαγές αυτές αποτελούν αποτέλεσμα της θεραπευτικής νευροπλαστικότητας (Kang *et al.,* 2016; Salomons *et al.,* 2014). Επιπλέον, η παρουσία ή απουσία τους διακρίνει με αξιοπιστία τους responders από τους non-responders συμμετέχοντες, γεγονός που αναδεικνύει τη λειτουργική συνδεσιμότητα στα συγκεκριμένα κυκλώματα ως πιθανό βιοδείκτη θεραπευτικού αποτελέσματος.

5.7. Συσχέτιση με Κλινική Ανταπόκριση

Όπως τμηματικά προαναφέρθηκε, αρκετές από τις συμπεριληφθείσες μελέτες ανέδειξαν σημαντικές σχέσεις ανάμεσα στις μεταβολές της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με rTMS σε ασθενείς με TRD. Συνολικά, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (responders) τείνουν να εμφανίζουν διακριτές αλλαγές στη συνδεσιμότητα μετά τη θεραπεία, οι οποίες συνδέονται με μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε αντίθεση με τους μη ανταποκρινόμενους (non-responders) στους οποίους τέτοιες αλλαγές συνήθως δεν παρατηρούνται (Baeken *et al.,* 2017; Batail *et al.,* 2023). Μάλιστα, ορισμένες μελέτες εντόπισαν ήδη, πριν την έναρξη των παρεμβάσεων (baseline) διαφοροποιήσεις στα δίκτυα συνδεσιμότητας μεταξύ όσων επρόκειτο να παρουσιάσουν κλινική βελτίωση και όσων δεν ανταποκρίθηκαν. Για παράδειγμα, οι Baeken *et al.* (2014) ανέφεραν ότι οι μελλοντικοί responders είχαν ισχυρότερη αρχική αρνητική συνδεσιμότητα μεταξύ του sgACC και μετωπιαίων περιοχών συγκριτικά με τους non-responders,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

υποδηλώνοντας πως το συγκεκριμένο πρότυπο θα μπορούσε να λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης θετικής έκβασης. Παρομοίως, οι Kang *et al.* (2016) βρήκαν ότι η βασική (baseline) συνδεσιμότητα από τη δεξιά πρόσθια νήσο του Reil (κόμβος του δικτύου SN) προς τον αριστερό DLPFC (κόμβος του CEN) ήταν αυξημένη στους responders και σχετιζόταν θετικά με το ποσοστό μείωσης της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS.

Μετά την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων rTMS, οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν σαφείς διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα ανάμεσα σε όσους παρουσίασαν κλινική βελτίωση και όσους όχι, με τις αλλαγές αυτές να συσχετίζονται με το βαθμό ύφεσης των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η «επαναρύθμιση» δυσλειτουργικών νευρωνικών δικτύων συνοδεύει την ανταπόκριση στη θεραπεία, είτε αυτό σημαίνει ενίσχυση υποδραστήριων συνδέσεων είτε εξασθένηση υπερδραστήριων. Για παράδειγμα, η αύξηση της συνδεσιμότητας μεταξύ του sgACC και του mOFC μετά από θεραπεία iTBS συσχετίστηκε με σημαντική κλινική βελτίωση και μείωση του αισθήματος απόγνωσης στους ασθενείς (Batail *et al.,* 2023). Επίσης, η ενίσχυση της θετικής συνδεσιμότητας μεταξύ του rACC και περιοχών του CEN όπως ο DLPFC και η πρόσθια insular gyrus βρέθηκε να συνοδεύει μεγαλύτερη ύφεση των συμπτωμάτων (Ge *et al.,* 2022). Αντίθετα, σε περιπτώσεις παθολογικά αυξημένης συνδεσιμότητας πριν τη θεραπεία, η κλινική βελτίωση συνδέεται με μείωσή της. Οι Salomons *et al.* (2014) έδειξαν ότι η ελάττωση μιας αρχικά υπερβολικά θετικής σύνδεσης μεταξύ του sgACC και περιοχών του DMN (ιδίως του PCC) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση στη βαθμολογία της κλίμακας HDRS. Ομοίως, η αποδυνάμωση της συνδεσιμότητας του dmPFC με υποφλοιώδεις περιοχές ανταμοιβής (όπως ο θάλαμος και ο κερκοφόρος πυρήνας) συνδέθηκε με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, υποδηλώνοντας ότι η εξασθένιση ενός υπερδραστήριου CSTC κυκλώματος μπορεί να αποτελεί νευρωνικό δείκτη θεραπευτικής ανταπόκρισης (Stöhrmann *et al.,* 2023). Επιπλέον, η ενίσχυση της λειτουργικής σύνδεσης μεταξύ του αριστερού DLPFC (περιοχή-στόχος διέγερσης) και του ραβδωτού σώματος (κερκοφόρο πυρήνα) μετά τη θεραπεία βρέθηκε να συσχετίζεται αναλογικά με την κλινική βελτίωση, δηλαδή, όσο μεγαλύτερη ήταν η αύξηση της συνδεσιμότητας DLPFC–κερκοφόρου πυρήνα, τόσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Liston *et al.,* 2014).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τέτοιες μεταβολές στη συνδεσιμότητα παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινική ανταπόκριση. Χαρακτηριστικά, στη μελέτη των Baeken *et al.* (2017) μόνο οι responders παρουσίασαν αξιοσημείωτη αλλαγή στη συνδεσιμότητα μεταξύ του sgACC και του pgACC μετά από θεραπεία HF-rTMS, με τους non-responders να μην εμφανίζουν ουσιαστική μεταβολή στο ίδιο δίκτυο. Επιπροσθέτως, ο βαθμός εξασθένησης της αρχικής αρνητικής συνδεσιμότητας sgACC–PFC συσχετίστηκε με το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ποσοστό βελτίωσης στην κλίμακα HDRS, επιβεβαιώνοντας ότι η μεγαλύτερη νευρωνική μεταβολή συνοδεύεται από ισχυρότερη κλινική ανταπόκριση (Baeken *et al.,* 2017). Επίσης, οι Gajawelli *et al.* (2024) ανέφεραν πως ειδικές αλλαγές στη συνδεσιμότητα του μεταιχμιακού συστήματος συσχετίστηκαν με μείωση των συμπτωμάτων: συγκεκριμένα, η αύξηση της συνδεσιμότητας ανάμεσα στην αμυγδαλή και σε περιοχές του DMN, σε συνδυασμό με τη μείωση της συνδεσιμότητας ανάμεσα στην αμυγδαλή και το SN, συνδέθηκαν με μεγαλύτερη βελτίωση στις βαθμολογίες κατάθλιψης στην κλίμακα MADRS.

Παρά τις παραπάνω θετικές ενδείξεις, ορισμένα ευρήματα είναι λιγότερο συνεπή ή αρνητικά, υπογραμμίζοντας την πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ νευρωνικών αλλαγών και κλινικής ανταπόκρισης. Για παράδειγμα, οι Ge *et al.* (2020) ανέφεραν ότι παρότι οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα μεταξύ του διεγερμένου DLPFC και ενός συμπλέγματος στον έσω προμετωπιαίο φλοιό συσχετίστηκαν με τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση όταν εξετάστηκε η συνολική συνδεσιμότητα του DMN προς τον DLPFC. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη διμερούς TBS (διεγερτική iTBS στον αριστερό και ανασταλτική cTBS στον δεξιό DLPFC) δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα της ομάδας πραγματικής διέγερσης της ομάδας sham πριν τη θεραπεία (Stöhrmann *et al.,* 2023). Μετά τη θεραπεία, ωστόσο, μόνο η ενεργή ομάδα έδειξε ενίσχυση της αρνητικής συνδεσιμότητας μεταξύ του αριστερού DLPFC και του sgACC, η οποία συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS (Stöhrmann *et al.,* 2023). Αντιθέτως, οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα του DLPFC με την πρόσθια νήσο του Reil εμφάνισαν μόνο ασθενή και μη σταθερή συσχέτιση με τους κλινικούς δείκτες στην εν λόγω μελέτη, υποδηλώνοντας ότι δεν έχουν όλες οι νευροαπεικονιστικές μεταβλητές την ίδια προβλεπτική αξία. Τέλος, η έρευνα των Iwabuchi *et al.* (2019) προσέφερε μια πρόσθετη προγνωστική οπτική, δείχνοντας ότι οι άμεσες αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα κατά τη διάρκεια μιας αρχικής συνεδρίας rTMS μπορούν να προβλέψουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη μεταβολή συνδεσιμότητας αμέσως μετά την πρώτη εφαρμογή rTMS παρουσίασαν εν τέλει τη μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης έπειτα από ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου θεραπείας.

Συνοψίζοντας, η κλινική ανταπόκριση στην rTMS φαίνεται να συνδέεται στενά με τροποποιήσεις σε συγκεκριμένα εγκεφαλικά δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας. Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν ότι οι responders εμφανίζουν μια μορφή «επαναρύθμισης» της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας, είτε μέσω ενίσχυσης υπολειτουργικών συνδέσεων είτε μέσω εξασθένησης υπερδραστήριων συνδέσεων, η οποία συνοδεύει και πιθανώς επιτρέπει τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Εντούτοις, παραμένουν περιπτώσεις όπου δεν ανιχνεύονται σαφείς συσχετίσεις μεταξύ νευρωνικών αλλαγών και κλινικής πορείας, αναδεικνύοντας την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σχετικά με τους νευροβιολογικούς δείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

6. Συζήτηση

6.1. Ερμηνεία Ευρημάτων

Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι η επαναληπτική διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) στον DLPFC επιφέρει μετρήσιμες μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα βασικών εγκεφαλικών δικτύων σε ασθενείς με TRD. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση της συνδεσιμότητας μεταξύ περιοχών του DMN (Default Mode Network) και κόμβων του ECN (Executive Control Network), όπως και μεταξύ του DLPFC και μεσολόβιων προμετωπιαίων περιοχών του DMN. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι μετά την rTMS αποκαθίσταται η φυσιολογική αντισυσχέτιση (anticorrelation) μεταξύ των δικτύων εκτελεστικού ελέγχου και ενδοσκόπησης, η οποία στους καταθλιπτικούς ασθενείς τείνει να έχει διαταραχθεί. Παράλληλα, καταγράφεται σταθερά μείωση της υπερσυνδεσιμότητας του sgACC, μιας περιοχής-κλειδί για τη ρύθμιση του θυμικού, με περιοχές του DMN. Το πρόσθιο τμήμα της νήσου του Reil, ως κύριος κόμβος του δικτύου SN, επίσης φαίνεται να εμπλέκεται καθώς η υψηλότερη αρχική συνδεσιμότητα της πρόσθιας νήσου με τον DLPFC και τον PCC έχει συσχετιστεί με ισχυρότερη ανταπόκριση στην rTMS. Συνολικά, οι περισσότερες μελέτες καταγράφουν αξιοσημείωτες αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μετά την rTMS μεταξύ περιοχών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του συναισθήματος (όπως ο DLPFC και ο sgACC), καθώς και μεταξύ περιοχών που ανήκουν στα major resting-state networks του εγκεφάλου (DMN, SN, ECN). Οι αλλαγές αυτές αντανακλούν πιθανώς μια πλαστικότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων, με εν μέρει ομαλοποίηση των δυσλειτουργικών διασυνδέσεων που χαρακτηρίζουν την κατάθλιψη και κατ' επέκταση την TRD (π.χ. μείωση της υπερσυνδεσιμότητας εντός του DMN και επαναφορά της ισορροπίας μεταξύ ενδογενών και εξωγενών δικτύων προσοχής).

6.2. Σύγκριση με Υπάρχουσα Βιβλιογραφία

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ευθυγραμμίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη σύγχρονη βιβλιογραφία. Προηγούμενες μελέτες fMRI έχουν δείξει ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη συνδεσιμότητα εντός του DMN (ιδίως στο δίκτυο του sgACC) και μειωμένη συνδεσιμότητα εντός του ECN, πρότυπα που φαίνεται να ομαλοποιούνται σταδιακά με την επιτυχή θεραπεία με rTMS. Ενδεικτικά, η εφαρμογή rTMS συσχετίστηκε με μείωση της υπερδραστηριότητας και υπερσυνδεσιμότητας του sgACC – ένα εύρημα που έχει παρατηρηθεί όχι μόνο με την rTMS αλλά και με άλλες θεραπευτικές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

παρεμβάσεις, όπως η Deep Brain Stimulation (Mayberg *et al.,* 2005), η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Argyelan *et al.,* 2016) και η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή (Nahas *et al.,* 2007). Αυτή η σύγκλιση υποδηλώνει ότι η μείωση της παθολογικής συνδεσιμότητας του sgACC με το DMN αποτελεί κοινό μηχανισμό κλινικής βελτίωσης ανεξαρτήτως παρέμβασης. Επιπλέον, συμφωνώντας με παλαιότερα ευρήματα, διαπιστώθηκε ότι η βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά από rTMS συνδέεται με ενίσχυση της αρνητικής συσχέτισης (anticorrelation) μεταξύ του DLPFC και του sgACC – δηλαδή, οι ασθενείς που ανταποκρίνονται καλύτερα τείνουν να έχουν στόχους διέγερσης στον DLPFC που παρουσιάζουν ισχυρότερη αντίθετα συσχετισμένη συνδεσιμότητα με τον sgACC (Tura & Goya-Maldonado, 2023). Το εύρημα αυτό έχει αναφερθεί αρχικά από μελέτες όπως εκείνη του Baeken *et al.* (2014) και επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες αναλύσεις (π.χ. Weigand et al., 2018) υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι η αποτελεσματικότητα της rTMS σχετίζεται με τον επανασυντονισμό του κυκλώματος DLPFC–sgACC.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι υπάρχει και ετερογένεια αποτελεσμάτων και όχι απόλυτη ομοφωνία μεταξύ των μελετών. Ορισμένες αυστηρά ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στη συνδεσιμότητα μπορεί να μην είναι αποκλειστικά αποτέλεσμα της ενεργού διέγερσης. Για παράδειγμα, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου sham, οι μειώσεις στη συνδεσιμότητα sgACC–DMN παρατηρήθηκαν εξίσου στους ασθενείς που έλαβαν εικονική διέγερση, παράλληλα με κλινική βελτίωση, υποδηλώνοντας ότι ορισμένες μεταβολές μπορεί να αντανακλούν μη ειδικά ή πλασματικά αποτελέσματα (Taylor *et al.,* 2018). Επίσης, έχουν αναφερθεί αντιφατικά ευρήματα ως προς τη συνδεσιμότητα του sgACC με το ECN. Παρότι ορισμένες μελέτες καταγράφουν μείωση της συνδεσιμότητας sgACC-ECN μετά την rTMS (Schiena *et al.,* 2021), η έρευνα των Liston *et al.* (2014) (που περιλαμβάνεται στη παρούσα ανασκόπηση), δεν βρήκε διαφορά σε αυτό το δίκτυο πριν και μετά τη θεραπεία. Τέτοιες αποκλίσεις μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στο σχεδιασμό (π.χ. ανοικτές μελέτες έναντι τυφλών δοκιμών sham), στο προφίλ των ασθενών (διαφορές στη βαρύτητα ή συννοσηρότητες) ή στις παραμέτρους διέγερσης και στις μεθόδους απεικόνισης που χρησιμοποιήθηκαν. Συνολικά, η πρόσφατη βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια ευρημάτων (Briley *et al.,* 2024), γεγονός που απαιτεί προσεκτική σύγκριση. Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών διαδραματίζει καίριο ρόλο καθώς περιορισμοί όπως το μικρό δείγμα, η απουσία ομάδας ελέγχου ή η ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα και να εξηγούν κάποιες αντιφάσεις (Schiena *et al.,* 2021). Επομένως, η κριτική αξιολόγηση κάθε μελέτης είναι απαραίτητη με τις πιο αξιόπιστες ενδείξεις να προέρχονται από μεγαλύτερες, καλά ελεγχόμενες μελέτες, οι οποίες ωστόσο μέχρι στιγμής είναι περιορισμένες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

6.3. Κλινική Σημασία και Πρακτικές Εφαρμογές

Οι παρατηρούμενες αλλαγές συνδεσιμότητας έχουν σημαντικές κλινικές προεκτάσεις για την κατανόηση και τη θεραπευτική στόχευση της TRD. Πρώτον, η μείωση της συνδεσιμότητας εντός του DMN μετά την rTMS συνδέεται με ελάττωση της τάσης προς μηρυκασμό σκέψεων (rumination) και αυξημένη ικανότητα προσοχής σε εξωτερικά ερεθίσματα (Schiena *et al.,* 2021). Αυτό συνάδει με την κλινική εικόνα βελτίωσης, καθώς οι ασθενείς αποκτούν πιο προσανατολισμένη προς το περιβάλλον σκέψη και λιγότερη καθηλωτική ενδοσκόπηση. Δεύτερον, η ομαλοποίηση της συνδεσιμότητας του sgACC με άλλα εγκεφαλικά κέντρα που συνδέονται με το συναίσθημα, φαίνεται να αποτελεί δείκτη κλινικής ανταπόκρισης. Η μείωση της παθολογικής σύζευξης του sgACC με το DMN έχει συσχετιστεί άμεσα με τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε βαθμό ώστε να παρατηρείται και σε ασθενείς που βελτιώνονται υπό εικονική θεραπεία. Αυτό υποδηλώνει ότι η τροποποίηση του συγκεκριμένου κυκλώματος είναι κρίσιμη για την ύφεση των συμπτωμάτων, ανεξαρτήτως του μέσου που την προκαλεί.

Επιπλέον, η εμπλοκή της πρόσθιας νήσου του Reil και του SN στις καταθλιπτικές διαταραχές παρέχει ένα ακόμη πεδίο κλινικής αξιοποίησης. Η πρόσθια νήσος λειτουργεί ως «μεταγωγέας» μεταξύ του DMN και του ECN, καθοδηγώντας τη μεταπήδηση της προσοχής από την εσωτερική σκέψη στη δράση. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η αποτελεσματική θεραπεία με rTMS μπορεί να βελτιώσει την επικοινωνία της πρόσθιας νήσου με το δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου (DLPFC) και το DMN, γεγονός που δυνητικά ομαλοποιεί την ικανότητα ανίχνευσης σημαντικών ερεθισμάτων και ρύθμισης της διάθεσης (Taylor *et al*., 2018; Iwabuchi *et al*., 2019). Από κλινικής απόψεως, αυτό μεταφράζεται σε πιο ευέλικτη γνωστική λειτουργία. Ο ασθενής μπορεί να διακόπτει ταχύτερα τους αρνητικούς φαύλους κύκλους σκέψης και να εμπλέκεται ξανά σε προσαρμοστικές δραστηριότητες.

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν ανοίξει το δρόμο για στοχευμένες παρεμβάσεις με βάση τα νευρωνικά δίκτυα. Για παράδειγμα, η επιλογή του βέλτιστου σημείου διέγερσης στον προμετωπιαίο φλοιό δύναται πλέον να καθοδηγείται από χαρτογράφηση συνδεσιμότητας καθώς έχει δειχθεί ότι ταχείας ανταπόκρισης ασθενείς είχαν τοποθετημένο το πηνίο TMS σε θέση του DLPFC που παρουσίαζε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με το sgACC (Tura & Goya-Maldonado, 2023). Αυτή η διαπίστωση οδηγεί στην ιδέα της «εξατομικευμένης στόχευσης» – δηλαδή στην προσαρμογή της θεραπείας rTMS ανάλογα με το λειτουργικό κύκλωμα κάθε ασθενούς. Ήδη, εξειδικευμένα πρωτόκολλα προτείνουν τον εντοπισμό, μέσω fMRI, της περιοχής του DLPFC που συνδέεται περισσότερο με το sgACC ή άλλες δυσλειτουργικές περιοχές, ώστε η διέγερση να στοχεύσει ακριβώς το κρίσιμο δίκτυο. Με τον τρόπο αυτό, η rTMS μετατρέπεται σε μια μορφή «νευρο-αποκατάστασης» συγκεκριμένων κυκλωμάτων

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

καθώς αποσκοπεί στην επανεξισορρόπηση της επικοινωνίας μεταξύ μετωπιαίων (γνωσιακών) και μεταιχμιακών (συναισθηματικών) περιοχών. Τέτοιες στοχευμένες παρεμβάσεις είναι ιδιαίτερα πολύτιμες στην ψυχιατρική, όπου η δυσλειτουργική συνδεσιμότητα αποτελεί βασικός υπόστρωμα συμπτωμάτων. Στο πλαίσιο της TRD, η δυνατότητα τροποποίησης συγκεκριμένων εγκεφαλικών κυκλωμάτων όχι μόνο προσφέρει ένα επιπλέον θεραπευτικό εργαλείο αλλά και ενισχύει την κατανόηση της παθοφυσιολογίας, μετατοπίζοντας το επίκεντρο από τη θεραπεία «των συμπτωμάτων» στη θεραπεία «των δικτύων» που γεννούν τα συμπτώματα.

6.4. Περιορισμοί Ανασκόπησης

Η παρούσα ανασκόπηση αντιμετωπίζει ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των συμπερασμάτων. Πρώτον, η διαδικασία συλλογής και αξιολόγησης των μελετών πραγματοποιήθηκε από έναν μόνο ερευνητή (μονομελής αξιολόγηση), γεγονός που ενδέχεται να εισάγει μεροληψία ή σφάλματα στην επιλογή των δεδομένων. Δεύτερον, υπήρξε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των πρωτογενών μελετών που περιλήφθηκαν. Οι μελέτες διέφεραν ως προς τις παραμέτρους της rTMS (π.χ. συχνότητα διέγερσης, αριθμός συνεδριών, στόχος διέγερσης) και ως προς το είδος του fMRI (π.χ. λειτουργική συνδεσιμότητα σε resting state έναντι συνδεσιμότητας κατά τη διεκπεραίωση γνωστικών δοκιμασιών). Αυτή η ποικιλομορφία δυσχεραίνει την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων και ενδέχεται να έχει συμβάλει στις διαφοροποιήσεις των ευρημάτων.

Επιπλέον, αρκετές μελέτες είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς εξακολουθούσαν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους στην έρευνα. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις μετρήσεις της συνδεσιμότητας και να περιορίσουν τη γενικευσιμότητα των συμπερασμάτων. Τέλος, η απουσία μετα-ανάλυσης (λόγω της προαναφερθείσας ετερογένειας) σημαίνει ότι δεν υπολογίστηκαν ποσοτικά συνοπτικές εκτιμήσεις της επίδρασης. Οι περιορισμοί αυτοί υπογραμμίζουν την ανάγκη για προσεκτική και συντηρητική θεώρηση των αποτελεσμάτων της ανασκόπησης.

6.5. Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Βάσει των ανωτέρω, αναδεικνύονται αρκετές κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα στον τομέα της rTMS και της λειτουργικής συνδεσιμότητας στην TRD. Πρωτίστως, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες) με πιο ομοιογενή πρωτόκολλα, ώστε να επιβεβαιωθούν και να γενικευθούν τα ευρήματα. Η συγκέντρωση μεγαλύτερων δειγμάτων θα αυξήσει τη στατιστική ισχύ και θα επιτρέψει την καλύτερη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στις αλλαγές συνδεσιμότητας και στην κλινική ανταπόκριση. Σημαντικό θα είναι επίσης να εξεταστεί η χρονική δυναμική των μεταβολών συνδεσιμότητας. Μελλοντικές μελέτες θα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

μπορούσαν να περιλαμβάνουν πολλαπλές αξιολογήσεις fMRI καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μετά από κάθε εβδομάδα rTMS), προκειμένου να χαρτογραφηθεί πώς εξελίσσονται οι αλλαγές στα δίκτυα τόσο εντός συνεδριών όσο και μεταξύ συνεδριών (Briley *et al.,* 2024). Αυτό θα ρίξει φως στο εάν οι πρώιμες μεταβολές στη συνδεσιμότητα μπορούν να προβλέψουν την τελική κλινική ανταπόκριση ή/και αν σταθεροποιούνται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Μια ακόμη προτεραιότητα είναι η εξατομίκευση και στρωματοποίηση των προσεγγίσεων με βάση τα δίκτυα-στόχους. Για παράδειγμα, μελέτες θα μπορούσαν να διαστρωματώσουν τους ασθενείς ανάλογα με το αρχικό πρότυπο λειτουργικής συνδεσιμότητας (π.χ. βαθμός ανωμαλίας DMN ή SN) και να εξετάσουν αν συγκεκριμένες υπο-ομάδες ωφελούνται περισσότερο από συγκεκριμένα πρωτόκολλα rTMS. Επιπλέον, προτείνεται η διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων ανά υποπεδίο (π.χ. ξεχωριστές ανασκοπήσεις για μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικούς τύπους rTMS) ή για μελέτες που εξέτασαν διαφορετικές μεθοδολογίες fMRI (resting-state vs. task-based συνδεσιμότητα). Μια τέτοια κατάτμηση θα μπορούσε να μειώσει την ετερογένεια και να αναδείξει λεπτομερέστερα μοτίβα.

Παράλληλα, μια network meta-analysis θα ήταν επωφελής ώστε να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα διαφορετικών στόχων και προσεγγίσεων rTMS όσον αφορά τη μεταβολή συγκεκριμένων δικτύων (π.χ. είναι πιο αποτελεσματική η διέγερση του αριστερού DLPFC ή του δεξιού DLPFC/inhibitory ως προς την απορρύθμιση του DMN;). Επιπλέον, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να διερευνήσει μηχανισμούς αιτιότητας. Για παράδειγμα, μέσω συνδυαστικών μεθόδων (π.χ. TMS-fMRI ή TMS-EEG ταυτόχρονα) μπορεί να αποσαφηνιστεί πώς η διέγερση του φλοιού επηρεάζει *άμεσα* τα συνδεδεμένα δίκτυα και υποφλοιώδεις περιοχές. Τέλος, ένα συναφές πεδίο είναι η διερεύνηση της διάρκειας και σταθερότητας αυτών των αλλαγών – δηλαδή κατά πόσο οι τροποποιήσεις στη συνδεσιμότητα διατηρούνται μακροπρόθεσμα μετά το πέρας της θεραπείας και πώς συνδέονται με την πρόγνωση ή την πιθανότητα υποτροπής. Συνολικά, η μελλοντική έρευνα καλείται όχι μόνο να επαληθεύσει τα παρόντα ευρήματα σε πιο αυστηρό πλαίσιο αλλά και να επεκτείνει τη γνώση, οδηγώντας σε πιο στοχευμένες, αποτελεσματικές και προσωποποιημένες παρεμβάσεις στο πεδίο της νευροτροποποίησης στην ψυχιατρική.

6.6. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η rTMS φαίνεται να τροποποιεί τη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ασθενείς με TRD, επηρεάζοντας άμεσα κυκλώματα που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διαταραχής. Οι πιο συνεπείς αλλαγές που αναφέρθηκαν αφορούν τη μείωση της παθολογικής συνδεσιμότητας εντός και μεταξύ των βασικών resting-state networks

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

- μειώνεται η υπερσύνδεση περιοχών του DMN (όπως ο sgACC) με μετωπιαίες περιοχές, ενώ αποκαθίσταται η ισορροπία με το ECN (DLPFC–ECN), γεγονός που συσχετίζεται με κλινική βελτίωση. Η δράση της rTMS στο επίπεδο των εγκεφαλικών κυκλωμάτων ενισχύει την αντίληψη της κατάθλιψης ως μια διαταραχή των δικτύων: η θεραπευτική επίδραση συνδέεται πιθανώς με την νευροπλαστική επαναρύθμιση δυσλειτουργικών δικτυώσεων. Ωστόσο, παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση το κατά πόσο αυτές οι μεταβολές αποτελούν την αιτία της αντικαταθλιπτικής δράσης ή παράπλευρο αποτέλεσμα της κλινικής βελτίωσης. Σε κάθε περίπτωση, τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης έχουν σημασία τόσο θεωρητική όσο και πρακτική καθώς συμβάλλουν στην βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης της rTMS στην TRD και υποδεικνύουν ότι η στόχευση συγκεκριμένων νευρωνικών δικτύων μπορεί να μεγιστοποιήσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Μελλοντικές μελέτες θα αποσαφηνίσουν περαιτέρω αυτή τη σχέση και θα βοηθήσουν να μεταφραστεί η γνώση των δικτυακών αλλαγών σε βελτιωμένες, εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές για τους ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη.

7. Βιβλιογραφία

Aaronson, S.T., van der Vaart, A., Miller, T., LaPratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Suppes, T. and Sackeim, H.A., 2025. Single-dose psilocybin for depression with severe treatment resistance: an open-label trial. *The American Journal of Psychiatry, 182*(1), pp.104–113. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20231063

Adu, M.K., Shalaby, R., Chue, P. and Agyapong, V.I.O., 2022. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant depression: a scoping review. *Behavioral Sciences, 12*(6), p.195. https://doi.org/10.3390/bs12060195

Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M.Y., Rodrigues, N.B., Ceban, F., Di Vincenzo, J.D., Meshkat, S., Ho, R.C.M., Gill, H., Teopiz, K.M., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R.S. and Rosenblat, J.D., 2022. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research, 151,* pp.693–709. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.037

Argyelan, M., Lencz, T., Kaliora, S., Sarpal, D.K., Weissman, N., Kingsley, P.B., Malhotra, A.K. and Petrides, G., 2016. Subgenual cingulate cortical activity predicts the efficacy of electroconvulsive therapy. *Translational Psychiatry, 6*(4), e789. https://doi.org/10.1038/tp.2016.54

Baeken, C., Lefaucheur, J.P. and Van Schuerbeek, P., 2017. The impact of accelerated high frequency rTMS on brain neurochemicals in treatment-resistant depression: Insights

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

from 1H MR spectroscopy. *Clinical Neurophysiology, 128(*9), pp.1664–1672. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.243

Baeken, C., Marinazzo, D., Wu, G.R., Van Schuerbeek, P., De Mey, J., Marchetti, I., Vanderhasselt, M.A., Remue, J., Luypaert, R. and De Raedt, R., 2014. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *The World Journal of Biological Psychiatry, 15(*4), pp.286–297. https://doi.org/10.3109/15622975.2013.872295

Barhwal, K.K., Parida, B., Pattnaik, J., Rowlo, P., Mahakud, S., Patra, S., Rao, B.N. and Mahapatra, B., 2023. Reduced reward responsiveness in treatment resistant depression of middle-aged adults: Association with carotid artery stiffness and tetrahydrobiopterin. *PLOS ONE, 18*(8), e0290784. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290784

Barquera, J., 2019. Update on the pharmacological treatment of resistant depression. *Revista Medicina Universitaria, 21*(2). https://doi.org/10.24875/rmu.19000059

Batail, J.M., Xiao, X., Azeez, A., et al., 2023. Network effects of Stanford Neuromodulation Therapy (SNT) in treatment-resistant major depressive disorder: a randomized, controlled trial. *Translational Psychiatry, 13*(1), p.240. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02537-9

Baune, B.T., Florea, I., Ebert, B., Touya, M., Ettrup, A., Hadi, M. and Ren, H., 2021. Patient expectations and experiences of antidepressant therapy for Major Depressive Disorder: A qualitative study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 17*, pp.2995–3006. https://doi.org/10.2147/NDT.S325954

Bergfeld, I.O., Mantione, M., Figee, M., Schuurman, P.R., Lok, A. and Denys, D., 2018. Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of Affective Disorders, 235,* pp.362–367. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016

Briley, P.M., Webster, L., Boutry, C., Oh, H., Auer, D.P., Liddle, P.F. and Morriss, R., 2024. Magnetic resonance imaging connectivity features associated with response to transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 342,* 111846. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2024.111846

Borissova, A. and Rucker, J.J., 2024. The development of psilocybin therapy for treatment-resistant depression: an update. *BJPsych Bulletin, 48*(1), pp.38–44. https://doi.org/10.1192/bjb.2023.25

Cano, M., Lee, E., Polanco, C., Barbour, T., Ellard, K.K., Andreou, B., Uribe, S., Henry, M.E., Seiner, S., Cardoner, N., Soriano-Mas, C. and Camprodon, J.A., 2023. Brain volumetric correlates of electroconvulsive therapy versus transcranial magnetic stimulation for

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders, 333*, pp.140–146. https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.093

Cantù, F., Ciappolino, V., Enrico, P., Moltrasio, C., Delvecchio, G. and Brambilla, P., 2021. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders, 280(*Pt A), pp.45–53. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.006

Chamberlain, S.R., Cavanagh, J., de Boer, P., Mondelli, V., Jones, D.N.C., Drevets, W.C., Cowen, P.J., Harrison, N.A., Pointon, L., Pariante, C.M. and Bullmore, E.T., 2019. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *The British Journal of Psychiatry, 214*(1), pp.11–19. https://doi.org/10.1192/bjp.2018.66

Civardi, S.C., Besana, F., Carnevale Miacca, G., Mazzoni, F., Arienti, V., Politi, P., Brondino, N. and Olivola, M., 2024. Risk factors for suicidal attempts in a sample of outpatients with treatment-resistant depression: an observational study. *Frontiers in Psychiatry, 15,* p.1371139. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1371139.

Dannehl, K., Rief, W., Schwarz, M.J., Hennings, A., Riemer, S., Selberdinger, V., Stapf, T. and Euteneuer, F., 2014. The predictive value of somatic and cognitive depressive symptoms for cytokine changes in patients with major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10*, pp.1191–1197. https://doi.org/10.2147/NDT.S61640

Dogaru, I.A., Puiu, M.G., Manea, M. and Dionisie, V., 2022. Current perspectives on pharmacological and non-pharmacological interventions for the inflammatory mechanism of unipolar depression. *Brain Sciences, 12*(10), p.1403. https://doi.org/10.3390/brainsci12101403

Dold, M. and Kasper, S., 2017. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 21*(1), pp.13–23. https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852

Economou, M., Madianos, M., Peppou, L.E., Patelakis, A. and Stefanis, C.N., 2013. Major depression in the era of economic crisis: a replication of a cross-sectional study across Greece. *Journal of Affective Disorders, 145*(3), pp.308–314. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.008

Eikemo, T.A., Avrami, L., Cavounidis, J., Mouriki, A., Gkiouleka, A., McNamara, C.L. and Stathopoulou, T., 2018. Health in crises. Migration, austerity and inequalities in Greece and Europe: introduction to the supplement. *European Journal of Public Health, 28*(suppl_5), pp.1–4. https://doi.org/10.1093/eurpub/cky223

Fekadu, A., Donocik, J.G. and Cleare, A.J., 2018. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry, 18*(1), p.100. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Furukawa, Y., Oguro, S., Obata, S., Hamza, T., Ostinelli, E.G. and Kasai, K., 2022. Optimal dose of brexpiprazole for augmentation therapy of antidepressant-refractory depression: a systematic review and dose-effect meta-analysis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 76*(9), pp.416–422. https://doi.org/10.1111/pcn.13438

Gajawelli, N., Paulli, A., Deoni, S., et al., 2024. Surface-based morphometry of the corpus callosum in young children of ages 1–5. *Human Brain Mapping, 45*(9), e26693. https://doi.org/10.1002/hbm.26693

Gallucci, J., Secara, M.T., Chen, O., Oliver, L.D., Jones, B.D.M., Marawi, T., Foussias, G., Voineskos, A.N. and Hawco, C., 2024. A systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies on the neurobiology of depressive symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia, 10*(1), p.59. https://doi.org/10.1038/s41537-024-00478-w

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet, 392*, pp.1789–1858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7

Ge, R., Downar, J., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J. and Vila-Rodriguez, F., 2020. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimulation, 13*(1), pp.206–214. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.012

Ge, R., Humaira, A., Gregory, E., Alamian, G., MacMillan, E.L., Barlow, L., Todd, R., Nestor, S., Frangou, S. and Vila-Rodriguez, F., 2022. Predictive value of acute neuroplastic response to rTMS in treatment outcome in depression: a concurrent TMS-fMRI trial. *The American Journal of Psychiatry, 179*(7), pp.500–508. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21050541

Gharraee, B., Zahedi Tajrishi, K., Sheybani, F., Tahmasbi, N., Mirzaei, M., Farahani, H. and Naserbakht, M., 2019. Prevalence of major depressive disorder in the general population of Iran: A systematic review and meta-analysis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 33*, p.151. https://doi.org/10.34171/mjiri.33.151

Giannopoulou, I., Efstathiou, V., Triantafyllou, G., Korkoliakou, P. and Douzenis, A., 2021. Adding stress to the stressed: Senior high school students' mental health amidst the COVID-19 nationwide lockdown in Greece. *Psychiatry Research, 295,* p.113560. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113560

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Glue, P., Neehoff, S., Beaglehole, B., Shadli, S., McNaughton, N. and Hughes-Medlicott, N.J., 2024. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: double-blind active-controlled crossover study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 38*(2), pp.162–167. https://doi.org/10.1177/02698811241227026

Gonsalves, M. A., White, T. L., Barredo, J., Fukuda, A. M., Joyce, H. E., Harris, A. D., & Carpenter, L. L. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-Associated Changes in Neocortical Metabolites in Major Depression: A Systematic Review. *NeuroImage. Clinical, 35,* 103049. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103049

Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J. and Drevets, W.C., 2007. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry, 64(*2), pp.193–200. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193

Iliou, K., Balaris, D., Dokali, A.M., Fotopoulos, V., Kouletsos, A. and Katsiana, A., 2024. Exploring the effects of Major Depressive Disorder on daily occupations and the impact of psychotherapy: A literature review. *Cureus, 16*(3), e55831. https://doi.org/10.7759/cureus.55831

Iwabuchi, S.J., Auer, D.P., Lankappa, S.T. and Palaniyappan, L., 2019. Baseline effective connectivity predicts response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression. *European Neuropsychopharmacology, 29*(5), pp.681–690. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.012

Javaheripour, N., Colic, L., Opel, N., Li, M., Maleki Balajoo, S., Chand, T., Van der Meer, J., Krylova, M., Izyurov, I., Meller, T., Goltermann, J., Winter, N.R., Meinert, S., Grotegerd, D., Jansen, A., Alexander, N., Usemann, P., Thomas-Odenthal, F., Evermann, U., Wroblewski, A. and Walter, M., 2023. Altered brain dynamic in major depressive disorder: state and trait features. *Translational Psychiatry, 13*(1), p.261. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02540-0

Kaiser, R.H., Andrews-Hanna, J.R., Wager, T.D. and Pizzagalli, D.A., 2015. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry, 72*(6), pp.603–611. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071

Kajumba, M.M., Kakooza-Mwesige, A., Nakasujja, N., Koltai, D. and Canli, T., 2024. Treatment-resistant depression: molecular mechanisms and management. *Molecular Biomedicine, 5*, Article 43. https://doi.org/10.1186/s43556-024-00153-6

Kang, J.I., Lee, H., Jhung, K., Kim, K.R., An, S.K., Yoon, K.J., Kim, S.I., Namkoong, K. and Lee, E., 2016. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry, 77(*9), pp.e1137–e1143. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10110

Kishi, T., Sakuma, K., Nomura, I., Matsuda, Y., Mishima, K. and Iwata, N., 2019. Brexpiprazole as adjunctive treatment for major depressive disorder following treatment failure with at least one antidepressant in the current episode: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 22*(11), pp.698–709. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz040

Koppner, J., Chatziarzenis, M., Faresjö, T., Theodorsson, E., Thorsell, A., Nilsson, S., Olsen, O., & Faresjö, Å. (2020). Stress and perceived health among primary care visitors in two corners of Europe: Scandinavia and Greece. *International Journal of Health Geographics, 19*(1), 55. https://doi.org/10.1186/s12942-020-00248-8

Latsou, D. and Geitona, M., 2018. The effects of unemployment and economic distress on depression symptoms. *Materia Socio-Medica, 30*(3), pp.180–184. https://doi.org/10.5455/msm.2018.30.180-184

Leggett, L.E., Soril, L.J., Coward, S., Lorenzetti, D.L., MacKean, G. and Clement, F.M., 2015. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adult and youth populations: a systematic literature review and meta-analysis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders, 17(*6), p.10.4088/PCC.15r01807. https://doi.org/10.4088/PCC.15r01807

Li, B.J., Friston, K., Mody, M., Wang, H.N., Lu, H.B. and Hu, D.W., 2018. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neuroscience & Therapeutics, 24*(11), pp.1004–1019. https://doi.org/10.1111/cns.12998

Li, K., Wang, K., Xu, S.X. et al., 2024. Investigating neuroplasticity changes reflected by BDNF levels in astrocyte-derived extracellular vesicles in patients with depression. *International Journal of Nanomedicine, 19*, pp.8971–8985. https://doi.org/10.2147/IJN.S477482

Liston, C., Chen, A.C., Zebley, B.D., Drysdale, A.T., Gordon, R., Leuchter, B., Voss, H.U., Casey, B.J., Etkin, A. and Dubin, M.J., 2014. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biological Psychiatry, 76*(7), pp.517–526. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023

Liu, S., Sheng, J., Li, B. and Zhang, X., 2017. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*, p.526. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00526

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Markopoulou, K., Fischer, S., Papadopoulos, A., Poon, L., Rane, L.J., Fekadu, A. and Cleare, A.J., 2021. Comparison of hypothalamo-pituitary-adrenal function in treatment resistant unipolar and bipolar depression. *Translational Psychiatry, 11*, Article 244. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01343-5

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M. and Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron, 45*(5), pp.651–660. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014

Meshkat, S., Alnefeesi, Y., Jawad, M.Y., Di Vincenzo, J.D., Rodrigues, N.B., Ceban, F., Lui, L.M.W., McIntyre, R.S. and Rosenblat, J.D., 2022. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with treatment-resistant depression (TRD): a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research, 317,* p.114857. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114857

Moukaddam, N., Hashmi, A.M. and Nguyen, P., 2016. Use of psychotherapy in treatment-resistant depression. *Psychiatric Annals, 46*(4), pp.230–235. https://doi.org/10.3928/00485713-20160217-01

Mulders, P.C., van Eijndhoven, P.F., Schene, A.H., Beckmann, C.F. and Tendolkar, I., 2015. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 56*, pp.330–344. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014

Murrough, J.W., Iosifescu, D.V., Chang, L.C., Al Jurdi, R.K., Green, C.E., Perez, A.M., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D.S. and Mathew, S.J., 2013. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry, 170*(10), pp.1134–1142. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392

Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J.H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F.A., Walker, J., Anderson, B., Koola, J., Kose, S., Lomarev, M., Bohning, D.E. and George, M.S., 2007. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology, 32*(8), pp.1649–1660. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301288

Nakao, M., Yamanaka, G. and Kuboki, T., 2001. Major depression and somatic symptoms in a mind/body medicine clinic. *Psychopathology, 34*(5), pp.230–235. https://doi.org/10.1159/000049315

Nasiri, E., Karbalaei Nouri, A., Hosseini, S.A. and Mandani, G., 2025. A systematic review of occupation- and activity-based health management interventions for adult patients with

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

severe mental disorders. *Journal of Education and Health Promotion, 14*(1), p.87. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1036_23

Nelson, J.C. and Papakostas, G.I., 2009. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry, 166*(9), pp.980–991. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312

Nierenberg, A. A., Fava, M., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., McGrath, P. J., Alpert, J. E., Warden, D., Luther, J. F., Niederehe, G., Lebowitz, B., Shores-Wilson, K., & Rush, A. J. (2006). A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry, 163(*9), 1519–1665. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1519

Nuñez, N.A., Joseph, B., Pahwa, M., Kumar, R., Resendez, M.G., Prokop, L.J., Veldic, M., Seshadri, A., Biernacka, J.M., Frye, M.A., Wang, Z. and Singh, B., 2022. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 302*, pp.385–400. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.134

O'Brien, B., Lijffijt, M., Wells, A., Swann, A.C. and Mathew, S.J., 2019. The impact of childhood maltreatment on intravenous ketamine outcomes for adult patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals, 12*(3), p.133. https://doi.org/10.3390/ph12030133

O'Sullivan, S.J., Buchanan, D.M., Batail, J.V. and Williams, N.R., 2024. Should rTMS be considered a first-line treatment for major depressive episodes in adults?. *Clinical Neurophysiology, 165*, pp.76–87. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.06.004

Pardossi, S., Fagiolini, A. and Cuomo, A., 2024. Variations in BDNF and their role in the neurotrophic antidepressant mechanisms of ketamine and esketamine: A review. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(23), p.13098. https://doi.org/10.3390/ijms252313098

Park, L. T., Falodun, T. B., & Zarate, C. A., Jr (2019). Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders. *Focus (American Psychiatric Publishing), 17*(1), 8–12. https://doi.org/10.1176/appi.focus.20180030

Papakostas, G.I., Salloum, N.C., Hock, R.S., Jha, M.K., Murrough, J.W., Mathew, S.J., Iosifescu, D.V. and Fava, M., 2020. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry, 81*(4), p.19r12889. https://doi.org/10.4088/JCP.19r12889

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Prasartpornsirichoke, J., Pityaratstian, N., Poolvoralaks, C., Sirinimnualkul, N., Ormtavesub, T., Hiranwattana, N., Phonsit, S. and Rungnirundorn, T., 2023. The prevalence and economic burden of treatment-resistant depression in Thailand. *BMC Public Health, 23,* Article 1541. https://doi.org/10.1186/s12889-023-16477-y

Rafe, M.R., Waris, A. and Saha, P., 2025. Therapeutic approaches to tackle the challenge of depression that is resistant to treatment: a narrative review. *Health Science Reports, 8*(1), e70370. https://doi.org/10.1002/hsr2.70370

Rengasamy, M., Brundin, L., Griffo, A., Panny, B., Capan, C., Forton, C. and Price, R.B., 2022. Cytokine and reward circuitry relationships in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry: Global Open Science, 2*(1), pp.45–53. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.06.009

Ruberto, V.L., Jha, M.K. and Murrough, J.W., 2020. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals, 13*(6), p.116. https://doi.org/10.3390/ph13060116

Salleh, M.R., 2018. The burden of mental illness: an emerging global disaster. *Journal of Clinical and Health Sciences, 3*(1), pp.5–12. https://doi.org/10.24191/jchs.v3i1.6150

Salomons, T.V., Dunlop, K., Kennedy, S.H., Flint, A., Geraci, J., Giacobbe, P. and Downar, J., 2014. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology, 39*(2), pp.488–498. https://doi.org/10.1038/npp.2013.222

Sanacora, G., Treccani, G. and Popoli, M., 2012. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology, 62*(1), pp.63–77. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036

Schiena, G., Franco, G., Boscutti, A., Delvecchio, G., Maggioni, E. and Brambilla, P., 2021. Connectivity changes in major depressive disorder after rTMS: a review of functional and structural connectivity data. *Epidemiology and Psychiatric Sciences, 30*, e59. https://doi.org/10.1017/S2045796021000482

Shin, C., Kim, Y., Park, S., Yoon, S., Ko, Y.H., Kim, Y.K., Kim, S.H., Jeon, S.W. and Han, C., 2017. Prevalence and associated factors of depression in general population of Korea: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Journal of Korean Medical Science, 32*(11), pp.1861–1869. https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.11.1861

Souliotis, K., Golna, C., Samara, M., Tsapakis, E.-M., Bozikas, V.P., Hyphantis, T.N., Smyrnis, N. and Stefanis, N., 2025. Treatment-resistant or difficult-to-treat depression: a

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

consensus on the pharmacotherapy challenges and considerations for the health care system in Greece. *Frontiers in Psychiatry, 16*, Article 1561821. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1561821

Stöhrmann, P., Godbersen, G.M., Reed, M.B., Unterholzner, J., Klöbl, M., Baldinger-Melich, P., Vanicek, T., Hahn, A., Lanzenberger, R., Kasper, S. and Kranz, G.S., 2023. Effects of bilateral sequential theta-burst stimulation on functional connectivity in treatment-resistant depression: First results. *Journal of Affective Disorders, 324*, pp.660–669. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.088

Strandberg, P., Nordenskjöld, A., Bodén, R., Ekman, C.J., Lundberg, J. and Popiolek, K., 2024. Electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a depressive episode: a register-based study. *The Journal of ECT, 40*(2), pp.88–95. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000971

Swainson, J., Thomas, R.K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M.A., Baker, G., Dursun, S., Klassen, L.J., Chokka, P. and Demas, M.L., 2019. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics, 19*(10), pp.899–911. https://doi.org/10.108/14737175.2019.1640604

Taylor, S.F., Ho, S.S., Abagis, T., Angstadt, M., Maixner, D.F., Welsh, R.C. and Hernandez-Garcia, L., 2018. Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *Journal of Affective Disorders, 232*, pp.143–151. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.019

Tondo, L. and Baldessarini, R.J., 2024. Prevention of suicidal behavior with lithium treatment in patients with recurrent mood disorders. *International Journal of Bipolar Disorders, 12*(1), p.6. https://doi.org/10.1186/s40345-024-00326-x

Tozzi, L., Zhang, X., Chesnut, M., Holt-Gosselin, B., Ramirez, C.A. and Williams, L.M., 2021. Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: Meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. *NeuroImage: Clinical, 30,* p.102570. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102570

Tsolaki, M., Gkioka, M., Verykouki, E., Galoutzi, N., Kavalou, E. and Pattakou-Parasyri, V., 2017. Prevalence of dementia, depression, and mild cognitive impairment in a rural area of the island of Crete, Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias, 32*(5), pp.252–264. https://doi.org/10.1177/1533317517698789

Tura, A. and Goya-Maldonado, R., 2023. Brain connectivity in major depressive disorder: a precision component of treatment modalities?. *Translational Psychiatry, 13*(1), p.196. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02499-y

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14

Vega, J. N., Taylor, W. D., Gandelman, J. A., Boyd, B. D., Newhouse, P. A., Shokouhi, S., & Albert, K. M. (2020). Persistent Intrinsic Functional Network Connectivity Alterations in Middle-Aged and Older Women with Remitted Depression. *Frontiers in Psychiatry, 11,* 62. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00062

Weigand, A., Horn, A., Caballero, R., Cooke, D., Stern, A.P., Taylor, S.F., Press, D., Pascual-Leone, A. and Fox, M.D., 2018. Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biological Psychiatry, 84*(1), pp.28–37. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.028

World Health Organization, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. [online] World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610 [Accessed 15 April 2025].

World Health Organization, 2020. Depression. [online] Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression [Accessed 15 April 2025].

Wortzel, H.S., Simonetti, J.A., Oslin, D.W., Hermes, E. and Matarazzo, B.B., 2023. Lithium use for suicide prevention, revisited. *Journal of Psychiatric Practice, 29*(1), pp.51–57. https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000680

Zelada, M.I., Garrido, V., Liberona, A., Jones, N., Zúñiga, K., Silva, H. and Nieto, R.R., 2023. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a predictor of treatment response in major depressive disorder (MDD): a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(19), p.14810. https://doi.org/10.3390/ijms241914810

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 18:51:02 EEST - 216.73.216.14