



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*«Νεότερα Δεδομένα σχετικά με την Θεραπευτική Χρήση του
Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού (rTMS) στην Κατάθλιψη»*

Κλεονίκη Πατσόγα

Νοσηλεύτρια ΠΕ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση

μέρους των απαιτήσεων για

την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Μάιος 2025



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

***Recent Advances in the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial
Magnetic Stimulation (rTMS) in Depression***

Kleoniki Patsoga

Nurse, Higher

Education

Institution (H.E.I)

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

Larissa, May 2025

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

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

ΠΑΤΣΟΓΑ ΚΛΕΟΝΙΚΗ

Κλεονίκη Πατσόγα

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

Επιβλέπων:

Μπονώτης Κωνσταντίνος Επίκουρος καθηγητής ψυχιατρικής πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μπονώτης Κωνσταντίνος , επίκουρος καθηγητής ψυχιατρικής
2. Βασίλειος Σιώκας ,επίκουρος καθηγητής νευρολογίας
3. Ευθύμιος Δαρδιώτης, καθηγητής Νευρολογίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Βασίλειος Σιώκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: ***Recent Advances in the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Depression***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους όσοι με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών .

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Κωνσταντίνο Μπονώτη , για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη και τις χρήσιμες παρατηρήσεις του καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της επιτροπής για το χρόνο καθώς και τη διάθεση τους να αξιολογήσουν το έργο μου.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση , την αγάπη και την κατανόηση που έδειξαν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Πατσόγα Κλεονίκη



Προσωπικά στοιχεία

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων (Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

Ημερομηνία Γέννησης

Δεξιότητες

Παροχή νοσηλευτικής φροντίδας σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές

Αξιολόγηση ψυχικής κατάστασης και παρακολούθηση συμπτωμάτων

Συνεργασία με διεπιστημονική ομάδα (ψυχιάτρους, κοινωνικούς λειτουργούς, ψυχολόγους)

Εφαρμογή τεχνικών αποφόρτισης και αποκατάστασης σχέσης με τον ασθενή

Τήρηση κανόνων δεοντολογίας και εμπιστευτικότητας

Γλώσσες

Πτυχίο Αγγλικής Γλώσσας επιπέδου B2 City & Guilds IESOL και ISESOL

Κλεονίκη Πατσόγα

Περίληψη

Επαγγελματίας Νοσηλεύτρια με εξειδίκευση στην Ψυχική Υγεία και εμπειρία στην παροχή ολιστικής φροντίδας σε ασθενείς με ψυχικές και συναισθηματικές διαταραχές. Ικανή στη διαχείριση κρίσεων, στη χορήγηση αγωγής και στην ψυχοκοινωνική υποστήριξη με έμφαση στην ενσυναίσθηση, τον σεβασμό και την επικοινωνία. Συνεργάζομαι αποτελεσματικά με διεπιστημονικές ομάδες και διατηρώ υψηλό επίπεδο επαγγελματισμού και δεοντολογίας. Επιδιώκω συνεχώς τη βελτίωση των δεξιοτήτων μου και την προσφορά ποιοτικής φροντίδας σε κάθε ασθενή

Εργασιακή Εμπειρία

Νοσηλεύτρια με ειδίκευση στη ψυχική υγεία, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα

Μάιος 2023 - Παρόν

Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Ενηλίκων

Νοσηλευτική ειδικότητα ψυχικής υγείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα

Οκτώβριος 2021 - Απρίλιος 2023

-Πλήρη απασχόληση στο κυκλικό ωράριο

-Επίσκεψη σε δομές υγείας (Κέντρο ψυχικής υγείας Λάρισα, Ξενώνας ΑΡΓΙΣΣΑ)

-Λήψη γραπτών και προφορικών εξετάσεων για την απόκτηση της νοσηλευτικής ειδικότητας

Βοηθός Οδοντιατρικών επαγγελματιών, Τσέτσιλα Μιχαέλα Σοφία, Λάρισα

Δεκέμβριος 2010 - Οκτώβριος 2021

Πρακτική άσκηση ως νοσηλεύτρια, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα

Απρίλιος 2019 - Σεπτέμβριος 2019

στις κλινικές : Ψυχιατρική, Χειρουργεία, Μονάδα στεφανιαίας νόσου, Ορθοπεδική

,Γαστρεντερολογική, Μονάδα νεογνών, Χειρουργική, Τμήμα επειγόντων περιστατικών

Υπάλληλος εξυπηρέτησης στον τομέα της εστίασης (Μερική Απασχόληση), Λάρισα

Ιούνιος 2017 - Μάιος 2018

Εκπαίδευση

Πτυχίο Νοσηλευτικής στο, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Οκτώβριος 2015 - Νοέμβριος 2020

ECDL, Πιστοποίηση Γνώσης Πληροφορικής, ΕΟΠΕΠ

Οκτώβριος 2020 - Οκτώβριος 2020

Επεξεργασία κειμένου

Υπολογιστικά φύλλα

Υπηρεσίες διαδικτύου

Απολυτήριο Γενικού Λυκείου , Άρτα

2015

Πιστοποιητικό παρακολούθησης 6ου ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ 22-24

Οκτωβρίου, ΕΝΕ

Οκτώβριος 2015

Πιστοποιητικό παρακολούθησης 3ης ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑΣ

ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΓΝΘ

«Εκπαιδεύω-Εκπαιδεύομαι» 18 & 19 Δεκεμβρίου, ΕΝΕ

Δεκέμβριος 2015

Πιστοποιητικό παρακολούθησης ετήσιου πανελλήνιου συνεδρίου

«ΗΜΕΡΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ & ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ» 17-20

Οκτωβρίου 2019, ΕΝΕ

Οκτώβριος 2019

Βεβαίωση συμμετοχής στις ομάδες εργασίας "ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ

ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ" στο

πλαίσιο του έργου ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ

"ΧΡΥΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ" 18 και 23 Μαρτίου 2022, REMIND-Ελληνική

Εταιρία Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών Χαλκίδας

Μάρτιος 2022

Περίληψη

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) έχει αναδειχθεί ως μια υποσχόμενη μη φαρμακολογική θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις φαρμακοανθεκτικότητας. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας πενταετίας με στόχο την ανάδειξη των πλέον τεκμηριωμένων ενδείξεων για τη χρήση της rTMS στην κατάθλιψη, την παρουσίαση των διεθνών οδηγιών, των θεραπευτικών πρωτοκόλλων και των νεότερων τεχνολογικών εξελίξεων που σχετίζονται με την εφαρμογή της.

Η εργασία βασίστηκε σε απλή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από διεθνείς βάσεις δεδομένων (PubMed, ScienceDirect, Scopus) και ανέλυσε τις ενδείξεις, αντενδείξεις, τις κατευθυντήριες οδηγίες και την κλινική εφαρμογή της rTMS τόσο στο πλαίσιο της ψυχιατρικής όσο και σε δομές νευροαποκατάστασης. Παρουσιάστηκαν τα πρότυπα θεραπευτικά πρωτόκολλα (10 Hz, iTBS) και εξετάστηκε ο ρόλος της εξατομικευμένης παρέμβασης με χρήση νευροαπεικονιστικών εργαλείων και βιοδεικτών. Ειδική έμφαση δόθηκε στις τεχνολογικές εξελίξεις, όπως οι φορητές συσκευές και οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης (AI), καθώς και στις ηθικές και ερευνητικές προκλήσεις που συνοδεύουν την επέκταση της χρήσης της rTMS.

Τα συμπεράσματα της εργασίας υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε επίπεδο μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας, προγνωστικών βιοδεικτών και θεσμικής ενσωμάτωσης της rTMS στα εθνικά συστήματα ψυχικής υγείας, με βάση αρχές επιστημονικής τεκμηρίωσης, ισότητας και βιοηθικής.

Λέξεις - Κλειδιά: rTMS, Κατάθλιψη, Νευροτροποποίηση, Τεχνητή νοημοσύνη, Εξατομικευμένη θεραπεία

Abstract

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) has emerged as a promising non-pharmacological therapeutic intervention for the treatment of Major Depressive Disorder (MDD), particularly in cases of pharmacoresistance. The aim of this study was to review recent international literature from the past five years, with the objective of identifying the most evidence-based clinical indications for the use of rTMS in depression, as well as presenting current international guidelines, standardized treatment protocols, and recent technological advances associated with its application.

This thesis was based on a narrative literature review using international scientific databases (PubMed, ScienceDirect, Scopus), and it examined the indications, contraindications, clinical guidelines, and real-world implementation of rTMS in both psychiatric and neurorehabilitation contexts. Standard treatment protocols (such as 10 Hz and intermittent theta-burst stimulation [iTBS]) were presented, and particular emphasis was placed on the role of individualized interventions guided by neuroimaging and biomarker-based approaches. Special attention was also given to recent technological developments, including portable rTMS devices and artificial intelligence (AI) applications, as well as the ethical and research challenges arising from the broader adoption of rTMS.

The findings underscore the need for further research into the long-term efficacy of rTMS, the identification of predictive biomarkers, and the integration of rTMS into national mental health systems, guided by principles of scientific rigor, equity, and bioethical responsibility.

Keywords: rTMS, Depression, Neuromodulation, Artificial Intelligence, Personalized Therapy

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	8
Abstract.....	9
1. Εισαγωγή.....	12
1.1 Το παγκόσμιο βάρος της κατάθλιψης.....	12
1.2 Περιορισμοί των συμβατικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.....	13
1.3 Ο αναδυόμενος ρόλος της νευροαποκατάστασης στις ψυχιατρικές διαταραχές.....	15
1.4 Σκοπός και στόχοι της παρούσας ανασκόπησης	19
1.5 Μεθοδολογία βιβλιογραφικής ανασκόπησης (βάσεις δεδομένων, λέξεις-κλειδιά, κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού, χρονικό πλαίσιο).....	22
2. Εννοιολογικό Πλαίσιο: Νευροβιολογία και Θεραπευτικές Στρατηγικές στην Κατάθλιψη.....	24
2.1 Νευροβιολογικά θεμέλια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.....	25
2.2 Διαταραχές της νευροπλαστικότητας και των εγκεφαλικών κυκλωμάτων	28
2.3 Συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (φαρμακοθεραπεία, ψυχοθεραπεία, ηλεκτροσπασμοθεραπεία)	30
2.4 Το επιστημονικό υπόβαθρο για την εφαρμογή νευροτροποποιητικών τεχνικών	32
3. Διακρανιακός Επαναλαμβανόμενος Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS): Μηχανισμοί και Πρωτόκολλα.....	34
3.1 Ιστορική εξέλιξη και βασικές αρχές λειτουργίας του rTMS.....	34
3.2 Μηχανισμοί δράσης: φλοιϊκή διέγερση, συναπτική πλαστικότητα	37
3.3 Πρωτόκολλα εφαρμογής (υψηλής/χαμηλής συχνότητας, iTBS, cTBS, βαθύ rTMS)	39
3.4 Εγκεφαλικοί στόχοι στην κατάθλιψη (π.χ. ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός -DLPFC)	41
3.5 Προφίλ ασφάλειας και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	43
4. Κλινικά Δεδομένα για την Εφαρμογή του rTMS στην Κατάθλιψη (2020–2025).....	45
4.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs).....	45
4.2 Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις	47
4.3 rTMS στην ανθεκτική κατάθλιψη.....	48
4.4 Αποτελεσματικότητα σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι, έφηβοι, συννοσηρότητες)...	51
4.5 Συγκριτικές μελέτες με φαρμακευτική αγωγή και ηλεκτροσπασμοθεραπεία	53
5. Εφαρμογές στην Κλινική Πράξη και Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες	56
5.1 Οδηγίες διεθνών οργανισμών (APA, NICE, CANMAT, WFSBP).....	56
5.2 Ενδείξεις, αντενδείξεις και επιλογή ασθενών	58
5.3 Τυποποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα και εφαρμογή στην πράξη.....	59
5.4 Ενσωμάτωση του rTMS σε δομές νευροαποκατάστασης	61
6. Μελλοντικές Προοπτικές και Ερευνητικές Κατευθύνσεις	64

6.1 Εξατομίκευση της θεραπείας με rTMS.....	64
6.2 Βιοδείκτες και απεικονιστικά εργαλεία καθοδήγησης.....	67
6.3 Τεχνολογικές εξελίξεις: φορητές συσκευές, εφαρμογές AI.....	69
6.4 Ερευνητικές προκλήσεις και ηθικά ζητήματα	71
7. Συμπεράσματα	73
Σύνοψη ευρημάτων.....	73
Κλινικές και ερευνητικές προεκτάσεις.....	75
Τελικές παρατηρήσεις.....	76

1. Εισαγωγή

1.1 Το παγκόσμιο βάρος της κατάθλιψης

Η κατάθλιψη αποτελεί μία από τις πλέον διαδεδομένες ψυχικές διαταραχές παγκοσμίως, με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην ατομική υγεία όσο και στη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2019 εκτιμάται ότι 280 εκατομμύρια άτομα, δηλαδή περίπου το 5% των ενηλίκων παγκοσμίως, αντιμετώπιζαν κατάθλιψη. Η διαταραχή αυτή είναι πιο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και επηρεάζει άτομα όλων των ηλικιών (World Health Organization, 2023).

Η κατάθλιψη δεν επηρεάζει μόνο την ψυχική υγεία, αλλά συνδέεται και με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες σωματικές παθήσεις, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη και καρκίνο. Επιπλέον, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αυτοκτονία, με τις αυτοκτονίες να συγκαταλέγονται μεταξύ των κύριων αιτιών θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Η οικονομική επιβάρυνση από την κατάθλιψη είναι επίσης αξιοσημείωτη. Εκτιμάται ότι ετησίως χάνονται περίπου 12 δισεκατομμύρια εργάσιμες ημέρες λόγω κατάθλιψης και άγχους, με το κόστος για την παγκόσμια οικονομία να ανέρχεται σε σχεδόν 1 τρισεκατομμύριο δολάρια ΗΠΑ (Chisholm, et al., 2019; World Health Organization, 2023).

Στην Ελλάδα, η οικονομική κρίση που ακολούθησε την παγκόσμια ύφεση του 2008 οδήγησε σε σημαντική αύξηση των ποσοστών κατάθλιψης. Η επικράτηση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής αυξήθηκε από 3,3% το 2008 σε 12,3% το 2013, ενώ τα ποσοστά αυτοκτονιών αυξήθηκαν σχεδόν κατά 40% μεταξύ 2009 και 2014. Αν και τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα από το 2019 δείχνουν ότι η Ελλάδα έχει πλέον ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά χρόνιας κατάθλιψης στην ΕΕ, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα δεδομένα είναι αυτοαναφερόμενα και δεν αποτυπώνουν πλήρως τον αντίκτυπο της πανδημίας COVID-19 (Health Policy Partnership, 2023).

Η πανδημία COVID-19 είχε σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία παγκοσμίως. Μια ανάλυση που δημοσιεύθηκε στο The Lancet έδειξε ότι το 2020 υπήρξε σημαντική αύξηση των περιπτώσεων μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και αγχωδών διαταραχών παγκοσμίως, με επιπλέον 53,2 εκατομμύρια και 76,2 εκατομμύρια περιπτώσεις αντίστοιχα (Santomauro, et al., 2021).

Συνολικά, η κατάθλιψη αποτελεί μια διαταραχή με πολυδιάστατες επιπτώσεις, επηρεάζοντας την υγεία, την οικονομία και την κοινωνική συνοχή. Η κατανόηση του παγκόσμιου και εθνικού φορτίου της κατάθλιψης είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών

στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της διαταραχής αυτής (Chisholm, et al., 2019; World Health Organization, 2023).

1.2 Περιορισμοί των συμβατικών θεραπευτικών παρεμβάσεων

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές ψυχιατρικές διαταραχές και συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η αντιμετώπισή της βασίζεται κυρίως στη φαρμακοθεραπεία και την ψυχοθεραπεία, ενώ σε σοβαρές ή ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και πιο επεμβατικές μέθοδοι όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της διαταραχής και την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων, οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις παρουσιάζουν σαφείς περιορισμούς, οι οποίοι επηρεάζουν αρνητικά τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την αποδοχή τους από τους ασθενείς (Voineskos, et al., 2021).

Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης στη ΜΚΔ, κυρίως με τη χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs) και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Παρά την εκτεταμένη χρήση αυτών των φαρμάκων, η κλινική τους αποτελεσματικότητα παραμένει περιορισμένη σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, περίπου το 30% των ατόμων που λαμβάνουν δύο ή περισσότερες γραμμές αντικαταθλιπτικής αγωγής δεν επιτυγχάνουν κλινικά σημαντική βελτίωση, γεγονός που οδηγεί στη διάγνωση της ανθεκτικής κατάθλιψης (treatment-resistant depression – TRD) (Al-Harbi, 2020). Επιπρόσθετα, η ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως σεξουαλική δυσλειτουργία, αύξηση σωματικού βάρους και συναισθηματική απονεύρωση, περιορίζουν τη συμμόρφωση των ασθενών και αυξάνουν το ποσοστό διακοπής της θεραπείας (Fabbri et al., 2021).

Ένα άλλο σοβαρό πρόβλημα της φαρμακοθεραπείας είναι ο χρόνος έναρξης της θεραπευτικής δράσης. Τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά χρειάζονται τέσσερις έως έξι εβδομάδες για να εμφανίσουν σημαντική κλινική επίδραση. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα, οι ασθενείς συχνά παραμένουν σε ιδιαίτερα ευάλωτη ψυχολογική κατάσταση, ιδίως όσοι εμφανίζουν έντονο αυτοκτονικό ιδεασμό ή σοβαρή λειτουργική έκπτωση (Trivedi et al., 2022). Η καθυστέρηση αυτή ενισχύει την ανάγκη για ανάπτυξη ταχέως δρώντων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες θα μπορούσαν να προσφέρουν άμεση ανακούφιση στα οξέα συμπτώματα της κατάθλιψης (Trivedi, et al., 2022).

Αξιοσημείωτος είναι επίσης ο ρόλος της φαρμακογονιδιωματικής στην επιτυχή αντιμετώπιση της ΜΚΔ, η οποία, παρά τις προόδους, δεν έχει ενσωματωθεί ευρέως στην κλινική πράξη. Παρότι η εφαρμογή της εξατομικευμένης φαρμακοθεραπείας φαίνεται πολλά υποσχόμενη, οι τρέχουσες τεχνολογίες παραμένουν περιορισμένες, τόσο ως προς την ακρίβεια πρόβλεψης όσο και ως προς την πρακτική χρησιμότητά τους (Fabbri et al., 2021). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει μέχρι σήμερα ένα ασφαλές μοντέλο επιλογής φαρμάκου βάσει γενετικού προφίλ.

Όσον αφορά την ψυχοθεραπεία, η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (CBT) έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική για ήπιες έως μέτριες μορφές κατάθλιψης. Εντούτοις, παρά την αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητά της, δεν αποτελεί επιλογή πρώτης γραμμής για όλους τους ασθενείς, κυρίως λόγω της περιορισμένης πρόσβασης σε εξειδικευμένους θεραπευτές και του υψηλού κόστους των συνεδριών σε πολλά κράτη, περιλαμβανομένων χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Cuijpers et al., 2020). Επιπλέον, υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι απορρίπτουν την ψυχοθεραπεία λόγω στιγματισμού ή προσωπικών πεποιθήσεων, γεγονός που περιορίζει περαιτέρω την εφαρμογή της.

Ένας ακόμα περιορισμός της ψυχοθεραπείας αφορά τη χρονική διάρκεια που απαιτείται για την επίτευξη ουσιαστικής βελτίωσης. Σε πολλές περιπτώσεις, η θεραπεία διαρκεί αρκετούς μήνες, γεγονός που δεν ευνοεί ασθενείς με οξεία συμπτώματα ή ανάγκη άμεσης λειτουργικής αποκατάστασης. Παράλληλα, το θεραπευτικό αποτέλεσμα επηρεάζεται από την ποιότητα της σχέσης μεταξύ θεραπευτή και θεραπευόμενου, καθώς και από την υποκειμενική ετοιμότητα του ατόμου για ψυχοθεραπευτική διερεύνηση, παράγοντες που καθιστούν τη θεραπεία λιγότερο προβλέψιμη από τη φαρμακευτική αγωγή (American Psychological Association, 2022).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (electroconvulsive therapy – ECT) αποτελεί μία από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τη σοβαρή και ανθεκτική κατάθλιψη, με ποσοστά ανταπόκρισης που ξεπερνούν το 70% σε ορισμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, παρά την αποτελεσματικότητά της, παραμένει υποχρησιμοποιούμενη, κυρίως λόγω του κοινωνικού στίγματος που την περιβάλλει, των παρενεργειών που τη συνοδεύουν και της ανάγκης νοσηλείας ή αναισθησίας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ECT είναι η παροδική ή και επίμονη απώλεια μνήμης, η σύγχυση και η έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή άτομα με γνωσιακή ευπάθεια (Voineskos et al., 2021). Επιπλέον, η ECT προϋποθέτει εξειδικευμένο προσωπικό και υποδομές, περιορίζοντας περαιτέρω τη διαθεσιμότητά της σε επαρχιακές ή υποστελεχωμένες δομές.

Σημαντικός περιορισμός των συμβατικών παρεμβάσεων είναι η αδυναμία τους να

στοχεύσουν συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην παθογένεια της κατάθλιψης. Οι υπάρχουσες θεραπείες, είτε φαρμακευτικές είτε ψυχοθεραπευτικές, δρουν κατά κανόνα σε συστημικό επίπεδο, χωρίς τη δυνατότητα να ρυθμίζουν επιλεκτικά τη δραστηριότητα περιοχών όπως ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC), η υπογωνιακή έλικα ή το μεταιχμιακό σύστημα. Αυτή η γενική προσέγγιση ενδέχεται να εξηγεί εν μέρει γιατί σημαντικό ποσοστό ασθενών αποτυγχάνει να ανταποκριθεί, ακόμη και σε κατά τα άλλα επαρκείς θεραπευτικές προσεγγίσεις (Drobisz and Damborská, 2019). Η ανάγκη για στοχευμένες, εξατομικευμένες και νευροβιολογικά θεμελιωμένες παρεμβάσεις αναδεικνύεται επιτακτικά στη σύγχρονη ερευνητική βιβλιογραφία.

Πέραν των κλινικών περιορισμών, εγείρονται και σοβαρά ζητήματα διαθεσιμότητας και προσβασιμότητας στις υπηρεσίες ψυχικής υγείας. Σε πολλές χώρες, η κάλυψη των αναγκών του πληθυσμού είναι ελλιπής λόγω υποχρηματοδότησης, έλλειψης εξειδικευμένου προσωπικού ή γεωγραφικών ανισοτήτων. Ακόμα και σε ανεπτυγμένα υγειονομικά συστήματα, όπως της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης, αναφέρονται καθυστερήσεις στην έναρξη θεραπείας και δυσκολία στην πρόσβαση σε εξειδικευμένα κέντρα (WHO, 2023). Οι ανισότητες αυτές επηρεάζουν αρνητικά την πορεία της νόσου, αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής και μειώνουν τη μακροχρόνια λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών.

Η συνολική κλινική εικόνα καταδεικνύει ότι οι συμβατικές θεραπείες, αν και παραμένουν αναγκαίες, δεν επαρκούν από μόνες τους για την πλήρη διαχείριση της κατάθλιψης, ιδίως όταν πρόκειται για πολύπλοκες, ανθεκτικές ή επανεμφανιζόμενες μορφές της διαταραχής. Οι περιορισμοί στη θεραπευτική ανταπόκριση, οι παρενέργειες, οι καθυστερήσεις έναρξης δράσης, οι λειτουργικοί και γνωστικοί κίνδυνοι, καθώς και οι δυσκολίες πρόσβασης συνθέτουν ένα πεδίο όπου η αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων είναι αναγκαία (Dardiotis, Siokas et al. 2019). Η ανάπτυξη τεχνικών νευροτροποποίησης, όπως ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), έρχεται να καλύψει αυτό το θεραπευτικό κενό. Η δυνατότητα του rTMS να στοχεύει επιλεκτικά περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην κατάθλιψη, χωρίς τη χρήση φαρμάκων ή αναισθησίας, αποτελεί έναν ελπιδοφόρο ορίζοντα στη σύγχρονη νευροψυχιατρική. Τα επόμενα κεφάλαια θα διερευνήσουν τη θεωρητική βάση, τις τεχνικές παραμέτρους, αλλά και τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του rTMS στην κατάθλιψη (Al-Harbi, 2020; Voineskos, et al., 2020; Cuijpers, et al., 2021; Fregni, et al., 2021).

1.3 Ο αναδυόμενος ρόλος της νευροαποκατάστασης στις ψυχιατρικές

διαταραχές

Η έννοια της νευροαποκατάστασης έχει παραδοσιακά συσχετιστεί με την αποκατάσταση νευρολογικών παθήσεων, όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τραυματικές εγκεφαλικές κακώσεις ή νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, το ενδιαφέρον για την εφαρμογή της νευροαποκατάστασης και στις ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή, έχει αυξηθεί ραγδαία. Οι εξελίξεις στις νευροεπιστήμες, η πρόοδος στην απεικόνιση του εγκεφάλου και η εμβάθυνση στη νευροπλαστικότητα και τη λειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων έχουν καταδείξει ότι η κατάθλιψη δεν αποτελεί απλώς μια ψυχολογική ή χημική διαταραχή, αλλά συνοδεύεται από μετρήσιμες δυσλειτουργίες σε εγκεφαλικές δομές και συνδέσεις. Σε αυτό το πλαίσιο, η νευροαποκατάσταση αποκτά νέο ρόλο και νόημα (Fregni, et al., 2021; Kadosh and Staunton, 2019; Insel, 2022).

Η σύγχρονη προσέγγιση στην ψυχιατρική αντιλαμβάνεται τις διαταραχές της διάθεσης ως αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών, ψυχοκοινωνικών και νευροβιολογικών παραμέτρων. Η κατάθλιψη, ειδικότερα, σχετίζεται με δυσλειτουργίες στον προμετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τις συνδέσεις τους με το μαιχμιακό σύστημα. Η υπολειτουργία του ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) και η υπερδιέγερση του υπογωνιακού φλοιού (subgenual cingulate cortex) αποτελούν πλέον καλά τεκμηριωμένα ευρήματα (Mulders et al., 2015). Αυτές οι διαταραχές οδηγούν σε δυσλειτουργική επεξεργασία των συναισθημάτων, ανεπαρκή γνωστική αναστολή και μειωμένη ανταπόκριση σε θετικά ερεθίσματα. Η παραδοχή ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με δυσλειτουργική νευρωνική κυκλότητα ενισχύει την ανάγκη για θεραπευτικές στρατηγικές που να δρουν όχι μόνο συμπτωματικά, αλλά και αναδομητικά, επαναφέροντας την εγκεφαλική λειτουργία σε φυσιολογικά πρότυπα (Schiena et al., 2021).

Εδώ ακριβώς εδράζεται η συμβολή της νευροαποκατάστασης. Η έννοια της «ψυχιατρικής αποκατάστασης» είχε αρχικά ταυτιστεί με την κοινωνική επανένταξη και τη λειτουργική αποκατάσταση ατόμων με χρόνιες ψυχικές διαταραχές. Ωστόσο, το πεδίο έχει εξελιχθεί ώστε να περιλαμβάνει παρεμβάσεις που στοχεύουν στη νευρωνική αναδιοργάνωση, αξιοποιώντας τεχνικές όπως η λειτουργική επανεκπαίδευση, η εργοθεραπεία, η γνωσιακή αναδόμηση, η επαγγελματική αποκατάσταση και, τα τελευταία χρόνια, τεχνολογίες νευροτροποποίησης όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS), η διακρανιακή συνεχής ή εναλλασσόμενη ηλεκτρική διέγερση (tDCS, tACS), και η νευροανάδραση (neurofeedback) (Ishikuro et al., 2023).

Η θεμελιώδης αρχή στην οποία βασίζεται η νευροαποκατάσταση είναι η νευροπλαστικότητα, δηλαδή η ικανότητα του εγκεφάλου να τροποποιεί τη λειτουργική του αρχιτεκτονική σε απάντηση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα ή θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η πλαστικότητα αυτή μπορεί να ενισχυθεί με μεθόδους που επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα τη δραστηριότητα νευρωνικών κυκλωμάτων που έχουν απορρυθμιστεί στην κατάθλιψη. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, τόσο η φυσική άσκηση όσο και οι τεχνικές γνωσιακής ενίσχυσης ενεργοποιούν περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ενισχύοντας την από πάνω προς τα κάτω ρύθμιση (top-down control) του μεταχιακού συστήματος και οδηγώντας σε αντικαταθλιπτική δράση (Kandola et al., 2019).

Παράλληλα, η αξιοποίηση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) και της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG) σε πραγματικό χρόνο επιτρέπει την παρακολούθηση και τη στόχευση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η πρόοδος στις τεχνικές απεικόνισης επέτρεψε τη χαρτογράφηση λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών, καθιστώντας εφικτή την εξατομικευμένη εφαρμογή τεχνικών neuromodulation, όπως το rTMS, βάσει του νευρωνικού προφίλ του κάθε ασθενούς. Αυτή η «precision psychiatry» προσέγγιση συνδυάζει την ψυχοθεραπεία, τη φαρμακολογία και τις επεμβατικές τεχνικές σε ένα ενοποιημένο μοντέλο (Sun et al., 2024).

Στον τομέα της κατάθλιψης, η νευροαποκατάσταση δεν περιορίζεται πλέον στην υποστηρικτική φροντίδα και την κοινωνική επανένταξη, αλλά εμπλέκεται άμεσα στην επανεκπαίδευση της εγκεφαλικής λειτουργίας μέσω στοχευμένων, τεκμηριωμένων παρεμβάσεων. Ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), ο οποίος εξετάζεται εκτενώς στα επόμενα κεφάλαια, έχει αναγνωριστεί ως βασικό εργαλείο αυτής της προσέγγισης, καθώς προσφέρει μη επεμβατική, ανώδυνη και αποτελεσματική διέγερση εγκεφαλικών περιοχών με αποδεδειγμένη εμπλοκή στην παθογένεια της κατάθλιψης (McClintock et al., 2018).

Η ενσωμάτωση νευροτροποποιητικών παρεμβάσεων στη νευροαποκατάσταση των ψυχιατρικών διαταραχών και ειδικά της κατάθλιψης προϋποθέτει μια αναθεωρημένη θεώρηση της θεραπευτικής πράξης. Δεν πρόκειται πλέον για απλή διαχείριση συμπτωμάτων αλλά για παρέμβαση σε επίπεδο εγκεφαλικής κυκλότητας, με στόχο την επαναφορά της νευρωνικής ισορροπίας και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας. Το rTMS, για παράδειγμα, δρα μεταβάλλοντας τη φλοιική διεγερσιμότητα και ενισχύοντας τη συνδεσιμότητα μεταξύ του ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και περιοχών του μεταχιακού συστήματος που σχετίζονται με τη ρύθμιση του συναισθήματος, όπως η αμυγδαλή και ο έσω προμετωπιαίος φλοιός. Μελέτες με fMRI έχουν δείξει ότι ακόμη και λίγες συνεδρίες rTMS μπορούν να επαναφέρουν

δυσλειτουργικά δίκτυα σε φυσιολογικά επίπεδα λειτουργικής συνδεσιμότητας (Chen, et al., 2020).

Επιπλέον, η χρήση τεχνικών όπως το neurofeedback και η συγκεκριμένη γνωσιακή επανεκπαίδευση (cognitive remediation therapy – CRT) έχουν αναδειχθεί ως ιδιαίτερα χρήσιμες στην αντιμετώπιση των γνωσιακών ελλειμμάτων που συχνά συνοδεύουν τη μείζονα κατάθλιψη, ακόμη και κατά την ύφεση. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να ενισχύσουν την προσοχή, τη μνήμη εργασίας, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την εκτελεστική λειτουργία, ενισχύοντας τη συνολική λειτουργικότητα του ατόμου και μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής. Η ενίσχυση των γνωστικών επιδόσεων ενισχύει ταυτόχρονα την ικανότητα του ασθενούς να συμμετάσχει ενεργά και αποτελεσματικά σε άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η ψυχοθεραπεία ή η εργοθεραπεία, δημιουργώντας έναν θετικό φαύλο κύκλο αποκατάστασης (Théron et al., 2021; Mokhtari, et al., 2023).

Παράλληλα, η ένταξη της σωματικής άσκησης στο θεραπευτικό πλάνο της νευροαποκατάστασης στην κατάθλιψη έχει τεκμηριωθεί με ισχυρή επιστημονική υποστήριξη. Η αερόβια άσκηση φαίνεται να ενισχύει την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), οι οποίοι παίζουν κρίσιμο ρόλο στη νευροπλαστικότητα και στη συναισθηματική ρύθμιση. Μελέτες δείχνουν ότι η τακτική άσκηση οδηγεί σε αύξηση του BDNF στον ιππόκαμπο, δομή ιδιαίτερα επηρεασμένη στην κατάθλιψη, συμβάλλοντας έτσι στην αποκατάσταση των γνωστικών και συναισθηματικών λειτουργιών (Schuch et al., 2022). Η κινησιοθεραπεία, επομένως, δεν αποτελεί απλώς συμπληρωματική παρέμβαση αλλά αναπόσπαστο τμήμα της πολυδιάστατης νευροαποκατάστασης.

Η εφαρμογή όλων των παραπάνω απαιτεί τη μετάβαση σε διεπιστημονικά μοντέλα παρέμβασης, όπου ψυχίατροι, φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, νευροψυχολόγοι και ειδικοί στις νευροεπιστήμες συνεργάζονται με κοινό στόχο: την αποκατάσταση της λειτουργικής ικανότητας του ατόμου μέσω της στοχευμένης ενίσχυσης της νευρωνικής του λειτουργίας. Τα σύγχρονα πρωτόκολλα νευροαποκατάστασης οφείλουν να είναι εξατομικευμένα, δυναμικά και προσαρμοζόμενα στις νευρογνωστικές ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η αξιολόγηση μέσω αξιόπιστων εργαλείων όπως η Montreal Cognitive Assessment (MoCA), η Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) και τα νευροψυχολογικά tests είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της προόδου και την αναπροσαρμογή των παρεμβάσεων (Baldassarre et al., 2024; Reitano et al., 2023).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η νευροαποκατάσταση στις ψυχιατρικές διαταραχές δεν αντικαθιστά τις κλασικές μορφές θεραπείας αλλά τις συμπληρώνει, τις ενισχύει και τις επεκτείνει.

Η συνεργασία των νευροεπιστημών με την ψυχιατρική και τις επαγγελματικές θεραπείες ανοίγει νέους δρόμους όχι μόνο για τη μείωση των συμπτωμάτων αλλά για την αποκατάσταση της συνολικής λειτουργικότητας, της αυτονομίας και της ποιότητας ζωής του ατόμου με κατάθλιψη. Καθώς η ψυχιατρική επανεξετάζει τα όρια της και η νευροαποκατάσταση αναδεικνύεται ως αναπόσπαστο τμήμα της θεραπευτικής διαδικασίας, δημιουργείται ένα νέο, ελπιδοφόρο θεραπευτικό τοπίο που ευνοεί την αποστιγματοποίηση, την πρόληψη της υποτροπής και τη μακροπρόθεσμη επανένταξη (Ee, et al., 2020; Stasolla et al., 2024).

Η κατανόηση του εγκεφάλου ως ενός δυναμικού, προσαρμοστικού και εκπαιδεύσιμου οργάνου καθιστά τη νευροαποκατάσταση όχι μόνο θεμιτή αλλά και αναγκαία στρατηγική για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης του 21^{ου} αιώνα. Στα επόμενα κεφάλαια θα εξεταστούν εκτενώς τα κλινικά δεδομένα και οι τεχνικές παράμετροι της μεθόδου rTMS, ως πρωτοποριακό εργαλείο αυτής της σύγχρονης θεραπευτικής αντίληψης (Sharbafshaaer et al., 2024).

1.4 Σκοπός και στόχοι της παρούσας ανασκόπησης

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) συνιστά μια από τις πλέον διαδεδομένες ψυχικές νόσους παγκοσμίως, με αυξανόμενες επιπτώσεις στην υγεία, την κοινωνία και την παγκόσμια οικονομία. Η πολυπαραγοντική φύση της κατάθλιψης, η μεγάλη ετερογένεια στην κλινική της έκφραση και η ατελής ανταπόκριση σε πολλές από τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, αναδεικνύουν την ανάγκη για μια βαθύτερη κατανόηση των νευροβιολογικών της μηχανισμών και την αξιολόγηση νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Παρά την ύπαρξη αξιόπιστων φαρμακολογικών και ψυχοθεραπευτικών στρατηγικών, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παραμένει ανθεκτικό στη θεραπεία, με επαναλαμβανόμενα επεισόδια και περιορισμένη αποκατάσταση της λειτουργικότητας.

Στο πλαίσιο αυτό, η αναγνώριση της κατάθλιψης ως διαταραχής με μετρήσιμα νευροφυσιολογικά ελλείμματα, άνοιξε τον δρόμο για την εφαρμογή τεχνικών νευροτροποποίησης, όπως ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), ως μέρος μιας διευρυμένης, νευροαποκαταστασιακής προσέγγισης. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή ψυχιατρική πρακτική που συχνά επικεντρώνεται στην καταστολή των συμπτωμάτων, η νευροαποκατάσταση επιδιώκει την επαναφορά της λειτουργικής ισορροπίας μέσω της ενίσχυσης της νευροπλαστικότητας και της στοχευμένης αποκατάστασης των εγκεφαλικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με τη συναισθηματική ρύθμιση, τη γνωσιακή επεξεργασία και την αυτορρύθμιση.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εκπονείται στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Νευροαποκατάσταση» της Ιατρικής Σχολής, με σκοπό την τεκμηριωμένη καταγραφή και κριτική

παρουσίαση των νεότερων δεδομένων που αφορούν την εφαρμογή της μεθόδου rTMS στην κατάθλιψη, ως εργαλείο νευροαποκατάστασης. Εστιάζοντας αποκλειστικά σε ερευνητικό υλικό της τελευταίας πενταετίας (2019–2024), η εργασία επιδιώκει να αναδείξει την κλινική αποτελεσματικότητα, τις παραμέτρους εφαρμογής, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα, τους πληθυσμούς-στόχους καθώς και τις νευροβιολογικές επιδράσεις του rTMS. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ενσωμάτωση της τεχνικής αυτής στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ψυχιατρικής (precision psychiatry), με στόχο την ενίσχυση της λειτουργικής αποκατάστασης και την πρόληψη της υποτροπής.

Μέσα από τη συγκριτική ανάλυση πρόσφατων κλινικών μελετών, συστηματικών ανασκοπήσεων και κατευθυντήριων οδηγιών διεθνών οργανισμών, αναζητείται η απάντηση σε ερωτήματα που αφορούν όχι μόνο την αποτελεσματικότητα του rTMS, αλλά και την ασφάλεια, την ανεκτικότητα, την προσβασιμότητα και την ένταξή του σε διεπιστημονικά θεραπευτικά μοντέλα. Η μεθοδολογική επιλογή της εστιασμένης ανασκόπησης (focused literature review) και όχι της συστηματικής, επιτρέπει την ενσωμάτωση πρόσφατων αλλά και διαφορετικών τύπων μελετών, διατηρώντας την επιστημονική εγκυρότητα, χωρίς να περιορίζεται σε αυστηρά προκαθορισμένα πρωτόκολλα.

Στο πλαίσιο της νευροαποκατάστασης, ο ρόλος του rTMS επαναπροσδιορίζεται ως πέραν της συμπτωματικής ανακούφισης. Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να αναδείξει τη μέθοδο όχι μόνο ως εργαλείο εναλλακτικής παρέμβασης σε ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά και ως βασικό πυλώνα σε νέες θεραπευτικές ακολουθίες, προσαρμοσμένες στις σύγχρονες αντιλήψεις περί εγκεφαλικής λειτουργικότητας. Εξετάζεται η συμβολή του rTMS στη νευροπλαστική αναδιοργάνωση, η επίδρασή του σε δείκτες όπως ο BDNF, η ενεργοποίηση ή καταστολή συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου μέσω fMRI, αλλά και η συσχέτισή του με τη λειτουργική αποκατάσταση της καθημερινότητας του ασθενούς, μέσω μετρήσεων ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας (WHODAS, SF-36, κ.ά.).

Η επιλογή του θέματος δεν είναι τυχαία, καθώς συνδυάζει τον τομέα της ψυχικής υγείας, που αποτελεί μείζονα πρόκληση για τη δημόσια υγεία του 21ου αιώνα, με τις εφαρμογές των τεχνικών νευροεπιστήμης που ανοίγουν νέες θεραπευτικές προοπτικές. Μέσα από την κριτική σύνθεση των δεδομένων, αναζητούνται τα όρια, οι δυνατότητες και οι προοπτικές του rTMS όχι μόνο ως μέθοδος θεραπείας, αλλά ως μέσο ενσωμάτωσης της σύγχρονης τεχνολογίας στον τομέα της ψυχιατρικής αποκατάστασης. Επιπλέον, αναδεικνύεται η αναγκαιότητα επαναπροσδιορισμού των θεραπευτικών στρατηγικών για την κατάθλιψη, ώστε αυτές να συμπεριλαμβάνουν και παρεμβάσεις που ενισχύουν τη λειτουργική αυτονομία και την ψυχοκοινωνική επανένταξη των ασθενών.

Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές ψυχιατρικές προσεγγίσεις, οι οποίες επικεντρώνονται στη χημική εξισορρόπηση των νευροδιαβιβαστών, η σύγχρονη αντίληψη της κατάθλιψης επισημαίνει τη συμμετοχή ευρύτερων νευρωνικών κυκλωμάτων, της φλοιώδους-υποφλοιώδους συνδεσιμότητας και της εγκεφαλικής λειτουργικής πλαστικότητας. Η αναγνώριση αυτών των παραγόντων υποδεικνύει ότι η αποκατάσταση της ψυχικής υγείας δεν μπορεί πλέον να εξαρτάται αποκλειστικά από την εξάλειψη των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Mentis, Dardiotis et al. 2021). Απαιτείται η στοχευμένη αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ατόμου σε συναισθηματικό, γνωσιακό και κοινωνικό επίπεδο, όπως αυτή επιτυγχάνεται μέσα από παρεμβάσεις που βασίζονται στις αρχές της νευροαποκατάστασης.

Ένας βασικός στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανάδειξη του rTMS ως τεχνικής με νευροαναδομητικό και όχι μόνο κατασταλτικό χαρακτήρα. Ειδικότερα, εξετάζεται η ικανότητα της μεθόδου να ενισχύει τη συνδεσιμότητα στον μετωπιαίο φλοιό, να τροποποιεί τη λειτουργική σχέση με δομές του μεταιχμιακού συστήματος (όπως η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος) και να προάγει τη νευροπλαστικότητα μέσω της ρύθμισης παραγόντων όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF). Παράλληλα, αναλύονται τα διαθέσιμα θεραπευτικά πρωτόκολλα (high-frequency left DLPFC, low-frequency right DLPFC, bilateral stimulation, theta-burst stimulation), σε συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα, τη διάρκεια δράσης και την πρόληψη υποτροπής, όπως αυτά τεκμηριώνονται σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες.

Η εργασία επιδιώκει επίσης να παρουσιάσει τα σημερινά όρια και προκλήσεις που αφορούν την εφαρμογή του rTMS στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ανάμεσα σε αυτά περιλαμβάνονται ζητήματα όπως η περιορισμένη διαθεσιμότητα της μεθόδου σε δημόσια κέντρα ψυχικής υγείας, το κόστος ανά συνεδρία, η ανάγκη εξειδίκευσης του προσωπικού, αλλά και η αμφιθυμία των ασθενών απέναντι σε τεχνολογίες εγκεφαλικής διέγερσης, λόγω άγνοιας ή φόβου. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διερεύνηση της αποδοχής του rTMS ως μέρος ενός συνολικού θεραπευτικού πλαισίου, που περιλαμβάνει φαρμακοθεραπεία, ψυχοθεραπεία και εργοθεραπεία – ένα ολοκληρωμένο μοντέλο που ανταποκρίνεται στις σύνθετες ανάγκες του σύγχρονου ασθενούς.

Επιπλέον, στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να υπογραμμίσει τη συμβολή της τεχνικής στην επαναφορά της λειτουργικότητας του ασθενούς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Αυτό περιλαμβάνει όχι μόνο την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αλλά και τη βελτίωση της γνωσιακής απόδοσης, της κοινωνικής συμμετοχής, της ικανότητας για εργασία ή εκπαίδευση και της συναισθηματικής ανθεκτικότητας (Sinani, Dadouli et al. 2022). Η επίδραση του rTMS σε παραμέτρους όπως η μνήμη εργασίας, η λεκτική ευχέρεια, η ταχύτητα επεξεργασίας και η ικανότητα συγκέντρωσης, όπως αυτή αποτυπώνεται σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες,

αναδεικνύει τον ουσιαστικό ρόλο της τεχνικής στη συνολική αποκατάσταση του ατόμου (Liampas, Folia et al. 2023).

Ένα ακόμη σκέλος της εργασίας αφορά την ανάδειξη της ανάγκης για μελλοντική έρευνα. Παρότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων γύρω από το rTMS, εντοπίζονται σημαντικά κενά στη βιβλιογραφία, όπως η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των αποτελεσμάτων, η αξιολόγηση της επίδρασης σε διαφορετικές υποκατηγορίες ασθενών (π.χ. με γνωσιακή έκπτωση, αυτοκτονικό ιδεασμό, ανοσολογική ευαλωτότητα) και η ανάπτυξη προγνωστικών βιοδεικτών για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανάγκη ανάπτυξης αλγορίθμων εξατομίκευσης των παραμέτρων της διέγερσης, βάσει δεδομένων απεικόνισης (MRI-guided targeting) και νευροφυσιολογικών δεικτών (EEG, TMS-evoked potentials)(Nousia, Martzoukou et al. 2020).

Συνολικά, η εργασία στοχεύει να προτείνει ένα νέο πλαίσιο κατανόησης και αξιολόγησης των τεχνικών νευροτροποποίησης στην κατάθλιψη, με το rTMS να λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην τεχνολογία, τη φυσικοθεραπεία, την ψυχιατρική και τις επιστήμες της αποκατάστασης. Μέσα από τη βιβλιογραφική σύνθεση, επιδιώκεται η ενίσχυση της επιστημονικής γνώσης και η ενθάρρυνση της κλινικής και ακαδημαϊκής ενασχόλησης με την εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση, τόσο στην Ελλάδα όσο και διεθνώς.

1.5 Μεθοδολογία βιβλιογραφικής ανασκόπησης (βάσεις δεδομένων, λέξεις-κλειδιά, κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού, χρονικό πλαίσιο)

Η παρούσα εργασία αποτελεί απλή βιβλιογραφική ανασκόπηση, με στόχο τη συγκέντρωση, παρουσίαση και κριτική αποτίμηση πρόσφατων επιστημονικών δεδομένων που αφορούν τη θεραπευτική εφαρμογή του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η μεθοδολογική προσέγγιση ακολουθεί τα πρότυπα μη συστηματικής ανασκόπησης, διατηρώντας ωστόσο υψηλά κριτήρια εγκυρότητας και επιστημονικής αυστηρότητας.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε διεθνείς επιστημονικές βάσεις δεδομένων, αναγνωρισμένης εγκυρότητας και ευρείας αποδοχής στον ιατρικό και φυσικοθεραπευτικό χώρο. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες πλατφόρμες:

➤ PubMed/MEDLINE

➤ ScienceDirect (Elsevier)

- Scopus (Elsevier)
- CINAHL (EBSCOhost)
- APA PsycINFO (EBSCOhost)
- Web of Science

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε κατά το διάστημα Ιανουαρίου – Απριλίου 2025, και περιέλαβε άρθρα που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1ης Ιανουαρίου 2019 και 15^{ης} Απριλίου 2025, ώστε να διασφαλιστεί η ενσωμάτωση των πλέον πρόσφατων ευρημάτων, εναρμονισμένων με τη ραγδαία εξέλιξη των τεχνικών νευροτροποποίησης και της νευροαποκατάστασης.

Για τον εντοπισμό των κατάλληλων μελετών, χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός λέξεων-κλειδιών (keywords) και Boolean τελεστών, προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα της αναζήτησης. Οι βασικοί όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- “repetitive transcranial magnetic stimulation” OR “rTMS”
- “major depressive disorder” OR “MDD” OR “treatment-resistant depression”
- “neurorehabilitation” OR “psychiatric rehabilitation” OR “functional recovery”
- “neuroplasticity” OR “brain connectivity” OR “functional networks”
- “cognitive dysfunction” OR “executive function” OR “attention” OR “working memory”

Οι παραπάνω όροι αναζητήθηκαν στον τίτλο, στην περίληψη (abstract) και στα MeSH terms, ανάλογα με τις δυνατότητες κάθε βάσης δεδομένων. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα που ήταν διαθέσιμα σε πλήρες κείμενο (full-text access) και δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα. Περιελήφθησαν κυρίως συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), κλινικές μελέτες, κατευθυντήριες οδηγίες και εξειδικευμένες κριτικές ανασκοπήσεις.

Κριτήρια ένταξης:

- Δημοσίευση μεταξύ 2019 και 2025
- Γλώσσα: Αγγλικά
- Εστίαση στο rTMS σε ενήλικες ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή
- Άρθρα που αναλύουν τη χρήση του rTMS στο πλαίσιο της λειτουργικής αποκατάστασης ή της νευροπλαστικής ενίσχυσης

- Μελέτες που περιλαμβάνουν νευροφυσιολογικούς ή γνωσιακούς δείκτες (BDNF, fMRI, EEG, cognitive batteries)

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Άρθρα που αφορούν παιδιατρικό πληθυσμό ή ασθενείς με οργανική εγκεφαλική βλάβη (π.χ. τραύμα, όγκοι)
- Παρεμβάσεις άλλες από rTMS (π.χ. μόνο φαρμακολογικές ή ψυχοθεραπευτικές) χωρίς συνδυασμό με τεχνικές νευροτροποποίησης
- Μελέτες με μεθοδολογικά κενά, περιορισμένη περιγραφή πρωτοκόλλου ή χωρίς σαφή κλινικά ή λειτουργικά αποτελέσματα
- Άρθρα γνώμης ή μη τεκμηριωμένα editorials

Η διαδικασία επιλογής των μελετών περιλάμβανε αρχικά επισκόπηση των τίτλων και περιλήψεων (title & abstract screening), ενώ τα άρθρα που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εξετάστηκαν σε πλήρες κείμενο. Η τελική επιλογή περιέλαβε μόνο μελέτες με τεκμηριωμένη μεθοδολογία, στατιστική επάρκεια και σαφείς κλινικές ή γνωσιακές εκβάσεις.

Η καταγραφή των πηγών έγινε με τη χρήση του Harvard style, ενώ η ονομασία των περιοδικών ακολουθεί τη σύνταξη του Index Medicus, όπως προβλέπεται από τις οδηγίες συγγραφής της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.

2. Εννοιολογικό Πλαίσιο: Νευροβιολογία και Θεραπευτικές Στρατηγικές στην Κατάθλιψη

2.1 Νευροβιολογικά θεμέλια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί μια σύνθετη ψυχιατρική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη συναισθηματική δυσφορία, γνωσιακή δυσλειτουργία και σημαντική λειτουργική επιβάρυνση. Παρότι στο παρελθόν η κατάθλιψη θεωρούνταν κυρίως αποτέλεσμα ψυχολογικών ή κοινωνικών παραγόντων, η σύγχρονη έρευνα έχει τεκμηριώσει ισχυρές ενδείξεις ότι πρόκειται για διαταραχή με σαφή νευροβιολογική υπόσταση, εμπλέκοντας αλληλεπιδρώντα συστήματα του εγκεφάλου, νευροδιαβιβαστές, νευροενδοκρινικούς άξονες, φλεγμονώδεις μηχανισμούς και κυκλώματα γνωστικά και συναισθηματικά (Cui, et al., 2024).

Ένα από τα θεμελιώδη μοντέλα που υποστηρίζουν την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΜΚΔ είναι το μοντέλο της απορρύθμισης των νευρωνικών κυκλωμάτων. Η κατάθλιψη δεν θεωρείται πλέον το αποτέλεσμα ενός απλού ελλείμματος σε έναν ή περισσότερους νευροδιαβιβαστές, αλλά αντανακλά την δυσλειτουργία σύνθετων εγκεφαλικών δικτύων που συντονίζουν τη συναισθηματική επεξεργασία, τη γνωσιακή αξιολόγηση, την αυτοπαρατήρηση και τη ρύθμιση του στρες (Sokratous, Dardiotis et al. 2016). Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα κυκλώματα που περιλαμβάνουν τον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), τον έσω προμετωπιαίο φλοιό, τον υπογώνιο φλοιό, τον πρόσθιο προσαγωγό φλοιό (ACC), την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Ο συντονισμός και η λειτουργική αλληλεπίδραση αυτών των περιοχών είναι κρίσιμοι για τη ρύθμιση του συναισθήματος, την προσοχή και την επεξεργασία απειλητικών ή ευχάριστων ερεθισμάτων (Cui, et al., 2024).

Ευρήματα από μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς με ΜΚΔ εμφανίζουν υπερδραστηριότητα στον υπογώνιο προμετωπιαίο φλοιό και στην αμυγδαλή, περιοχές που σχετίζονται με την αρνητική συναισθηματική επεξεργασία, ενώ ταυτόχρονα καταγράφεται υποδραστηριότητα στον DLPFC, μια περιοχή κεντρική για τη γνωσιακή αναστολή, τη λήψη αποφάσεων και τη ρύθμιση της συναισθηματικής απάντησης. Αυτή η δυσανάλογη ενεργοποίηση δημιουργεί μια λειτουργική αποσύνδεση μεταξύ του φλοιού και των υποφλοιωδών δομών, με αποτέλεσμα την αδυναμία ελέγχου των αρνητικών σκέψεων και συναισθημάτων, ένα φαινόμενο που κλινικά εκδηλώνεται ως καταθλιπτική διάθεση, ρουμιναντισμός και συναισθηματική δυσανεξία (Domke et al., 2023; Cui, et al., 2024).

Επιπλέον, η συμμετοχή του προσαγωγίου φλοιού και του default mode network (DMN) έχει αναδειχθεί ως κρίσιμη στη νευροπαθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Το DMN είναι ένα σύστημα περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιείται κατά την κατάσταση ηρεμίας και σχετίζεται

με την αυτοαναφορικότητα, τη φαντασία και την επεξεργασία εσωτερικών ερεθισμάτων. Σε καταθλιπτικούς ασθενείς, το DMN παρουσιάζει αυξημένη συνδεσιμότητα και ενεργοποίηση, ακόμη και κατά τη διάρκεια εκτελεστικών καθηκόντων, γεγονός που σχετίζεται με την υπερανάλυση του εαυτού, την εσωστρέφεια και τη διατήρηση αρνητικών σκέψεων (Yao, et al., 2025).

Πέραν της λειτουργικής απορρύθμισης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η νευροδομική μεταβολή που συνοδεύει τη χρόνια κατάθλιψη. Μελέτες νευροαπεικόνισης και μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού και του προσαγωγίου φλοιού σε άτομα με μακροχρόνια MKΔ (Sokratous, Dardiotis et al. 2018). Αυτές οι δομικές αλλαγές σχετίζονται τόσο με την επίδραση του χρόνιου στρες και της υπερδραστηριότητας του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων (HPA), όσο και με την μειωμένη έκκριση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, ο οποίος είναι καθοριστικός για τη νευρογένεση και την πλαστικότητα στον ιππόκαμπο (Mikulska, et al., 2021; Cui, et al., 2024).

Η δυσλειτουργία του HPA άξονα είναι από τα παλαιότερα αλλά και πλέον τεκμηριωμένα ευρήματα στη βιολογία της κατάθλιψης. Η αυξημένη έκκριση κορτιζόλης και η διαταραχή του ρυθμού της (ιδίως η αποδιοργάνωση του κιρκάδιου προτύπου) επιβαρύνουν τη νευρωνική μικροδομή, προκαλούν νευροτοξικότητα, επιταχύνουν την απώλεια φαιάς ουσίας και διαταράσσουν τη ρύθμιση του στρες. Ο φαύλος κύκλος που προκύπτει μεταξύ του στρες, της φλεγμονής και της νευρωνικής αποδιοργάνωσης αποτελεί βασικό στόχο των νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων (Mikulska, et al., 2021).

Επιπρόσθετα, ο ρόλος των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων παραμένει κρίσιμος στην παθοφυσιολογία της MKΔ, έστω κι αν το απλοποιημένο “σεροτονινεργικό μοντέλο” έχει πλέον εγκαταλειφθεί. Η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νοραδρεναλίνη εξακολουθούν να θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες ρύθμισης της διάθεσης, του ύπνου, της όρεξης και της κινητοποίησης, αλλά πλέον εξετάζονται μέσα στο ευρύτερο πλαίσιο των νευρωνικών δικτύων και της πλαστικότητας. (Balomenos, Ntanasi et al. 2021) Η σύγχρονη θεώρηση μετατοπίζει την εστίαση από τη “διόρθωση των επιπέδων” στη ρύθμιση της λειτουργικότητας και της συνεργασίας των νευρωνικών πληθυσμών που χρησιμοποιούν αυτούς τους νευροδιαβιβαστές (Cui, et al., 2024).

Εκτός από τα νευροδομικά και νευροδιαβιβαστικά στοιχεία, τα τελευταία χρόνια η επιστημονική προσοχή έχει στραφεί προς την ανοσολογική και φλεγμονώδη συνιστώσα της κατάθλιψης, με τη διατύπωση της θεωρίας της “νευροφλεγμονώδους κατάθλιψης”. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, η χρόνια ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης, ακόμα και σε επίπεδα που δεν είναι παθολογικά από πλευράς αιματολογικών δεικτών, μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων που ρυθμίζουν τη διάθεση και τη συμπεριφορά.

Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία έχουν οι κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), που αποδεδειγμένα εμφανίζονται αυξημένες σε ασθενείς με ΜΚΔ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικής κατάθλιψης (Mikulska, et al., 2021).

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας, των ανοσοκυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος, προκαλεί παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών οι οποίοι διαταράσσουν την ομοιόσταση των νευροδιαβιβαστών, μειώνουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και επηρεάζουν τη λειτουργία του φλοιού.(Aloizou, Siokas et al. 2021) Σε αυτό το πλαίσιο, η κατάθλιψη θεωρείται ως ένα είδος “νευροανοσολογικής δυσρύθμισης”, όπου το στρες, το τραύμα ή οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, είσοδο περιφερικών κυτοκινών στον εγκέφαλο και απορρύθμιση των συστημάτων GABA και γλουταμινικού οξέος (Fang et al., 2023).

Ένα από τα πιο σημαντικά ευρήματα στον τομέα της νευροαποκατάστασης της κατάθλιψης είναι η σχέση της διαταραχής με τη μείωση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF). Ο BDNF παίζει κεντρικό ρόλο στην επιβίωση των νευρώνων, στη συναπτική πλαστικότητα, στην ενίσχυση της νευρογένεσης και στη λειτουργική επανεκπαίδευση των νευρωνικών κυκλωμάτων. Σε άτομα με ΜΚΔ, ιδιαίτερα σε καταστάσεις υποτροπής ή ανθεκτικής πορείας, παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα BDNF, τόσο στο αίμα όσο και στον εγκέφαλο, ιδίως στον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η αποκατάσταση του BDNF φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με τη θεραπευτική ανταπόκριση, ανεξαρτήτως του είδους της παρέμβασης (φαρμακολογικής, ψυχοθεραπευτικής ή νευροτροποποιητικής) (Correia, et al., 2024).

Η έννοια της νευροπλαστικότητας αποτελεί το εννοιολογικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο στηρίζονται οι σύγχρονες παρεμβάσεις για τη ΜΚΔ. Η κατάθλιψη πλέον θεωρείται ότι σχετίζεται με παθολογική πλαστικότητα, δηλαδή με δυσλειτουργικές προσαρμογές των συνάψεων και των νευρωνικών κυκλωμάτων. Οι παρεμβάσεις που ενισχύουν τη θετική νευροπλαστικότητα (όπως η φυσική άσκηση, η γνωσιακή επανεκπαίδευση και οι τεχνικές νευροτροποποίησης όπως το rTMS και το tDCS) μπορούν να επαναφέρουν την ισορροπία στα κυκλώματα αυτά, επιτυγχάνοντας λειτουργική αποκατάσταση. Μελέτες fMRI έχουν δείξει ότι μετά από θεραπευτικές συνεδρίες rTMS, καταγράφεται αυξημένη συνδεσιμότητα ανάμεσα στον DLPFC και το μεταιχμιακό σύστημα, ενώ παράλληλα αυξάνεται η δραστηριότητα σε περιοχές που σχετίζονται με την εκτελεστική λειτουργία και την επεξεργασία θετικών ερεθισμάτων (Cui, et al., 2024).

Η θεώρηση της κατάθλιψης ως κατάστασης δυναμικής και αναστρέψιμης νευρωνικής δυσλειτουργίας, και όχι ως “στατικής” χημικής ανισορροπίας, επαναπροσδιορίζει το θεραπευτικό

πεδίο. Η νευροαποκατάσταση, ως πλαίσιο παρέμβασης, επικεντρώνεται όχι μόνο στη μείωση των συμπτωμάτων αλλά κυρίως στην ανασύσταση της λειτουργικής ικανότητας του εγκεφάλου και της συνολικής ψυχοκοινωνικής ευελιξίας. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η κατάθλιψη καθίσταται θεραπεύσιμη όχι μόνο σε επίπεδο κλινικό αλλά και λειτουργικό, επιτρέποντας στους ασθενείς την αποκατάσταση της αυτονομίας τους (Cui, et al., 2024).

Εν κατακλείδι, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή συνιστά μια νευροβιολογικά τεκμηριωμένη παθολογία, στην οποία εμπλέκονται διαταραχές στη φλοιική–υποφλοιώδη συνδεσιμότητα, δυσλειτουργία νευροδιαβιβαστών, φλεγμονώδης διέγερση και μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών συνιστά θεμέλιο για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και πολυεπίπεδων θεραπευτικών προσεγγίσεων, στις οποίες η νευροαποκατάσταση και οι τεχνικές *neuromodulation* αποτελούν σύγχρονο και υποσχόμενο εργαλείο.

2.2 Διαταραχές της νευροπλαστικότητας και των εγκεφαλικών κυκλωμάτων

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) έχει πλέον αναγνωριστεί όχι μόνο ως ψυχική διαταραχή που αντανakλάται σε επίπεδο συμπεριφοράς ή διάθεσης, αλλά ως αποτέλεσμα σύνθετων δυσλειτουργιών σε ευρύτερα εγκεφαλικά κυκλώματα που διέπουν τη συναισθηματική ρύθμιση, τη γνωσιακή επεξεργασία και την προσαρμοστικότητα του οργανισμού. Στο επίκεντρο αυτών των δυσλειτουργιών βρίσκεται η διαταραχή της νευροπλαστικότητας, η οποία αποτελεί βασικό παθογενετικό υπόβαθρο και ταυτόχρονα θεραπευτικό στόχο στη σύγχρονη κατανόηση της κατάθλιψης (Cui, et al., 2024).

Η νευροπλαστικότητα ορίζεται ως η ικανότητα του εγκεφάλου να τροποποιεί τη δομή και τη λειτουργία του ως απόκριση σε ερεθίσματα, εμπειρίες και παρεμβάσεις. Περιλαμβάνει μια ποικιλία μηχανισμών, όπως η ενίσχυση ή αποδυνάμωση των συνάψεων (*long-term potentiation* και *long-term depression*), η νευρογένεση, η συνδεσμική αναδιοργάνωση και η μεταβολή των νευροδιαβιβαστικών οδών. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι μηχανισμοί αυτοί επιτρέπουν στον εγκέφαλο να προσαρμόζεται σε νέα δεδομένα, να αναρρώνει από τραύματα και να διατηρεί την ομοιόστασή του. Αντίθετα, στην κατάθλιψη, η νευροπλαστικότητα φαίνεται να είναι παθολογικά μεταβαλλόμενη ή ανεπαρκής, οδηγώντας σε μη προσαρμοστικές εγκεφαλικές αποκρίσεις και στη διατήρηση ενός δυσλειτουργικού λειτουργικού προτύπου (Puderbaugh et al., 2025).

Σημαντικό ρόλο σε αυτή τη δυσλειτουργία διαδραματίζει η μειωμένη δραστηριότητα στον

προμετωπιαίο φλοιό, ιδίως στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), ο οποίος εμπλέκεται στον γνωσιακό έλεγχο, την αναστολή αυτόματων αρνητικών σκέψεων και τη ρύθμιση της συναισθηματικής απόκρισης. Ο DLPFC παρουσιάζει υπολειτουργία στην κατάθλιψη, γεγονός που έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες fMRI και PET. Ταυτόχρονα, παρατηρείται υπερδραστηριότητα στην αμυγδαλή και στον υπογόνιο προμετωπιαίο φλοιό, περιοχές οι οποίες σχετίζονται με την αρνητική συναισθηματική απόδοση, την επεξεργασία του φόβου και την εστίαση σε απειλητικά ερεθίσματα. Αυτή η ασυμμετρία στη λειτουργία του εγκεφάλου οδηγεί σε λειτουργική αποσύνδεση φλοιού–υποφλοιωδών δομών, μειώνοντας την ικανότητα του ασθενούς να ελέγχει τις αρνητικές σκέψεις και να προσαρμόζεται γνωσιακά σε εναλλασσόμενα περιβάλλοντα (Saber et al., 2025; Ha et al., 2025).

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα της δυσπλαστικότητας στην κατάθλιψη αφορά τον ιππόκαμπο, μια δομή που παίζει καίριο ρόλο στην επεξεργασία της μνήμης, στη συναισθηματική μάθηση και στη ρύθμιση του άξονα HPA. Σε ασθενείς με μακροχρόνια ή ανθεκτική ΜΚΔ έχει καταγραφεί μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, η οποία σχετίζεται τόσο με την αυξημένη κορτιζόλη όσο και με τη χαμηλή έκφραση του BDNF. Η δυσπλασία αυτή δεν αφορά μόνο τη μορφολογία αλλά και τη λειτουργική συνδεσιμότητα του ιππόκαμπου με τον προμετωπιαίο φλοιό, περιορίζοντας την ικανότητα γνωσιακής επεξεργασίας των εμπειριών και την αναστολή της αρνητικής αναμνησιακής προκατάληψης (Lei, et al., 2025; Bertollo, et al., 2025).

Η διαταραχή των δικτύων λειτουργικής συνδεσιμότητας αποτελεί πλέον έναν από τους βασικότερους στόχους της θεραπείας στην κατάθλιψη. Το default mode network (DMN), υπεύθυνο για την αυτοαναφορική σκέψη και τον εσωτερικό διάλογο, παρουσιάζει υπερσυνδεσιμότητα και ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση, ακόμη και κατά την εκτέλεση εξωτερικών γνωστικών έργων. Η υπερλειτουργία του DMN έχει συσχετιστεί με το φαινόμενο του “rumination”, δηλαδή της επαναλαμβανόμενης αρνητικής σκέψης που διατηρεί το καταθλιπτικό συναίσθημα. Αντιστρόφως, το executive control network και το salience network, που είναι υπεύθυνα για την κατεύθυνση της προσοχής και την προσαρμογή σε ερεθίσματα, εμφανίζουν χαμηλή ενεργοποίηση. Αυτό το δυσλειτουργικό πρότυπο κυριαρχίας του DMN έναντι των ρυθμιστικών δικτύων αποτελεί κεντρικό στοιχείο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Kolobaric et al., 2025; Tozzi et al., 2021; Lynch et al., 2024).

Η κατανόηση αυτών των λειτουργικών δικτύων έχει ανοίξει τον δρόμο για τη στοχευμένη νευροτροποποίηση μέσω τεχνικών όπως το rTMS, το οποίο εφαρμόζεται στον DLPFC με στόχο την ενίσχυση της φλοιώδους διεγερσιμότητας και τη βελτίωση της συνδεσιμότητας με το υπόλοιπο δίκτυο συναισθηματικής ρύθμισης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή υψηλής

συχνότητας rTMS οδηγεί σε ανακατανομή της νευρωνικής δραστηριότητας, επαναφέροντας την ισορροπία μεταξύ των εγκεφαλικών κυκλωμάτων και μειώνοντας τη δυσλειτουργία του DMN. Παράλληλα, η αύξηση του BDNF και η αποκατάσταση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο υποστηρίζουν τη λειτουργική επανένταξη του ατόμου και την ενίσχυση των προσαρμοστικών του δεξιοτήτων (Han et al., 2023; Ozkan, et al., 2024; Ginelli et al., 2025).

Συνοψίζοντας, η κατάθλιψη αποτελεί μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από παθολογική νευροπλαστικότητα και διαταραχή στη συνδεσιμότητα εγκεφαλικών κυκλωμάτων, τα οποία καθορίζουν τη γνωσιακή και συναισθηματική λειτουργία του ατόμου. Η εστίαση σε αυτές τις βιολογικές δυσλειτουργίες αποτελεί τη βάση των νεότερων θεραπευτικών στρατηγικών, όπως η νευροαποκατάσταση και οι τεχνικές neuromodulation, οι οποίες επιδιώκουν όχι μόνο την ύφεση των συμπτωμάτων αλλά την πλήρη λειτουργική αποκατάσταση του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς.

2.3 Συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (φαρμακοθεραπεία, ψυχοθεραπεία, ηλεκτροσπασμοθεραπεία)

Η αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) βασίζεται παραδοσιακά σε τρεις κύριους άξονες: τη φαρμακοθεραπεία, την ψυχοθεραπεία και, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT). Παρότι αυτές οι μέθοδοι συνιστούν τον πυρήνα της κλασικής ψυχιατρικής πρακτικής, η αποτελεσματικότητά τους εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης, τόσο ως προς τα ποσοστά ανταπόκρισης όσο και ως προς τη διατήρηση της βελτίωσης. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική συζήτηση έχει εμπλουτιστεί με ερωτήματα γύρω από την ανθεκτικότητα στη θεραπεία, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης και την ανάγκη για εξατομικευμένες παρεμβάσεις (Schramm et al., 2025; van Dijk, et al., 2025).

Η φαρμακοθεραπεία παραμένει η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της ΜΚΔ, κυρίως με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCAs) και αναστολέων μονοαμινοξειδάσης (MAOIs). Τα σύγχρονα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν και νεότερους παράγοντες όπως η βορτιοξετίνη, η αγομελατίνη και η εσιταλοπράμη, που έχουν δείξει βελτιωμένα προφίλ ανεκτικότητας και επιλεκτικότητας. Παρά ταύτα, οι δείκτες κλινικής ανταπόκρισης παραμένουν περιορισμένοι: μελέτες δείχνουν ότι περίπου 30–40% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από δύο διαδοχικές γραμμές αντικαταθλιπτικής αγωγής, οδηγώντας στη διάγνωση της ανθεκτικής κατάθλιψης (treatment-resistant depression – TRD) (Karrouri et al., 2021; Henssler et al., 2022).

Η καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης των αντικαταθλιπτικών αποτελεί επίσης σημαντικό θεραπευτικό εμπόδιο, καθώς οι περισσότεροι παράγοντες απαιτούν 4 έως 6 εβδομάδες για να αναδείξουν κλινικά αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα. Στο ενδιάμεσο διάστημα, οι ασθενείς ενδέχεται να παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς ή λειτουργικής κατάρρευσης, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αυξημένο ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως σεξουαλική δυσλειτουργία, αύξηση βάρους, κόπωση και συναισθηματική απονεύρωση. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν τη στροφή της έρευνας προς ταχύτερα δρώντα ή μη φαρμακευτικά μέσα παρέμβασης (Wang et al., 2025; Jaffe et al., 2022).

Η ψυχοθεραπεία αποτελεί θεμελιώδη συνιστώσα της αντιμετώπισης της κατάθλιψης, είτε ως αυτόνομη μέθοδος είτε σε συνδυασμό με τη φαρμακοθεραπεία. Οι κυριότερες μορφές που χρησιμοποιούνται είναι η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (CBT), η διαπροσωπική θεραπεία (IPT) και, πιο πρόσφατα, οι θεραπείες αποδοχής και δέσμευσης (ACT) και οι θεραπείες βασισμένες στη συνειδητότητα (mindfulness-based therapies). Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η CBT έχει συγκρίσιμη ή και υπερέχουσα αποτελεσματικότητα έναντι των SSRIs, ειδικά σε ήπιες έως μέτριες μορφές κατάθλιψης. Επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα της παρατεταμένης διατήρησης του θεραπευτικού οφέλους μετά τη λήξη των συνεδριών, καθώς εκπαιδεύει τον ασθενή σε δεξιότητες αντιμετώπισης και πρόληψης υποτροπής (Chen et al., 2022).

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας δεν είναι καθολική. Παράγοντες όπως η προσωπικότητα του ασθενούς, η βαρύτητα των συμπτωμάτων, η θεραπευτική σχέση και η πρόσβαση σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση. Επιπλέον, ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη ουσιαστικής αλλαγής συχνά υπερβαίνει τις ανάγκες των ασθενών με έντονα συμπτώματα, αυτοκτονικό ιδεασμό ή σοβαρή λειτουργική έκπτωση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ψυχοθεραπεία ενδείκνυται περισσότερο ως επικουρική θεραπεία μετά την οξεία φάση, ενώ παράλληλα καθίσταται δυσπρόσιτη για άτομα με περιορισμένους κοινωνικούς ή οικονομικούς πόρους (Cuijpers et al., 2021; Leboeuf and Antoine, 2023).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) εξακολουθεί να θεωρείται η πιο αποτελεσματική συμβατική θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής, ανθεκτικής ή ψυχωτικής κατάθλιψης. Η εφαρμογή της βασίζεται στην πρόκληση ελεγχόμενης γενικευμένης επιληπτικής κρίσης υπό γενική αναισθησία, με στόχο την επαναφορά της ισορροπίας στη νευρωνική δραστηριότητα. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει ασαφής, η ECT φαίνεται να επηρεάζει θετικά τον μεταβολισμό του εγκεφάλου, τη λειτουργική συνδεσιμότητα και τα επίπεδα του BDNF. Η θεραπεία επιφέρει ύφεση στο 60–80% των περιπτώσεων σοβαρής κατάθλιψης, ποσοστά τα οποία

υπερβαίνουν κατά πολύ τα αντίστοιχα της φαρμακευτικής αγωγής ή της ψυχοθεραπείας (Han et al., 2023; Gbryl, et al., 2024).

Ωστόσο, η χρήση της ECT (Ηλεκτροσπασμοθεραπείας) περιορίζεται από διάφορους παράγοντες: την ανάγκη για νοσηλεία ή εξειδικευμένο περιβάλλον, τους πιθανούς γνωσιακούς κινδύνους (ιδίως βραχυπρόθεσμη αμνησία), τις δυσκολίες πρόσβασης σε εξοπλισμένα κέντρα και το κοινωνικό στίγμα που συνοδεύει τη μέθοδο. Παρά την υψηλή της αποτελεσματικότητα, η ECT παραμένει υποχρησιμοποιούμενη, ακόμη και σε χώρες με αναπτυγμένα συστήματα ψυχικής υγείας, γεγονός που ενισχύει τη ζήτηση για εξίσου ισχυρές αλλά λιγότερο επεμβατικές θεραπείες, όπως οι τεχνικές νευροτροποποίησης (neuromodulation) (Cortright et al., 2024).

Συνολικά, οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις εξακολουθούν να αποτελούν τον κορμό της σύγχρονης αντιμετώπισης της ΜΚΔ. Ωστόσο, τα ποσοστά μη ανταπόκρισης, η ανάγκη για μακροχρόνια συμμόρφωση, οι παρενέργειες και η περιορισμένη προσβασιμότητα ενισχύουν την αναζήτηση νέων, συμπληρωματικών ή εναλλακτικών παρεμβάσεων. Η ενσωμάτωση τεχνολογιών όπως το rTMS σε ολοκληρωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα επιτρέπει μια πολυδιάστατη προσέγγιση, η οποία λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την κλινική εικόνα αλλά και τη λειτουργική αποκατάσταση, τη νευρωνική ισορροπία και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

2.4 Το επιστημονικό υπόβαθρο για την εφαρμογή νευροτροποποιητικών τεχνικών

Η ανάδυση των νευροτροποποιητικών τεχνικών ως θεραπευτικών παρεμβάσεων στις ψυχιατρικές διαταραχές αντιπροσωπεύει μια ριζική αλλαγή παραδείγματος στη σύγχρονη νευροεπιστήμη και ψυχιατρική. Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές προσεγγίσεις που βασίζονται σε χημική τροποποίηση της νευροδιαβίβασης, οι τεχνικές νευροτροποποίησης στοχεύουν στην άμεση ρύθμιση της λειτουργικότητας των νευρωνικών κυκλωμάτων μέσω φυσικών μεθόδων διέγερσης, όπως η μαγνητική ή ηλεκτρική διέγερση του εγκεφαλικού ιστού. Η θεωρητική βάση αυτών των τεχνικών θεμελιώνεται στη σύγχρονη κατανόηση της κατάθλιψης ως διαταραχής με επίκεντρο τη δυσλειτουργία της φλοιώδους–υποφλοιώδους συνδεσιμότητας και της πλαστικότητας των κυκλωμάτων που ρυθμίζουν τη διάθεση και τη γνωσιακή επεξεργασία (Ilmoniemi, et al., 2025; Conroy and Holtzheimer, 2021).

Η νευροτροποποίηση περιλαμβάνει μια σειρά μεθόδων, εκ των οποίων ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) και η διακρανιακή συνεχής ή εναλλασσόμενη ηλεκτρική διέγερση (tDCS, tACS) είναι οι πλέον ευρέως μελετημένες και κλινικά εφαρμόσιμες.

Οι τεχνικές αυτές στοχεύουν στη μεταβολή της φλοιώδους διεγερσιμότητας, επηρεάζοντας δευτερογενώς τη λειτουργική δραστηριότητα και τη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων. Ο κεντρικός στόχος είναι η επαναφορά της ισορροπίας μεταξύ φλοιωδών και υποφλοιωδών δομών, η ενίσχυση της προσαρμοστικής νευροπλαστικότητας και η αποκατάσταση της λειτουργικής ενοποίησης που διαταράσσεται στην κατάθλιψη (Davidson et al., 2024; Sharbafshaaer et al., 2024).

Στην περίπτωση του rTMS, η εφαρμογή μαγνητικών πεδίων υψηλής έντασης μέσω πηνίων τοποθετημένων στην κεφαλή προκαλεί ηλεκτρική διέγερση σε επιφανειακές περιοχές του εγκεφάλου, με σημαντικότερο στόχο τον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC). Η επιλογή της περιοχής αυτής δεν είναι τυχαία: η υποδραστηριότητά της σχετίζεται άμεσα με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, ενώ η ενίσχυση της ενεργότητάς της επιδρά ρυθμιστικά στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο και σε άλλες υποφλοιώδεις δομές του μεταιχμιακού συστήματος. Η διέγερση μπορεί να πραγματοποιείται με υψηλή συχνότητα (π.χ. 10–20 Hz) για διευκόλυνση της φλοιώδους διεγερσιμότητας ή με χαμηλή συχνότητα (1 Hz) για ανασταλτικά αποτελέσματα, ανάλογα με το πρωτόκολλο και την επιθυμητή τροποποίηση (Caparelli et al., 2022).

Σημαντικό επιστημονικό εύρημα αποτελεί η επίδραση του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) στον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF). Η εφαρμογή επαναλαμβανόμενων συνεδριών φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του BDNF, γεγονός που ενισχύει τη συναπτική ενίσχυση, τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και τη μακροχρόνια ενδυνάμωση (long-term potentiation – LTP), οι οποίες αποτελούν βασικούς μηχανισμούς μάθησης και συναισθηματικής ρύθμισης. Παράλληλα, μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) έχουν δείξει ότι ο rTMS τροποποιεί τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC) και του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας (default mode network – DMN), περιορίζοντας την παθολογική ενεργοποίησή του και μειώνοντας το φαινόμενο του επαναλαμβανόμενου αρνητικού στοχασμού (rumination) (Idlett-Ali et al., 2023).

Η tDCS και tACS εφαρμόζονται με παρόμοια λογική, αλλά μέσω εφαρμογής ήπιου ηλεκτρικού ρεύματος διαμέσου ηλεκτροδίων στο κρανίο. Η tDCS στοχεύει στην ενίσχυση ή αναστολή της διεγερσιμότητας μέσω συνεχούς ρεύματος, ενώ η tACS χρησιμοποιεί εναλλασσόμενο ρεύμα για συγχρονισμό νευρωνικής δραστηριότητας. Αν και λιγότερο ισχυρές σε σύγκριση με το rTMS, οι μέθοδοι αυτές παρουσιάζουν πλεονεκτήματα όπως η ευκολότερη εφαρμογή, η χαμηλότερη δαπάνη και η δυνατότητα χρήσης στο σπίτι υπό εποπτεία. Η tDCS έχει

δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα στη μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, ενώ μελέτες σε εξέλιξη διερευνούν τη δυνατότητα συνδυασμού της με γνωσιακή επανεκπαίδευση, ψυχοθεραπεία ή φαρμακοθεραπεία για ενίσχυση της αποτελεσματικότητας (Kumpf et al., 2023).

Το θεωρητικό πλαίσιο που υποστηρίζει την εφαρμογή των νευροτροποποιητικών τεχνικών αντλεί από τη σύγχρονη επιστήμη της νευροπλαστικότητας, της λειτουργικής απεικόνισης και της computational psychiatry. Η θεμελιώδης υπόθεση είναι ότι ο εγκέφαλος διαθέτει τη δυνατότητα επαναρρύθμισης μέσω κατάλληλων εξωτερικών παρεμβάσεων, ιδίως όταν αυτές στοχεύουν σε συγκεκριμένες περιοχές και δίκτυα που έχουν τεκμηριωθεί ως δυσλειτουργικά στην κατάθλιψη. Αυτή η προσέγγιση δεν επιχειρεί απλώς την καταστολή των συμπτωμάτων, αλλά στοχεύει στην επαναφορά της λειτουργικής ισορροπίας μέσω επανασυγχρονισμού των νευρωνικών κυκλωμάτων.

Συνολικά, οι τεχνικές νευροτροποποίησης συνιστούν μια νέα θεραπευτική οδό με έντονη επιστημονική θεμελίωση, που ενσωματώνει την κατανόηση της κατάθλιψης ως νευρωνικής δυσρύθμισης. Η αποδοχή και η εφαρμογή τους διευρύνεται σταδιακά, και η περαιτέρω ερευνητική τεκμηρίωση αναμένεται να ενισχύσει τη θέση τους στο θεραπευτικό οπλοστάσιο της ψυχιατρικής και της νευροαποκατάστασης. Η δυνατότητα ενσωμάτωσής τους σε διεπιστημονικά μοντέλα παρέμβασης, η τεχνολογική τους ωριμότητα και η συμβατότητά τους με σύγχρονες έννοιες όπως η «εξατομικευμένη ψυχιατρική» (precision psychiatry) καθιστούν τις νευροτροποποιητικές τεχνικές όχι μόνο επιστημονικά τεκμηριωμένες αλλά και απαραίτητες στο σύγχρονο θεραπευτικό γίγνεσθαι.

3. Διακρανιακός Επαναλαμβανόμενος Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS): Μηχανισμοί και Πρωτόκολλα

3.1 Ιστορική εξέλιξη και βασικές αρχές λειτουργίας του rTMS

Ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (repetitive Transcranial

Magnetic Stimulation – rTMS) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη σύγχρονη νευροψυχιατρική, αποτελώντας σήμερα βασικό εργαλείο της νευροτροποποίησης για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων ψυχικών διαταραχών. Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής και επιτρέπει τη μη επεμβατική, ανώδυνη και στοχευμένη διέγερση επιφανειακών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού, με σκοπό τη μεταβολή της φλοιώδους διεγερσιμότητας και, δευτερογενώς, τη ρύθμιση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε κυκλώματα που παρουσιάζουν δυσλειτουργία στην κατάθλιψη (Esposito et al., 2022; Mayo Clinic, 2023).

Η ιστορία του rTMS είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις θεωρητικές βάσεις της φυσικής και τις τεχνολογικές εξελίξεις στη βιοϊατρική μηχανική. Οι πρώτες εφαρμογές του μαγνητικού ερεθισμού στον ανθρώπινο εγκέφαλο εμφανίστηκαν τη δεκαετία του 1980, με αφετηρία τη δημοσίευση του Anthony Barker και των συνεργατών του το 1985, στο Lancet, όπου περιγράφεται η εφαρμογή ενός μαγνητικού παλμού στον κινητικό φλοιό για την πρόκληση κινητικής απάντησης χωρίς τη χρήση ηλεκτροδίων ή εισβολής. Η μέθοδος βασίστηκε στον νόμο του Faraday περί επαγωγής ηλεκτρικού ρεύματος μέσω μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου. Ο ερεθισμός επιτυγχάνεται μέσω ενός πηνίου (coil), το οποίο τοποθετείται εξωτερικά στο τριχωτό της κεφαλής και δημιουργεί έντονα αλλά σύντομα μαγνητικά πεδία που διεισδύουν στον εγκεφαλικό φλοιό και προκαλούν ενδογενή ηλεκτρική δραστηριότητα (Hamlin and Garman, 2023).

Η αρχική χρήση του TMS ήταν κυρίως διαγνωστική, για την αξιολόγηση της κινητικής οδού μέσω πρόκλησης δυναμικών κινητικής απόκρισης (motor evoked potentials – MEPs). Ωστόσο, γρήγορα διαπιστώθηκε ότι η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή μαγνητικών παλμών (rTMS) μπορούσε να προκαλέσει παρατεταμένες μεταβολές στη διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού, φαινόμενο ανάλογο με τις αρχές της μακροπρόθεσμης ενίσχυσης ή κατάθλιψης (LTP/LTD) όπως αυτές περιγράφονται στη νευροβιολογία της μάθησης. Αυτή η διαπίστωση οδήγησε στην επανατοποθέτηση του rTMS από εργαλείο νευροφυσιολογικής εκτίμησης σε θεραπευτικό μέσο με τη δυνατότητα νευρωνικής τροποποίησης, θέτοντας τα θεμέλια για την κλινική του εφαρμογή στην ψυχιατρική (Schoisswohl et al., 2024).

Οι πρώτες κλινικές μελέτες για τη χρήση του rTMS στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή εμφανίστηκαν τη δεκαετία του 1990, με εφαρμογή κυρίως στο αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (left DLPFC), περιοχή που έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει υποδραστηριότητα στην κατάθλιψη. Η υψηλής συχνότητας διέγερση (10–20 Hz) σε αυτή την περιοχή έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της τοπικής φλοιώδους διεγερσιμότητας και την επαναρύθμιση της συνδεσιμότητας με άλλες περιοχές του μεταχιακού συστήματος, όπως η αμυγδαλή και ο έσω προμετωπιαίος φλοιός. Στον αντίποδα, η εφαρμογή χαμηλής συχνότητας (1 Hz) στον δεξιό DLPFC έχει ανασταλτική δράση και χρησιμοποιείται σε πρωτόκολλα που

στοχεύουν σε μειωμένη δραστηριότητα υπερδραστήριων περιοχών (Chen, et al., 2020; Cristancho et al., 2019).

Στην κλινική πράξη, το rTMS εφαρμόζεται μέσω καθημερινών συνεδριών διάρκειας 20–40 λεπτών για 3 έως 6 εβδομάδες, ανάλογα με το πρωτόκολλο και την ανταπόκριση του ασθενούς. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα αφορούν τόσο τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και τη βελτίωση της λειτουργικότητας, της γνωσιακής επίδοσης και της ποιότητας ζωής. Η μη αναγκαιότητα αναισθησίας, η απουσία συστηματικών παρενεργειών και η δυνατότητα εξατομίκευσης καθιστούν το rTMS προνομιακή θεραπευτική επιλογή στο πεδίο της νευροαποκατάστασης (Perera, et al., 2016; Giacobbe et al., 2020; Pan et al., 2023).

Σε νευροβιολογικό επίπεδο, η εφαρμογή του rTMS έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη σύνθεση BDNF, τροποποιεί τη γλουταμινεργική και γκαμπαεργική μετάδοση, επηρεάζει θετικά τους NMDA και AMPA υποδοχείς και προκαλεί ευνοϊκές μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των προμετωπιαίων περιοχών και του μεταιχμιακού φλοιού. Επιπλέον, μελέτες fMRI και EEG έχουν τεκμηριώσει μεταβολές που διατηρούνται για εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας, στοιχείο που ενισχύει την υπόθεση της μακροπρόθεσμης νευροπλαστικής αναδιοργάνωσης (Kweon et al., 2024; Kricheldorff et al., 2022; He et al., 2024).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) συμβαδίζει με την ανάπτυξη μεθόδων εξατομίκευσης (personalization), μέσω κατευθυνόμενης στόχευσης με μαγνητική τομογραφία (MRI-guided targeting), χαρτογράφησης εγκεφαλικών κυκλωμάτων (brain circuit mapping) και ενσωμάτωσης της νευροψυχολογικής αξιολόγησης (neuropsychological assessment) στη θεραπευτική στρατηγική. Η τεχνική αποκτά έτσι διττό ρόλο: αφενός θεραπευτικό (therapeutic), αφετέρου διαγνωστικό-προγνωστικό (diagnostic-prognostic), ανοίγοντας τον δρόμο για την ενσωμάτωσή της στη λεγόμενη ψυχιατρική ακριβείας (precision psychiatry), όπου η παρέμβαση σχεδιάζεται με βάση το νευρωνικό προφίλ του κάθε ασθενούς (individualized neural profile) (Cash et al., 2021;2024; Sun et al., 2024).

Συμπερασματικά, το rTMS αποτελεί μια τεχνολογικά ώριμη, επιστημονικά τεκμηριωμένη και κλινικά ασφαλή μέθοδο νευροτροποποίησης, με ισχυρό θεωρητικό και νευροφυσιολογικό υπόβαθρο. Η ιστορική του εξέλιξη αντανάκλα την πορεία της ψυχιατρικής από τα χημικά μοντέλα στη λειτουργική νευροεπιστήμη, ενώ η εφαρμογή του σήμερα αναδεικνύει την έμπρακτη σύγκλιση της τεχνολογίας, της κλινικής πράξης και της αποκατάστασης του εγκεφάλου στο πεδίο των ψυχικών διαταραχών.

3.2 Μηχανισμοί δράσης: φλοιϊκή διέγερση, συναπτική πλαστικότητα

Η θεραπευτική επίδραση του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θεμελιώνεται σε σύνθετους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την τροποποίηση της φλοιώδους διεγερσιμότητας, τη συναπτική πλαστικότητα και τη λειτουργική αναδιοργάνωση των εγκεφαλικών κυκλωμάτων. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν περιορίζονται στην τοπική επίδραση του μαγνητικού πεδίου στο σημείο εφαρμογής, αλλά επεκτείνονται σε εκτεταμένα δίκτυα διασυνδεδεμένων περιοχών, επηρεάζοντας την ολική δυναμική της εγκεφαλικής λειτουργίας (Jannati et al., 2023; Fitzsimmons et al., 2024).

Η εφαρμογή μαγνητικών παλμών μέσω του rTMS παράγει ηλεκτρικά ρεύματα στον εγκεφαλικό φλοιό, με τρόπο που εξαρτάται από τη συχνότητα, την ένταση και τη διάρκεια του ερεθισμού. Υψηλές συχνότητες (π.χ. 10–20 Hz) έχουν διεγερτική επίδραση στη φλοιώδη δραστηριότητα, ενώ χαμηλές συχνότητες (π.χ. 1 Hz) έχουν ανασταλτικό χαρακτήρα. Στην κατάθλιψη, οι περισσότερες κλινικές εφαρμογές εστιάζουν στην ενίσχυση της δραστηριότητας του αριστερού ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC), μιας περιοχής που παρουσιάζει υποδραστηριότητα και απορρύθμιση της συνδεσιμότητας με το μεταιχμιακό σύστημα. Η διέγερση του DLPFC επιτυγχάνει επανενεργοποίηση της κορτικολιμβικής επικοινωνίας, οδηγώντας σε μείωση της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής και επαναρύθμιση της συναισθηματικής απόκρισης (Corlier et al., 2020; Caparelli et al., 2022).

Σε μοριακό επίπεδο, το rTMS επηρεάζει την έκφραση και τη λειτουργία υποδοχέων γλουταμινικού και GABA, ενισχύοντας τη συναπτική μετάδοση μέσω των υποδοχέων NMDA και AMPA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση των διεργασιών μακροπρόθεσμης ενίσχυσης (LTP), ενός νευρωνικού μηχανισμού μάθησης που υποστηρίζει τη σταθεροποίηση των συνάψεων και τη δημιουργία νέων διασυνδέσεων. Ταυτόχρονα, ενισχύεται η έκκριση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF), ενός κρίσιμου ρυθμιστή της νευρογένεσης, της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρωνικής επιβίωσης. Η αύξηση του BDNF μετά από εφαρμογή rTMS έχει παρατηρηθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπινες κλινικές μελέτες, και σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (Sharbafshaaer et al., 2024; Gadot et al., 2024).

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα αποτελεί η μεταβολή στη λειτουργική συνδεσιμότητα (functional connectivity) των νευρωνικών δικτύων όπως αποτυπώνεται με τεχνικές λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) και ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (Electroencephalography – EEG). Η εφαρμογή του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation –

rTMS) φαίνεται να επαναφέρει την ισορροπία μεταξύ του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας (default mode network – DMN), το οποίο σχετίζεται με την αυτοαναφορική σκέψη και το επαναλαμβανόμενο αρνητικό στοχασμό (rumination), και του δικτύου εκτελεστικού ελέγχου (executive control network – ECN), το οποίο εμπλέκεται στην προσοχή, την ανασταλτική ικανότητα και τη γνωσιακή/εκτελεστική λειτουργία. Μετά από συνεδρίες rTMS, παρατηρείται μείωση της υπερλειτουργίας του DMN και ενίσχυση της συνεργασίας με τον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC), φαινόμενα που συσχετίζονται με τη βελτίωση της ψυχολογικής ευελιξίας και της γνωσιακής απόδοσης (He et al., 2024).

Επιπλέον, η εφαρμογή rTMS φαίνεται να τροποποιεί το φλοιώδες ρυθμιστικό τόνο του εγκεφάλου μέσω μηχανισμών «πλαστικότητας εξαρτώμενης από τη δραστηριότητα». Αυτοί περιλαμβάνουν την ενίσχυση ή την καταστολή συγκεκριμένων φλοιϊκών νευρωνικών πληθυσμών, ανάλογα με τη συχνότητα της διέγερσης. Η πλαστικότητα αυτή έχει διάρκεια που μπορεί να φτάσει αρκετές εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, κάτι που καθιστά το rTMS ιδιαίτερα αποτελεσματικό σε πλαίσια αποκατάστασης. Σημαντικό είναι επίσης ότι το rTMS δεν τροποποιεί μόνο τη δομική συνδεσιμότητα, αλλά και τη δυναμική συγχρονισμένη δραστηριότητα μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου, προσδίδοντας λειτουργική συνοχή στο νευρωνικό δίκτυο (Moretti, et al., 2022).

Νεότερες μελέτες εστιάζουν στον ρόλο της φλοιώδους παλμικής συγχρονικότητας που επάγεται μέσω ειδικών πρωτοκόλλων, όπως το theta burst stimulation (TBS). Αυτά τα πρωτόκολλα μιμούνται ενδογενή πρότυπα εκφόρτισης του εγκεφάλου, επιτυγχάνοντας ταχύτερη και πιο σταθερή εγκεφαλική επαναρύθμιση, με λιγότερες συνεδρίες και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Η φλοιώδης διέγερση μέσω TBS έχει φανεί ότι οδηγεί σε ενίσχυση της προσωρινής και μακροπρόθεσμης συνδεσιμότητας σε κυκλώματα που σχετίζονται με τη συναισθηματική ρύθμιση, τη μνήμη και την προσοχή (Hutnayan and McClintock, 2025).

Συνολικά, οι μηχανισμοί δράσης του rTMS συνιστούν μια σύνθετη διεργασία που συνδυάζει τη φλοιώδη νευροδιέγερση, τη διευκόλυνση της πλαστικότητας, τη νευροτροφική ενίσχυση και τη λειτουργική ανασύνδεση. Το θεραπευτικό του αποτέλεσμα δεν είναι αποτέλεσμα απλής τοπικής επίδρασης, αλλά έκφραση μιας συστημικής επανεκκίνησης του εγκεφάλου που επιτυγχάνεται χωρίς τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων ή επεμβατικών τεχνικών. Η ικανότητα του rTMS να τροποποιεί τη λειτουργία του εγκεφάλου με τρόπο φυσιολογικά συμβατό καθιστά τη μέθοδο εξαιρετικά ελπιδοφόρα στο πεδίο της νευροαποκατάστασης, με ευρείες προοπτικές εφαρμογής όχι μόνο στην κατάθλιψη αλλά και σε άλλες νευροψυχιατρικές καταστάσεις.

3.3 Πρωτόκολλα εφαρμογής (υψηλής/χαμηλής συχνότητας, iTBS, cTBS, βαθύ rTMS)

Η θεραπευτική χρήση του διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, κυρίως μέσα από τη βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων εφαρμογής. Οι παραλλαγές αυτές δεν αποτελούν απλώς τεχνικές διαφοροποιήσεις αλλά αντανακλούν διακριτούς νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι επηρεάζουν τη φλοιώδη διεγερσιμότητα, τη νευρωνική συγχρονικότητα και τη συναπτική πλαστικότητα. Η επιλογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, την ανοχή του ασθενούς, την ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες και την ειδική στοχοθέτηση εγκεφαλικών περιοχών (Fitzsimmons et al., 2024).

Το κλασικότερο και πλέον τεκμηριωμένο πρωτόκολλο είναι το υψηλής συχνότητας rTMS (HF-rTMS), το οποίο εφαρμόζεται κυρίως στον αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (left DLPFC), σε συχνότητες που κυμαίνονται μεταξύ 10 και 20 Hz. Η υψηλή συχνότητα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει τη φλοιώδη δραστηριότητα, ενισχύοντας τη νευρωνική εκφόρτιση και διευκολύνοντας τη λειτουργική συνδεσιμότητα με το μεταχιακό σύστημα. Τα συνήθη θεραπευτικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν 3000–4000 παλμούς ημερησίως, για διάστημα 4–6 εβδομάδων. Η θεραπεία συνοδεύεται συχνά από σταδιακή βελτίωση της διάθεσης, με αποτελέσματα που γίνονται εμφανή εντός των πρώτων δύο εβδομάδων. Το HF-rTMS θεωρείται σήμερα πρώτης γραμμής παρέμβαση για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ανθεκτική κατάθλιψη, ιδίως όταν δεν υφίσταται έντονος γνωσιακός εκφυλισμός (Chu et al., 2023; Carpon and Pascual-Leone, 2024; Cosmo et al., 2021).

Αντίθετα, το χαμηλής συχνότητας rTMS (LF-rTMS) εφαρμόζεται στον δεξιό DLPFC και χαρακτηρίζεται από ρυθμό διέγερσης περίπου 1 Hz. Αυτή η μορφή έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα στη φλοιώδη διεγερσιμότητα, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για την καταστολή υπερδραστικών περιοχών που εμπλέκονται στην παθολογική συναισθηματική επεξεργασία. Το LF-rTMS μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική ή συμπληρωματική στρατηγική σε πρωτόκολλα διπλής στόχευσης, όπου η αμφίπλευρη διέγερση επιδιώκει την αποκατάσταση της φλοιώδους ασυμμετρίας που έχει τεκμηριωθεί στην κατάθλιψη. Αν και λιγότερο ισχυρό από το HF-rTMS, το LF πρωτόκολλο θεωρείται ασφαλέστερο σε πληθυσμούς με νευρογνωσιακή ευαλωτότητα ή επιληπτική προδιάθεση (Caussat et al., 2025).

Μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις της τελευταίας δεκαετίας στον τομέα της νευροτροποποίησης είναι η ανάπτυξη του θωματικού ερεθισμού κατά ριπές (theta burst stimulation – TBS). Η τεχνική αυτή βασίζεται στην εφαρμογή σύντομων σειρών παλμών (ριπών – bursts) με ρυθμό που προσομοιάζει τα ενδογενή πρότυπα νευρωνικής εκφόρτισης που παρατηρούνται σε διαδικασίες μάθησης και μνήμης, κυρίως στον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό. Η διεγερτική παραλλαγή αυτής της τεχνικής, γνωστή ως διαλείπων ερεθισμός κατά ριπές (intermittent TBS – iTBS), εφαρμόζεται στον αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (left dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC). Η διέγερση αυτή έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει σημαντικά τη φλοιώδη δραστηριότητα και οδηγεί σε πλαστικές μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα, οι οποίες είναι συγκρίσιμες με εκείνες του κλασικού υψηλής συχνότητας διακρανιακού επαναλαμβανόμενου μαγνητικού ερεθισμού (high-frequency rTMS – HF-rTMS). Το πλέον αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό του iTBS είναι η εξαιρετικά σύντομη διάρκεια εφαρμογής, καθώς κάθε συνεδρία διαρκεί μόλις 3 έως 5 λεπτά, σε αντίθεση με τα 20–40 λεπτά του HF-rTMS. Η ταχύτητα αυτή καθιστά το iTBS ιδιαίτερα πρακτικό για την καθημερινή κλινική χρήση, ειδικά σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους ή όταν απαιτείται ευελιξία στα θεραπευτικά σχήματα. Σύγχρονες πολυκεντρικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomized controlled trials – RCTs) έχουν επιβεβαιώσει ότι η αποτελεσματικότητα του iTBS είναι ισοδύναμη με εκείνη του HF-rTMS ως προς τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ φαίνεται να έχει καλύτερο προφίλ αποδοχής και εφαρμογής από πλευράς ασθενών. Κατά συνέπεια, η χρήση του iTBS διευκολύνει την ενσωμάτωσή του σε πολυθεραπευτικά πρωτόκολλα αποκατάστασης, ενώ αποτελεί ιδανική επιλογή για ασθενείς με περιορισμένο διαθέσιμο χρόνο ή πρόσβαση σε υπηρεσίες καθημερινής θεραπείας (Bhattacharyya et al., 2021; Lan et al., 2023).

Η αντίστοιχη ανασταλτική παραλλαγή του θωματικού ερεθισμού κατά ριπές (theta burst stimulation – TBS), γνωστή ως συνεχής ερεθισμός κατά ριπές (continuous TBS – cTBS), εφαρμόζεται συνήθως στον δεξιό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (right dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC) και έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φλοιώδους δραστηριότητας (cortical inhibition). Αν και το cTBS έχει μελετηθεί λιγότερο σε σύγκριση με το διαλείπον TBS (iTBS) στο πλαίσιο της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν υποσχόμενη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ειδικά όταν χρησιμοποιείται σε πρωτόκολλα διπλής στόχευσης (bilateral or sequential protocols). Σε αυτά τα πρωτόκολλα, ο διεγερτικός ερεθισμός (iTBS) εφαρμόζεται στον αριστερό DLPFC, ενώ ο ανασταλτικός ερεθισμός (cTBS)

εφαρμόζεται στον δεξιό DLPFC, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονη τροποποίηση της διημισφαιρικής ισορροπίας και ρυθμιστική ανακατανομή της φλοιώδους δραστηριότητας. Η ιδιαιτερότητα του TBS έγκειται στο ότι βασίζεται σε φυσιολογικά πρότυπα νευρωνικής εκφόρτισης και συναπτικής πλαστικότητας (synaptic plasticity), όπως αυτά παρατηρούνται σε διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Το γεγονός αυτό του προσδίδει μεγαλύτερη βιολογική συμβατότητα (biological plausibility) και ενδεχομένως ταχύτερη έναρξη κλινικής δράσης, σε σύγκριση με τις κλασικές μορφές rTMS. (Plewnia et al., 2021).

Τέλος, η μορφή του βαθιού μαγνητικού ερεθισμού (deep TMS – dTMS) αποτελεί σημαντική πρόοδο στη δυνατότητα πρόσβασης σε υποφλοιώδεις εγκεφαλικές περιοχές. Μέσω ειδικά σχεδιασμένων H-coils, το dTMS επιτρέπει τη διείσδυση του μαγνητικού πεδίου σε βάθος έως και 5–6 εκατοστών, στοχεύοντας περιοχές όπως ο υπογώνιος φλοιός ή ο έσω προμετωπιαίος φλοιός. Η τεχνική αυτή έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης σε αρκετές χώρες και έχει ενταχθεί σε οδηγίες κλινικής πρακτικής. Παρότι απαιτεί πιο εξειδικευμένο εξοπλισμό και δεν είναι τόσο ευρέως διαθέσιμη όσο το συμβατικό rTMS, το dTMS προσφέρει νέες δυνατότητες για πληθυσμούς ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε επιφανειακή διέγερση (Zangen et al., 2023).

Συνοψίζοντας, τα πρωτόκολλα εφαρμογής του rTMS αποτελούν δυναμικά εργαλεία με διαφοροποιημένο νευροφυσιολογικό αποτύπωμα και θεραπευτική στόχευση. Η επιλογή τους δεν είναι τεχνική λεπτομέρεια αλλά ουσιαστική θεραπευτική απόφαση που βασίζεται στην κατανόηση των εγκεφαλικών κυκλωμάτων, της μορφής της κατάθλιψης και του λειτουργικού προφίλ του ασθενούς. Η πρόοδος στη χρήση παραμέτρων όπως η συχνότητα, η διάρκεια, το είδος πηνίου και η χωρική στόχευση αντανακλά τη μετατόπιση της θεραπείας από το γενικό στο εξατομικευμένο και νευρωνικά προσανατολισμένο μοντέλο παρέμβασης, το οποίο αποτελεί το μέλλον της νευροαποκατάστασης στις ψυχιατρικές διαταραχές.

3.4 Εγκεφαλικοί στόχοι στην κατάθλιψη (π.χ. ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός -DLPFC)

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) έχει μετατοπίσει το θεραπευτικό ενδιαφέρον από τη χημική ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών στη λειτουργική αποκατάσταση συγκεκριμένων εγκεφαλικών κυκλωμάτων (brain circuits), τα οποία ενορχηστρώνουν τη συναισθηματική επεξεργασία, τη γνωσιακή αναστολή και τη ρύθμιση της συμπεριφοράς. Στο πλαίσιο αυτό, ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC – Dorsolateral Prefrontal Cortex) αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο των μη επεμβατικών τεχνικών

νευροτροποποίησης, κυρίως μέσω του rTMS, λόγω της κεντρικής του θέσης στο δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου (Executive Control Network) και της σημασίας του στη ρύθμιση της διάθεσης (Ha et al., 2025).

Ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (Dorsolateral Prefrontal Cortex – DLPFC) βρίσκεται στο μέσο τμήμα του ραχιαίου προμετωπιαίου λοβού, με συμμετρική ανατομική διάταξη αριστερά και δεξιά, και αποτελεί βασικό κόμβο του δικτύου εκτελεστικού ελέγχου (Executive Control Network – ECN), το οποίο είναι υπεύθυνο για κρίσιμες γνωσιακές λειτουργίες όπως η επίλυση προβλημάτων, η διατήρηση της προσοχής, η γνωσιακή ευελιξία και η αναστολή ανεπιθύμητων σκέψεων. Παράλληλα, ο DLPFC παρουσιάζει εκτενείς ανατομικές και λειτουργικές διασυνδέσεις με τον πρόσθιο προσαγωγό φλοιό (Anterior Cingulate Cortex – ACC), την αμυγδαλή (amygdala), τον ιππόκαμπο (hippocampus) και άλλες υποφλοιώδεις δομές του μεταχιακού συστήματος (limbic system), οι οποίες εμπλέκονται άμεσα στην αναγνώριση, επεξεργασία και συναισθηματική απόδοση εξωτερικών και εσωτερικών ερεθισμάτων. Αυτή η πολυδιάστατη συμμετοχή του DLPFC καθιστά την περιοχή κομβική στην παθοφυσιολογία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, αλλά και στον σχεδιασμό στοχευμένων νευροτροποποιητικών παρεμβάσεων, όπως το rTMS (Tang, et al., 2019).

Στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), η νευροαπεικόνιση έχει αποκαλύψει χαρακτηριστικά μοτίβα λειτουργικής ασυμμετρίας στον προμετωπιαίο φλοιό. Συγκεκριμένα, παρατηρείται υπολειτουργία του αριστερού ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) και υπερδραστηριότητα του δεξιού DLPFC, καθώς και της αμυγδαλής. Αυτή η ανισορροπία σχετίζεται με δυσκολία στην αναστολή αρνητικών σκέψεων και ενίσχυση της δυσφορίας. Το παραπάνω λειτουργικό μοτίβο έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών νευροτροποποίησης, όπως η υψηλής συχνότητας διέγερση (high-frequency stimulation) στο αριστερό ημισφαίριο και η χαμηλής συχνότητας διέγερση (low-frequency stimulation) στο δεξιό, με σκοπό την επαναφορά της φλοιώδους συμμετρίας (Trevizol et al., 2019).

Η επιλογή του DLPFC ως στόχου του rTMS εδράζεται σε ισχυρά πειραματικά και κλινικά δεδομένα. Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η διέγερση του DLPFC οδηγεί σε μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity) μεταξύ του δικτύου προεπιλεγμένης κατάστασης (DMN – Default Mode Network) και της αμυγδαλής, περιορίζοντας το φαινόμενο της ρουμιναριστικής σκέψης (rumination) και διευκολύνοντας τη συναισθηματική ρύθμιση (emotional regulation). Παράλληλα, ενισχύεται η διασύνδεση με τον ACC, προωθώντας τη γνωσιακή επεξεργασία των συναισθημάτων και την πρόσβαση σε μηχανισμούς αυτοελέγχου. Αυτές οι αλλαγές δεν είναι παροδικές· διατηρούνται πέρα από την περίοδο της θεραπείας, υποδεικνύοντας μακροπρόθεσμη νευροπλαστική αναδιοργάνωση (long-term neuroplastic

reorganization) (Wade et al., 2023).

Πέραν του DLPFC, εξετάζονται και άλλοι στόχοι, με κυριότερο τον υπογώνιο προμετωπιαίο φλοιό (sgACC – Subgenual Anterior Cingulate Cortex), μια βαθιά φλοιώδη περιοχή με κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία του συναισθήματος και στη ρύθμιση της θλίψης. Αν και δεν είναι άμεσα προσιτός από συμβατικό rTMS λόγω του ανατομικού του βάθους, ο sgACC επηρεάζεται εμμέσως μέσω της δικτυακής του σύνδεσης με τον DLPFC. Η μείωση της υπερδραστηριότητας του sgACC έχει συσχετιστεί με κλινική βελτίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη (treatment-resistant depression – TRD) (Wang, et al., 2024).

Η χρήση συστημάτων νευροπλοήγησης (neuronavigation) και κατευθυνόμενης στόχευσης (MRI-guided targeting) επιτρέπει πλέον την ακριβή εντόπιση του DLPFC, βάσει των ατομικών νευροανατομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του ασθενούς. Η εξατομικευμένη εφαρμογή (individualized stimulation) έχει φανεί ότι σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης, καθιστώντας τη λειτουργική στόχευση όχι απλώς προαιρετική επιλογή αλλά αναγκαία προϋπόθεση για αποτελεσματική παρέμβαση στο πλαίσιο της ψυχιατρικής ακρίβειας (precision psychiatry) (Morriss, et al., 2024).

Στο σύνολό της, η επιλογή του DLPFC και των διασυνδεδεμένων δομών ως εγκεφαλικών στόχων για τη θεραπεία της κατάθλιψης δεν είναι αυθαίρετη αλλά επιστημονικά τεκμηριωμένη. Οι νευρωνικές και λειτουργικές μεταβολές που επάγονται μέσω της διέγερσης αυτών των περιοχών επιτρέπουν την ανασύσταση της συναισθηματικής ισορροπίας και τη γνωσιακή αποκατάσταση, επιβεβαιώνοντας τον ρόλο του rTMS ως εργαλείο νευροαποκατάστασης πρώτης γραμμής στην κατάθλιψη.

3.5 Προφίλ ασφάλειας και ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (rTMS – repetitive Transcranial Magnetic Stimulation / Διακρανιακός Επαναλαμβανόμενος Μαγνητικός Ερεθισμός) έχει καθιερωθεί ως μία από τις ασφαλέστερες και πιο καλά ανεκτές μορφές νευροτροποποίησης στη σύγχρονη ψυχιατρική. Η μη επεμβατική φύση της τεχνικής, η απουσία φαρμακολογικής δράσης, και η εστιασμένη εφαρμογή σε συγκεκριμένες φλοιώδεις περιοχές καθιστούν το rTMS εξαιρετικά ελκυστική θεραπευτική επιλογή, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με ανθεκτική κατάθλιψη (TRD – Treatment-Resistant Depression / Ανθεκτική Κατάθλιψη) ή σε περιπτώσεις όπου οι

συμβατικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές. Ωστόσο, όπως κάθε θεραπευτική μέθοδος που επιδρά στη λειτουργία του εγκεφάλου, το rTMS συνοδεύεται από ένα φάσμα πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες χρήζουν προσεκτικής εκτίμησης στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής (Tao et al., 2025).

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του rTMS είναι ήπιες, παροδικές και αυτοπεριοριζόμενες, χωρίς μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νευρολογική ή ψυχική υγεία του ατόμου. Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ήπια κεφαλαλγία (mild headache), δυσφορία ή ενόχληση στο σημείο εφαρμογής του πηνίου (scalp discomfort) και παροδική μυϊκή σύσπαση προσώπου, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται υψηλές εντάσεις μαγνητικής διέγερσης. Αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται κυρίως με τη μηχανική δράση του μαγνητικού πεδίου και όχι με νευροτοξικούς ή συστηματικούς μηχανισμούς. Η χορήγηση παρακεταμόλης ή απλή ρύθμιση των παραμέτρων ερεθισμού αρκούν συνήθως για την επίλυση αυτών των ενοχλήσεων (Trapp et al., 2025).

Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην πιθανότητα επαγωγής επιληπτικής κρίσης (seizure induction), η οποία αποτελεί τη σοβαρότερη αλλά εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή του rTMS. Οι πιο πρόσφατες μελέτες ασφαλείας και οι ανασκοπήσεις των διεθνών μητρώων αναφέρουν συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κάτω από 0,003% (λιγότερο από 1 περίπτωση ανά 30.000 συνεδρίες) σε θεραπευτικά πρωτόκολλα που ακολουθούν τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ασφαλείας (περίπου 1 ανά 10.000 συνεδρίες). Η εμφάνιση κρίσης συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με τη χρήση υπερφυσιολογικών παραμέτρων διέγερσης, μη τήρηση των διαλειμμάτων μεταξύ των παλμών ή με υποκείμενη επιληπτική επιρρέπεια του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, ο προληπτικός νευρολογικός έλεγχος και η τήρηση εξατομικευμένων ορίων έντασης είναι απαραίτητα βήματα πριν από την έναρξη της θεραπείας (Kim et al., 2021).

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν καταγραφεί προσωρινές διαταραχές ακοής (transient auditory changes), κυρίως λόγω της παραγωγής έντονου ήχου κατά την εκφόρτιση του πηνίου. Η χρήση προστατευτικών ωτοασπίδων ή ακουστικών κατά τη διάρκεια των συνεδριών συνιστάται συστηματικά και ελαχιστοποιεί τον σχετικό κίνδυνο. Άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις περιλαμβάνουν παροδική κόπωση, ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, και σπανιότερα, άγχος ή διέγερση μετά τη συνεδρία, κυρίως σε ευάλωτους ψυχιατρικούς πληθυσμούς. Αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν χωρίς παρέμβαση εντός ωρών ή ημερών και δεν σχετίζονται με δομικές αλλοιώσεις ή λειτουργική αποδιοργάνωση (Rodrigues et al., 2019).

Το rTMS δεν προκαλεί γνωσιακή έκπτωση. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν μέτριες βελτιώσεις σε δείκτες μνήμης εργασίας, προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν η διέγερση εφαρμόζεται στον αριστερό DLPFC. Ωστόσο, η βιβλιογραφία παραμένει ετερογενής, και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη τεκμηρίωση της επίδρασης στη γνωσιακή λειτουργία. Η απουσία ανάγκης για αναισθησία, η μη ύπαρξη συστηματικής φαρμακολογικής επιβάρυνσης, καθώς και η δυνατότητα διατήρησης πλήρους λειτουργικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, καθιστούν το rTMS προνομιακή επιλογή για πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο παρενεργειών από τα αντικαταθλιπτικά, όπως ηλικιωμένοι, ασθενείς με πολυφαρμακία ή με ιστορικό δυσανεξίας στη φαρμακοθεραπεία (Pagali, et al., 2024).

Η εμπειρία από χιλιάδες εφαρμογές παγκοσμίως έχει οδηγήσει στη δημιουργία αναλυτικών πρωτοκόλλων ασφαλείας (safety guidelines) από διεθνείς επιστημονικούς φορείς, όπως η International Federation of Clinical Neurophysiology και η World Federation of Societies of Biological Psychiatry, οι οποίες προσφέρουν τεκμηριωμένες οδηγίες για την κατάλληλη ένταση, συχνότητα, διάρκεια και διάταξη παλμών, βάσει της διάγνωσης, της ηλικίας, των συννοσηροτήτων και της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς (Rossi et al., 2020).

Συνοψίζοντας, το rTMS αποτελεί μια τεχνικά ασφαλή και βιολογικά καλά ανεκτή μέθοδο παρέμβασης, με ελάχιστες και διαχειρίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο προσεκτικός έλεγχος των παραμέτρων εφαρμογής, η αξιολόγηση του ιατρικού ιστορικού και η διαρκής παρακολούθηση της ανταπόκρισης συνιστούν θεμέλια για τη μεγιστοποίηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Η μακροχρόνια εμπειρία και η συνεχής ερευνητική τεκμηρίωση καθιστούν το rTMS έναν ασφαλή πυλώνα στη νευροαποκατάσταση της κατάθλιψης, ιδιαίτερα στο πλαίσιο εξατομικευμένων, πολυτροπικών και λειτουργικά στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.

4. Κλινικά Δεδομένα για την Εφαρμογή του rTMS στην Κατάθλιψη (2020–2025)

4.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs)

Κατά την τελευταία πενταετία (2020–2025), η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στην κατάθλιψη μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) έχει αποκτήσει ιδιαίτερη ερευνητική δυναμική. Οι μελέτες αυτές συνιστούν την πιο αξιόπιστη μέθοδο τεκμηρίωσης της κλινικής

αποτελεσματικότητας μιας θεραπευτικής παρέμβασης, ιδίως σε σύνθετες νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (MDD).

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική RCT, η Morriss et al. (2024) συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της διαλείπουσας theta-burst stimulation (iTBS) με τη συμβατική υψηλής συχνότητας rTMS σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η iTBS, όταν καθοδηγείται από λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφάλου, οδηγεί σε ταχύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων και σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης, αναδεικνύοντας την προστιθέμενη αξία της εξατομίκευσης της παρέμβασης.

Επιπλέον, η μελέτη του Pan et al. (2023), τυχαιοποιημένη και με ομάδα ελέγχου, αξιολόγησε τις γνωστικές επιδράσεις του rTMS σε ηλικιωμένους με καθυστερημένης έναρξης κατάθλιψη (late-onset depression). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική βελτίωση στη λειτουργική μνήμη και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, καθώς και μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, επιβεβαιώνοντας την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τεχνικής σε γηριατρικούς πληθυσμούς.

Μια άλλη σημαντική μελέτη του Han et al. (2023) χρησιμοποίησε συνδυασμό TMS με καταγραφή EEG και fMRI, και κατέδειξε ότι η διέγερση της περιοχής του ορβιτομετωπιαίου φλοιού επέφερε ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας με τον ιππόκαμπο, με παράλληλη κλινική βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Η τυχαιοποιημένη φύση της μελέτης και η πολυτροπική νευροαπεικόνιση προσδίδουν ιδιαίτερη αξία στα ευρήματα αυτά.

Η μελέτη των Ginelli et al. (2025), σε δείγμα ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη, ανέδειξε σημαντική μείωση της έντασης των συμπτωμάτων κατάθλιψης και ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, μετά από 20 συνεδρίες rTMS. Το γεγονός ότι πρόκειται για διπλά τυφλή μελέτη, προσφέρει αυξημένη εσωτερική εγκυρότητα και επιβεβαιώνει τον βιολογικό μηχανισμό δράσης της τεχνικής μέσω ενίσχυσης της νευροπλαστικότητας.

Τέλος, η μελέτη των Ozkan et al. (2024), αν και περιορισμένου δείγματος, συνέκρινε παραμέτρους αιματολογικού προφίλ πριν και μετά τη χορήγηση rTMS, δείχνοντας τροποποίηση βιοδεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Τα αποτελέσματα αυτά προσθέτουν νέα διάσταση στον μηχανισμό δράσης της τεχνικής, συνδέοντας την αντιφλεγμονώδη δράση με τη βελτίωση της ψυχικής κατάστασης.

Συνολικά, οι πρόσφατες RCTs υποδεικνύουν ότι η rTMS αποτελεί αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για την κατάθλιψη, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται με βάση εξατομικευμένες παραμέτρους όπως η λειτουργική συνδεσιμότητα και η νευροπλαστικότητα. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στην ενοποίηση νευροαπεικονιστικών και βιολογικών

δεδομένων ώστε να διαμορφωθούν καθοδηγούμενα και εξατομικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

4.2 Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις

Η μετα-ανάλυση των Mokhtari et al. (2023), πέραν της ποσοτικής καταγραφής της βελτίωσης στα γνωστικά αποτελέσματα, ανέδειξε και ένα ιδιαίτερο εύρημα: οι μεγαλύτερες βελτιώσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που είχαν χαμηλές αρχικές επιδόσεις στις εκτελεστικές λειτουργίες. Αυτό το στοιχείο ενισχύει τη θεωρία της “ευαισθησίας στη νευροτροποποίηση”, κατά την οποία τα άτομα με μεγαλύτερη δυσλειτουργία στα φλοιικά κυκλώματα παρουσιάζουν και υψηλότερη ανταπόκριση στο rTMS. Επιπλέον, οι συγγραφείς κατέδειξαν ότι η γνωστική βελτίωση είναι ανεξάρτητη από την ψυχοφαρμακολογική παρέμβαση, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της άμεσης επίδρασης της τεχνικής στα νευρωνικά υποστρώματα της προσοχής και της εργασιακής μνήμης.

Η συστηματική ανασκόπηση των Lan et al. (2023), αν και δεν εντόπισε στατιστικά σημαντική υπεροχή ενός πρωτοκόλλου έναντι άλλου στην οξεία φάση, αναδεικνύει με σαφήνεια τη σημασία της δοσολογίας και της συνέπειας στις συνεδρίες. Τα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η ημερήσια εφαρμογή, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ανεξαρτήτως του είδους της διέγερσης, σχετίζεται με διατηρήσιμα αποτελέσματα. Το εύρημα αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διαμόρφωση θεραπευτικών αλγορίθμων, καθώς επιτρέπει την προσαρμογή του πρωτοκόλλου στις πρακτικές δυνατότητες κάθε θεραπευτικής δομής, χωρίς έκπτωση στην αποτελεσματικότητα.

Η μετα-ανάλυση των Tao et al. (2025), η οποία περιέλαβε 22 RCTs με συνολικό δείγμα πάνω από 1.500 ασθενείς, παρέχει την πιο επικαιροποιημένη εικόνα για την αποτελεσματικότητα της TBS σε σύγκριση με τη συμβατική rTMS. Παρότι τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν στατιστικά ισοδύναμα, το γεγονός ότι η iTBS επιτυγχάνει τα ίδια αποτελέσματα σε λιγότερο από 10 λεπτά ανά συνεδρία καθιστά την τεχνική ιδιαίτερα ελκυστική για εφαρμογή σε κλινικά περιβάλλοντα με αυξημένο όγκο περιστατικών. Επιπλέον, η iTBS σχετίστηκε με λιγότερη κόπωση, μικρότερη συχνότητα ήπιας κεφαλαλγίας και καλύτερη ανεκτικότητα από τους ασθενείς, παράγοντες που επηρεάζουν την τήρηση της θεραπευτικής αγωγής.

Η ανασκόπηση των Trapp et al. (2025) αξιολογεί τα ευρήματα fMRI και PET πριν και μετά τη χορήγηση rTMS, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη ενός σταθερού νευρολειτουργικού μοτίβου θεραπευτικής απάντησης. Η αυξημένη συνδεσιμότητα μεταξύ DLPFC και αμυγδαλής, καθώς και η αποκατάσταση της μεταβολικής δραστηριότητας στον προσαγωγό φλοιό, αποτελούν σταθερά βιολογικά ευρήματα που συσχετίζονται με την κλινική βελτίωση. Η ύπαρξη αυτών των “νευρο-

υπογραφών” ανταπόκρισης καθιστά εφικτή τη μελλοντική ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων πρόβλεψης αποτελεσματικότητας (predictive biomarkers), ένα κρίσιμο βήμα για την εφαρμογή της εξατομικευμένης ψυχιατρικής.

Η εργασία των Hutnyan και McClintock (2025) αξίζει ιδιαίτερης μνείας καθώς εξετάζει μια παράμετρο που συχνά παραβλέπεται στις μελέτες: τις δευτερογενείς γνωσιακές επιδράσεις της rTMS. Μέσα από συστηματική επανεξέταση 12 RCTs, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η iTBS, ακόμα και σε επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας, δεν σχετίζεται με καμία μετρήσιμη έκπτωση σε λειτουργίες όπως η λεκτική ευχέρεια, η μνήμη και η αφηρημένη σκέψη. Αντιθέτως, αναφέρονται ήπια κέρδη στη γνωστική ευκαμψία και στη λήψη αποφάσεων, ειδικά σε νεαρούς ενήλικες και άτομα με υπολειμματικά συμπτώματα. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την ασφάλεια της τεχνικής και ενθαρρύνουν την εφαρμογή της σε πληθυσμούς με αυξημένο γνωστικό κίνδυνο (π.χ. ηλικιωμένοι, άτομα με γνωσιακή ευπάθεια).

Πέρα από την αποτίμηση της αποτελεσματικότητας, οι συστηματικές ανασκοπήσεις συμβάλλουν και στη διαμόρφωση ενός πλαισίου κατανόησης των θεραπευτικών παραμέτρων. Οι περισσότερες ανασκοπήσεις συγκλίνουν στο ότι η θέση στόχου (κυρίως ο αριστερός DLPFC), η συχνότητα διέγερσης (10–20 Hz για HF-rTMS και 50 Hz bursts για iTBS) και ο συνολικός αριθμός συνεδριών (15–30) επηρεάζουν καθοριστικά την έκβαση. Επίσης, η παρουσία συννοσηροτήτων, ιδίως αγχωδών διαταραχών, φαίνεται να μετριάξει την ανταπόκριση, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη προσεκτικής διαστρωμάτωσης των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας.

Συνοψίζοντας, η κριτική επισκόπηση των πιο πρόσφατων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων επιβεβαιώνει τη θέση του rTMS ως επιστημονικά τεκμηριωμένης και κλινικά εφαρμόσιμης παρέμβασης στην κατάθλιψη. Οι ενδείξεις για βελτίωση τόσο σε συμπτωματικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο, η θετική επίδραση σε γνωσιακούς δείκτες και η δυνατότητα καθοδήγησης από βιοδείκτες συνθέτουν ένα ελπιδοφόρο προφίλ παρέμβασης με ισχυρή επιστημονική βάση. Το πεδίο παραμένει δυναμικό και αναμένεται να εμπλουτιστεί περαιτέρω τα επόμενα χρόνια με δεδομένα από συνδυαστικές παρεμβάσεις (rTMS + CBT ή φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση), ανοίγοντας τον δρόμο για ολοκληρωμένα και στοχευμένα θεραπευτικά μοντέλα.

4.3 rTMS στην ανθεκτική κατάθλιψη

Η ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (Treatment-Resistant Depression - TRD) ορίζεται ως η αποτυχία επίτευξης κλινικά σημαντικής βελτίωσης των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση τουλάχιστον δύο αντικαταθλιπτικών φαρμάκων διαφορετικής κατηγορίας, σε κατάλληλη δόση

και για επαρκές χρονικό διάστημα. Αποτελεί μία από τις πλέον επιβαρυντικές μορφές της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ), με ποσοστά εμφάνισης που κυμαίνονται από 20% έως 30% στους ασθενείς με ΜΚΔ, σύμφωνα με τα νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα (McIntyre et al., 2023). Η TRD σχετίζεται με αυξημένο λειτουργικό έλλειμμα, αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας, επιμονή των συμπτωμάτων για πολλά έτη και σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς.

Στο πλαίσιο αυτό, η ανάγκη για εναλλακτικές και περισσότερο στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις καθίσταται επιτακτική. Ο διακρανιακός επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός (repetitive transcranial magnetic stimulation - rTMS) έχει κερδίσει έδαφος ως θεραπεία με έντονο ενδιαφέρον λόγω της μη φαρμακολογικής του φύσης, της ασφάλειας εφαρμογής και της νευροπλαστικής δράσης του. Επιδρά κυρίως στον ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) και τροποποιεί την παθολογική λειτουργική συνδεσιμότητα με άλλες περιοχές, όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προσαγωγός φλοιός.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Lefaucheur κα. (2020), βασισμένες σε RCTs και μετα-αναλύσεις, υπογραμμίζουν ότι η rTMS αποτελεί παρέμβαση υψηλής τεκμηρίωσης (Level A evidence) για την TRD. Η τεχνική με τη μεγαλύτερη κλινική απόδειξη αφορά την υψηλής συχνότητας διέγερση (10-20 Hz) του αριστερού DLPFC, με διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και συχνότητα συνεδριών 5 ανά εβδομάδα. Επίσης, η εφαρμογή διακοπτόμενης διέγερσης τύπου theta-burst (iTBS) έχει αναδειχθεί εξίσου αποτελεσματική, με το πλεονέκτημα της συντομότερης διάρκειας συνεδρίας.

Η μελέτη του Cole κα. (2022) παρουσιάζει το πρωτόκολλο Stanford Neuromodulation Therapy (SNT), το οποίο βασίζεται σε επιταχυνόμενο iTBS με καθοδήγηση από λειτουργική απεικόνιση. Οι ερευνητές εφάρμοσαν 10 συνεδρίες ημερησίως για 5 ημέρες και κατέγραψαν ποσοστά ύφεσης που ξεπερνούσαν το 50% των ασθενών, με ταυτόχρονη αξιοσημείωτη ανθεκτικότητα των αποτελεσμάτων στον επανέλεγχο 1 μηνός. Το μοντέλο αυτό φαίνεται ιδιαίτερα υποσχόμενο για ασθενείς υψηλού κινδύνου ή για καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία παρέμβαση.

Παρόμοια θετικά αποτελέσματα καταγράφονται στη μελέτη των Kaster κα. (2019), η οποία εστίασε στις ατομικές καμπύλες ανταπόκρισης των ασθενών στη διάρκεια της θεραπείας με rTMS. Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι ενώ κάποιοι ασθενείς ανταποκρίνονται από την πρώτη εβδομάδα, άλλοι παρουσιάζουν καθυστερημένη, αλλά σταθερή βελτίωση, κυρίως μετά την 15^η συνεδρία. Το εύρημα αυτό ενισχύει την ανάγκη διατήρησης της θεραπείας για τουλάχιστον 20 συνεδρίες πριν συναχθούν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα.

Η ετερογένεια στην ανταπόκριση σχετίζεται πιθανώς με νευροβιολογικούς παράγοντες, γεγονός που αποτυπώνεται στη μελέτη του McIntyre κα (2023), η οποία παρουσιάζει αναλυτικά τις εν εξελίξει προσπάθειες για την καθιέρωση βιοδεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η νευροαπεικονιστική αξιολόγηση με fMRI, καθώς και τα επίπεδα BDNF ή η δραστηριότητα στον προμετωπιαίο φλοιό, αποτελούν υποψήφιες μεταβλητές που θα μπορούσαν να προσανατολίσουν μελλοντικά σε θεραπευτικά εξατομικευμένα πρωτόκολλα.

Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση της rTMS με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT), ιδίως στους ασθενείς με σοβαρές και ανθεκτικές μορφές κατάθλιψης. Σύμφωνα με τις πρόσφατες αναλύσεις της Strandberg κα (2024), ενώ η ECT εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης, η rTMS παρουσιάζει σημαντικά καλύτερο προφίλ ανοχής και μικρότερο κίνδυνο γνωστικών επιπλοκών. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν την rTMS λόγω της μη επεμβατικής φύσης της, της απουσίας ανάγκης αναισθησίας και της δυνατότητας διατήρησης των καθημερινών δραστηριοτήτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σημαντικό στοιχείο αποτελούν οι οικονομικές και οργανωτικές επιπτώσεις της ενσωμάτωσης της rTMS στα συστήματα υγείας. Μελέτες έχουν δείξει ότι, παρά το αρχικό κόστος εξοπλισμού, η εφαρμογή rTMS μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συνολικής δαπάνης, λόγω της μείωσης των υποτροπών και της ανάγκης για μακροχρόνια νοσηλεία ή πολυθεραπεία. Παράλληλα, η ευκολία πρόσβασης στην rTMS παραμένει περιορισμένη σε πολλές χώρες, εξαιτίας της ανεπαρκούς χρηματοδότησης ή των γραφειοκρατικών εμποδίων στην κάλυψη από ασφαλιστικά ταμεία.

Η περαιτέρω εφαρμογή της rTMS στην TRD αναμένεται να ενισχυθεί από την ανάπτυξη τεχνολογιών καθοδηγούμενης στόχευσης. Νέες τεχνικές όπως η νευροπλοήγηση με MRI, η χρήση ατομικών λειτουργικών χαρτών του εγκεφάλου και η ενσωμάτωση τεχνητής νοημοσύνης στη ρύθμιση παραμέτρων δύνανται να αυξήσουν τη θεραπευτική ακρίβεια. Τέτοιες προσεγγίσεις αναμένονται να επιτρέψουν εξατομικευμένα πρωτόκολλα, με βάση τα νευροανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς.

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν οι εξελίξεις στη συνδυαστική προσέγγιση rTMS με άλλες θεραπείες, όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT), η κεταμίνη ή ακόμα και η ψυχεδελική υποβοηθούμενη ψυχοθεραπεία. Πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι τέτοιοι συνδυασμοί μπορούν να ενισχύσουν τη διατήρηση της ύφεσης, να μειώσουν τα ποσοστά υποτροπής και να προσφέρουν μεγαλύτερη λειτουργική αποκατάσταση.

Συνοψίζοντας, η rTMS στην TRD αποτελεί έναν ταχέως εξελισσόμενο τομέα, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο σε επίπεδο αποτελεσματικότητας όσο και ανεκτικότητας. Η

ενσωμάτωσή της στην κλινική πρακτική επιβάλλει την ανάπτυξη κατάλληλων πρωτοκόλλων, την εκπαίδευση εξειδικευμένων επαγγελματιών και την εξασφάλιση ισότιμης πρόσβασης. Οι εξελίξεις στον τομέα των βιοδεικτών, της νευροαπεικόνισης και της ψηφιακής καθοδήγησης αναμένεται να διευρύνουν ακόμη περισσότερο τις θεραπευτικές δυνατότητες της τεχνικής, καθιστώντας την ακρογωνιαίο λίθο της εξατομικευμένης αντιμετώπισης της ανθεκτικής κατάθλιψης.

4.4 Αποτελεσματικότητα σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι, έφηβοι, συννοσηρότητες)

Η θεραπευτική χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έχει επεκταθεί σημαντικά κατά την τελευταία δεκαετία, με αυξανόμενο ενδιαφέρον για την εφαρμογή της σε ειδικούς πληθυσμούς. Οι πληθυσμοί αυτοί περιλαμβάνουν άτομα με ιδιαίτερα βιολογικά, ψυχολογικά ή κοινωνικά χαρακτηριστικά, όπως οι ηλικιωμένοι, οι έφηβοι, οι ασθενείς με νευρολογικές ή σωματικές συννοσηρότητες και οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας. Η αυξημένη ερευνητική δραστηριότητα σε αυτούς τους πληθυσμούς αντανάκλα την αναγκαιότητα εξατομίκευσης των θεραπειών παρεμβάσεων, ειδικά σε περιπτώσεις όπου η φαρμακοθεραπεία ενέχει περιορισμούς ή κινδύνους.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η rTMS φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και καλά ανεκτή εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση, ιδίως λόγω της αποφυγής ανεπιθύμητων φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων και της απουσίας σημαντικών γνωστικών παρενεργειών, όπως αυτές που σχετίζονται με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT). Η ανασκόπηση του McClintock κα. (2018) επισημαίνει ότι, παρά τις φυσιολογικές μεταβολές της γήρανσης και τη συχνή παρουσία συννοσηροτήτων, η απόκριση των ηλικιωμένων στην rTMS είναι συγκρίσιμη με αυτή των νεότερων ενηλίκων. Ωστόσο, η επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης ενδέχεται να απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό συνεδριών και εξατομικευμένη προσέγγιση όσον αφορά τη θέση και τη συχνότητα της διέγερσης.

Η rTMS εφαρμόζεται πλέον και σε εφήβους με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, μετά την πρόσφατη έγκριση του συστήματος NeuroStar από τον FDA για ηλικίες 15 ετών και άνω (O'Brien, 2024). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τεχνική είναι καλά ανεκτή στους εφήβους, με περιορισμένες παρενέργειες και σημαντική βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε περιπτώσεις που έχουν αποτύχει δύο ή περισσότερες φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Παρά την ενθαρρυντική εικόνα, η έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών και η νευροαναπτυξιακή

ιδιαιτερότητα του εγκεφάλου των εφήβων καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.

Η εφαρμογή της rTMS σε πληθυσμούς με σωματικές συννοσηρότητες παρουσιάζει επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές διαταραχές (όπως η νόσος του Πάρκινσον ή η νόσος του Αλτσχάιμερ), η rTMS έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για την ανακούφιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και για τη βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας. Η δράση της rTMS στους νευρωνικούς βρόχους του προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να ενισχύσει τη γνωστική λειτουργία μέσω της πλαστικότητας του εγκεφάλου, ακόμη και σε περιβάλλον εκφυλιστικών διεργασιών. Επιπλέον, σε ασθενείς με χρόνιο πόνο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, η rTMS φαίνεται να ασκεί ευνοϊκή επίδραση τόσο στο ψυχικό όσο και στο σωματικό φορτίο, ενισχύοντας τη συνολική ποιότητα ζωής (CANMAT, 2023).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της rTMS σε γυναίκες κατά την περιγεννητική περίοδο. Η χρήση αντικαταθλιπτικών σε εγκυμοσύνη και γαλουχία συνοδεύεται από πιθανούς κινδύνους για το έμβryo ή το βρέφος, γεγονός που εντείνει την ανάγκη για μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Σύμφωνα με τα δεδομένα της Vida κα. (2023), η rTMS είναι καλά ανεκτή στις περιπτώσεις αυτές, με θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της διάθεσης χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, η μη εισβολή της τεχνικής και η απουσία ανάγκης για νάρκωση την καθιστούν ελκυστική για εγκύους που επιθυμούν ενεργό συμμετοχή στην καθημερινότητά τους.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εξατομίκευση των παραμέτρων της θεραπείας σε ειδικούς πληθυσμούς αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την επιτυχία της παρέμβασης. Όπως επισημαίνουν οι Gogulski κα. (2022), παράμετροι όπως η ενταση διέγερσης, η διάρκεια κάθε συνεδρίας, η συχνότητα εφαρμογής και το σημείο στόχευσης μπορεί να χρειάζονται τροποποίηση ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φυσιολογία του εγκεφάλου ή την παρουσία συννοσηροτήτων. Οι τεχνολογικές εξελίξεις, συμπεριλαμβανομένης της καθοδηγούμενης στόχευσης μέσω fMRI ή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG), ανοίγουν νέους δρόμους για την αύξηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της rTMS στους ειδικούς πληθυσμούς.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές των CANMAT (2023), αναγνωρίζουν πλέον την αναγκαιότητα διαφοροποιημένων πρωτοκόλλων για τις παραπάνω ομάδες. Προτείνεται, μεταξύ άλλων, ενίσχυση της κλινικής επιτήρησης κατά τη θεραπεία, αξιολόγηση της θεραπευτικής συμμόρφωσης, καθώς και χρήση εργαλείων παρακολούθησης της λειτουργικής βελτίωσης πέραν της μείωσης των συμπτωμάτων. Η συνολική προσέγγιση οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και ολιστική, λαμβάνοντας υπόψη βιοψυχοκοινωνικούς παράγοντες που καθορίζουν τη θεραπευτική έκβαση.

Συνοψίζοντας, η χρήση της rTMS σε ειδικούς πληθυσμούς αναδεικνύει τη σημαντική δυναμική της τεχνικής ως σύγχρονης και εξατομικευμένης παρέμβασης στην κατάθλιψη. Παρότι τα ερευνητικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας με αντιπροσωπευτικά δείγματα και μακροχρόνια παρακολούθηση. Η ενσωμάτωση των νέων τεχνολογιών, η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και η ενίσχυση της πρόσβασης σε rTMS για ευάλωτους πληθυσμούς συνιστούν βασικές προϋποθέσεις για την ευρύτερη εφαρμογή της με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

4.5 Συγκριτικές μελέτες με φαρμακευτική αγωγή και ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης (treatment-resistant depression, TRD) συνεχίζει να αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις της σύγχρονης ψυχιατρικής. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), ως μη επεμβατική μέθοδος νευροδιέγερσης, έχει ενταχθεί σε αυξανόμενο αριθμό πρωτοκόλλων παρέμβασης, με στόχο την ανακούφιση συμπτωμάτων που δεν υποχωρούν με τη φαρμακοθεραπεία ή και με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT). Οι πρόσφατες συγκριτικές μελέτες μεταξύ rTMS, φαρμακευτικής αγωγής και ECT προσφέρουν μια κρίσιμη επισκόπηση της σχετικής αποτελεσματικότητας και ανοχής αυτών των παρεμβάσεων.

Σε μια μετα-ανάλυση του Mehta κα. (2022), όπου συγκρίθηκαν 14 τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριλάμβαναν rTMS, ECT και αντικαταθλιπτικά, διαπιστώθηκε ότι η rTMS παρουσιάζει σημαντική υπεροχή έναντι της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με TRD, όσον αφορά την ταχύτητα και διάρκεια της ανταπόκρισης. Ειδικά στη μείωση αυτοκτονικού ιδεασμού, το rTMS έδειξε κλινικά σημαντικά αποτελέσματα, συγκρίσιμα με αυτά της ECT, αλλά με σαφώς ηπιότερο προφίλ παρενεργειών (Mehta et al., 2022).

Η μελέτη του Oliva κα. (2025) που δημοσιεύθηκε στο The Lancet Regional Health περιλάμβανε σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ adjunctive αντικαταθλιπτικών και rTMS. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης στα άτομα που έλαβαν rTMS (58.2%) έναντι εκείνων που συνέχισαν ενισχυμένη φαρμακευτική αγωγή (39.5%), με τη διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική ($p < 0.01$). Το αξιοσημείωτο ήταν η απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, σε αντίθεση με τα συχνά αναφερόμενα συμπτώματα κόπωσης, σεξουαλικής δυσλειτουργίας και αύξησης βάρους στις φαρμακευτικές θεραπείες (Oliva et al., 2025).

Εντούτοις, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία εξακολουθεί να θεωρείται η πιο αποτελεσματική μέθοδος για βαριά μορφή κατάθλιψης, ιδιαίτερα με ψυχωτικά χαρακτηριστικά. Η ανασκόπηση του Sackeim (2020) έδειξε ότι η ECT προκαλεί αξιοσημείωτες μεταβολές στην φαιά ουσία του ιππόκαμπου, με αποτέλεσμα την ταχεία ύφεση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, το νευρολογικό «κόστος» αυτών των αλλαγών, με συχνές αναφορές σε γνωσιακή σύγχυση και απώλεια μνήμης, αποτελεί φραγμό για τη χρήση της σε ευρύτερους πληθυσμούς (Sackeim, 2020).

Συγκριτικά, η μελέτη του Chen κα. (2022) επεσήμανε ότι τόσο η κλασική rTMS (10Hz στο αριστερό DLPFC) όσο και τα πρωτόκολλα theta burst stimulation (iTBS) προσφέρουν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης (~65%) σε TRD ασθενείς, με σημαντικά μικρότερη διάρκεια συνεδριών και υψηλότερη ανοχή σε σχέση με την ECT. Οι συγγραφείς επισημαίνουν πως η νευροτοπογραφική καθοδήγηση (neuronavigation) αυξάνει περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της rTMS, μειώνοντας τον αριθμό των μη-ανταποκρινόντων (Chen et al., 2022).

Η σημαντικότητα της εξατομίκευσης στην παρέμβαση τονίζεται και από τη μελέτη του Terao και Kodama (2025), οι οποίοι κατέδειξαν ότι η χρήση MRI-καθοδηγούμενης στόχευσης στον DLPFC οδηγεί σε υπεροχή της προσωποποιημένης rTMS έναντι των σταθερών πρωτοκόλλων όσον αφορά τόσο την ανταπόκριση όσο και τη γνωστική αποκατάσταση. Μάλιστα, το personalized rTMS φαίνεται να ενισχύει την αλληλεπίδραση μεταξύ DLPFC και ACC, κάτι που συνδέεται με καλύτερη συναισθηματική ρύθμιση (Terao & Kodama, 2025).

Μια ξεχωριστή διάσταση αφορά τη μεταβολή βιοχημικών δεικτών μετά την εφαρμογή rTMS. Ο Godfrey κα. (2021) χρησιμοποίησαν φασματοσκοπία MR για να αναλύσουν τα επίπεδα GABA και Glx σε ασθενείς με TRD πριν και μετά από rTMS. Βρέθηκε αύξηση των επιπέδων Glx στην περιοχή του κινητικού φλοιού και της DLPFC, γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του rTMS ως αντικαταθλιπτικού μηχανισμού (Godfrey et al., 2021).

Η επίδραση του rTMS δεν περιορίζεται μόνο στη συμπτωματική ανακούφιση αλλά φαίνεται να εκτείνεται και σε τομείς όπως η αποκατάσταση των λειτουργικών ικανοτήτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η επανένταξη σε κοινωνικές ή επαγγελματικές δραστηριότητες. Σε πολυκεντρική μελέτη του Portaro κα. (2025), όπου αξιολογήθηκαν λειτουργικά δεδομένα σε 211 ασθενείς με TRD μετά από rTMS, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στους δείκτες αυτοφροντίδας, κοινωνικής λειτουργικότητας και επιτελικών λειτουργιών σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ECT ή ενισχυμένη φαρμακοθεραπεία. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε στους 3 μήνες παρακολούθησης, ενώ η ECT εμφάνιζε πτώση των επιδόσεων λόγω γνωσιακής αστάθειας (Portaro et al., 2025).

Η ανοχή των ασθενών προς την κάθε θεραπεία αποτελεί σημαντική παράμετρο επιλογής της κατάλληλης παρέμβασης. Σύμφωνα με τη μελέτη του Subramanian κα. (2023), η οποία συμπεριέλαβε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών με επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης, η rTMS συγκρινόμενη με την ECT παρουσίασε σαφώς καλύτερο προφίλ αποδοχής και μικρότερο ποσοστό διακοπής θεραπείας λόγω παρενεργειών. Ιδιαίτερα κρίσιμη θεωρήθηκε η διατήρηση της προσανατολιστικής ικανότητας και των επεισοδίων άμεσης ανάκλησης μνήμης, που επηρεάζονται σημαντικά μετά από ECT.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι ψυχολογικές προσδοκίες των ασθενών αλλά και η αισθητηριακή εμπειρία της παρέμβασης. Μελέτες ποιοτικής ανάλυσης των εμπειριών μετά από θεραπεία rTMS αναφέρουν υψηλά επίπεδα ικανοποίησης, ιδιαίτερα όσον αφορά την απουσία ανάγκης για νάρκωση ή νοσηλεία, όπως απαιτείται στην ECT. Η υποκειμενική εμπειρία φαίνεται να επηρεάζει τη συμμόρφωση αλλά και την ψυχολογική διαθεσιμότητα για διατήρηση ή επανάληψη της θεραπείας.

Η σύγκριση rTMS και φαρμακευτικής αγωγής επεκτείνεται και στη φαρμακοοικονομική διάσταση. Μελέτη κόστους-οφέλους από τον Zhang κα. (2024), που συμπεριέλαβε δεδομένα από 6 ευρωπαϊκές χώρες, κατέδειξε ότι η rTMS, παρά το υψηλό αρχικό κόστος υποδομής, αποδείχθηκε οικονομικά συμφέρουσα σε βάθος 6 μηνών λόγω της μείωσης νοσηλειών και της μείωσης των υποτροπών. Η ετήσια εξοικονόμηση κόστους για ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη κυμάνθηκε μεταξύ €1.800 και €3.500 ανά ασθενή, συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν συνδυαστική φαρμακοθεραπεία τρίτης γραμμής (Zhang et al., 2024).

Παρ' όλα αυτά, η ετερογένεια των μεθοδολογιών στις συγκριτικές μελέτες δημιουργεί ορισμένους περιορισμούς στη γενίκευση των συμπερασμάτων. Το ποικίλο πρωτόκολλο (π.χ. αριθμός συνεδριών, θέση ερεθισμού, συχνότητα Hz), η διαφορά στους πληθυσμούς (ηλικιακές ομάδες, συνοσηρότητες) και η έλλειψη τυποποιημένων λειτουργικών κριτηρίων καθιστούν δύσκολη την απόλυτη σύγκριση μεταξύ rTMS, ECT και φαρμακευτικής αγωγής. Ομοίως, η απουσία τυφλοποίησης σε rTMS και ECT περιορίζει την αντικειμενικότητα της αυτοαναφερόμενης αποτελεσματικότητας.

Η σύγχρονη ψυχιατρική οδεύει προς εξατομικευμένες θεραπείες βασισμένες σε βιοδείκτες, λειτουργική απεικόνιση και νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η rTMS εμφανίζεται ως ιδανική υποψήφια για ενσωμάτωση σε προσωποποιημένα θεραπευτικά μοντέλα. Με τη συνεχή αναβάθμιση των τεχνολογικών της δυνατοτήτων, την αυξημένη κλινική αποδοχή και την έρευνα να υποστηρίζει την αποτελεσματικότητά της, η rTMS διεκδικεί δυναμικά τον ρόλο της πρώτης επιλογής σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη, είτε σε μονοθεραπεία είτε ως ενισχυτική παρέμβαση.

5. Εφαρμογές στην Κλινική Πράξη και Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες

5.1 Οδηγίες διεθνών οργανισμών (APA, NICE, CANMAT, WFSBP)

Η θεραπευτική χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) έχει αναγνωριστεί και ενσωματωθεί σε ποικίλες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Οι οδηγίες αυτές βασίζονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, μετα-αναλύσεις και αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, που επιβεβαιώνουν τη θεραπευτική αξία του rTMS, ιδίως σε περιπτώσεις ανθεκτικής κατάθλιψης (American Psychiatric Association, 2023).

American Psychiatric Association (APA)

Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (APA) επισημαίνει ότι το rTMS αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΜΚΔ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη

φαρμακοθεραπεία ή εμφανίζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η APA ενθαρρύνει τη χρήση rTMS βάσει καθορισμένων θεραπευτικών παραμέτρων, κυρίως στην αριστερή ραχιοπλευρική προμετωπιαία περιοχή (DLPFC), με συχνότητες 10 Hz, για διάρκεια 4–6 εβδομάδων (American Psychiatric Association, 2023). Η κατευθυντήρια δήλωση τονίζει την ανάγκη για κατάλληλη επιλογή ασθενών, παρακολούθηση της θεραπευτικής απόκρισης, και διατήρηση της θεραπείας σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις, όπως η ψυχοθεραπεία.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE) το 2015 αναγνώρισε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του rTMS μέσω της έκδοσης των επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών IPG542. Το NICE ενθαρρύνει τη χρήση του rTMS ως συμπληρωματική επιλογή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία, χωρίς όμως να το προτείνει ως θεραπεία πρώτης γραμμής, λόγω περιορισμών στη διαθεσιμότητα και της ανάγκης για εξειδικευμένο εξοπλισμό (NICE, 2015). Οι οδηγίες εστιάζουν στην ασφάλεια της μεθόδου, την ανάγκη ενημέρωσης του ασθενούς για τα δυνητικά οφέλη και την πιθανότητα υποτροπής, και συνιστούν περιοδική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

Το 2023, το Καναδικό Δίκτυο για τις Διαταραχές Διάθεσης και Άγχους (CANMAT) εξέδωσε αναθεωρημένες κλινικές οδηγίες, οι οποίες κατατάσσουν το rTMS ως θεραπεία επιπέδου 1 (πρώτης γραμμής) για την ανθεκτική κατάθλιψη. Οι οδηγίες CANMAT στηρίζονται σε νέα κλινικά δεδομένα που καταδεικνύουν τη σημαντική μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και βελτίωση της λειτουργικότητας με τη χρήση rTMS, ειδικά όταν εφαρμόζεται με σύγχρονα πρωτόκολλα όπως το theta burst stimulation (TBS) (Lam et al., 2023). Επιπλέον, προτείνονται διαφοροποιήσεις στον σχεδιασμό της θεραπείας ανάλογα με τη νευροβιολογική απάντηση του κάθε ασθενούς, ενώ δίνεται έμφαση στη διατήρηση της θεραπείας μέσω συνεδριών συντήρησης.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Η WFSBP προσέγγισε τη χρήση του rTMS μέσα από ένα ευρύτερο πλαίσιο βιολογικής θεραπείας των μονοπολικών καταθλιπτικών διαταραχών. Στις οδηγίες που εκδόθηκαν το 2015, και παραμένουν εν ισχύ βάσει επικαιροποιήσεων, το rTMS αναφέρεται ως θεραπευτική επιλογή

ιδιαίτερα για ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατικά φάρμακα, με χαμηλό προφίλ παρενεργειών και υψηλό βαθμό αποδοχής από τους ασθενείς. Η WFSBP προτείνει το rTMS ως εναλλακτική στη χρήση ECT σε περιπτώσεις όπου ο ηλεκτροσπασμοθεραπεία απορρίπτεται, παρέχοντας επίσης οδηγίες για τη θέση τοποθέτησης του πηνίου και τον αριθμό συνεδριών.

Συνοπτική Επιστημονική Εκτίμηση

Η κοινή συνισταμένη όλων των παραπάνω οδηγιών είναι ότι το rTMS συνιστά πλέον μια επιστημονικά κατοχυρωμένη, ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για τη θεραπεία της ΜΚΔ, ιδιαίτερα όταν έχουν εξαντληθεί άλλες επιλογές. Η μεθοδολογία απαιτεί εξειδίκευση, κατάλληλη επιλογή ασθενούς, και συστηματική παρακολούθηση. Επιπλέον, η κλινική πρακτική οφείλει να προσαρμόζεται στις εξελίξεις που προκύπτουν από τις ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς η τεχνολογία των νευροδιεγερτικών τεχνικών εξελίσσεται ραγδαία (Lam et al., 2023; NICE, 2015; American Psychiatric Association, 2023; Bauer et al., 2015).

5.2 Ενδείξεις, αντενδείξεις και επιλογή ασθενών

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) έχει καθιερωθεί ως αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη φαρμακοθεραπεία. Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών, η αναγνώριση των ενδείξεων και αντενδείξεων, καθώς και η εξατομίκευση της θεραπείας, αποτελούν κρίσιμους παράγοντες για την επιτυχία της παρέμβασης.

Ενδείξεις: Η κύρια ένδειξη για την εφαρμογή του rTMS είναι η ΜΚΔ που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα, χορηγούμενα σε επαρκείς δόσεις και για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα. Αυτή η κατάσταση, γνωστή ως ανθεκτική κατάθλιψη, αποτελεί τον βασικό στόχο της θεραπείας με rTMS (McClintock et al., 2025). Επιπλέον, το rTMS έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΜΚΔ που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακοθεραπεία ή έχουν αντενδείξεις για τη λήψη αντικαταθλιπτικών. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το rTMS προσφέρει μια μη φαρμακολογική εναλλακτική με χαμηλό προφίλ παρενεργειών (Rossi et al., 2021). Η θεραπεία με rTMS ενδείκνυται επίσης για ασθενείς που προτιμούν μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις ή έχουν ιστορικό μη συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή. Η μη επεμβατική φύση της μεθόδου και η καλή

ανεκτικότητα την καθιστούν ελκυστική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς (McClintock et al., 2025).

Αντενδείξεις: Οι αντενδείξεις για το rTMS περιλαμβάνουν την παρουσία μεταλλικών εμφυτευμάτων ή συσκευών στον εγκέφαλο ή το κρανίο, όπως κοχλιακά εμφυτεύματα, νευροδιεγέρτες ή αντλίες φαρμάκων, που μπορεί να επηρεαστούν από το μαγνητικό πεδίο. Επιπλέον, ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή επιληψίας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή (Rossi et al., 2021). Άλλες αντενδείξεις περιλαμβάνουν σοβαρές καρδιακές παθήσεις, ανεξέλεγκτη υπέρταση και εγκυμοσύνη, αν και τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του rTMS κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένα και απαιτούν περαιτέρω μελέτη (Rossi et al., 2021).

Επιλογή Ασθενών: Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών για θεραπεία με rTMS βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση που περιλαμβάνει το ιατρικό και ψυχιατρικό ιστορικό, την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή, την παρουσία συννοσηροτήτων και τις προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η αξιολόγηση αυτή βοηθά στον εντοπισμό των ασθενών που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν θετικά στη θεραπεία (McClintock et al., 2025). Παράγοντες που σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με rTMS περιλαμβάνουν την παρουσία ψυχοκινητικής επιβράδυνσης, την απουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων και την καλή γνωστική λειτουργία. Αντίθετα, η παρουσία ψυχωτικών χαρακτηριστικών, η σοβαρή γνωστική έκπτωση και η συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (McClintock et al., 2025). Η συνεργασία μεταξύ του θεραπευτή και του ασθενούς είναι κρίσιμη για την επιτυχία της θεραπείας. Η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τη διαδικασία, τις προσδοκίες και τις πιθανές παρενέργειες συμβάλλει στη βελτίωση της συμμόρφωσης και της θεραπευτικής σχέσης (McClintock et al., 2025).

Η θεραπεία με rTMS αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή για ασθενείς με ΜΚΔ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη φαρμακοθεραπεία. Η σωστή επιλογή των ασθενών, η αναγνώριση των ενδείξεων και αντενδείξεων, καθώς και η εξατομίκευση της θεραπείας, είναι απαραίτητες για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Η συνεχής αξιολόγηση και η συνεργασία μεταξύ θεραπευτή και ασθενούς ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

5.3 Τυποποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα και εφαρμογή στην πράξη

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) έχει αναδειχθεί ως μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή

(ΜΚΔ), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη φαρμακοθεραπεία. Η εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη βασίζεται σε τυποποιημένα πρωτόκολλα, τα οποία καθορίζουν τις παραμέτρους της θεραπείας, όπως η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια των συνεδριών. Η τήρηση αυτών των πρωτοκόλλων διασφαλίζει τη μέγιστη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας.

Το βασικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η υψηλής συχνότητας διέγερση (10 Hz) της αριστερής ραχιοπλευρικής προμετωπιαίας περιοχής (DLPFC). Αυτό το πρωτόκολλο περιλαμβάνει καθημερινές συνεδρίες διάρκειας 20-40 λεπτών για 4-6 εβδομάδες. Η επιλογή της αριστερής DLPFC βασίζεται σε μελέτες που δείχνουν υποδραστηριότητα αυτής της περιοχής σε ασθενείς με κατάθλιψη και την αποκατάσταση της λειτουργίας της μέσω του rTMS (McClintock et al., 2025).

Ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο είναι η διαλείπουσα διέγερση theta burst (iTBS), η οποία εφαρμόζεται επίσης στην αριστερή DLPFC. Το iTBS προσφέρει συγκρίσιμα αποτελέσματα με το παραδοσιακό πρωτόκολλο 10 Hz, αλλά με σημαντικά μικρότερη διάρκεια συνεδρίας (περίπου 3 λεπτά), γεγονός που το καθιστά πιο πρακτικό στην κλινική πράξη (McClintock et al., 2025).

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων rTMS απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και εκπαιδευμένο προσωπικό. Η τοποθέτηση του πηνίου πάνω από την αριστερή DLPFC γίνεται με βάση ανατομικά σημεία ή με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων για μεγαλύτερη ακρίβεια. Η ένταση της διέγερσης καθορίζεται ως ποσοστό του κινητικού κατωφλίου του ασθενούς, το οποίο προσδιορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας (Rossi et al., 2021).

Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γίνεται μέσω κλινικών εργαλείων αξιολόγησης, όπως η Κλίμακα Κατάθλιψης του Hamilton (HDRS) ή η Κλίμακα Κατάθλιψης του Beck (BDI). Η αξιολόγηση πραγματοποιείται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, προκειμένου να διαπιστωθεί η πρόοδος και η ανάγκη για περαιτέρω παρεμβάσεις (McClintock et al., 2025).

Η ασφάλεια του rTMS έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, δυσφορία στο σημείο εφαρμογής και μυϊκές συσπάσεις. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι επιληπτικές κρίσεις, είναι εξαιρετικά σπάνιες και σχετίζονται κυρίως με ακατάλληλες παραμέτρους διέγερσης ή προϋπάρχουσες νευρολογικές καταστάσεις (Rossi et al., 2021).

Η ενσωμάτωση του rTMS στην κλινική πράξη απαιτεί την ανάπτυξη κατάλληλων υποδομών, την εκπαίδευση του προσωπικού και την ευαισθητοποίηση των ασθενών. Η

συνεργασία μεταξύ ψυχιάτρων, νευρολόγων και άλλων επαγγελματιών υγείας είναι απαραίτητη για την επιτυχή εφαρμογή της θεραπείας. Επιπλέον, η συνεχής ενημέρωση για τις εξελίξεις στον τομέα του rTMS συμβάλλει στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και της ποιότητας της φροντίδας (McClintock et al., 2025).

5.4 Ενσωμάτωση του rTMS σε δομές νευροαποκατάστασης

Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) αποτελεί μία από τις πλέον δυναμικά εξελισσόμενες μη φαρμακευτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική και νευρολογική αποκατάσταση. Η κλινική της αξιοποίηση επεκτείνεται ταχύτατα από την αντιμετώπιση της ανθεκτικής μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε ένα ευρύτερο φάσμα νευρολογικών νοσημάτων με σοβαρή λειτουργική έκπτωση. Στο πλαίσιο των πολυδιάστατων αναγκών της νευροαποκατάστασης, το rTMS φαίνεται να προσφέρει τη δυνατότητα ενίσχυσης της νευροπλαστικότητας, επιταχύνοντας την αποκατάσταση γνωστικών, κινητικών και ψυχοσυναισθηματικών λειτουργιών (Lefaucheur et al., 2020).

Η θεωρητική βάση για την ένταξη του rTMS στις σύγχρονες δομές νευροαποκατάστασης θεμελιώνεται στην ικανότητά του να τροποποιεί τη διεγερσιμότητα του φλοιού μέσω της δημιουργίας μακροχρόνιων ενισχυτικών ή κατασταλτικών επιδράσεων. Η εφαρμογή υψηλής συχνότητας (>5 Hz) μπορεί να προκαλέσει διευκόλυνση της συναπτικής μετάδοσης, ενισχύοντας την νευρωνική ενεργοποίηση στις προσβεβλημένες περιοχές, ενώ αντίθετα, η χαμηλής συχνότητας διέγερση (≤ 1 Hz) εφαρμόζεται για την καταστολή υπερλειτουργικών φλοιικών περιοχών, συχνά του αντιπάλου ημισφαιρίου σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Zhou et al., 2021). Οι τεχνικές αυτές αξιοποιούνται στην αποκατάσταση της κινητικότητας των άκρων, της λόγου, αλλά και στην αντιμετώπιση μετατραυματικών συνδρόμων.

Η χρήση του rTMS σε περιβάλλοντα αποκατάστασης ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) έχει αποτελέσει πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας τα τελευταία έτη. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η εφαρμογή rTMS στην υπολειτουργική κινητική περιοχή του προσβεβλημένου ημισφαιρίου ενισχύει την κινητική επαναφορά, πιθανώς μέσω της αύξησης της έκφρασης του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF), που συνδέεται με την ενίσχυση της συναπτικής πλαστικότητας (Lefaucheur et al., 2020). Αντίστοιχα, η χαμηλής συχνότητας διέγερση της αντίθετης ημισφαιρίου μπορεί να μειώσει τον ανασταλτικό διασυνγκεφαλικό ανταγωνισμό, βελτιώνοντας έτσι τη λειτουργική αποκατάσταση των πάσχοντων περιοχών.

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί και στη χρήση του rTMS για τη γνωστική αποκατάσταση. Μελέτες σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI), νόσο Alzheimer

και ήπια γνωστική διαταραχή (MCI) έχουν δείξει ότι η εφαρμογή rTMS σε περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός μπορεί να βελτιώσει τη μνήμη, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Zhou et al., 2021). Η συνέργεια του rTMS με προγράμματα γνωσιακής ενδυνάμωσης φαίνεται να ενισχύει την επίδραση μέσω μηχανισμών νευρωνικής συντονισμού, αναδιοργάνωσης φλοιικών κυκλωμάτων και αύξησης της νευρομεταβίβασης.

Η ενσωμάτωση του rTMS στις δομές νευροαποκατάστασης δεν είναι μόνο επιστημονικά θεμελιωμένη αλλά και οργανωτικά εφαρμόσιμη, υπό την προϋπόθεση ότι εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα κατάλληλου εξοπλισμού και εκπαιδευμένου προσωπικού. Η θεραπεία απαιτεί ειδικές γνώσεις σχετικά με την επιλογή πρωτοκόλλου, την εντόπιση της στόχευσης και τη ρύθμιση των παραμέτρων διέγερσης. Ο ρόλος των φυσικοθεραπευτών και των εργοθεραπευτών είναι καθοριστικός στη διασύνδεση του rTMS με τη λειτουργική αποκατάσταση, καθώς η συνεδρία νευροδιέγερσης οφείλει να εντάσσεται χρονικά και λειτουργικά σε ένα οργανωμένο πρόγραμμα πολυπαραγοντικής παρέμβασης (McClintock et al., 2025).

Η εφαρμογή του rTMS στη νευροαποκατάσταση συνδέεται με υψηλό προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα όταν τηρούνται τα πρωτόκολλα ασφαλείας που έχουν καθοριστεί από διεθνείς οργανισμούς όπως η IFCN. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τοπικό άλγος, κεφαλαλγία και σε σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικές κρίσεις, κυρίως όταν δεν εφαρμόζονται τα κατάλληλα θεραπευτικά όρια. Ειδική προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα, κρανιακά ελλείμματα και ιστορικό σπασμών (Rossi et al., 2021). Παρ' όλα αυτά, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι το rTMS είναι εξαιρετικά ανεκτό και μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες, εφόσον τηρούνται τα κριτήρια ένταξης.

Ένα από τα πλέον κρίσιμα ζητήματα για τη λειτουργική ενσωμάτωση του rTMS στις μονάδες νευροαποκατάστασης είναι η επιλογή των ασθενών. Παρά τις πολλές μελέτες, δεν έχει ακόμη αποφασηφιστεί πλήρως το προφίλ του «ιδανικού υποψηφίου», αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ασθενείς με μικρότερη βαρύτητα βλάβης, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και διατηρημένη νευρογνωστική λειτουργία τείνουν να ανταποκρίνονται καλύτερα στην τεχνική (Lefaucheur et al., 2020). Αντιθέτως, σοβαρή αποδιοργάνωση της φλοιώδους λειτουργίας, ανεξέλεγκτη επιληψία και έλλειψη συνεργασίας αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για την εφαρμογή του rTMS.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα αποτελεί η χρονική στιγμή της παρέμβασης. Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έναρξη θεραπείας με rTMS εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών

από ένα οξύ συμβάν, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενισχύει την έκφραση πλαστικών μηχανισμών και οδηγεί σε ταχύτερη και πιο ποιοτική αποκατάσταση (Zhou et al., 2021). Αντίστοιχα, σε χρόνιες καταστάσεις (π.χ. χρόνιο μετατραυματικό σύνδρομο), απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός συνεδριών και προσαρμογή των παραμέτρων ώστε να διατηρηθεί η θεραπευτική επίδραση, καθώς μειώνεται η νευρωνική «ευπλαστότητα».

Στο οργανωτικό επίπεδο, η ενσωμάτωση του rTMS σε ένα κέντρο νευροαποκατάστασης απαιτεί τη δημιουργία διατομεακής ομάδας ειδικών, που θα περιλαμβάνει νευρολόγο, ψυχίατρο, φυσικοθεραπευτή, εργοθεραπευτή, ψυχολόγο και νοσηλεύτη εξειδικευμένο στην παρακολούθηση ασθενών με νευρολογικές παθήσεις. Η ομαδική συνεργασία διασφαλίζει την επιλογή κατάλληλων περιστατικών, τη διαρκή αξιολόγηση της πορείας και την ευέλικτη προσαρμογή της θεραπείας (McClintock et al., 2025). Επιπλέον, απαιτείται εκπαίδευση του προσωπικού όχι μόνο στη χρήση του εξοπλισμού, αλλά και στην κατανόηση των νευροφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη θεραπεία, ώστε να ενσωματωθεί ουσιαστικά στην κλινική πράξη.

Σε κέντρα αποκατάστασης όπου εφαρμόζεται ήδη η μέθοδος, έχουν αναπτυχθεί προγράμματα «συνδυασμένης παρέμβασης», κατά την οποία το rTMS εφαρμόζεται είτε αμέσως πριν είτε μετά από θεραπευτικές δραστηριότητες όπως η βάδιση, οι ασκήσεις λειτουργικότητας άνω άκρου ή η λογοθεραπεία. Η χρονική συνάφεια μεταξύ των συνεδριών rTMS και της λειτουργικής θεραπείας θεωρείται καθοριστική για την αξιοποίηση του νευροφυσιολογικού «παραθύρου ευαισθησίας» που προκύπτει από τη διέγερση (Rossi et al., 2021). Για τον λόγο αυτό, πολλά πρωτόκολλα προβλέπουν εφαρμογή του rTMS το πρωί και συνέχιση με εντατικό εξατομικευμένο θεραπευτικό πρόγραμμα.

Τεχνολογικές εξελίξεις επιτρέπουν πλέον την ενσωμάτωση νέων παραμέτρων όπως η χρήση navigated rTMS, η οποία μέσω απεικόνισης MRI επιτρέπει υψηλή ακρίβεια στόχευσης της διέγερσης, καθώς και πρωτόκολλα theta burst stimulation, τα οποία απαιτούν μικρότερη διάρκεια συνεδριών και είναι ευκολότερα να ενσωματωθούν στο ημερήσιο πρόγραμμα αποκατάστασης (Lefaucheur et al., 2020). Οι τεχνικές αυτές προσφέρουν τη δυνατότητα εξατομικευμένης στόχευσης και προσαρμογής, με βάση την παθοφυσιολογία του κάθε ασθενή.

Από ηθική και δεοντολογική άποψη, η εφαρμογή του rTMS σε ασθενείς με νευρολογικές βλάβες εγείρει ζητήματα συγκατάθεσης, αναλογίας κόστους-οφέλους και διαφάνειας ως προς τις προσδοκίες του θεραπευτικού αποτελέσματος. Ειδικότερα σε περιπτώσεις με διαταραχή λόγου ή γνωστικής έκπτωσης, η έγκριση πρέπει να συνοδεύεται από τη συγκατάθεση του φροντιστή και από σαφή τεκμηρίωση της κλινικής ένδειξης (Rossi et al., 2021). Η κλινική τεκμηρίωση θα πρέπει

να βασίζεται σε επικαιροποιημένες διεθνείς οδηγίες και όχι σε μεμονωμένα ερευνητικά ευρήματα, προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα και η ηθική τεκμηρίωση της φροντίδας.

Συνολικά, η εφαρμογή του rTMS σε δομές νευροαποκατάστασης απαιτεί μια ολιστική και καλά οργανωμένη προσέγγιση. Η αποτελεσματικότητα του rTMS ως εργαλείου ενίσχυσης της λειτουργικής αποκατάστασης έχει πλέον ισχυρή επιστημονική βάση, αλλά η επιτυχία της ένταξης της μεθόδου εξαρτάται από την πολυεπίπεδη προσαρμογή του κλινικού πλαισίου. Με τον κατάλληλο συντονισμό, εξειδίκευση και τεχνολογική υποστήριξη, το rTMS μπορεί να μετασχηματίσει σημαντικά την παροχή φροντίδας σε πληθυσμούς με σύνθετα νευρολογικά ελλείμματα.

6. Μελλοντικές Προοπτικές και Ερευνητικές Κατευθύνσεις

6.1 Εξατομίκευση της θεραπείας με rTMS

Η εξατομίκευση της θεραπείας με επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) αποτελεί μια από τις πλέον υποσχόμενες εξελίξεις στον τομέα της νευροψυχιατρικής, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ). Η παραδοσιακή προσέγγιση του "ενιαίου πρωτοκόλλου για όλους" παρουσιάζει περιορισμούς, καθώς δεν λαμβάνει υπόψη την ατομική νευροανατομία και τις λειτουργικές ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Η ανάγκη για πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες οδήγησε στην ανάπτυξη εξατομικευμένων πρωτοκόλλων rTMS, τα οποία προσαρμόζονται στις μοναδικές ανάγκες και χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Η χρήση νευροαπεικονιστικών τεχνικών, όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG), επιτρέπει τον εντοπισμό των ακριβών περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, οι κλινικοί ιατροί μπορούν να προσαρμόσουν τη θέση, τη συχνότητα και την ένταση της διέγερσης, ώστε να στοχεύουν συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα που σχετίζονται με τα συμπτώματα του ασθενούς.

Επιπλέον, η ενσωμάτωση τεχνικών όπως η μοντελοποίηση του ηλεκτρικού πεδίου (E-field

modeling) επιτρέπει την ακριβέστερη πρόβλεψη της κατανομής της διέγερσης στον εγκέφαλο, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η απόσταση από το κρανίο έως τον φλοιό και η μορφολογία των εγκεφαλικών ελίκων. Αυτή η προσέγγιση ενισχύει την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρά τις υποσχόμενες προοπτικές, οι μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των εξατομικευμένων πρωτοκόλλων rTMS με τα παραδοσιακά πρωτόκολλα έχουν αποδώσει μικτά αποτελέσματα. Ορισμένες μετα-αναλύσεις δεν έχουν καταδείξει σημαντική υπεροχή των εξατομικευμένων προσεγγίσεων, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και βελτιστοποίηση των μεθόδων εξατομίκευσης.

Η εφαρμογή της εξατομίκευσης στην κλινική πράξη απαιτεί επίσης την ανάπτυξη κατάλληλων υποδομών και την εκπαίδευση του προσωπικού. Η χρήση προηγμένων τεχνολογιών και η ερμηνεία των νευροαπεικονιστικών δεδομένων προϋποθέτουν εξειδικευμένες γνώσεις και δεξιότητες, γεγονός που ενδέχεται να περιορίσει την ευρεία εφαρμογή της εξατομικευμένης rTMS σε ορισμένα κλινικά περιβάλλοντα.

Συνολικά, η εξατομίκευση της θεραπείας με rTMS αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση της προσωποποιημένης ιατρικής στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Αν και οι προκλήσεις είναι σημαντικές, οι δυνατότητες για βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας καθιστούν την περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη στον τομέα αυτό επιτακτική.

Η εξατομίκευση της θεραπείας με rTMS περιλαμβάνει όχι μόνο τη νευροανατομική στόχευση, αλλά και την τροποποίηση των παραμέτρων της διέγερσης βάσει του προφίλ του ασθενούς. Παράμετροι όπως η συχνότητα (π.χ. 1 Hz έναντι 10 Hz), η ένταση (π.χ. 80% ή 120% του κινητικού κατωφλίου), ο αριθμός των παλμών ανά συνεδρία και το χρονικό πλαίσιο των συνεδριών μπορούν να τροποποιηθούν με βάση την κλινική εικόνα, το ιστορικό ανταπόκρισης, τη συννοσηρότητα και την ανοχή του ασθενούς (Cash et al., 2021). Για παράδειγμα, σε ασθενείς με αυξημένο άγχος μπορεί να επιλεγεί χαμηλής συχνότητας διέγερση, που έχει κατασταλτική επίδραση στον φλοιό, ενώ σε ασθενείς με ψυχοκινητική επιβράδυνση προτιμάται διεγερτική προσέγγιση υψηλής συχνότητας.

Ένας ακόμη άξονας εξατομίκευσης αφορά την επιλογή της θέσης διέγερσης πέρα από την αριστερή DLPFC. Εναλλακτικές περιοχές, όπως η δεξιά DLPFC, η ραχιαία μέση προμετωπιαία περιοχή (dmPFC) και η πρωτογενής κινητική περιοχή, μελετώνται σε ασθενείς με συννοσηρότητα αγχωδών διαταραχών, ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής ή χρόνιου πόνου αντίστοιχα (O'Reardon et al., 2007). Οι νεότερες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν πολυεστιακή στόχευση με χρήση H-coils

(μορφή TMS με μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης) ή διπλής στόχευσης (dual-site stimulation) για συγχρονισμένη τροποποίηση της δραστηριότητας σε πολλαπλά δίκτυα.

Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης και τεχνητής νοημοσύνης έχει ανοίξει νέες δυνατότητες για τη βελτιστοποίηση της εξατομίκευσης. Προγνωστικά μοντέλα βασισμένα σε φαινομενικά και νευροφυσιολογικά δεδομένα μπορούν να προβλέψουν με υψηλή ακρίβεια την ανταπόκριση στην rTMS, καθοδηγώντας έτσι την επιλογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων (Drysdale et al., 2017). Ειδικά σε πληθυσμούς με θεραπευτική ανθεκτικότητα, όπως σε χρόνιες μορφές κατάθλιψης ή σε νευρογνωστική συννοσηρότητα, τέτοιες τεχνολογίες προσφέρουν τη δυνατότητα υψηλής ακρίβειας στην κλινική απόφαση.

Παράλληλα, αναπτύσσεται το πεδίο των "προγνωστικών βιοδεικτών rTMS", το οποίο περιλαμβάνει μετρήσεις όπως η σύνδεση μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού και υποφλοιωδών δομών (π.χ. amygdala) σε fMRI, η διακύμανση φλοιώδους διέγερσης σε resting-state EEG, και οι γονιδιακές πολυμορφίες που επηρεάζουν την πλαστικότητα (например, BDNF Val66Met). Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να ενσωματωθούν στο θεραπευτικό σχεδιασμό, παρέχοντας πραγματική "προσωποποιημένη" παρέμβαση, με αυξημένες πιθανότητες επιτυχίας (Cash et al., 2021).

Ωστόσο, η εφαρμογή της εξατομικευμένης θεραπείας rTMS στην καθημερινή κλινική πράξη συνοδεύεται από εμπόδια. Πρώτον, το υψηλό κόστος νευροαπεικονιστικών και νευροφυσιολογικών εξετάσεων περιορίζει τη δυνατότητα εφαρμογής τους σε ευρεία κλίμακα, ειδικά σε δημόσιες δομές. Δεύτερον, η έλλειψη καθολικά αποδεκτών κατευθυντήριων οδηγιών και η ετερογένεια των υφιστάμενων ερευνητικών πρωτοκόλλων δυσχεραίνουν την εφαρμογή και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε πραγματικές συνθήκες (Philip et al., 2018). Απαιτείται, επομένως, μια συστηματική προσέγγιση, με ανάπτυξη εθνικών μητρώων δεδομένων και εναρμόνιση των κριτηρίων εισαγωγής, ώστε η προσωποποιημένη θεραπεία να καταστεί προσβάσιμη και τεκμηριωμένη.

Σε τελική ανάλυση, η εξατομίκευση του rTMS αποτελεί τομή στη μετάβαση από τις "τυφλές" παρεμβάσεις προς την ακριβή νευροτροποποίηση. Ο στόχος δεν είναι μόνο η ενίσχυση της θεραπευτικής απόκρισης αλλά και η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, η αύξηση της ανοχής στη θεραπεία και η ευθυγράμμιση των παρεμβάσεων με τις βιολογικές και ψυχολογικές ανάγκες του ασθενούς. Με την προϋπόθεση της μεθοδολογικής αυστηρότητας και της διεπιστημονικής συνεργασίας, η εξατομικευμένη rTMS μπορεί να εξελιχθεί σε έναν πυλώνα της νευροψυχιατρικής φροντίδας του μέλλοντος.

6.2 Βιοδείκτες και απεικονιστικά εργαλεία καθοδήγησης

Η αναζήτηση αξιόπιστων βιοδεικτών και απεικονιστικών εργαλείων για την καθοδήγηση της θεραπείας με επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) στην κατάθλιψη αποτελεί έναν από τους πλέον δυναμικά αναπτυσσόμενους τομείς της νευροψυχιατρικής. Η ετερογένεια στην ανταπόκριση των ασθενών στην rTMS υπογραμμίζει την ανάγκη για την ανάπτυξη εργαλείων που θα επιτρέπουν την πρόβλεψη της θεραπευτικής έκβασης και την εξατομίκευση της παρέμβασης.

Οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές, όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG), έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό νευρωνικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ραχιοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) και του υπογόνιου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (sgACC) μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στην rTMS, υποδεικνύοντας ότι η ενίσχυση της συνδεσιμότητας μεταξύ αυτών των περιοχών σχετίζεται με καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα (Cach et al., 2019).

Επιπλέον, η χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης σε συνδυασμό με νευροαπεικονιστικά δεδομένα έχει επιτρέψει την ανάπτυξη μοντέλων που μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια την ανταπόκριση στην rTMS. Για παράδειγμα, η ανάλυση δεδομένων fMRI με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης έχει δείξει ότι είναι δυνατή η ταξινόμηση των ασθενών σε ανταποκρινόμενους και μη ανταποκρινόμενους με βάση τη λειτουργική συνδεσιμότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών (Squires, et al., 2019).

Η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) προσφέρει επίσης σημαντικές πληροφορίες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην rTMS. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ασυμμετρία στην ισχύ των άλφα κυμάτων στον προμετωπιαίο φλοιό μπορεί να σχετίζεται με την ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με συγκεκριμένα πρότυπα EEG μπορεί να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην rTMS (Ozkan, et al., 2024).

Πέραν των νευροαπεικονιστικών δεικτών, βιοχημικοί δείκτες όπως οι νευροτροφικοί παράγοντες και οι δείκτες οξειδωτικού στρες έχουν μελετηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην rTMS. Για παράδειγμα, η αύξηση των επιπέδων του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) μετά τη θεραπεία με rTMS έχει συσχετιστεί με βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, υποδεικνύοντας ότι το BDNF μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Η ενσωμάτωση αυτών των βιοδεικτών και απεικονιστικών εργαλείων στην κλινική πράξη

μπορεί να επιτρέψει την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της rTMS και μειώνοντας τον χρόνο και το κόστος της θεραπείας. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επικύρωση αυτών των δεικτών και την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο μπορούν να ενσωματωθούν αποτελεσματικά στην κλινική πρακτική.

Η έννοια των «νευροφυσιολογικών ενδοτύπων» αποτελεί ακόμη έναν τομέα που συνδέεται στενά με τη χρήση βιοδεικτών στην καθοδήγηση της θεραπείας με rTMS. Πρωτοποριακές μελέτες, όπως αυτή του Drysdale και συνεργατών, ανέδειξαν τη δυνατότητα ταξινόμησης των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε διακριτούς νευρωνικούς υποτύπους με βάση τη λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφαλικών περιοχών όπως ο έσω προμετωπιαίος φλοιός και ο πρόσθιος ιππόκαμπος. Αυτοί οι ενδοτύποι συσχετίζονται με διαφοροποιημένη ανταπόκριση στη rTMS, ανοίγοντας τον δρόμο για μια πιο στοχευμένη επιλογή θεραπευτικής στρατηγικής (Drysdale et al., 2017).

Παράλληλα, ερευνώνται δείκτες γενετικής προδιάθεσης, όπως το πολυμορφικό αλληλίο Val66Met του γονιδίου BDNF, το οποίο έχει φανεί να επηρεάζει την πλαστικότητα του φλοιού και συνεπώς την απόκριση στην rTMS (Siokas, Kardaras et al. 2019). Ασθενείς με το Val/Val γονότυπο παρουσιάζουν συχνότερα θετική κλινική ανταπόκριση, ενώ ο Met φορέας σχετίζεται με χαμηλότερη ευαισθησία στην φλοιώδη διέγερση και λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα (Cheeran et al., 2008). Αν και η χρήση γενετικών δεικτών στην καθημερινή κλινική πρακτική παραμένει περιορισμένη, η ενσωμάτωσή τους σε μοντέλα πρόβλεψης αποτελεί αντικείμενο ενεργούς ερευνητικής δραστηριότητας.

Ακόμη πιο καινοτόμα είναι η χρήση βιοδεικτών πρόβλεψης σε συνδυασμό με *adaptive stimulation protocols*, δηλαδή την προσαρμογή των παραμέτρων διέγερσης σε πραγματικό χρόνο, με βάση την εν εξελίξει καταγραφή του EEG. Τέτοιες τεχνικές υπόσχονται να συντονίσουν τη διέγερση με τη φάση δραστηριότητας συγκεκριμένων κυμάτων του εγκεφάλου (π.χ. άλφα ή θήτα ρυθμών), μεγιστοποιώντας έτσι την επίδραση στην επιθυμητή εγκεφαλική λειτουργία (Zrenner et al., 2018). Αν και βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, τέτοιες δυναμικές μορφές θεραπείας συγκλίνουν προς την κατεύθυνση της πλήρως εξατομικευμένης νευροτροποποίησης.

Ωστόσο, η εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών σε πραγματικά κλινικά περιβάλλοντα συνοδεύεται από σημαντικές προκλήσεις. Πολλές από τις μελέτες που εξετάζουν απεικονιστικούς ή βιοχημικούς δείκτες περιλαμβάνουν μικρά δείγματα, ετερογενείς πληθυσμούς και ποικίλες μεθοδολογικές προσεγγίσεις, γεγονός που περιορίζει την γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η πρόσβαση σε προηγμένες απεικονιστικές υποδομές και η ανάλυση δεδομένων υψηλής πολυπλοκότητας (π.χ. deep learning μοντέλα) απαιτούν πόρους και τεχνογνωσία που δεν είναι διαθέσιμα σε όλα τα συστήματα υγείας (Philip et al., 2018).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρότι η έρευνα επικεντρώνεται κυρίως στην κατάθλιψη, η έννοια των βιοδεικτών rTMS διευρύνεται και σε άλλες καταστάσεις, όπως η ψύχωση, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η νευρολογική αποκατάσταση μετά από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και οι διαταραχές μνήμης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αναζήτηση νέων δεικτών, όπως η ηλεκτρική δραστηριότητα σε συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού ή οι αλλαγές σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενδέχεται να δώσουν νέες δυνατότητες για παρακολούθηση και καθοδήγηση της θεραπείας (Lefaucheur et al., 2020).

Συμπερασματικά, η ανάπτυξη και η κλινική αξιοποίηση βιοδεικτών και απεικονιστικών εργαλείων για την καθοδήγηση της θεραπείας με rTMS αποτελεί απαραίτητη συνιστώσα της μετάβασης προς την εξατομικευμένη ιατρική. Παρά τις τεχνικές και οικονομικές προκλήσεις, η τεκμηριωμένη χρήση τους μπορεί να συμβάλει σε πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες, ενισχύοντας τη θεραπευτική αξία της rTMS σε πληθυσμούς με κατάθλιψη και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές.

6.3 Τεχνολογικές εξελίξεις: φορητές συσκευές, εφαρμογές AI

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) έχει αναδειχθεί ως μια αποτελεσματική μη φαρμακολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (MDD), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή. Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις, όπως η ανάπτυξη φορητών συσκευών και η ενσωμάτωση τεχνητής νοημοσύνης (AI), έχουν τη δυνατότητα να μεταμορφώσουν τον τρόπο εφαρμογής της rTMS, καθιστώντας τη θεραπεία πιο προσβάσιμη, εξατομικευμένη και αποτελεσματική.

Φορητές Συσκευές rTMS: Παραδοσιακά, οι συνεδρίες rTMS απαιτούσαν τη χρήση ογκωδών και σταθερών συσκευών σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα, γεγονός που περιόριζε την προσβασιμότητα και την ευελιξία της θεραπείας. Ωστόσο, πρόσφατες καινοτομίες έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη φορητών και ελαφρών συσκευών rTMS. Για παράδειγμα, ερευνητές από το Ινστιτούτο Αυτοματισμού της Κινεζικής Ακαδημίας Επιστημών παρουσίασαν μια φορητή, μπαταριοκίνητη συσκευή rTMS βάρους μόλις 3 κιλών, η οποία επιτρέπει τη χορήγηση θεραπευτικών μαγνητικών παλμών κατά τη διάρκεια καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως το περπάτημα. Αυτή η εξέλιξη ανοίγει τον δρόμο για θεραπείες στο σπίτι και στην κοινότητα, μειώνοντας την ανάγκη για συχνές επισκέψεις σε κλινικές.

Interesting Engineering: Επιπλέον, εταιρείες όπως η NeuroPrex έχουν αναπτύξει φορητές συσκευές rTMS που συνδυάζονται με τεχνολογίες τηλεϊατρικής και cloud, επιτρέποντας την

απομακρυσμένη παρακολούθηση και προσαρμογή της θεραπείας . Αυτές οι συσκευές έχουν σχεδιαστεί για να είναι εύχρηστες και να ενσωματώνονται εύκολα στην καθημερινή ζωή των ασθενών, ενισχύοντας τη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

NeuroPrex Inc.: Εφαρμογές Τεχνητής Νοημοσύνης στην rTMS: Η τεχνητή νοημοσύνη έχει αρχίσει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της θεραπείας με rTMS. Μέσω της ανάλυσης μεγάλων συνόλων δεδομένων, όπως νευροαπεικονιστικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (EEG) δεδομένα, τα μοντέλα AI μπορούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν θετικά στη θεραπεία. Για παράδειγμα, το ENIGMA Consortium εφαρμόζει τεχνικές μηχανικής μάθησης σε εγκεφαλικές απεικονίσεις για να εντοπίσει χαρακτηριστικά που προβλέπουν την ανταπόκριση στην rTMS.

Keck School of Medicine of USC: Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση εξηγήσιμων μοντέλων AI (Explainable AI) μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση βιοδεικτών που διακρίνουν τους ανταποκρινόμενους από τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς, επιτρέποντας την προσαρμογή των θεραπευτικών πρωτοκόλλων . Αυτή η προσέγγιση ενισχύει την κατανόηση των μηχανισμών δράσης της rTMS και προάγει την ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών θεραπειών.

Συνδυασμός Φορητών Συσκευών και AI: Ο συνδυασμός φορητών συσκευών rTMS με τεχνολογίες AI προσφέρει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την παροχή εξατομικευμένων θεραπειών. Για παράδειγμα, η ενσωμάτωση αισθητήρων EEG σε φορητές συσκευές επιτρέπει την παρακολούθηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε πραγματικό χρόνο, ενώ τα μοντέλα AI μπορούν να προσαρμόζουν τις παραμέτρους της διέγερσης με βάση τα δεδομένα αυτά, δημιουργώντας ένα κλειστό κύκλωμα νευροτροποποίησης. Αυτή η προσέγγιση όχι μόνο βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και ενισχύει την ασφάλεια, καθώς οι παράμετροι της διέγερσης προσαρμόζονται δυναμικά στις ανάγκες του ασθενούς. Επιπλέον, η δυνατότητα απομακρυσμένης παρακολούθησης και προσαρμογής της θεραπείας μειώνει την ανάγκη για συχνές επισκέψεις σε κλινικές, καθιστώντας τη θεραπεία πιο προσβάσιμη, ιδιαίτερα για ασθενείς σε απομακρυσμένες ή υποεξυπηρετούμενες περιοχές.

Προκλήσεις και Μελλοντικές Κατευθύνσεις: Παρά τις σημαντικές προόδους, η ενσωμάτωση φορητών συσκευών και τεχνολογιών AI στην κλινική πρακτική αντιμετωπίζει ορισμένες προκλήσεις. Αυτές περιλαμβάνουν ζητήματα που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αξιοπιστία των συσκευών, την προστασία των προσωπικών δεδομένων, καθώς και την ανάγκη για εκτεταμένες κλινικές δοκιμές που θα επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια

αυτών των τεχνολογιών. Επιπλέον, η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στη χρήση αυτών των νέων τεχνολογιών είναι απαραίτητη για την επιτυχή ενσωμάτωσή τους στην κλινική πρακτική. Η συνεργασία μεταξύ ερευνητών, κλινικών ιατρών, μηχανικών και ασθενών είναι κρίσιμη για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων και την προώθηση της καινοτομίας στον τομέα της νευροψυχιατρικής θεραπείας.

Συνοψίζοντας, οι τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα της rTMS, όπως οι φορητές συσκευές και οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης, προσφέρουν σημαντικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της προσβασιμότητας, της αποτελεσματικότητας και της εξατομίκευσης της θεραπείας για την κατάθλιψη. Η συνεχής έρευνα και η διεπιστημονική συνεργασία θα είναι καθοριστικής σημασίας για την πλήρη αξιοποίηση αυτών των τεχνολογιών και την ενσωμάτωσή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

6.4 Ερευνητικές προκλήσεις και ηθικά ζητήματα

Η θεραπεία με επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) αποτελεί μια δυναμικά αναπτυσσόμενη τεχνολογία νευροτροποποίησης, η οποία βρίσκει αυξανόμενη εφαρμογή στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και άλλων νευροψυχιατρικών νοσημάτων. Παρά την αποτελεσματικότητα και τη σχετική της ασφάλεια, η rTMS συνοδεύεται από ένα σύνολο ερευνητικών και ηθικών προκλήσεων που καθίστανται ιδιαίτερα κρίσιμες ενόψει της διεύρυνσης της χρήσης της σε κλινικά και μη κλινικά περιβάλλοντα.

Μια από τις βασικότερες ερευνητικές προκλήσεις αφορά την ασφάλεια της θεραπείας. Αν και η rTMS θεωρείται γενικά καλά ανεκτή, υπάρχουν καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πονοκέφαλος, ήπια ενόχληση στο σημείο εφαρμογής, και σπανιότερα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων. Η εμφάνιση τέτοιων επιπλοκών σχετίζεται κυρίως με την υπέρβαση ασφαλών παραμέτρων διέγερσης ή με την εφαρμογή σε ασθενείς με προϋπάρχουσες νευρολογικές ευαισθησίες (Rossi et al., 2021). Οι διεθνείς οδηγίες απαιτούν αυστηρή τήρηση των προτεινόμενων πρωτοκόλλων, αξιολόγηση του ασθενούς πριν την έναρξη και παρουσία εκπαιδευμένου προσωπικού κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Rossi et al., 2009).

Η διασφάλιση της ενημερωμένης συγκατάθεσης αποτελεί κρίσιμο ζήτημα, ιδίως σε πληθυσμούς με μειωμένη ικανότητα λήψης αποφάσεων, όπως άτομα με σοβαρή κατάθλιψη, ψυχωσικά σύνδρομα ή νοητική έκπτωση. Η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς για τη φύση της θεραπείας, τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τους πιθανούς κινδύνους είναι ουσιώδους προϋπόθεση για τη διασφάλιση της αυτονομίας του. Επιπλέον, σε ερευνητικά πρωτόκολλα, απαιτείται αυξημένη προσοχή ώστε να αποφεύγονται καταστάσεις εξαναγκαστικής συμμετοχής ή ηθικής χειραγώγησης (Davis and van Koningsbruggen, 2013).

Η ισότιμη πρόσβαση στην τεχνολογία αποτελεί επίσης ηθική πρόκληση. Η rTMS συνδέεται με σημαντικό κόστος σε εξοπλισμό, προσωπικό και υποδομές, περιορίζοντας τη διαθεσιμότητά της κυρίως σε αστικά κέντρα και ιδιωτικά θεραπευτήρια. Αυτό δημιουργεί κινδύνους άνισης κατανομής της καινοτομίας, με κοινωνικοοικονομικά μειονεκτούσες ομάδες να αποκλείονται από μια δυνητικά σωτήρια θεραπεία (Illes et al., 2006). Ενδείκνυται η ανάπτυξη εθνικών στρατηγικών πρόσβασης που να διασφαλίζουν την ένταξη της rTMS στα συστήματα δημόσιας υγείας και να καλύπτουν το κόστος σε ευάλωτες ομάδες.

Επιπρόσθετα, η αυξανόμενη ενσωμάτωση τεχνολογιών νευροαπεικόνισης (fMRI, EEG) και τεχνητής νοημοσύνης (AI) στην rTMS για την πρόβλεψη ή καθοδήγηση της ανταπόκρισης, εντείνει τις απαιτήσεις για προστασία της ιδιωτικότητας και διαχείριση των προσωπικών δεδομένων. Τα δεδομένα εγκεφαλικής δραστηριότητας θεωρούνται ιδιαίτερα ευαίσθητα, καθώς δύνανται να αποκαλύψουν ψυχολογικά χαρακτηριστικά, προτιμήσεις ή παθολογίες. Η χρήση τους χωρίς επαρκή συναίνεση, ή η αποθήκευσή τους σε μη ασφαλή περιβάλλοντα, αποτελεί σοβαρή παραβίαση των αρχών της βιοηθικής. Στο πλαίσιο αυτό, ερευνητές και οργανισμοί έχουν αρχίσει να προτείνουν την κατοχύρωση «νευροδικαιωμάτων» που θα προστατεύουν την γνωστική ελευθερία και την ακεραιότητα του ατόμου (Ienca and Andorno, 2017).

Παράλληλα, τίθεται το ερώτημα της διατήρησης της ανθρώπινης εποπτείας στην εποχή της AI. Αν και οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης προσφέρουν τη δυνατότητα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην rTMS με αυξανόμενη ακρίβεια, η «μαύρη φύση» αυτών των συστημάτων καθιστά δύσκολη την εξήγηση των αποφάσεών τους. Αυτό θέτει σε δοκιμασία την αρχή της διαφάνειας και την ευθύνη της κλινικής απόφασης, ενώ ενδέχεται να δημιουργήσει υπέρμετρη εξάρτηση από αλγοριθμικά αποτελέσματα (Snoek et al., 2021).

Η μακροχρόνια επίδραση της rTMS, ιδίως όταν εφαρμόζεται επανειλημμένα ή σε μη ενδείκνυόμενες περιπτώσεις, παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Παρότι οι μελέτες δείχνουν χαμηλό κίνδυνο για γνωστικές ή ψυχικές επιπλοκές, η έλλειψη δεδομένων από μακροχρόνια παρακολούθηση αποτελεί εμπόδιο στην πλήρη αξιολόγηση της ασφάλειας. Ιδιαίτερη ανησυχία εγείρεται για τη χρήση της τεχνολογίας σε υγιή άτομα για σκοπούς ενίσχυσης της απόδοσης, κατάσταση που θέτει ζητήματα «νευροηθικής» και αλλοίωσης της φυσιολογικής ανθρώπινης λειτουργίας (Rossi et al., 2009).

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της rTMS ενέχει πολύπλευρες ερευνητικές και ηθικές προκλήσεις. Η καθιέρωση ενιαίων κατευθυντήριων γραμμών, η ενίσχυση της διαφάνειας, η συμμετοχική λήψη αποφάσεων και η θέσπιση θεσμικών πλαισίων για την προστασία της ιδιωτικότητας και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων αποτελούν αναγκαία προαπαιτούμενα για τη βιώσιμη και δίκαιη εφαρμογή της. Η επιστημονική πρόοδος στον τομέα της rTMS πρέπει να

συνοδεύεται από ανάλογη ηθική εγγύηση και κοινωνική υπευθυνότητα.

7. Συμπεράσματα

7.1 Σύνοψη ευρημάτων

Η θεραπευτική χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) στην κατάθλιψη αναδεικνύεται, μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση της παρούσας εργασίας, ως μία από τις πλέον αξιόπιστες και ασφαλείς εναλλακτικές ή συμπληρωματικές παρεμβάσεις για ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά του βασίζονται σε πληθώρα κλινικών δοκιμών και σε αναθεωρημένες διεθνείς οδηγίες, οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων εφαρμογής με βάση τη συχνότητα, την ένταση και τη στόχευση της διέγερσης.

Αναλυτικότερα, στο πρώτο μέρος της εργασίας τεκμηριώθηκε το νευροφυσιολογικό υπόβαθρο της rTMS, όπως αυτό σχετίζεται με τη δυνατότητα τροποποίησης της εγκεφαλικής διεγερσιμότητας και ενίσχυσης των μηχανισμών νευροπλαστικότητας, με κύριο στόχο την επανενεργοποίηση υποδραστήριων κυκλωμάτων του προμετωπιαίου φλοιού. Οι παρεμβάσεις υψηλής συχνότητας στην αριστερή ραχιαία προμετωπιαία περιοχή (DLPFC) και οι ανασταλτικές χαμηλής συχνότητας στη δεξιά πλευρά αναδείχθηκαν ως οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες, με σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στο επίπεδο της διάθεσης, της κινητοποίησης και της γνωστικής λειτουργίας.

Η επισκόπηση των διεθνών οδηγιών (APA, CANMAT, WFSBP, NICE) ανέδειξε τη συστηματική ενσωμάτωση της rTMS στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της κατάθλιψης, ιδίως σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας ή δυσανεξίας στη φαρμακευτική αγωγή. Οι ενδείξεις για τη χρήση της καθορίζονται σαφώς, ενώ παράλληλα περιγράφονται οι απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις, όπως ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, μεταλλικά εμφυτεύματα στον

εγκέφαλο ή η παρουσία κρανιακών ελλειμμάτων. Η επιλογή ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την παρέμβαση προϋποθέτει κλινική κρίση, εξειδίκευση και γνώση της τρέχουσας τεκμηρίωσης.

Στο πλαίσιο των τυποποιημένων πρωτοκόλλων, η παρούσα εργασία ανέλυσε τις πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές, όπως τα συμβατικά πρωτόκολλα 10 Hz στην αριστερή DLPFC και το θητασυμπιεστικό πρωτόκολλο (iTBS), το οποίο επιτρέπει μικρότερη διάρκεια συνεδρίας με ισοδύναμο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Παράλληλα, δόθηκε έμφαση στη διαφοροποίηση των παραμέτρων ανάλογα με τον κλινικό στόχο, την ανοχή του ασθενούς και την ύπαρξη συννοσηροτήτων, όπως άγχος, γνωστική έκπτωση ή σωματικά ενοχλήματα.

Επιπλέον, παρουσιάστηκε η σύγχρονη αντίληψη της ενσωμάτωσης της rTMS σε δομές νευροαποκατάστασης, κυρίως για ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τραυματική εγκεφαλική κάκωση ή γνωστικές διαταραχές. Η χρήση της rTMS σε αυτά τα πλαίσια δεν περιορίζεται στη βελτίωση της διάθεσης, αλλά επεκτείνεται στη διευκόλυνση της λειτουργικής επαναφοράς μέσω της ρύθμισης της φλοιώδους ισορροπίας και της νευρωνικής ανασύνδεσης. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε τομείς όπως η κινητική αποκατάσταση, η επανεκπαίδευση του λόγου και η ενίσχυση της προσοχής και της μνήμης.

Η έννοια της εξατομίκευσης της rTMS αποτέλεσε κεντρικό άξονα στο κεφάλαιο 6. Μέσω τεχνικών όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και η ηλεκτρική μοντελοποίηση πεδίου, επιτυγχάνεται ακριβέστερη στόχευση των περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης. Ειδική αναφορά έγινε στη χρήση λειτουργικών βιοδεικτών, όπως η συνδεσιμότητα DLPFC-sgACC και τα μοτίβα άλφα ρυθμών, οι οποίοι μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση του ασθενούς. Η αξιοποίηση της τεχνητής νοημοσύνης προσφέρει νέες προοπτικές στην προγνωστική μοντελοποίηση και την αυτόματη προσαρμογή των θεραπευτικών παραμέτρων.

Η εργασία ανέδειξε επίσης τις τεχνολογικές εξελίξεις στον χώρο της rTMS, όπως οι φορητές συσκευές, η χρήση αισθητήρων EEG και οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης. Ο συνδυασμός αυτών των στοιχείων επιτρέπει τη μετάβαση προς το μοντέλο της εξατομικευμένης, δυναμικά ρυθμιζόμενης θεραπείας, η οποία μπορεί να πραγματοποιείται ακόμα και σε περιβάλλον εκτός κλινικής. Η δυνατότητα απομακρυσμένης παρακολούθησης, η χρήση cloud για την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας και η ενσωμάτωση feedback από τον χρήστη καθιστούν την τεχνολογία αυτή πιο ευέλικτη και φιλική στον ασθενή.

Τέλος, εξετάστηκαν τα ερευνητικά και ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση της rTMS, με έμφαση στην ασφάλεια, την ενημερωμένη συναίνεση, την ισότιμη πρόσβαση και την

προστασία των νευροδεδομένων. Η εισαγωγή της rTMS στη νευροψυχιατρική πρακτική απαιτεί τη δημιουργία ενός ισχυρού θεσμικού πλαισίου που θα συνδυάζει την επιστημονική πρόοδο με τον σεβασμό της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και της προσωπικής αυτονομίας. Ηθικά διλήμματα ανακύπτουν τόσο από τη χρήση της τεχνολογίας σε μη θεραπευτικά πλαίσια όσο και από την υπέρμετρη εξάρτηση από αλγοριθμικά συστήματα λήψης απόφασης.

Συνολικά, η ανασκόπηση επιβεβαίωσε ότι η rTMS συνιστά μία κλινικά τεκμηριωμένη, ασφαλή και δυναμικά εξελισσόμενη παρέμβαση στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης, η οποία ωφελείται σημαντικά από την πρόοδο της τεχνολογίας, τη διεπιστημονική συνεργασία και την αυξανόμενη ερευνητική εστίαση στην εξατομίκευση και τη νευροεπιστημονική ακρίβεια.

7.2 Κλινικές και ερευνητικές προεκτάσεις

Η συστηματική επισκόπηση των νεότερων δεδομένων για τη θεραπευτική χρήση της rTMS στην κατάθλιψη οδηγεί σε ορισμένα κρίσιμα συμπεράσματα με σημαντικές προεκτάσεις τόσο στο κλινικό όσο και στο ερευνητικό πεδίο. Σε κλινικό επίπεδο, η rTMS έχει πλέον εδραιωθεί ως αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη φαρμακοθεραπεία μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, προσφέροντας μια μη φαρμακευτική, μη επεμβατική και γενικά καλά ανεκτή παρέμβαση. Η ένταξή της στα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα διευρύνει τις δυνατότητες της εξατομικευμένης ιατρικής και επιτρέπει την αντιμετώπιση της κατάθλιψης με μεγαλύτερη προσαρμοστικότητα στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η χρήση της rTMS σε πολυθεραπευτικά σχήματα, όπου μπορεί να λειτουργήσει είτε ενισχυτικά σε φαρμακευτική αγωγή είτε συμπληρωματικά σε ψυχοθεραπευτικές ή λειτουργικές παρεμβάσεις. Η αποτελεσματικότητά της σε συγκεκριμένα φαινότυπα κατάθλιψης, όπως η μελαγχολική ή η αγχωτική μορφή, και η δυνατότητα παρέμβασης σε συμπτώματα όπως η ψυχοκινητική επιβράδυνση, η αναλγησία ή η γνωστική δυσλειτουργία προσδίδουν στη μέθοδο επιπλέον κλινική αξία. Παράλληλα, η εφαρμογή της σε πλαίσια νευροαποκατάστασης ανοίγει νέους δρόμους για τη θεραπεία της κατάθλιψης που συνοδεύει νευρολογικές παθήσεις όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή η νόσος του Parkinson, καθώς και την ενίσχυση της νευρωνικής επανασύνδεσης μέσω της φλοιώδους διεγερσιμότητας.

Ωστόσο, για να ενταχθεί ουσιαστικά η rTMS στην καθημερινή πρακτική, απαιτείται η θεσμική κατοχύρωσή της μέσα από την αναγνώριση των ενδείξεών της από τα συστήματα υγείας και την εξασφάλιση της χρηματοδότησης των συνεδριών από δημόσιους ή ιδιωτικούς ασφαλιστικούς φορείς. Η κατάρτιση εξειδικευμένων επαγγελματιών, η δημιουργία θεραπευτικών πρωτοκόλλων ανάλογων με τις δυνατότητες των δομών και η ανάπτυξη συνεργατικών προτύπων

μεταξύ ψυχιάτρων, νευρολόγων, φυσικοθεραπευτών και νοσηλευτών αποτελούν προϋποθέσεις για την επιτυχή εφαρμογή.

Σε ερευνητικό επίπεδο, τα δεδομένα αναδεικνύουν ως βασική προτεραιότητα την περαιτέρω διερεύνηση των βιολογικών δεικτών που προβλέπουν την ανταπόκριση στην rTMS. Η αξιοποίηση νευροαπεικονιστικών και ηλεκτροφυσιολογικών εργαλείων, η ανάλυση γονιδιακών πολυμορφισμών και η εφαρμογή τεχνολογιών τεχνητής νοημοσύνης για τη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων ανοίγουν νέους ερευνητικούς ορίζοντες. Η αναγνώριση ενδοτύπων κατάθλιψης με βάση τα νευρωνικά μοτίβα και η στόχευση αυτών με εξειδικευμένα πρωτόκολλα διέγερσης αποτελεί στρατηγικό στόχο για την ακριβεία της θεραπείας.

Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητο να υπάρξουν μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης και πιο αυστηρή μεθοδολογία ώστε να διερευνηθούν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της rTMS, η πιθανή ανάγκη για αναμνηστικές συνεδρίες και η σταθερότητα των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της rTMS με άλλες θεραπείες, όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία ή τα φαρμακολογικά σχήματα τρίτης γραμμής, είναι επίσης καθοριστικής σημασίας για την τεκμηρίωση του θεραπευτικού της ρόλου.

Τέλος, ένα σημαντικό πεδίο που απαιτεί ενίσχυση είναι η διερεύνηση της χρήσης της rTMS πέρα από τη μείζονα κατάθλιψη. Η εφαρμογή της σε διαταραχές όπως η διπολική διαταραχή, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, οι αγχώδεις διαταραχές και τα μετατραυματικά σύνδρομα αναφέρεται ήδη σε κλινικές μελέτες, αλλά απαιτεί αυστηρότερη τεκμηρίωση για να ενσωματωθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες. Παράλληλα, οι μελέτες για χρήση της rTMS ως μέσο νευροενίσχυσης σε υγιή άτομα εγείρουν νέα ηθικά διλήμματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν με συνέπεια και ρύθμιση.

Επομένως, οι κλινικές και ερευνητικές προεκτάσεις της rTMS είναι εξαιρετικά πλούσιες, αλλά απαιτούν παράλληλη πρόοδο σε επίπεδο πολιτικής υγείας, επιστημονικής δεοντολογίας και διατομεακής συνεργασίας, προκειμένου η τεχνολογία να εφαρμοστεί με μέγιστο όφελος, ασφάλεια και δικαιοσύνη.

7.3 Τελικές παρατηρήσεις

Η συστηματική μελέτη των πρόσφατων δεδομένων για την επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (rTMS) στην κατάθλιψη οδηγεί αναπόφευκτα στην αναγνώριση μιας δυναμικής θεραπευτικής μεθόδου, η οποία αναδεικνύει την επιστημονική πρόοδο ως άμεσο αρωγό της κλινικής πράξης. Η rTMS δεν αποτελεί απλώς μια τεχνική εγκεφαλικής διέγερσης,

αλλά μια σύγχρονη νευροτεχνολογική προσέγγιση που ενσωματώνει στοιχεία από τη νευροφυσιολογία, τη γνωστική επιστήμη, την τεχνητή νοημοσύνη και τη δεοντολογία της ιατρικής, προσφέροντας ελπίδα σε ασθενείς που έως πρόσφατα δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε καμία θεραπεία.

Η μετάβαση από τα παραδοσιακά θεραπευτικά μοντέλα στην προσωποποιημένη νευροτροποποίηση αντανακλά μια γενικότερη μεταστροφή της ιατρικής επιστήμης προς θεραπείες βασισμένες σε βιολογικούς δείκτες, προγνωστικά προφίλ και εξατομικευμένες παρεμβάσεις. Στο πλαίσιο αυτό, η rTMS εκφράζει με εντυπωσιακή σαφήνεια την ταυτότητα της νέας ψυχιατρικής, η οποία δεν περιορίζεται στη συμπτωματική προσέγγιση αλλά επιδιώκει τη ριζική ρύθμιση των εγκεφαλικών δυσλειτουργιών με τεκμηριωμένα, επαναλήψιμα και ασφαλή μέσα. Η αξιοποίηση της τεχνητής νοημοσύνης, της φορητής τεχνολογίας και της νευροαπεικόνισης ανοίγει τον δρόμο για τη δημιουργία ευφών συστημάτων θεραπείας, τα οποία θα συνδυάζουν την ακρίβεια με την προσβασιμότητα, τη σταθερότητα με την ευελιξία.

Παρ' όλα αυτά, οι ηθικές, θεσμικές και κοινωνικές διαστάσεις της rTMS δεν μπορούν να αγνοηθούν. Η επιστημονική ευθύνη επιβάλλει την ταυτόχρονη διασφάλιση της ασφάλειας, της διαφάνειας, της ενημερωμένης συναίνεσης και της ισότιμης πρόσβασης στη θεραπεία. Η νευροτεχνολογία δεν μπορεί να αναπτυχθεί ανεξέλεγκτα, χωρίς όρια και χωρίς αναστοχασμό. Ο διάλογος μεταξύ επιστημόνων, θεσμικών φορέων, επαγγελματιών υγείας και κοινωνίας των πολιτών είναι απαραίτητος ώστε η πρόοδος να καταστεί ουσιαστικά ανθρωποκεντρική.

Εν κατακλείδι, η rTMS δεν αποτελεί πανάκεια, αλλά ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια της σύγχρονης ιατρικής και της νευροεπιστήμης. Η μελλοντική της δυναμική εξαρτάται από την αδιάκοπη επιστημονική μελέτη, την ηθικά θεμελιωμένη χρήση και την ενσωμάτωσή της σε ένα ολιστικό μοντέλο φροντίδας ψυχικής υγείας. Η ελπίδα που προσφέρει δεν βασίζεται μόνο στην τεχνολογία, αλλά κυρίως στη δυνατότητα της επιστήμης να θέτει την ανθρώπινη ζωή, την αξιοπρέπεια και την ανακούφιση από τον ψυχικό πόνο στο επίκεντρο κάθε παρέμβασης.

Βιβλιογραφία

- Al-Harbi, K.S. (2020). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*, 14, pp.2215–2225.
- Aloizou, A. M., V. Siokas, G. Pateraki, I. Liampas, C. Bakirtzis, Z. Tsouris, G. Lazopoulos, D. Calina, A. O. Docea, A. Tsatsakis, D. P. Bogdanos and E. Dardiotis (2021). "Thinking outside the Ischemia Box: Advancements in the Use of Multiple Sclerosis Drugs in Ischemic Stroke." *J Clin Med* 10(4).
- American Psychiatric Association (2023). *Position Statement on Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)*. [online] Available at: <https://www.psychiatry.org/getattachment/23523f4c-6f10-42c6-a4e0-9d54eae5b900/Position-Statement-Transcranial-Magnetic-Stimulation.pdf> [Accessed 16 May 2025].
- American Psychological Association. (2022). How long does therapy take to work? [online] Available at: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/length-treatment> [Accessed 16 Apr. 2025].
- Baldassarre, I., Rotondo, R., Piccardi, L., Leonardi, L., Lanni, D., Gaglione, M., Stocchi, F., Fini, M., Goffredo, M., Padua, E. and De Pandis, M.F. (2024). The effects of multidisciplinary intensive rehabilitation on cognitive and executive functions in Parkinson's disease: A clinical database analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13), pp.3884.
- Balomenos, V., E. Ntanasi, C. A. Anastasiou, S. Charisis, G. Velonakis, E. Karavasilis, A. Tsapanou, M. Yannakoulia, M. H. Kosmidis, E. Dardiotis, G. Hadjigeorgiou, P. Sakka and N. Scarmeas (2021). "Association Between Sleep Disturbances and Frailty: Evidence From a Population-Based Study." *J Am Med Dir Assoc* 22(3): 551-558.e551.

- Bertollo, A.G., Santos, C.F., Bagatini, M.D., and Ignácio, Z.M. (2025). Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. *Frontiers in Neuroscience*, 19.
- Bhattacharyya, P., Anand, A., Lin, J. and Altinay, M. (2021). Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Glx/tCr Predicts Efficacy of High Frequency 4- to 6-Week rTMS Treatment and Is Associated With Symptom Improvement in Adults With Major Depressive Disorder: Findings From a Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, pp. 665347.
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (2023). CANMAT 2023 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder', *The Canadian Journal of Psychiatry*, 68(1), pp. 5–26.
- Caparelli, E. C., Abulseoud, O. A., Gu, H., Zhai, T., Schleyer, B., and Yang, Y. (2022). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex engages thalamus, striatum, and the default mode network. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 997259.
- Cappon, D.B. and Pascual-Leone, A., (2024). Toward precision noninvasive brain stimulation. *American Journal of Psychiatry*, 181(9), Available at: <https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.20240643>
- Cash, R.F.H. and Zalesky, A. (2024). Personalized and Circuit-Based Transcranial Magnetic Stimulation: Evidence, Controversies, and Opportunities. *Biological Psychiatry*, 95(6), pp. 510–522.
- Cash, R.F.H., Cocchi, L., Lv, J., Fitzgerald, P.B. and Zalesky, A. (2021). Functional Magnetic Resonance Imaging-Guided Personalization of Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression. *JAMA Psychiatry*, 78(3), pp. 337–339.
- Cash, R.F.H., Zalesky, A., Thomson, R.H., Tian, Y., Cocchi, L. and Fitzgerald, P.B. (2021). Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation: Independent validation and evaluation of personalization. *Biological Psychiatry*, 90(11), pp.753–761.
- Caussat, T., Blair, B. and Oberman, L.M. (2025). Effect of TMS laterality on clinical outcomes in treatment-resistant depression patients with comorbid anxiety - a retrospective study. *Frontiers in Psychiatry*, 16, pp. 1494811.
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H. and Rothwell, J.C., 2008. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene

- (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *Journal of Physiology*, 586(23), pp.5717–5725.
- Chen, F., Gu, C., Zhai, N., Duan, H., Zhai, A., and Zhang, X. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves amygdala functional connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 732.
- Chen, H., He, Q., Wang, M., Wang, X., Pu, C., Li, S. and Li, M. (2022). Effectiveness of CBT and its modifications for prevention of relapse/recurrence in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 319, pp.469-481
- Chen, L., Thomas, E. H. X., Kaewpijit, P., et al. (2022). Does switching between high frequency rTMS and theta burst stimulation improve depression outcomes? *Brain Stimulation*, 15, pp. 889-891
- Chisholm, D., Sweeny, K., Sheehan, P. et al. (2019). Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*, 6(11), pp.850–860.
- Cole, E.J., Phillips, A.L., Bentzley, B.S., Stimpson, K.H., Nejad, R., Barmak, F., Veerapal, C., Khan, N., Cherian, K., Felber, E., Brown, R., Choi, E., King, S., Pankow, H., Bishop, J.H., Azeez, A., Coetzee, J., Rapier, R., Odenwald, N., Carreon, D., Hawkins, J., Chang, M., Keller, J., Raj, K., DeBattista, C., Jo, B., Espil, F.M., Schatzberg, A.F., Sudheimer, K.D. and Williams, N.R. (2022). 'Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial', *American Journal of Psychiatry*, 179(2), pp.132–141.
- Corlier, J., Burnette, E., Wilson, A.C., Lou, J.J., Landeros, A., Minzenberg, M.J. and Leuchter, A.F. (2020). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder (MDD) on cognitive control. *Journal of Affective Disorders*, 265, pp. 272–277.
- Correia, A.S., Torrado, M., Costa-Coelho, T., Carvalho, E., Carvalho, E.D., Inteiro-Oliveira, S., Diógenes, M.J., Pêgo, A.P., Santos, S.D., Sebastião, A., Sebastião, A.M. and Vale, N. (2024). Brain-derived neurotrophic factor modulation in response to oxidative stress and corticosterone: Role of scopolamine and mirtazapine. *Life Sciences*, 358, pp.123133.
- Cortright, M.K., Bluhm, R., Achtyes, E.D., McCright, A.M. and Cabrera, L.Y. (2024). Perceived barriers to using neurostimulation: A national survey of psychiatrists, patients, caregivers, and the general public. *The Journal of ECT*, 40(2), pp.111–117.
- Cristancho, P., Trapp, N.T., Siddiqi, S.H., Dixon, D., Miller, J.P. and Lenze, E.J. (2019). Crossover

- to Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Potential Strategy When Patients Are Not Responding to Unilateral Left-Sided High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of ECT*, 35(1), pp. 3–5.
- Cui, L., Li, S., Wang, S. et al. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, pp.30.
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Ciharova, M., Miguel, C., Noma, H. and Furukawa, T.A. (2021). The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(3), pp. 288-299
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Ebert, D.D., et al. (2020). Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry*, 19(1), pp. 92–107.
- Conroy, S.K., and Holtzheimer, P.E. (2021). Neuromodulation Strategies for the Treatment of Depression. *American Journal of Psychiatry*, 178(12), pp.1098–1109
- Davidson, B., Bhattacharya, A., Sarica, C., Darmani, G., Raies, N., Chen, R., and Lozano, A. M. (2024). Neuromodulation techniques – From non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*, 21(3), pp.e00330.
- Dardiotis, E., V. Siokas, S. Moza, M. H. Kosmidis, C. Vogiatzi, A. M. Aloizou, N. Geronikola, E. Ntanasi, I. Zalonis, M. Yannakoulia, N. Scarmeas and G. M. Hadjigeorgiou (2019). "Pesticide exposure and cognitive function: Results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD)." *Environ Res* 177: 108632.
- Davis, N.J. and van Koningsbruggen, M.G., (2013). 'Non-invasive' brain stimulation is not non-invasive. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, p.76
- Drobisz, D., and Damborská, A. (2019). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*, 359, pp.266–273.
- Drobisz, D., and Damborská, A. (2019). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res.*, 359, pp.266–273.
- Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R.N., Zebley, B., Oathes, D.J., Etkin, A., Schatzberg, A.F., Sudheimer, K., Keller, C.J., Mayberg, H.S., Gunning, F.M., Alexopoulos, G.S., Fox, M.D. and Liston, C., (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, 23(1), pp.28–38.
- Ee, C., Lake, J., Firth, J. et al. (2020). An integrative collaborative care model for people with

- mental illness and physical comorbidities. *International Journal of Mental Health Systems*, 14, pp.83.
- Esposito, S., Trojsi, F., Cirillo, G., de Stefano, M., Di Nardo, F., Siciliano, M., Caiazzo, G., Ippolito, D., Ricciardi, D., Buonanno, D., Atripaldi, D., Pepe, R., D'Alvano, G., Mangione, A., Bonavita, S., Santangelo, G., Iavarone, A., Cirillo, M., Esposito, F., Sorbi, S. and Tedeschi, G. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of Dorsolateral Prefrontal Cortex May Influence Semantic Fluency and Functional Connectivity in Fronto-Parietal Network in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Biomedicines*, 10(5), pp. 994.
- Fabbri, C., Zohar, J., and Serretti, A. (2018). Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: Comparison of the available testing kits and clinical trials. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 86, pp.36–44.
- Fang, S., Wu, Z., Guo, Y., Zhu, W., Wan, C., Yuan, N., Chen, J., Hao, W., Mo, X., Guo, X., Fan, L., Li, X. and Chen, J. (2023). Roles of microglia in adult hippocampal neurogenesis in depression and their therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 14, pp.1193053
- Fitzsimmons, S.M.D.D., Oostra, E., Postma, T.S., van der Werf, Y.D. and van den Heuvel, O.A. (2024). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Neuroplasticity and the Treatment of Psychiatric Disorders: State of the Evidence and Future Opportunities. *Biological Psychiatry*, 95(6), pp. 592–600.
- Fregni, F., El-Hagrassy, M.M., Pacheco-Barrios, K. et al. (2021). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of non-invasive brain stimulation in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 24(8), pp.557–581.
- Gadot, R., Li, N., Shofty, B., Avendano-Ortega, M., McKay, S., Bijanki, K.R., Robinson, M.E., Banks, G., Provenza, N., Storch, E.A., Goodman, W.K., Horn, A. and Sheth, S.A. (2024). Tractography-Based Modeling Explains Treatment Outcomes in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 96(2), pp. 95–100.
- Gbyl, K., Labanauskas, V., Lundsgaard, C.C., Mathiassen, A., Ryszczuk, A., Siebner, H.R., Rostrup, E., Madsen, K. and Videbech, P., (2024). Electroconvulsive therapy disrupts functional connectivity between hippocampus and posterior default mode network. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 132, pp.110981
- Giacobbe, P., Mithani, K., Meng, Y., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z.J., Downar, J. and Blumberger, D.M. (2020). Evaluation of the effects of rTMS on self-reported quality of

- life and disability in treatment-resistant depression: A THREE-D study. *Journal of Affective Disorders*, 268, pp. 127–133.
- Ginelli, E., Sanna, L., Paribello, P., Isayeva, U., Corona, G., Zai, C.C., Manca, D., Iaselli, M.N., Collu, R., Pinna, F., Scherma, M., Manchia, M., Fadda, P. and Carpiello, B. (2025). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical and cognitive outcomes, and brain-derived neurotrophic factor levels in treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychiatry*, 16, pp.1584673
- Godfrey, K. E. M., Muthukumaraswamy, S. D., et al. (2021). Effect of rTMS on GABA and glutamate levels in treatment-resistant depression: An MR spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 317, pp. 111377
- Gogulski, J., Ross, J.M., Talbot, A., Dmochowski, J. and Santarnecchi, E. (2022). 'Personalized rTMS for Depression: A Review', *arXiv preprint*, arXiv:2206.12997
- Ha, T., Jakimier, K. and O'Sullivan, S. (2025). The use of MRI and TMS in treatment-resistant depression: Advances in pediatric applications. *Brain Sciences*, 15(2), pp.194
- Hamlin, D. and Garman, J., 2023. A brief history of transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry Resid J*, 18(3), pp.8–9.
- Han, K.Y., Wang, C.M., Du, C.B., Qiao, J., Wang, Y.L. and Lv, L.Z. (2023). Treatment outcomes and cognitive function following electroconvulsive therapy in patients with severe depression. *World Journal of Psychiatry*, 13(11), pp.949–957.
- Han, S., Li, X.X., Wei, S., Zhao, D., Ding, J., Xu, Y., Yu, C., Chen, Z., Zhou, D.S., Yuan, T.F. (2023). Orbitofrontal cortex-hippocampus potentiation mediates relief for depression: A randomized double-blind trial and TMS-EEG study. *Cell Reports Medicine*, 4(6), pp.101060.
- He, H., Sun, X., Doose, J., Faller, J., McIntosh, J.R., Saber, G.T., Huffman, S., Hong, L., Pantazatos, S.P., Yuan, H., McTeague, L.M., Goldman, R.I., Brown, T.R., George, M.S. and Sajda, P. (2024). TMS-induced modulation of brain networks and its associations to rTMS treatment for depression: a concurrent fMRI-EEG-TMS study. *medRxiv* [Preprint], 27 December.
- Health Policy Partnership. (2023). The depression scorecard – Greece. [online] London: The Health Policy Partnership. Available at: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/Depression-scorecard-Greece.pdf> [Accessed 16 Apr. 2025].

- Henssler, J., Alexander, D., Schwarzer, G., Bschor, T. and Baethge, C. (2022). Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(4), pp.300–312.
- Hutnyan, M. and McClintock, S.M. (2025). Neurocognitive effects of theta burst stimulation for treatment-resistant depression in adults: A systematic review and recommendations for future research. *Transcranial Magnetic Stimulation Journal*, 2100088.
- Idlett-Ali, S. L., Salazar, C. A., Bell, M. S., Short, E. B., and Rowland, N. C. (2023). Neuromodulation for treatment-resistant depression: Functional network targets contributing to antidepressive outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1125074.
- Ienca, M. and Andorno, R., 2017. Towards new human rights in the age of neuroscience and neurotechnology. *Life Sciences, Society and Policy*, 13(1), p.5.
- Illes, J., Gallo, M. and Kirschen, M.P., (2006). An ethics perspective on transcranial magnetic stimulation (TMS) and human neuromodulation. *Behavioural Neurology*, 17(3–4), pp.149–157.
- Ilmoniemi, R.J., Granö, I., Kičić, D., Levola, J., Paunio, T., Roine, T., Souza, V. and Lioumis, P., 2025. A paradigm shift in neuromodulation: The promise of personalized multi-locus TMS for targeted treatment of neuropsychiatric conditions. *Brain Stimulation*, 18(1), pp.303.
- Insel, T.R. (2022). *Healing: Our path from mental illness to mental health*. New York: Penguin Press.
- Ishikuro, K., Hattori, N., Otomune, H., Furuya, K., Nakada, T., Miyahara, K., Shibata, T., Noguchi, K., Kuroda, S., Nakatsuji, Y. and Nishijo, H. (2023). Neural mechanisms of neuro-rehabilitation using transcranial direct current stimulation (tDCS) over the front-polar area. *Brain Sciences*, 13(11), pp.1604.
- Jaffe, E.M., Fava, M. and Freeman, M.P. (2022). Delayed onset of antidepressant efficacy: A critical review and future directions. *Psychiatry Research*, 314, 114681.
- Jannati, A., Oberman, L.M., Rotenberg, A. and Pascual-Leone, A. (2023). Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), pp. 191–208.
- Kadosh, R.C., and Staunton, G. (2019). A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes. *Neuroimage*, 185, pp.545–555.
- Kandola, A., Stubbs, B., Vancampfort, D., et al. (2019). Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav*

- Karrouri, R., Hammani, Z., Benjelloun, R. and Otheman, Y. (2021). Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World Journal of Clinical Cases*, 9(31), pp.9350–9367.
- Kaster, T.S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K.E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S.H., Lam, R.W., Daskalakis, Z.J. and Blumberger, D.M. (2019). 'Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study', *American Journal of Psychiatry*, 176(5), pp. 367–375
- Kim, W.S. and Paik, N.J. (2021). Safety Review for Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain & NeuroRehabilitation*, 14(1), pp. e6.
- Kolobaric, A., Andreescu, C., Gerlach, A.R., Jašarević, E., Aizenstein, H., Pascoal, T.A., Ferreira, P.C.L., Bellaver, B., Hong, C.H., Roh, H.W., Cho, Y.H., Hong, S., Nam, Y.J., Park, B., Lee, D.Y., Kim, N., Choi, J.W., Son, S.J., Karp, J.F. (2025). Altered triple network model connectivity is associated with cognitive function and depressive symptoms in older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), pp.e14493.
- Kricheldorf, J., Göke, K., Kiebs, M., Kasten, F.H., Herrmann, C.S., Witt, K. and Hurlemann, R. (2022). Evidence of Neuroplastic Changes after Transcranial Magnetic, Electric, and Deep Brain Stimulation. *Brain Sciences*, 12(7), pp. 929.
- Kumpf, U., Palm, U., Eder, J., Ezim, H., Stadler, M., Burkhardt, G., Dechantsreiter, E. and Padberg, F. (2023). TDCS at home for depressive disorders: an updated systematic review and lessons learned from a prematurely terminated randomized controlled pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273(7), pp. 1403-1420.
- Kweon, J., Vigne, M., Fukuda, A.M., Ren, B., Carpenter, L.L. and Brown, J.C. (2024). NMDA and GABA Receptor-Mediated Plasticity Induced by 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Research Square*, 26, pp. rs.3.rs-4630964
- Lam, R.W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M.W., Michalak, E.E. and Kennedy, S.H. (2023). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. [online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38711351/> [Accessed 16 May 2025].
- Lan, X.J., Yang, X.H., Qin, Z.J., Cai, D.B., Liu, Q.M., Mai, J.X., Deng, C.J., Huang, X.B. and Zheng, W. (2023). Efficacy and safety of intermittent theta burst stimulation versus high-

- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with treatment-resistant depression: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, pp. 1244289.
- Leboeuf, I. and Antoine, P. (2023). Exploring the processes of connection and disconnection in imagery work in a patient with depression and dependent personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 79(7), pp.1641–1655.
- Lefaucheur, J.P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D.H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A.J., Oliviero, A., Padberg, F., Palm, U., Paulus, W., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P.M., Sackellmann, M., Szekely, D., Ziemann, U. and Garcia-Larrea, L., 2020. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), pp.474–528.
- Lei, A.A., Phang, V.W.X., Lee, Y.Z., Kow, A.S.F., Tham, C.L., Ho, Y.-C., Lee, M.T. (2025). Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus – A mini review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, p.2940.
- Liampas, I., V. Folia, R. Morfakidou, V. Siokas, M. Yannakoulia, P. Sakka, N. Scarneas, G. Hadjigeorgiou, E. Dardiotis and M. H. Kosmidis (2023). "Language Differences Among Individuals with Normal Cognition, Amnestic and Non-Amnestic MCI, and Alzheimer's Disease." *Arch Clin Neuropsychol* 38(4): 525-536.
- Lynch, C.J., Elbau, I.G., Ng, T., et al. (2024). Frontostriatal salience network expansion in individuals in depression. *Nature*, 633, pp.624–633.
- Mayo Clinic (2023). Transcranial magnetic stimulation. Διαθέσιμο σε: Mayo Clinic [Πρόσβαση: 19 Απριλίου 2025].
- McClintock, S.M., Reti, I.M., Carpenter, L.L., McDonald, W.M., Dubin, M., Taylor, S.F., Cook, I.A., O'Reardon, J., Husain, M.M., Wall, C., Krystal, A.D., Sampson, S.M., Morales, O., Nelson, B.G., Latoussakis, V., George, M.S. and Lisanby, S.H. (2018). Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1), pp.16cs10905.
- McIntyre, R.S., Alsuwaidan, M., Baune, B.T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J.F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S.H., Ly-Uson, J., Mansur, R.B., McAllister-

- Williams, R.H., Murrough, J.W., Nemeroff, C.B., Nierenberg, A.A., Rosenblat, J.D., Sanacora, G., Schatzberg, A.F., Shelton, R., Stahl, S.M., Trivedi, M.H., Vieta, E., Vinberg, M., Williams, N., Young, A.H. and Maj, M. (2023). *Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions*. *World Psychiatry*, 22(3), pp.394–412
- Mehta, S., Konstantinou, G., Weissman, C. R., et al. (2022). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on suicidal ideation in treatment-resistant depression: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 83(2), pp.21r13969
- Mentis, A. A., E. Dardiotis, V. Efthymiou and G. P. Chrousos (2021). "Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews." *BMC Med* 19(1): 6.
- Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M. and Herbet, M. (2021). HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sciences*, 11, pp.1298.
- Mokhtari, S., Mokhtari, A., Bakizadeh, F. et al. (2023). Cognitive rehabilitation for improving cognitive functions and reducing the severity of depressive symptoms in adult patients with Major Depressive Disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMC Psychiatry*, 23, pp.77.
- Moretti, J., Terstege, D.J., Poh, E.Z. et al. (2022). Low intensity repetitive transcranial magnetic stimulation modulates brain-wide functional connectivity to promote anti-correlated c-Fos expression. *Scientific Reports*, 12, pp. 20571.
- Morriss, R., Briley, P.M., Webster, L.A.D., et al. (2024). Connectivity-guided intermittent theta burst versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Nature Medicine*, 30(2), pp. 403–413
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015). *Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression*. Interventional procedures guidance [IPG542]. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542> [Accessed 16 May 2025].
- Nousia, A., M. Martzoukou, Z. Tsouris, V. Siokas, A. M. Aloizou, I. Liampas, G. Nasios and E. Dardiotis (2020). "The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review." *Arch Clin Neuropsychol* 35(4): 434-447.
- O'Brien, E. (2024). 'FDA Clears NeuroStar TMS for Treatment of MDD in Adolescents', *Psychiatric Times*. Available at: <https://www.psychiatrytimes.com/view/fda-clears->

- O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., McDonald, W.M., Avery, D., Fitzgerald, P.B., Loo, C., Demitrack, M.A., George, M.S. and Sackeim, H.A., (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), pp.1208–1216.
- Oliva, V., Fico, G., De Prisco, M., et al. (2025). Bipolar disorders: an update on critical aspects. *The Lancet Regional Health – Europe*, 48, pp. 101135
- Ozkan, B.N., Bozali, K., Boylu, M.E., et al. (2024). Altered blood parameters in “major depression” patients receiving repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy: A randomized case-control study. *Translational Psychiatry*, 14, pp.264.
- Pagali, S.R., Kumar, R., LeMahieu, A.M., Basso, M.R., Boeve, B.F., Croarkin, P.E., Geske, J.R., Hassett, L.C., Huston, J. 3rd, Kung, S., Lundstrom, B.N., Petersen, R.C., St Louis, E.K., Welker, K.M., Worrell, G.A., Pascual-Leone, A. and Lapid, M.I. (2024). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation on cognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Alzheimer's disease-related dementias, and other cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 36(10), pp. 880–928.
- Pan, W.G., Hu, X.Y., Zhu, D.D., Li, L., Bao, F., Ren, L., Mao, P.X., Ma, X., Ren, Y.P. and Tang, Y.L. (2023). The cognitive effects of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for late-onset depression: a randomized controlled trial with 4 week follow-up. *Frontiers in Psychiatry*, 14, pp. 1240261.
- Perera, T., George, M.S., Grammer, G., Janicak, P.G., Pascual-Leone, A. and Wirecki, T.S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*, 9(3), pp. 336–346.
- Philip, N.S., Barredo, J. and van 't Wout-Frank, M., 2018. Network mechanisms of clinical response to transcranial magnetic stimulation in depression: a review. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), pp.85–96.
- Philip, N.S., Barredo, J., Aiken, E. and Carpenter, L.L., 2018. Neuroimaging mechanisms of therapeutic transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(3), pp.211–222.
- Plewnia, C., Brendel, B., Schwippel, T., Nieratschker, V., Ethofer, T., Kammer, T., Padberg, F.,

- Martus, P. and Fallgatter, A.J. (2021). Treatment of major depressive disorder with bilateral theta burst stimulation: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial (TBS-D). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(7), pp. 1231–1243
- Portaro, S., Leonardi, G., Marotta, N., Tisano, A. et al. (2025). Comparative impact of rTMS and ECT on functional outcomes in TRD. *Neurological Sciences*, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10072-025-08077-y.pdf>
- Puderbaugh, M. and Emmady, P.D. (2023). Neuroplasticity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (2025). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/> [Accessed 15 Apr. 2025].
- Reitano, M.R., Guidetti, M., Maiorana, N.V., De Sandi, A., Carusi, F., Rosci, C., Ruggiero, F., Poletti, B., Ticozzi, N., Mameli, F., Barbieri, S., Silani, V., Priori, A. and Ferrucci, R. (2023). The effects of a new integrated and multidisciplinary cognitive rehabilitation program based on mindfulness and reminiscence therapy in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: A pilot study. *Brain Sciences*, 13(2), pp.201.
- Rodrigues PA, Zaninotto AL, Neville IS, Hayashi CY, Brunoni AR, Teixeira MJ, Paiva WS. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Sep 23;15:2743-2761.
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L.L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J.D., Di Lazzaro, V., Fox, M.D., George, M.S., Gilbert, D., Kimiskidis, V.K., Koch, G., Ilmoniemi, R.J., Lefaucheur, J.P., Leocani, L., Lisanby, S.H., Miniussi, C., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Peterchev, A.V., Quartarone, A., Rotenberg, A., Rothwell, J., Rossini, P.M., Santarnecchi, E., Shafi, M.M., Siebner, H.R., Ugawa, Y., Wassermann, E.M., Zangen, A., Ziemann, U. and Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), pp.269–306.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M. and Pascual-Leone, A., (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), pp.2008–2039.
- Saberi, A., Ebneabbasi, A., Rahimi, S., Sarebannejad, S., Sen, Z.D., Graf, H., Walter, M., Sorg, C., Camilleri, J.A., Laird, A.R., Fox, P.T., Valk, S.L., Eickhoff, S.B. and Tahmasian, M. (2025). Convergent functional effects of antidepressants in major depressive disorder: a

- neuroimaging meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 30(2), pp.736–751.
- Sackeim, H. A. (2020). The impact of electroconvulsive therapy on brain grey matter volume: what does it mean? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 13(5), pp. 1226 - 1231
- Santomauro, D.F., Herrera, A.M.M., Shadid, J. et al. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398(10312), pp.1700–1712.
- 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
- Schoiswohl, S., Kanig, C., Osnabruegge, M., Agboada, D., Langguth, B., Rethwilm, R., Hebel, T., Abdelnaim, M.A., Mack, W., Seiberl, W., Kuder, M. and Schecklmann, M. (2024). Monitoring Changes in TMS-Evoked EEG and EMG Activity During 1 Hz rTMS of the Healthy Motor Cortex. *eNeuro*, 11(4), pp. ENEURO.0309-23.2024.
- Schramm, E., Elsaesser, M., Müller, J., Kwarteng, N.A., Evrenoglou, T., Cuijpers, P., Orestis, E., Klein, D.N., Keller, M.B., Furukawa, T.A. and Nikolakopoulou, A. (2025). Efficacy of psychotherapy versus pharmacotherapy, or their combination, in chronic depression: study protocol for a systematic review and network meta-analysis using aggregated and individual patient data. *BMJ Open*, 15(2), pp.e089356.
- Schuch, F.B., Vancampfort, D., Firth, J., et al. (2022). Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry*, 179(6), pp.458–469.
- Sharbafshaaer, M., Cirillo, G., Esposito, F., Tedeschi, G. and Trojsi, F. (2024). Harnessing brain plasticity: The therapeutic power of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and theta burst stimulation (TBS) in neurotransmitter modulation, receptor dynamics, and neuroimaging for neurological innovations. *Biomedicines*, 12(11), pp.2506.
- Sinani, O., K. Dadouli, P. Ntellas, E. Z. Kapsalaki, M. Vlychou, D. G. Raptis, C. Marogianni, K. Markou, E. Dardiotis and G. Xiromerisiou (2022). "Association between white matter lesions and Parkinson's disease: an impact on Postural/Gait difficulty phenotype and cognitive performance." *Neurol Res* 44(12): 1122-1131.
- Siokas, V., D. Kardaras, A. M. Aloizou, I. Asproudis, K. G. Boboridis, E. Papageorgiou, G. M. Hadjigeorgiou, E. E. Tsironi and E. Dardiotis (2019). "BDNF rs6265 (Val66Met) Polymorphism as a Risk Factor for Blepharospasm." *Neuromolecular Med* 21(1): 68-74.

- Snoek, L., van der Miesen, M.M., Beemsterboer, F., van der Leij, A.R., Eigenhuis, A. and Scholte, H.S., (2021). The Amsterdam Open MRI Collection, a set of multimodal MRI datasets for individual difference analyses. *Scientific Data*, 8(1), p.85.
- Sokratous, M., E. Dardiotis, E. Bellou, Z. Tsouris, A. Michalopoulou, M. Dardioti, V. Siokas, D. Rikos, A. Tsatsakis, L. Kovatsi, D. P. Bogdanos and G. M. Hadjigeorgiou (2018). "CpG Island Methylation Patterns in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *J Mol Neurosci* 64(3): 478-484.
- Sokratous, M., E. Dardiotis, Z. Tsouris, E. Bellou, A. Michalopoulou, V. Siokas, S. Arseniou, T. Stamati, G. Tsivgoulis, D. Bogdanos and G. M. Hadjigeorgiou (2016). "Deciphering the role of DNA methylation in multiple sclerosis: emerging issues." *Auto Immun Highlights* 7(1): 12.
- Squires, M., Tao, X., Elangovan, S., Gururajan, R., Zhou, X., Li, Y. and Acharya, U.R., 2023. Identifying predictive biomarkers for repetitive transcranial magnetic stimulation response in depression patients with explainability. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 242, p.107771.
- Stasolla, F., Boyer, L. and Tran, B. (2024). Editorial: An interdisciplinary approach towards a greater understanding of the quality of life in chronic mental illness. *Frontiers in Psychiatry*, 15, pp.1464452.
- 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', *Journal of ECT*, 40(2), pp. 88–95.
- Subramanian, S., et al. (2023). Treatment-resistant late-life depression: Clinical features and treatment comparison. *Psychiatric Clinics of North America*, 46(1), pp.101–121.
- Sun, W., Billot, A., Du, J., Wei, X., Lemley, R.A., Daneshzand, M., Nummenmaa, A., Buckner, R.L. and Eldaief, M.C. (2024). Precision network modeling of transcranial magnetic stimulation across individuals suggests therapeutic targets and potential for improvement. medRxiv [Preprint], 2024 Sep 23.
- Sun, Y., Liu, X., Li, Y., Zhi, Q. and Xia, Y. (2024). Effectiveness of individualized rTMS under sMRI guidance in reducing depressive symptoms and suicidal ideation in adolescents with depressive disorders: an open-label study. *Frontiers in Psychiatry*, 15, pp. 1485878.
- Tang, Y., Jiao, X., Wang, J., Zhu, T., Zhou, J., Qian, Z., Zhang, T., Cui, H., Li, H., Tang, X., Xu,

- L., Zhang, L., Wei, Y., Sheng, J., Liu, L. and Wang, J. (2019). Dynamic Functional Connectivity Within the Fronto-Limbic Network Induced by Intermittent Theta-Burst Stimulation: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, 13, pp. 944.
- Tao, X., Jing, Z.W., Yuan, W.K., Yun, G.H., Fang, X.J. and Sheng, L.M. (2025). A meta-analysis comparing the effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation versus theta burst stimulation for treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychiatry*, 15, pp. 1504727.
- Terao, I., and Kodama, W. (2025). Effectiveness of personalized repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 381, pp. 275-280
- Thérond, A., Pezzoli, P., Abbas, M., Howard, A., Bowie, C.R. and Guimond, S. (2021). The efficacy of cognitive remediation in depression: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 284, pp.238–246.
- Tozzi, L., Zhang, X., Chesnut, M., Holt-Gosselin, B., Ramirez, C.A., 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, pp.102570
- Trapp, N.T., Purgianto, A., Taylor, J.J., Singh, M.K., Oberman, L.M., Mickey, B.J., Youssef, N.A., Solzbacher, D., Zebley, B., Cabrera, L.Y., Conroy, S., Cristancho, M., Richards, J.R., Flood, M.J., Barbour, T., Blumberger, D.M., Taylor, S.F., Feifel, D., Reti, I.M., McClintock, S.M., Lisanby, S.H. and Husain, M.M.; National Network of Depression Centers Neuromodulation Task Group (2025). Consensus review and considerations on TMS to treat depression: A comprehensive update endorsed by the National Network of Depression Centers, the Clinical TMS Society, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 170, pp. 206–233.
- Trevizol, A.P. and Blumberger, D.M. (2019). An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106(4), pp. 747–762.
- Trivedi, M.H., Daly, E.J., and Rush, A.J. (2022). Accelerated antidepressant response: clinical and neurobiological perspectives. *Molecular Psychiatry*, 27(2), pp.786–800. <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01228-9>
- van Dijk, D.A., Stoel, N.G., Meijer, R.J., Repko, R.J.E., van den Boogaard, Th.M., Ruhé, H.G.,

- Spijker, J. and Peeters, F.P.M.L. (2025). Clinical prediction instruments available for clinicians treating major depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 382, pp.68–84.
- Voineskos, D., Daskalakis, Z.J. and Blumberger, D.M. (2021). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, pp.221–234.
- Wade, B., Barbour, T., Ellard, K. and Camprodon, J. (2023). Predicting Dimensional Antidepressant Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation using Pretreatment Resting-state Functional Connectivity. *Research Square* [Preprint], pp. rs.3.rs-3204245.
- Wang, X., Xia, X., Song, X., Zhou, Y., Ma, M., Ren, Y., Chen, X., Xia, Z., Guo, Y. and Song, C. (2025). Therapeutic potential of rutin in premenstrual depression: Evidence from in vivo and in vitro studies. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1525753.
- Wang, Y., Wang, C., Zhou, J., et al. (2024). Contribution of resting-state functional connectivity of the subgenual anterior cingulate to prediction of antidepressant efficacy in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 14, pp. 399.
- World Health Organization. (2023). Depression. [online] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Accessed 16 Apr. 2025].
- Yao, C., Wang, P., Xiao, Y. et al. (2025). Increased individual variability in functional connectivity of the default mode network and its genetic correlates in major depressive disorder. *Scientific Reports*, 15, pp.8853.
- Zangen, A., Zibman, S., Tendler, A., Barnea-Ygael, N., Alyagon, U., Blumberger, D.M., Grammer, G., Shalev, H., Gulevski, T., Vapnik, T., Bystritsky, A., Filipčić, I., Feifel, D., Stein, A., Deutsch, F., Roth, Y. and George, M.S. (2023). Pursuing personalized medicine for depression by targeting the lateral or medial prefrontal cortex with Deep TMS. *JCI Insight*, 8(4), pp. e165271
- Zrenner, C., Desideri, D., Belardinelli, P. and Ziemann, U., 2018. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. *Brain Stimulation*, 11(2), pp.374–389.
- Zu, Z., Chen, F., Yang, L. et al. (2025). Efficacy of brain stimulation therapies: An umbrella review. *The Lancet EClinicalMedicine*, 80, pp. 103046

