Spolne razlike u učinkovitosti liječenja velikoga depresivnoga poremećaja repetitivnom transkranijskom magnetskom stimulacijom pomoću zavojnice oblika osmice

Milovac, Željko

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:129363

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository



Sveučilište u Zagrebu

Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Željko Milovac

Spolne razlike u učinkovitosti liječenja velikoga depresivnoga poremećaja repetitivnom transkranijskom magnetskom stimulacijom pomoću zavojnice oblika osmice

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Željko Milovac

Spolne razlike u učinkovitosti liječenja velikoga depresivnoga poremećaja repetitivnom transkranijskom magnetskom stimulacijom pomoću zavojnice oblika osmice

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Zoran Zoričić

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

University of Zagreb
School of Dental Medicine

Željko Milovac

Gender differences in the efficacy of figure of 8-coil transcranical magnetic stimulation in treatment of major depressive disorder

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Zoran Zoričić, MD, PhD

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“, Zagreb.

Mentor: prof. dr. sc. Zoran Zoričić

Lektor hrvatskoga jezika: Andreja Klasić, prof.
Lektor engleskoga jezika: Ružica Babić, prof.

Sastav povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskoga rada:
1. Izv.prof.dr.sc. Ana Matošić, predsjednica
2. Prof.dr.sc. Vanja Bašić Kes, član
3. Prof.dr.sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, član
4. Prof.dr.sc. Ninoslav Mimica, član
5. Izv.prof.dr.sc. Dubravka Negovetić Vranić, član
6. Prof.dr.sc.Zlatko Trkanjec, zamjena

Datum obrane rada: 23. studenog 2021.
Rad sadrži: 122 stranice,
14 tablica,
10 slika,
2 CD-a

ZAHVALA

Zahvaljujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju, kolegama i medicinskim sestrama i tehničarima iz PB „Sveti Ivan“,
Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Zoranu Zoričiću te prof. prim. dr. sc. Igoru Filipčiću.

S ljubavlju zahvaljujem majci Mariji i supruzi Renati.
Disertaciju posvećujem kćeri Emi i sinu Leonu.

SAŽETAK

Repetitivna transkranijska magnetska stimulacija (rTMS) neinvazivna je tehnika stimulacije mozga koja je učinkovita u liječenju velikoga depresivnoga poremećaja (VDP-a). Prevalencija depresije veća je kod žena nego kod muškaraca. Razlike između spolova u farmakoterapijskom antidepresivnom učinku teško je generalizirati. Uočena je vjerojatna povezanost kratkotrajnih učinaka rTMS-a sa spolom, ali u većini studija učinak spola nije bio zasebno analiziran, pa nije bilo moguće donijeti konkluzivne zaključke.

Cilj je ovog istraživanja ispitati spolne razlike u učinkovitosti terapije VDP-a rTMS-om upotrebom zavojnice oblika osmice.

Proveli smo industrijski neovisnu, unicentričnu, randomiziranu, kontroliranu, jednostruko zaslijepljenu studiju od svibnja 2020. do listopada 2020. u Psihijatrijskoj bolnici "Sveti Ivan", Zagreb, Hrvatska. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine: jednu liječenu rTMS-om sa zavojnicom oblika osmice i standardnom farmakoterapijom (47 pacijenata) i drugu liječenu samo standardnom farmakoterapijom (43 pacijenta). Koristili smo stratificiranu (za dob, spol i težinu depresije) blok randomizaciju sa slučajnom veličinom blokova od 4, 6 i 8 sudionica i sudionika. Primarni ishod bila je promjena na Hamiltonovoj ljestvici ocjene depresije-17 (HAM-D17) nakon četiri tjedna liječenja. Varijable čiji smo mogući zbunjujući učinak kontrolirali multivarijabilnom statističkom analizom bile su dob, dob početka VDP-a, dijagnoza, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima.

Nakon prilagodbe za planirane zbunjujuće varijable snižavanje rezultata HAM-D17 bilo je statistički značajno više u skupini liječenoj rTMS-om + standardnom farmakoterapijom nego u kontrolnoj skupini liječenoj samo standardnom farmakoterapijom. Kod žena je snižavanje rezultata HAM-D17 tijekom četiri tjedna liječenja bilo statistički značajno i klinički relevantno veće u pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om i standardnom farmakoterapijom nego u kontrolnoj skupini liječenoj samo standardnom farmakoterapijom. Interakcija ispitivane skupine, dakle liječenje rTMS-om i standardnom farmakoterapijom ili samo standardnom farmakoterapijom i spola na promjenu rezultata HAM-D17 od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja nije bila statistički značajna nakon prilagodbe na varijable s mogućim zbunjujućim učinkom. Nije moguće prihvatljivo pouzdano tvrditi kako između muškaraca i žena postoje razlike u učinku rTMS-a pomoću zavojnice oblika osmice, ali rezultati ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima.

Ključne riječi: transkranijska magnetska stimulacija, spol, VDP

ABSTRACT

Gender differences in the efficacy of figure of 8-coil transcranical magnetic stimulation in treatment of major depressive disorder

Introduction

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive brain stimulation technique that is effective in treatment of major depressive disorder (MDD). The prevalence of depression is higher in women than in men. It has been observed that women respond better to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) than men, but not all studies confirm these findings, so it is difficult to generalize gender differences in pharmacotherapeutic antidepressant effect. A probable association of short-term antidepressant properties of rTMS with gender has been observed. Meta-analysis published in 2019. showed that rTMS MDD studies with higher proportion of women participants observed a higher response rates at 3rd and 6th months, but since the gender-related effects were not specifically analyzed it was not possible to draw conclusive conclusions. Men respond more strongly to placebo treatment but the placebo (sham) response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in MDD is not associated with gender.

Objective

To investigate gender differences in the efficacy of 8-coil rTMS on major depressive disorder (MDD).

Methods

We performed an industry-independent, unicentric, randomized, controlled, single-blinded study from May 2020 to October 2020 in Psychiatric Hospital "Sveti Ivan", Zagreb, Croatia. Patients were randomized into two groups: one treated with 8-coil rTMS and standard pharmacotherapy (47 patients) and the other treated with the standard pharmacotherapy alone (43 patients). We used a stratified (for age, gender and depression severity), permuted blocks randomization with the randomized block sizes of 4, 6 and 8 participants. The primary outcome was Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS). Variables whose possible confounding effect we controlled by multivariable statistical analysis were: age, diagnosis, duration of illness, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and other antidepressants.

Results

After the adjustment for all preplanned possible confounding variables, the lowering of HAM-D17 score after 4-weeks treatment was statistically significantly different between patients treated with 8-coil rTMS + standard pharmacotherapy, and patients treated with standard pharmacotherapy alone. In women, the lowering of HAM-D17 score over four weeks of treatment was statistically significantly and clinically relevantly larger in the experimental group treated with rTMS and standard pharmacotherapy than in the control group treated with standard pharmacotherapy alone ($F (1, 26) = 7.49$; $p = 0.011$; $\omega 2 = 0.08$; false discovery rate; FDR <10%). This could not be reliably claimed for men. The interaction of the study group, i.e. treatment with rTMS and standard pharmacotherapy or standard pharmacotherapy alone, and gender on the change in HAM-D17 scores from enrolment to after four weeks of treatment was not statistically significant after adjustment for age, age at MDD onset, diagnosis, treatment with SSRIs, SNRIs and other antidepressants ($F (1, 74) = 2.05$; $p = 0.157$; $\omega 2 = 0.14$).

Conclusion

It cannot be reasonably reliably claimed that there are differences in the effect of rTMS between men and women using the 8-coil, but the results indicate the need for further research.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, gender, major depressive disorder

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1

1.1. Veliki depresivni poremećaj 1

1.1.1. Epidemiologija depresivnog poremećaja 1
1.1.2. Patofiziologija 1
1.1.3. Klinička slika i dijagnoza 4
1.1.4. Tijek i prognoza 6
1.1.5. Liječenje 6
1.1.6. Terapijske mogućnosi u liječenju VDP-a rezistentnog na farmakoterapiju 8

1.2. TMS 9

1.2.1. Povijest 9
1.2.2. Osnovni principi 10
1.2.3. Tehnički zahtjevi 11
1.2.4. Metode stimulacije TMS-om 13
1.2.5. Metode navigacije 14
1.2.6. Sigurnost primjene i nuspojave 15
1.2.7. Kontraindikacije za uporabu tehnologije rTMS-a 18

1.3. 1.3 Primjena TMS-a u liječenju depresivnog poremećaja 20

1.3.1. Uvod 20
1.3.2. Osnovni principi 20
1.3.3. Mehanizmi djelovanja i biološki markeri kod liječenja velikoga depresivnoga poremećaja 22
1.3.4. Klinička istraživanja 23
1.3.5. Akcelerirani protokoli 36
1.3.6. Usporedba tehnike rTMS-a i elektrostimulativne terapije (EST-a) 37
1.3.7. TBS (Theta-burst stimulacija) 38
1.3.8. Duboka transkranijska magnetska stimulacija (dTMS) 40

1.4. Utjecaj spola kod liječenja depresivnog poremećaja 42

1.4.1. Spolne razlike u mehanizmima depresije 42
1.4.2. Učinkovitost liječenja antidepresivima i spol 43
1.4.3. Spol i rTMS 43

2. HIPOTEZA 45

3. CILJEVI RADA 45

3.1. Glavni cilj 45

3.2. Specifični ciljevi 45

4. ISPITANICI I I METODE 46

4.1. Ustroj istraživanja 46

4.2. Mjesto i vrijeme provođenja 46

4.3. Etička načela 46

4.4. Ciljana populacija 46

4.4.1. Kriteriji uključivanja 46
4.4.2. Kriteriji neuključivanja 47
4.4.3. Kriteriji isključivanja 48

4.5. Vrsta uzorka 48

4.6. Potrebna veličina uzorka 48
4.7. Ishod 49
4.8. Neovisna varijabla (intervencija) 49
4.9. Randomizacija 49
4.9.1. Zakriveno razvrstavanje 50
4.9.2. Zakriveno mjerenje ishoda 50
4.10. Varijable čiji smo mogući zbunjujući učinak kontrolirali multivarijabilnom statističkom analizom 50
4.10.1. Sociodemografske 50
4.10.2. Kliničke 50
4.11. Ostali sociodemografski i klinički čimbenici za koje smo prikupili podatke za potrebe opisa uzorka 51
4.11.1. Sociodemografski i vitalni 51
4.11.2. Klinički 51
4.12. Statistička analiza podataka 51
5. REZULTATI 54
5.1. Tijek ispitivanja 54
5.2. Karakteristike ispitanika pri uključivanju 56
5.3. Težina VDP-a pri uključivanju 65
5.3.1. Metrijske karakteristike HAM-D17 pri uključivanju 65
5.3.2. Rezultat HAM-D17 pri uključivanju 67
5.4. Težina VDP-a nakon intervencije 70
5.4.1. Metrijske karakteristike HAM-D17 nakon intervencije 70
5.4.2. Rezultat HAM-D17 nakon intervencije 72
5.5. Učinak liječenja rTMS-om 76
5.6. Razlike u učinku liječenja rTMS-om između muškaraca i žena 78
5.6.1. Učinak liječenja kod muškaraca 78
5.6.2. Učinak liječenja kod žena 79
5.6.3. Razlika u učinku liječenja u muškaraca i žena 84
6. RASPRAVA 85
6.1. Ograničenja istraživanja 92
7. ZAKLJUČAK 95
8. POPIS LITERATURE 96
9. Prilozi 114
9.1. PRILOG A: Popis tablica 114
9.2. PRILOG B: Popis slika 115
10. ŽIVOTOPIS 116

Popis oznaka i kratica

HAM-D (engl. Hamilton rating scale for depression) Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

IKR interkvartilni raspon
IP interval pouzdanosti
ITM indeks tjelesne mase (kg/m2)
SIPPS selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SIPPSN selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
SSRIs (eng. selective serotonin reuptake inhibitors) selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SNRIs (eng. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
n veličina uzorka
NNFI (engl. Non-normed fit indeks) nenormirani indeks slaganja
p statistička značajnost
VDP veliki depresivni poremećaj
MDD (eng. major depressive disorder) veliki depresivni poremećaj
PHQ (eng. Patient Health Questionnaire depression scale) Upitnik o zdravlju bolesnika
GWAS (eng. Genome-wide association studies) Cjelogenomski test asocijacije
MAOI inhibitori monoaminooksidaze
HPA (eng. hypothalamus pituary axis) os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
BDNF (engl. Brain-derived neurotrophic factor) neurotrofni moždani faktor
DNK deoksiribonukleinska kiselina
MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
DSM-V (engl. Diagnostic and statistic manual, 5 th edition) Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. revizija
NMDA N-metil-D-aspartat
WHO (eng. World health organisation) Svjetska zdravstvena organizacija
STAR*D (eng. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study) STAR*D studija
EST elektrostimulativna terapija
TES transkranijska električna stimulacija

EMEP električni motorni evocirani potencijal

NIH (eng. National Institutes of Health) Nacionalni zdravstveni instituti

TRD (eng. treatment-resistant depression) depresija otporna na liječenje

MRI (eng. magnetic Resonance Imaging) snimka magnetske rezonance

fMRI (eng. functional magnetic resonance imaging or functional MRI) snimka funkcionalne magnetske rezonance

PET (eng. positron emission tomography) pozitronska emisijska tomografija

T tesla

Hz hertz

MT (eng. motor threshold) motorički prag

Ms milisekunda

iTBS intermitentna thet-burst stimulacija

cTBS kontinuirana theta-burst stimulacija

EMG elektromiografija

C celzij

HF (eng. high frequency) visoka frekvencija

LF (eng low frequency) niska frekvencija

DLPFC (eng. dorsolateral prefrontal cortex) dorzolateralni prefrontalni korteks

MPFC (eng. medial prefrontal cortex) medijalni prefrontalni korteks

VMPFC (eng. ventromedial prefrontal cortex) ventromedijalni prefrontalni korteks

DMN (eng. default model network) mreža temeljnog načina rada

SN (eng. salience network) glavna osjetna mreža

sgACC (eng.subgenual cingulate) subgenualni prednji cingularni korteks

ECN (eng. executive-control network) frontoparietalna središnja izvršna mreža

OFC (eng. orbital frontal cortex) orbitalni frontalni korteks

FDA (eng. Food and Drug Administration) Agencija za hranu i lijekove

MADRS Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) Montgomery-Asbergova ocjenska ljestvica za depresiju.

NIH (National Institutes of Health) Nacionalni zdravstveni instituti

arTMS ubrzani protokoli rTMS-a

adTMS akcelerirani deep TMS

AE (eng. adverse effects) neželjeni događaji

SAINT Stanfordove ubrzane inteligentne neuromodulacijske terapije vođene funkcijski povezanim MRI-om (fcMRI-om).

F8 (eng. figure of eight) oblika osmice

CRP (eng. C-reactive proitein) C-reaktivni protein

TNFα (eng.tumor factor necrosis) tumorski factor nekroze

IL-6 interleukin 6

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Veliki depresivni poremećaj

Veliki depresivni poremećaj (VDP) karakteriziraju pojedinačne ili ponavljajuće velike depresivne epizode. Glavno je obilježje velike depresivne epizode razdoblje od najmanje dva tjedna depresivnog raspoloženja u kojem se javlja poremećaj neurovegetativnih funkcija (npr. poremećaj apetita, gubitka težine, poremećaj spavanja), poremećaj psihomotorne aktivnosti (npr. gubitak energije i interesa, uznemirenost ili retardacija) i poremećaj kognicije (osjećaji bezvrijednosti, beznađa ili neprimjerene krivnje), kao i anksioznost i suicidalne ideje (1).
Depresija pogađa više žena nego muškaraca (2). Razlikuje se od uobičajenih oscilacija raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na izazove u svakodnevnom životu te može postati ozbiljan zdravstveni poremećaj. Osoba koja boluje od VDP-a obično jako pati i slabo funkcionira na poslu, u školi i u obitelji. U najgorem slučaju depresija može dovesti do samoubojstva. Svake godine od posljedica samoubojstva, koje je drugi vodeći uzrok smrti u dobi od 15 do 29 godina, umre blizu 800 000 ljudi (3).

1.1.1. Epidemiologija depresivnog poremećaja

Veliki depresivni poremećaj najčešća je psihijatrijska bolest i vodeći svjetski uzrok nesposobnosti (4) te glavni uzrok globalnom teretu bolesti (3). Procjenjuje se da u svijetu 264 milijuna ljudi boluje od depresije (3). Globalna dobno standardizirana incidencija iznosi 3,25 novih slučajeva godišnje na 1000 stanovnika (5). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji u Hrvatskoj od depresije boluje oko 205 000 osoba što čini prevalenciju od 5,1 % (6). Na temelju Upitnika o zdravlju bolesnika (PHQ-8) primijenjenog u Europskoj zdravstvenoj anketi u Hrvatskoj 2014. – 2015. godine Hrvatski zavod za javno zdravstvo procjenjuje da oko 3,8 % građana Hrvatske ima neki depresivni poremećaj (7).

1.1.2. Patofiziologija

Iako je razumijevanje patofiziologije depresivnog poremećaja znatno napredovalo, niti jedan model ili mehanizam do sada nije zadovoljavajuće objasno sve aspekte bolesti. Psihosocijalni

stresori i biološki stresori (npr. postporođajno razdoblje) mogu rezultirati različitim patogenezama i preferencijalno reagirati na različite intervencije (8). Prilikom istraživanja neurobiologije depresije rađena su opsežna istraživanja na životinjama, ali ekstrapolacija iz životinjskih modela depresije i prevođenje nalaza iz temeljnih znanosti u kliničku praksu pokazalo se teško provodljivo (9). Da bismo razumjeli patofiziologiju velikoga depresivnoga poremećaja, potrebno je usredotočiti se na podatke iz kliničkih studija i obratiti pozornost na biološke i psihosocijalne čimbenike.

Prema genetskim studijama veliki depresivni poremećaj umjereno je nasljedan te rođaci prvog stupnja bolesnika s VDP-om imaju tri puta veći rizik od razvoja depresivnog poremećaja u usporedbi s onima koji nemaju rođake prvog stupnja s dijagnozom VDP-a (8). Teško je utvrditi odgovorne gene, rizik je izrazito poligenski i uključuje mnogo gena s malim efektima (10) što spojeno s heterogenošću fenotipa VDP-a zahtijeva vrlo visoki uzorak da bi se pronašle značajne poveznice. Cjelogenomske studije povezanosti (GWAS) identificirale su više odgovornih gena, no svaki je bio s malim učinkom (11).

Monoaminska hipoteza velikoga depresivnoga poremećaja temelji se na otkrićima da su triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) različitim mehanizmima poboljšali prijenos neuroamina sugerirajući kako ova teorija objašnjava djelovanje antidepresiva. Ovaj model ipak ne objašnjava značajnu varijabilnost u kliničkoj prezentaciji te zašto neki pacijenti reagiraju na jednu vrstu antidepresiva, a drugi ne reagiraju (8).

Ako gledamo VDP iz perspektive promjene na osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA-u), vidi se da je u težem obliku depresije s melankoličnim značajkama povećana količina kortizola u plazmi. Ova biološka razlika nastaje zbog kombinacije pretjeranog oslobađanja kortizola povezanog sa stresom i oslabljene inhibicije povratnih informacija posredovanih glukokortikoidnim receptorima (8). Promjene HPA osi također su povezane s oslabljenom kognitivnom funkcijom (12), a neuspjeh normalizacije HPA osi liječenjem povezan je sa slabijim kliničkim poboljšanjem i visokim relapsom (13).

Prema teoriji upale periferni citokini mogu djelovati izravno na neurone (14). Ovi mehanizmi mogu objasniti zašto pojedinci s autoimunim bolestima i teškim infekcijama imaju veću vjerojatnost razvoja VDP-a i zašto citokini koji se primjenjuju terapeutski, poput gama interferona i interleukina 2, pokreću depresiju (8). Povećana količina interleukina 6 u djetinjstvu povećava rizik od razvoja depresije kasnije u životu što je potvrđeno u postmortalnim studijama kroz dokaz o aktivaciji mikroglije i neuroinflamaciji (15).

Proces neurogeneze kontroliraju regulatorni proteini kao što je neurotrofni faktor (BDNF) koji potječe iz mozga, a koji se smanjuje kod pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. Možda je još važnija činjenica da se smanjena količina BDNF-a kod osoba s depresijom može obnoviti farmakoterapijom ili psihoterapijom (16). Bolesnici koji su liječeni zbog depresije imaju znatno više dijeljenja stanica neuronskih progenitora u usporedbi s neliječenom skupinom, pa čak i u usporedbi sa skupinom koja nema depresiju (17).

Napredak tehnologije imao je neizmjerni utjecaj na razumijevanje strukture i funkcije mozga, ali smisleni uvidi tek su se počeli pojavljivati zadnjih desetak godina kada je omogućeno pouzdano skeniranje većeg broja pacijenata i pouzdano kombiniranje neuroimaging podataka (8).

Strukturalne studije bolesnika s depresijom pokazale su da je volumen hipokamusa manji kod osoba s VDP-om u usporedbi s osobama bez VDP-a (18). Neka su istraživanja povezala stupanj gubitka volumena s trajanjem neliječene depresije (19). Postmortalne studije pokazuju da je kod VDP-a volumen dentantnog girusa manji. Budućim kliničkim studijama treba pokazati može li se manji hipokampus vratiti uz liječenje i je li to znak odgovora na liječenje (8). Funkcionalne neuroimaging studije koje su ispitivale neuralne mreže kod depresivnih poremećaja otkrile su da amigdala ima povećanu aktivnost i povezanost s drugim područjima. Strukture poput subgenualnog prednjeg cingularnog korteksa su hiperaktivne, a insula i dorzalni lateralni prefrontalni korteks su hipoaktivni (20). Promjene u mozgu koje su identificirane u velikoj depresiji povezane su s visoko heterogenom kliničkom prezentacijom i vrlo su promjenjive zbog čega je teško kopirati rezultate iz studije u studiju (21).

Potencijalna uloga životnih događaja u uzrokovanju velikoga depresivnoga poremećaja dugo je poznata. Stresni životni događaji u odraslih uključuju životno ugrožavajuću ili kroničnu bolest, financijske poteškoće, gubitak zaposlenja, odvojenost te opasnost i izloženost nasilju. Pokazalo se da postoji snažna povezanost između stresnih životnih događaja i depresije (22). Činjenica da se neke podskupine bolesnika čine ranjivijima na učinke stresnih životnih događaja, a druga se skupina čini relativno otpornom vjerojatno odražava biološke predispozicije. Drugi pristup potencijalne uloge životnih događaja ispitao je čimbenike u djetinjstvu poput zlostavljanja, gubitaka i zanemarivanja za koje se čini da su povezani s razvojem VDP-a tijekom odrasle dobi kada se suoče sa stresnim životnim događajima. Dokazano je kako rana izloženost ovoj problematici rezultira metiliranjem DNA ključnih mjesta u genu glukokortikoidnih receptora čime se smanjuje njegova ekspresija (23).

Izloženost emocionalnom zanemarivanju ili seksualnom i fizičkom zlostavljanju također utječe na vjerojatnost, ozbiljnost i kroničnost velike depresije (24).
Gledano iz perspektive epigenetike, okoliš može izravno utjecati na interpretaciju genetskih informacija, a neki geni aktivirani su čimbenicima okoliša. Istraživanje koje je istraživalo ovaj fenomen otkrilo je potencijalno nove puteve i mehanizme pomoću kojih bi faktori okoliša mogli imati ulogu u modifikaciji neurobiologije mozga kroz mijenjanje neuronske plastičnosti (25).

1.1.3. Klinička slika i dijagnoza

Dijagnoza depresivnog poremećaja postavlja se na osnovi svih dostupnih podataka koje čine anamneza, heteroanamneza i ostali izvori podataka. Potrebno je sagledati broj simptoma, trajanje poremećaja, utjecaj poremećaja na socijalno, obiteljsko i radno funkcioniranje, diferencijalnodijagnostičke kriterije i okolnosti pojave depresivnih simptoma (26).
U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije bolesti: Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija (MKB-10) (27) i Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti, peta revizija (DSM-V) (28).
Osnovni su principi dijagnostike depresije prema MKB-u zadovoljenje kriterija minimalnog broja i trajanja simptoma (dva tjedna) te procjene svakodnevnog radnog, obiteljskog i socijalnog funkcioniranja. Depresivna je epizoda dijagnoza za prvu epizodu koja je trajala najmanje dva tjedna, dok se sljedeće epizode klasificiraju pod ponavljajući depresivni poremećaj. Za dijagnozu povratnog depresivnog poremećaja nove se epizode trebaju javljati najmanje dva mjeseca nakon prve epizode.
Depresivne epizode mogu se klasificirati u tri stupnja: kao blage (F32.0), umjerene (F32.1) i teške (F32.2 i F32.3). Kod blage depresivne epizode prisutna su dva tipična i dva druga simptoma, bolesnici imaju poteškoće u obavljanju uobičajenog posla i socijalnih aktivnosti, ali ne dolazi do potpunog prekida aktivnosti. Kod umjerene depresivne epizode prisutna su dva tipična i tri druga simptoma te obično postoje značajne teškoće u socijalnim, radnim i kućnim aktivnostima. Kod teške depresivne epizode bez psihotičnih simptoma prisutna su sva tri tipična i četiri druga simptoma, a socijalne, radne i kućne aktivnosti znatno su ograničene. Kod teške depresivne epizode sa psihotičnim simptomima prisutna su sva tri tipična, četiri druga i psihotični simptom, a socijalne, radne i kućne aktivnosti također su znatno ograničene. Tipični simptomi depresije prema MKB-u su: depresivno raspoloženje, gubitak interesa i uživanja te smanjenje energije. Drugi uobičajeni simptomi su: 1. smanjena koncentracija i pažnja, 2.

smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, 3. osjećaj krivnje i bezvrijednosti, 4. sumorni i pesimistični pogledi na budućnost, 5. ideje o samoozljeđivanju ili suicidu, 6. poremećaj spavanja i 7. smanjeni apetit (26,27).

Prema kriterijima DSM-V za veliku depresivnu epizodu pet ili više od sljedećih simptoma prisutno je tijekom dva tjedna i predstavljaju promjenu od ranijeg djelovanja, a barem jedan od simptoma je ili depresivno raspoloženje ili gubitak zanimanja ili uživanja (u to nisu uključeni simptomi koji su posljedica općeg zdravstvenog stanja):

1. depresivno raspoloženje prisutno veći dio dana, gotovo svaki dan, kao subjektivna pritužba (npr. osjeća se tužno, prazno ili beznadno) ili to stanje vide drugi (npr. izgleda plačljivo)
2. značajno smanjeno zanimanje ili uživanje u svim ili gotovo svim aktivnostima veći dio dana, gotovo svaki dan (što se navodi kao subjektivna pritužba ili to vide drugi)
3. značajan gubitak tjelesne težine bez dijete ili dobivanje na težini (npr. promjena više od 5 % tjelesne težine u mjesec dana), ili smanjenje ili povećanje apetita gotovo svaki dan
4. nesanica ili hipersomnija gotovo svaki dan
5. psihomotorna agitacija ili retardacija gotovo svaki dan (što vide drugi i nije samo subjektivni osjećaj nemira ili usporenosti)
6. umor ili gubitak energije gotovo svaki dan
7. osjećaj bezvrijednosti ili velike neodgovarajuće krivnje (koja može biti sumanuta) gotovo svaki dan (ne samo samoponižavanje ili krivnja zbog bolesti)
8. smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentriranja, ili neodlučnost, gotovo svaki dan (bilo kao subjektivni osjećaj ili vidljivo od strane drugih)
9. ponavljajuća razmišljanja o smrti (ne samo strah od smrti), ponavljajuće suicidalne ideje bez specifičnog plana ili pokušaj suicida ili specifičan plan za izvršenje suicida.

Simptomi uzrokuju klinički značajne smetnje ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugom važnom području djelovanja, a simptomi ne nastaju kao neposredni fiziološki učinak psihoaktivne tvari ili općeg zdravstvenog stanja.

Pojavu velike depresivne epizode ne može se pripisati shizoafektivnom poremećaju, shizofreniji, shizofreniformnom poremećaju, sumanutom poremećaju ili drugom specifičnom i nespecificiranom poremećaju u spektru shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja.

Nikad nije nastupila manična ili hipomanična epizoda.

Težina kliničke slike određuje se prema broju simptoma koji se prepoznaju kod pacijenata kao blaga, srednje teška ili teška/ teška s psihotičnim simptomima (28).

1.1.4. Tijek i prognoza

Tijek VDP-a epizodan je za većinu pacijenata. Trajanje, broj epizoda i obrazac u kojemu se pojavljuju nepredvidljivi su i promjenjivi (8). Uz pravilno liječenje depresivne epizode traju oko tri do šest mjeseci, a većina pacijenata se oporavi unutar dvanaest mjeseci (29). Do 27 % bolesnika ne oporavlja se i razvijaju kronični depresivni poremećaj. Vjerojatnost recidiva je velika, rizik se povećava sa svakom epizodom i gotovo 80 % pacijenata ima iskustvo više epizoda. Vjerojatnost recidiva povećava se sa svakom novom epizodom (8).

1.1.5. Liječenje

Kod liječenja depresivne epizode početni je cilj potpuna remisija depresivnih simptoma što se može postići psihoterapijom, farmakoterapijom ili s oboje metode. Prije nego što se započne liječenje važno je prekinuti primjenu lijekova koji mogu potencijalno uzrokovati depresivno raspoloženje, riješiti se bilo kakve zlouporabe psihoaktivnih tvari i koristiti opće mjere kao što su higijena spavanja, redovita tjelovježba i zdrava prehrana. Za blagi depresivni poremećaj možemo primjenjivati samo psihoterapiju, dok se za umjereni preporučuje psihoterapija i farmakoterapija. U slučajevima teškog velikoga depresivnoga poremećaja farmakoterapiju treba smatrati liječenjem prve linije, a EST terapiju kao opciju za one bolesnike koji ne reagiraju na lijekove (8).

U psihoterapiji VDP-a koristi se više pravaca i tehnika, a među najpopularnije i najučinkovitije psihoterapije spadaju kognitivna bihevioralna terapija, bihevioralna aktivacijska terapija, psihodinamska terapija, terapija usmjerena rješavanju problema, interpersonalna terapija i mindfullness (30).

Dugoročni učinci nekih psihoterapija poput kognitivne bihevioralne terapije traju godinu ili više godina nakon liječenja, dok farmakoterapija djeluje samo dok se uzima. Preferencija koju bolesnici iskazuju prema psihološkim intervencijama, njihova učinkovitost u kombinaciji s antidepresivima te njihova komparativna učinkovitost i sigurnost u odnosu na lijekove sugeriraju da bi kombinacijska metoda liječenja mogla biti optimalna strategija liječenja velikoga depresivnoga poremećaja (31). U praksi je glavno ograničenje psihoterapije nedostatak dostupnosti i skupo liječenje (32).

Farmakoterapija za velike depresivne poremećaje utemeljena je na poboljšanju monoaminergičkog prijenosa neurona (33). Noviji antidepresivi ciljaju druge moždane sustave

poput receptora N-metil-D-aspartata (NMDA-a), melatonina ili gama-amino-maslačne kiseline (8).

Precizni mehanizmi pomoću kojih antidepresivi poboljšavaju raspoloženje nepoznati su, ali većina antidepresiva koji djeluju na monoaminergički prijenos neurona stvaraju početne učinke unutar sinapse koji potom utječu na unutarstaničnu signalizaciju i druge glasnike. Učinci kulminiraju promjenama u ekspresiji gena, neurogenezi i sinaptičkoj plastičnosti što u konačnici dovodi do terapijskog učinka (34). Farmakološki učinci antidepresiva raznoliki su i kompliciran, a grupiranje antidepresiva u klase na temelju njihovog osnovnog farmakološkog djelovanja pojednostavljeni je pristup koji je koristan u praksi u kojoj su klinički učinci antidepresiva široki i preklapajući.

Neki od najranije razvijenih antidepresiva, kao što su triciklički lijekovi i MAOI, među najučinkovitijim su raspoloživim lijekovima, ali danas su u minimalnoj upotrebi i zamijenili su ih noviji lijekovi s više farmakološki selektivnih djelovanja i manje nuspojava (35). Tijekom posljednjih četvrt stoljeća selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) postali su prva klasa antidepresiva. U metaanalizi koja je uspoređivala učinkovitost i prihvatljivost lijekova s antidepresivima u akutnom liječenju VDP-a svaki od 21 lijeka koji su uključivali dva preporučena World health organisation (WHO) esencijalna antidepresiva, amitriptilin i klomipramin, pokazali su veću djelotvornost od placeba, a amitriptilin i neki lijekovi dualnog mehanizma (npr. mirtazapin, duloksetin i venlafaksin) bili su najučinkovitiji (36). Što se tiče prihvatljivosti, samo agomelatin i fluoksetin bili su podnošljiviji nego placebo, dok je većina antidepresiva bila ravnopravna, osim klomipramina koji je bio manje podnošljiv od placeba.

Unatoč raznovrsnoj dostupnoj terapiji, značajan dio pacijenata ne reagira na odgovarajuće načine liječenja, bilo djelomično ili potpuno (8). U okviru randomizirane studije, poznate i kao STAR*D studija, ispitivani su standardizirani koraci u liječenju velikoga depresivnog poremećaja koristeći lijekove i KBT. Studija je željela ispitati remisiju i otkriveno je da je kumulativna remisija nakon četiri koraka liječenja i dalje samo dvije trećine (67 %), a bolesnici često zahtijevaju niz tretmana i korištenje nekoliko strategija kako bi postigli remisiju (37). Za takav suboptimalni odgovor često se koristi pojam depresija otporna na liječenje. Sam pojam nejasne je definicije zbog heterogenosti depresije i nedostatka standardnog, algoritamskog pristupa liječenju (8).

Taj izraz može dovesti u zabludu jer sugerira da je sama bolest na neki način otporna na liječenje kada zapravo mnogi čimbenici doprinose neodgovaranju na liječenje, a to se odnosi uglavnom na način pružanja liječenja i u kojem je on bio kontekstu (38). Psihijatrijski i somatski

komorbiditeti često kompliciraju upravljanje bolešću i smanjuju vjerojatnost odgovora na terapiju. Slično tome, čimbenici vezani uz bolesnika kao što su spremnost na nastavak liječenja prema propisanom obliku, osobnost i dob doprinose tome hoće li liječenje biti uspješno. Općenito, dvije trećine pacijenata s depresijom neće početi s početnim liječenjem antidepresivima i stoga zahtijevaju ponovnu pažljivu procjenu. Uz analizu navedenih čimbenika dijagnozu depresije treba pažljivo proanalizirati kako bi se isključilo alternativno objašnjenje poput bipolarnog poremećaja ili poremećaja ličnosti. Korisno je priključivanje psihoterapije farmakoterapiji ili obrnuto (8).

Osnovna je strategija povećanja učinkovitosti antidepresiva povećanje doze, zatim augmentacija, tj. dodavanje lijeka koji pojačava antidepresivne učinke lijekova koji su već propisani. Možemo dodavati litij, atipične antipishotike, T3 i stimulanse. Kombinacije antidepresiva mogu se propisati ako postoji farmakološka sinergija između lijekova zbog njihovih terapijskih profila (npr. kombiniranje venlafaksina s mirtazapinom) (39). Druga je mogućnost prelazak na novi antidepresiv, obično s drugačijim mehanizmom djelovanja, čime se riskira gubitak koristi postignute dosadašnjim lijekovima i obično je potrebno više vremena za provedbu takve strategije od samog povećanja doze antidepresiva ili njegove augmentacije (8). Ako su psihološke i farmakološke strategije neuspješne, korisna je primjena elektrokonvulzivne terapije, pogotovo ako depresija ima melankolična ili psihotična svojstva.

Neodgovaranje na terapiju ponekad je pokazatelj da je dijagnoza pogrešna, a ponovna procjena dijagnoze i korištenih strategija potrebna je prije isprobavanja sofisticiranijeg tretmana (8).

1.1.6. Terapijske mogućnosi u liječenju VDP-a rezistentnog na farmakoterapiju

Postoji više mogućnosti liječenja VDP-a rezistentnog na farmakoterapiju antidepresivima kao što su liječenje drugim psihofarmacima poput litija, trijodtironina, antipsihotika ili benzodiazepina kao dodatne terapije, liječenje elektrostimulativnom terapijom (EST-om), repetitivnom transkranijskom magnetskom stimulacijom (rTMS-om), dubokom transkranijskom magnetskom stimulacijom (dTMS-om), transkranijskom stimulacijom istosmjernom strujom, fotobiomodulacijom, različitim vrstama psihoterapija, itd. Među ovim metodama EST je najstarija i najučinkovitija metoda, no može imati negativne posljedice u smislu indukcije napadaja ili kognitivnih nuspojava, a bolesnici koji su prihvatili EST često se suočavaju sa stigmom. Psihoterapija, kao dodatna terapija VDP-a otpornog na liječenje, uz antidepresive pokazuje dodatne kratkoročne učinke (do šest mjeseci), ali oni su tek nešto iznad

minimalne klinički relevantne razine (40). Kombinirana terapija antidepresivima i benzodiazepinima također pokazuje dodatnu učinkovitost, ali samo u ranoj fazi VDP-a, ne i u akutnoj ili kroničnoj fazi (41).

1.2. TMS

Transkranijska magnetska stimulacija (TMS) neinvazivna je neuromodulatorna i neurostimulacijska tehnika koja se koristi u kliničkoj i istraživačkoj praksi širom svijeta. Izvorno je razvijena kao dijagnostičko sredstvo. TMS može prolazno ili trajno modulirati kortikalnu ekscitabilnost primjenom lokaliziranih impulsa magnetskog polja. Ovaj i drugi neurobiološki učinci omogućuju terapijsku primjenu TMS-a u neurologiji, psihijatriji i rehabilitaciji (42).

1.2.1. Povijest

Električnu stimulaciju mišića i živaca krajem 18. stoljeća vršio je Galvani, a principe elektromagnetske indukcije otkrio je Michael Faraday 1831. godine. To otkriće omogućava korištenje magnetskih polja umjesto električne struje u stimulaciji živčanog tkiva. Zbog tehnoloških ograničenja koja su spriječila pouzdano generiranje snažnih i brzo izmjenjujućih elektromagnetskih polja kroz 19. stoljeće, bilo je malo pokušaja da se ispita njihov utjecaj na mozak (43).

D'Arsonval je početkom 20. stoljeća izvijestio o odnosu između magnetizma i električne energije u smislu pobuđivanja mozga magnetskom zavojnicom pod visokim naponom koja je izazivala magnetofosfene (bljeskove svjetlosti). Tehnika stimuliranja motoričkog korteksa i bilježenje trzaja mišića utvrđena je radom Mertona i Mortona koji su 1980. pokazali da je moguće stimulirati motorni korteks ljudskog mozga kroz netaknutu lubanju pomoću vrlo kratkih i velikih amplituda električnih impulsa isporučenih kroz par površinskih elektroda (transkranijska električna stimulacija, TES). Nakon podražavanja relativno sinkronog mišićnog odgovora stvara se elektromotorni evocirani potencijal (EMEP). Odmah je bilo jasno da će to otkriće biti korisno u mnogim svrhama. Traženi intenzitet bio je vrlo visok (1 – 1,5 kV), neugodan i slabo podnošljiv. Glavni je problem ovog oblika stimulacije taj da samo mali dio primijenjene struje zapravo ulazi u mozak. Veliki dio električne struje prolazi između elektroda na vlasištu i stvara lokalnu nelagodu i kontrakciju mišića vlasišta (44).

Barker i suradnici sredinom su osamdesetih po prvi puta pokazali da se stimulacija ljudskog motornog korteksa i perifernih živaca može izvesti kratkim i snažnim vanjskim magnetskim poljem. Magnetski stimulator djeluje pomoću pražnjenja naboja na kondenzatoru kroz zavojnicu s kružnim žicama, a sam trzaj mišića je bezbolan (44).
Barker je dizajnirao i izgradio prvi praktični uređaj za elektromagnetsku stimulaciju. Početna namjera bila je stimulacija leđne moždine budući da su ovi istraživači bili zabrinuti zbog nepredvidivih učinaka TMS-a na pamćenje. Unatoč tome, utvrđeno je da je TMS prikladan za istraživanje kortikalne funkcije i počeo se upotrebljavati u takvim istraživanjima. Mark George prvi je primijenio TMS za liječenje depresije u istraživanjima u sklopu Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH-a). 1995. objavljeni su rezulati prvog kliničkog istraživanja koje je provedeno tehnikom TMS-a kod šest bolesnika s depresijom otpornom na liječenje (TRD-om). Nakon toga uslijedilo je više istraživanja koja su 2008. godine dovela do službenog FDA odobrenja prvog TMS uređaja za liječenje velikoga depresivnoga poremećaja (43).

1.2.2. Osnovni principi

Magnetsko polje nastaje prolaskom električne struje kroz žičanu zavojnicu koja se naziva magnetska zavojnica. Faradayev zakon kaže da kod promjene magnetskog polja dolazi do induciranja električnoga kruga. Magnetski impuls proizveden iz impulsa električne struje tako će inducirati struju u električno provodljivoj regiji (44).
Intenzitet magnetskog polja mjeri se u tesli (T). Magnetsko polje orijentirano je okomito na zavojnicu i može doseći vrijednosti do 4 T (45). Precizne stimulativne karakteristike ovise o modelu korištenog stimulatora. Stimulator Magstim 200 stvara magnetsko polje koje dostiže maksimum unutar oko 150 mikrosekundi, a zatim polako pada do nule tijekom sljedeće milisekunde. Takvo magnetsko polje koje se brzo mijenja inducira električne vrtložne struje u svim vodljivim strukturama u blizini. Budući da lubanja ima malu impedanciju za magnetsko polje, u mozgu se stvaraju vrtložne struje koje mogu inducirati neuralno tkivo (44).
To brzo izmjenjujuće magnetsko polje neometano prolazi kroz tjeme i lubanju i potiče struju u mozgu koja je paralelna s onom zavojnice, ali u suprotnom smjeru od izvorne struje. Stoga bi se TMS možda najbolje mogao opisati kao "električna stimulacija mozga elektromagnetskom indukcijom bez elektrode "(46).
Snaga magnetskog polja smanjuje se eksponencijalno kako se povećava udaljenost od izvora struje i inducirana struja u mozgu brzo se smanjuje s udaljenošću od zavojnice. Zbog toga je

većina TMS stimulacije ograničena na površinske slojeve na konveksitetu mozga na 1.5 – 2 centimetra dubine od površine vlasišta (47). Iako postoje tehnike koje omogućuju dublju stimulaciju mozga, uz trenutne TMS uređaje i zavojnice površna područja mozga bliža ravnini zavojnice uvijek će biti izložena većim induciranim strujama od dubljih područja mozga (46).

1.2.3. Tehnički zahtjevi

Potrebno je stvoriti velike impulse magnetskog polja kako bi se u tijelu izazvala električna polja dovoljne amplitude i trajanja koja bi izazvala stimulaciju živčanog tkiva u njegovoj blizini. Stoga se magnetski stimulatori sastoje od zavojnice žice spojene na veliki električni kapacitet. Magnetski stimulator djeluje tako da napuni jedan ili više kondenzatora za pohranu energije, a zatim brzo prenosi tu pohranjenu energiju iz kondenzatora u zavojnicu. Struja (s vršnom vrijednošću od 5000 A ili više) prodire iz kondenzatora kroz zavojnicu generirajući potrebno magnetsko polje (44).

Tijekom pražnjenja, energija koja se u kondenzatoru prvobitno skladišti u obliku elektrostatičkog naboja pretvara se u magnetsku energiju u zavojnici kroz približno 100 mikrosekundi (44).

Dizajn i komponente TMS uređaja relativno su jednostavne i univerzalne. Svaki se uređaj sastoji od glavne jedinice i magnetske zavojnice (Slika 1).



Slika 1. Suvremeni rTMS uređaj

Glavna jedinica sastoji se od više komponenti (46):

1.) Sustava punjenja koji generira struju koja se koristi za stvaranje magnetskog polja neophodnog za TMS (tipični sustav punjenja može stvoriti 8000 A u roku od 100 ms).

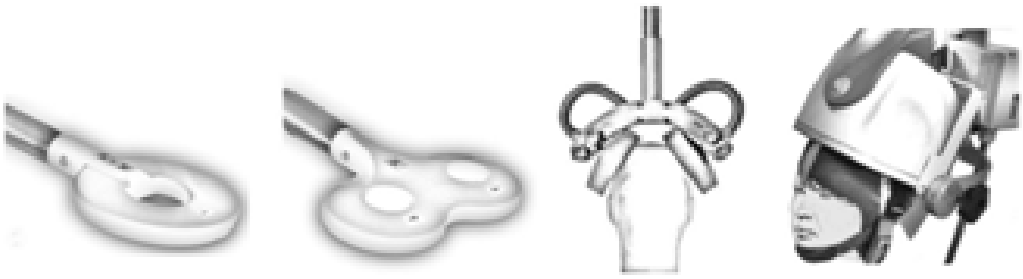
2.) Jednog ili više kondenzatora za pohranu energije koji omogućuju generiranje, pohranjivanje i pražnjenja u brzom slijedu (tipična vrijednost napona od 7,5 kV). Za repetitivne TMS protokole potrebno je više kondenzatora za pohranu.

3.) Jedinice za povrat energije koja omogućuje da se glavna jedinica napuni nakon pražnjenja.

4.) Tiristora, tj. električnog uređaja koji može u kratkom vremenu prebacivati velike struje. U ovom slučaju tiristor djeluje kao most između kondenzatora i zavojnice prenoseći 500 J između njih u manje od 100 ms.

5.) Specijaliziranog sklopa koji se koristi za generiranje monofaznih ili dvofaznih impulsa.

Magnetska zavojnica sastoji se od jedne ili više dobro izoliranih zavojnica bakrene žice koje su najčešće smještene u oblikovanom plastičnom poklopcu. Kako struja prolazi kroz ove zavojnice, stvaraju se različiti uzorci magnetskih polja koji generiraju struju u suprotnom smjeru u bilo kojem obližnjem vodiču. Zavojnice mogu biti u različitim oblicima i veličinama (Slika 2) (46).



Slika 2. Različiti oblici magnetskih zavojnica(46)

Posebna geometrija svake zavojnice određuje oblik, snagu i ukupni fokalitet rezultirajućeg induciranog električnog polja, a time i stimulaciju mozga. Nekoliko osnovnih oblika zavojnice su:

1.) Kružna ili okrugla zavojnica koja je najstariji i najjednostavniji dizajn zavojnice za TMS. Takva zavojnica stvara sferno magnetsko polje okomito na samu zavojnicu. Iako nije vrlo žarišna, ova vrsta zavojnice koristi se za protokole koji zahtijevaju pojedinačne impulse i perifernu stimulaciju (46).

2.) Zavojnica oblika osmice koja je najprepoznatljivija i najkorištenija izvedba zavojnica, a formirana je od dvaju jednostrukih, kružnih zavojnica. Magnetsko polje iz svake pojedinačne zavojnice relativno je nefokusirano, dok je kombinirano magnetsko polje jače nego u okolnim regijama i relativno ga je lako prostorno odrediti. Ova vrsta zavojnice najčešće je korištena zavojnica u kliničkim i akademskim primjenama TMS-a (46).

3.) H-zavojnica kod koje magnetsko polje zavojnice prodire dublje u strukturu mozga. To se postiže složenijim dizajnom zavojnice s nekoliko ravnina tako da krivulja opadanja generiranog magnetskog polja bude manje strma, a magnetsko polje prodire dublje u mozak (iako su površni kortikalni slojevi i dalje izloženi najjačem polju). Istraživanja su pokazala kako H-zavojnica može stimulirati neuronske strukture do 6 cm ispod površine korteksa (46).

1.2.4. Metode stimulacije TMS-om

U kliničkim i istraživačkim protokolima koristi se širok raspon shema TMS impulsa. Glavni načini rada su ove četiri kategorije:

1. Pojedinačni impulsi koji se uglavnom koriste u svrhu dijagnostike, praćenja i istraživanja. Na području motoričkog korteksa koriste se za određivanje intenziteta stimulacije potrebnog za postizanje motoričkog praga. Motorički prag (MT) znantno varira u populaciji i TMS tretman obično se kalibrira na temelju pojedinačnog MT-a (48).
2. Upareni impulsi u kojima se induciraju dva impulsa s kratkim interpulsnim intervalima u redoslijedu 1 – 100 ms. Relativne amplitude dvaju impulsa mogu varirati u različitim protokolima. Modulacija neuronske aktivnosti može biti vrlo osjetljiva na interpulsni interval i različiti intervali dovode do različitih i suprotnih učinaka poput kratkotrajne kortikalne inhibicije i pojačavanja. Sheme uparenih impulsa najčešće se koriste u istraživanjima, no proučava se i predlaže njihova klinička primjena (48) .
3. Repetitivni TMS (rTMS) koji se koristi u većini kliničkih i istraživačkih protokola i kod kojega se sljedovi od nekoliko impulsa isporučuju u unaprijed definiranim frekvencijama. RTMS slijed karakterizira nekoliko radnih parametara koji se uglavnom mogu kontrolirati na većini TMS stimulatora. Frekvencije impulsa veće od 5 Hz smatraju se visokofrekventnim protokolima, a frekvencije od 1 Hz i niže smatraju se niskim. Frekvencija impusa od 1 Hz obično uključuje sljedove od 5 do 15 minuta s ukupno 300 – 900 impulsa po slijedu (48).
4. Theta-burst obrazac koji se zasniva na fiziološkom theta-frekvencijskom uzorku aktivacije neurona na frekvenciji 50 Hz. U tipičnom slijedu, „burst“ od tri impulsa pri 50 Hz ponavlja se svakih 200 ms (što odgovara frekvenciji 5 Hz). Općenito, postoje dva osnovna obrasca: intermitentna theta-burst stimulacija (iTBS) sastavljena od isprepletenih sljedova theta-bursta i kontinuirana TBS (cTBS). Ova dva obrasca imaju suprotno djelovanje (48).

1.2.5. Metode navigacije

U većini TMS protokola položaj i intenzitet stimulacije određuje se individualno. Intenzitet se obično temelji na individualnom MT-u subjekta koji se određuje postavljanjem zavojnice TMS-a na motorni korteks i primjenom pojedinih impulsa kojim izazivamo pokret kontralateralnih mišića ruku ili nogu vizualnim pregledom ili pomoću elektromiografije (EMG-a) (48). MT je definiran kao minimalni izlaz stimulatora potreban za izazivanje vidljivog mišićnog odgovora ili minimalni MEP od 50 μV na EMG uređaju. U ovom se postupku pronalazi područje motoričke kore koje je odgovorno za specifični mišić ruku (kao što je abductor pollicis brevis). U nekim se slučajevima za lokalizaciju koristi motorni korteks mišića nogu (poput tibialisa) ili

vidni korteks (mjerenjem praga za izazivanje fosfena). Nakon uspostavljanja MT-a zavojnica se postavlja na mjesto terapijske stimulacije (48).

Kod liječenja velikoga depresivnoga poremećaja rTMS-om (bilo na lijevi ili desni dorsolateralni prefrontalni korteks) prihvaćeni je protokol za navigaciju (49) takav da se zavojnica postavlja 5 cm ispred točke na kojoj je pronađen MT. Primjena ove navigacijske metode jednostavna je, ali zbog individualnih razlika u topografiji mozga djelomično je netočna. Za neke osobe zavojnica treba biti postavljena na 6 cm udaljenosti od motornog područja da bi se locirao DLPFC (50).

Kod upotrebe duboke TMS H-zavojnice (51) nazion i inion koriste se za definiranje koordinatne mreže glave. Na glavu se oblači posebna fleksibilna kapa, a na nju su pričvršćena dva savitljiva metra. Medijalni metar pričvršćen je duž središnje linije glave s nultom oznakom na nazionu. Drugi bočni metar pričvršćen je okomito na prvi uzduž koronalnog reza. H-zavojnice obično su veće od standardnih TMS-zavojnica i zatvorene su u kacigi. Donji opseg kacige prekriven je koordinatama rezolucije milimetra. Točka sjecišta između kacige i dva savitljiva metra daje jedinstvenu definiciju položaja i orijentacije zavojnice. Ovom metodom bilježi se optimalni položaj i orijentacija MT-a, a zavojnica se tada pomiče do položaja za liječenje (48).

1.2.6. Sigurnost primjene i nuspojave

Kod primjene TMS-a moramo obratiti pozornost na magnetizaciju, zagrijavanje i indukciju struje i ugrađene elektrode (46).

Zagrijavanje moždanog tkiva uzrokovano jednoimpulsnim TMS-om manje je od 0.1° C i ne predstavlja problem, pogotovo ako bi to uspoređivali sa zagrijavanjem u tkivu kod primjene duboke moždane stimulacije koje može doseći i do 0.8° C (46).

Magnetsko polje generirano TMS-om djeluje na sve implantirane medicinske ili terapeutske uređaje osjetljive na magnetsko polje kao što su aneurizatske kopče, implantirane elektrode i kohlearni implantati budući da se tijekom stimulacije mogu pomaknuti ili demagnetizirati (46). Sve žice ili elektronički uređaji u blizini djelovanja aktivne TMS-zavojnice mogu pretrpjeti štetne inducirane napone i izazvati kvar. Inducirani naponi mogu se pojaviti u bilo kojem implantiranom uređaju koji sadrži električni krug poput kohlearnih implantata, sustava duboke stimulacije mozga (DBS-a) i epiduralnih elektroda za kortikalnu stimulaciju (46).

Pretpostavlja se kako je TMS siguran za bolesnike s implantiranim stimulatorima ako nisu u neposrednoj blizini TMS-zavojnice. Sigurna udaljenost još nije utvrđena tako da se primjena

TMS-a odobrava samo kod valjanih medicinskih indikacija. TMS se smatra sigurnim za primjenu s obzirom na periferne uređaje (stimulator vagalnih živaca, pacemaker, stimulatore leđne moždine, itd.) (46).

Najčešće je prijavljena nuspojava TMS-a glavobolja ili bol u vratu, a koja se pojavljuje u oko 20 – 40 % ispitanika koji su podvrgnuti TMS-u (46).

Bolesnici imaju osjećaj prolazne nelagode u glavi i na vlasištu oko ili na mjestu na kojem se primjenjuju TMS impulsi, a nelagoda se može proširiti na susjedna područja lica uključujući mjesta oko ipsilateralnog oka, uha, nosa i čeljusti (52). Također, mogu osjetiti trzanje ili pomicanje ovih područja tijekom stimulacije zbog pobuđivanja površinskih živčanih grana i kontrakcije površinskih mišićnih skupina.

Ponekad se javlja glavobolja nakon rTMS tretmana, a može biti posebno neugodna za osobe s visokom razinom MT-a. Bol i glavobolja obično se smanjuju zbog navikavanja ili izravnog antinociceptivnog učinka TMS-a (53).

Intenzitet doživljene boli varira od osobe do osobe ovisno o individualnoj osjetljivosti, dizajnu zavojnice, mjestu stimulacije, intenzitetu i učestalosti. Za prijavljene bolove u glavi i vratu uglavnom se vjeruje da nastaju uslijed napetosti mišića generirane ili samom stimulacijom ili držanjem tijela tijekom duljih protokola (46). Nisu opisani napadi migrene nakon TMS-a ni kod zdravih kontrola ni kod bolesnika s migrenom koji su podvrgnuti rTMS aplikacijama kao liječenju. Lokalna bolnost prefrontalnog rTMS-a opada tijekom prvih nekoliko dana svakodnevnog liječenja i ponekad se u praksi namjerno započinje ispod ciljane doze i postupno doza povećava tijekom prvog tjedna liječenja (46).

Način smanjenja boli i glavobolja može biti primjena oralnih analgetičkih lijekova (npr. ibuprofen) koji se uzimaju prije ili nakon liječenja te topički analgetski lijek (npr. lidokain gel) koji se primjenjuje na vlasište na mjestu stavljanja zavojnice najmanje 30 minuta prije tretmana (54).

Smanjenje amplitude impulsa TMS-a druga je strategija za poboljšavanje podnošljivosti rTMS-a iako je antidepresivna djelotvornost rTMS-a ispod 110% MT-a i dalje upitna zbog ograničenih dokaza. Udobni smještaj pacijenta u stolicu za liječenje rTMS-om s dovoljnom podrškom za glavu, vrat i kralježnicu prvi je korak za smanjenje nespecifične nelagode koja može pridonijeti glavobolji ili drugim regionalnim mialgijama (52).

Kod liječenja rTMS-om unutar sigurnosnih raspona nema dokaza o patološkoj promjeni tkiva mozga kao posljedici liječenja (55), ali teorijski rizici ostaju za protokole koji koriste parametre stimulacije izvan podataka zasnovanih na dokazima. Studije s modificiranim dozama rTMS-a

učestale su i objavljeni podaci pokazuju da je izloženost „ubrzanom“ doziranju (povećan broj ukupnih dnevnih impulsa) općenito sigurna metoda (56).

Kako bi se u potpunosti razjasnio sigurnosni profil alternativnih rTMS strategija doziranja, potrebna su dugotrajna i kontrolirana istraživanja (52).

Rijetke nuspojave su:

1.) Epileptički napadaj koji je rijetka nuspojava, ali nuspojava koja najviše zabrinjava. Napadaje može izazvati rTMS kada se primjenjuju impulsi s relativno visokim frekvencijama i kratkim intervalima između sljedova stimulacije (46).

Procjenjuje se da je rizik za epileptički napadaj uzrokovan rTMS-om pod uobičajenom kliničkom primjenom sa zavojnicom oblika osmice 1 napadaj na 30 000 tretmana (0,003 %) (52). U tri velika kontrolirana klinička ispitivanja učinka rTMS-a nije prijavljen niti jedan napadaj. Napadaj se dogodio kod sudionika koji je konzumirao alkohol noć prije tretmana rTMS-om. Većina napadaja povezanih s rTMS-om dogodila se kod pacijenata s već postojećim rizikom od napadaja ili kad su parametri stimulacije premašili preporučene sigurnosne granice (55). Istodobna primjena lijekova koji snižavaju prag napadaja (npr. imipramina, bupropiona, klozapina) može povećati rizik od napadaja izazvanog rTMS-om tijekom ili nakon liječenja (55). Napadaji se mogu javiti i kada se stumilacija rTMS-om obavlja u skladu sa sigurnosnim smjernicama, čak i kod bolesnika koji nemaju poznati faktor rizika (52).

Većina napadaja izazvanih rTMS-om relativno je kratka i bez pridruženih dugoročnih medicinskih komplikacija (57).

Akutno upravljanje epileptičkim napadajem izazvanim rTMS-om trebalo bi se usredotočiti na osiguranje sigurnosti i sprečavanje komplikacija tijekom napadaja. Takvo upravljanje uključuje uklanjanje zavojnice s pacijentove glave i stavljanje pacijenta u bočni položaj. Plan upravljanja trebao bi uključivati plan za hitnu medicinsku pomoć u malo vjerojatnom slučaju da je konvulzivno stanje povezano s ozljedom, aspiracijom, srčanim zastojem ili drugim komplikacijama ili u slučaju da se napadaj ne prekine u određenom roku (npr. 5 minuta) (52).

2.) Akustična trauma. Aktivna TMS-zavojnica proizvodi zvuk klika od 120 do 140 dB. Opetovano izlaganje ovom intenzivnom zvuku može dovesti do akustične traume. Zabilježeno je nekoliko izvještaja o promjeni slušnog praga nakon stimulacije. Kako bi se spriječili ovi potencijalni štetni učinci, pacijentima i operaterima preporučuje se da nose ušne čepove tijekom stimulacije (46).

3.) Sinkopa. Osim kao posljedica TMS-a, sinkopa se može pojaviti iz više razloga: anksioznosti te fizičke ili psihološke nelagode, itd. Sinkopa se kao nuspojava prijavljuje rjeđe od

epileptičkog napadaja i nije poznat pravi broj sinkopa. Preporučuje se da se svi bolesnici pažljivo prate zbog bilo kakvih znakova sinkope (vrtoglavica, nesvjestica, slabost), a u slučaju sinkope potrebno je odmah prekinuti stimulaciju, pružiti pomoć i napraviti neurološku obradu (46).

4.) Promjene raspoloženja. Zabilježeno je akutno pojavljivanje manije tijekom rTMS-a preko lijevog prefrontalnog korteksa u bolesnika s unipolarnom i bipolarnom depresijom. Prema istraživanjima učestalost je ove pojave ispod prirodnog postotka promjene raspoloženja u bipolarnih bolesnika koji uzimaju stabilizatore raspoloženja (0,84 % s rTMS-om nasuprot 2,3 – 3,45 % sa stabilizatorima raspoloženja) (58). Zabilježeno je 13 izvještaja u 53 RCT-a. Pored toga, nakon rTMS-a u psihijatrijskoj populaciji bolesnika zabilježeni su prolazni psihotični simptomi, anksioznost, nesanica, suicidalne ideje i ekstremna uznemirenost, no nije utvrđeno pojavljuju li se ti simptomi u većoj stopi nego tijekom prirodnog tijeka svake od tih bolesti (59). Ako dođe do akutne promjene raspoloženja, preporučuje se prekid stimulacije, opservacija osobe dok se ne stabiliziraju psihičke funkcije te obavljanje cjelovitog neurološkog pregleda (46). U ovakvim slučajevima trebalo bi preispitati primarnu dijagnozu, istodobnu upotrebu stimulativnih lijekova i eventualnu potrebu za uvođenjem u terapiju stabilizatora raspoloženja (52).

5.) Bol u zubima. Ova rijetka nuspojava zabilježena je u nekoliko slučajeva. Događa se tijekom stimulacije, a može biti znak lošeg stomatološkog statusa zuba. Ako se prijavi bol u zubima, treba odmah prestati sa stimulacijom i obaviti stomatološki pregled (46).

1.2.7. Kontraindikacije za uporabu tehnologije rTMS-a

Apsolutne kontraindikacije za rTMS uključuju prisutnost metalnog materijala u glavi i vratu kao što su aneurizmatske kopče, kranijalni implantati, moždani stimulatori, elektrode ili bilo koji drugi uređaji izrađeni od feromagnetskog materijala u glavi s izuzetkom usta (60). Povećani intrakranijalni tlak, epilepsija ili epileptički napadaji u anamnezi, teška kardiovaskularna bolest, srčani stimulatori, implantirane pumpe za lijekove, intrakardijalne žice i lijekovi koji snižavaju epileptogeni prag također su kontraindicirani (60). Odluke o liječenju TMS-om trebaju se donositi individualno. Potrebno je pažljivo slijediti smjernice za kontraindikacije, a odstupanja učiniti samo u krajnje uvjerljivim medicinskim uvjetima.

TMS može uzrokovati zagrijavanje ili inducirani napon unutar implantiranih kranijalnih elektroda, pa je prisutnost takvih metalnih predmeta u kontaktu s magnetskom zavojnicom apsolutno kontraindicirano (46).

Kohlearni implantati kontaindicirani su jer TMS može uzrokovati zagrijavanje i inducirani napon unutar elektronike kohlearnih implantata (46).

Sinkopa ili napadaj u anamnezi su kontraindikacija jer mogu povećati rizik od induciranog napadaja. U okolnostima liječenja same epilepsije anamneza napadaja ne može se smatrati kontraindikacijom, dok se pod okolnostima "neliječenja" epilepsije preporučuje izbjegavanje primjene rTMS-a (46).

Bolesnici s epilepsijom imaju kontaindikaciju za primjenu rTMS-a iako je indukcija napadaja rijetka nuspojava TMS-a. Nekoliko studija sugeriralo je korisne učinke niskofrekventnog rTMS-a na epilepsiju (61). Moguća korist mora se odmjeriti s mogućim rizikom prije preporuke liječenja.

Bolesnicima koji boluju od vaskularne, traumatske, tumorske, infektivne ili metaboličke lezije (cerebralne lezije), čak i bez napadaja u anamnezi, preporučuje se izbjegavanje TMS-a ukoliko ne postoje medicinski uvjerljivi razlozi (46).

Budući da korištenje nekoliko klasa lijekova može sniziti epiletički prag, preporučuje se dobivanje cjelovitih i detaljnih anamnestičkih podataka vezanih za farmakoterapiju. Odluke o liječenju treba donositi samo nakon pažljive procjene (46).

Nedavni prestanak uzimanja alkohola, barbiturata, benzodiazepina, meprobamata i/ili kloral hidrata može značajno smanjiti prag napadaja subjekta. Prema tome, liječenje se ne preporučuje do odgovarajućeg vremena nakon prestanka uzimanja lijeka (46).

Kod trudnoće treba biti oprezan, no s obzirom da se magnetsko polje nastalo rTMS-om brzo smanjuje s udaljenošću, bilo kakva izloženost fetalnim efektima rTMS-a malo je vjerojatna. Međutim, pod ovom je okolnošću vjerojatno najbolje zauzeti konzervativni stav i izbjeći liječenje. Pored toga, svaki TMS operator trebao bi održavati 0,8 m udaljenosti od zavojnice (55).

Primjena TMS-a u djece proučavana je u preko 100 studija i iako nisu zabilježeni ozbiljni štetni učinci, pri razmatranju TMS-a u djece potreban je oprez (62). Pojedinačni i upareni impulsi TMS-a sigurni su kod djece starije od dvije godine (55). Za djecu mlađu od 2 godine podaci o riziku od akustičnih ozljeda nisu dostupni, pa će možda biti potrebna zaštita sluha. U nedostatku značajne količine podataka o potencijalnim štetnim učincima rTMS-a, djeca se ne bi trebala

koristiti kao subjekti za rTMS bez uvjerljivih kliničkih razloga poput liječenja refraktorne epilepsije ili određenih psihijatrijskih stanja (46).

1.3. Primjena TMS-a u liječenju depresivnog poremećaja

1.3.1. Uvod

Prvo kliničko ispitivanje s rezultatima liječenja TMS-om kod šest bolesnika s rezistentnom depresijom (TRD-om) objavljeno je 1995. godine (49). Nakon toga uslijedila su brojna preliminarna i dva velika klinička istraživanja koja su u konačnici dovela do FDA odobrenja prvog TMS uređaja za liječenje velikoga depresivnoga poremećaja 2008. godine. Veliko istraživanje korištenjem deep TMS-a dovodi do odobrenja uređaja za deep TMS za istu indikaciju.

1.3.2. Osnovni principi

Postoji nekoliko prametara stimulacije koji se mogu mijenjati u tretmanima VDP-a TMS-om (Tablica 1). Jedan je od parametara mjesto stimulacije koje je najčešće iznad lijevog ili desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC-a). Motorni prag (MT) je intenzitet magnetskog polja potreban za aktiviranje mišića nakon što se zavojnica postavi iznad primarnog motoričkog korteksa. On je temeljni neurofiziološki parametar. Magnetski impulsi isporučuju se u stimulacijskim sljedovima koji najčešće traju od 1 do 5 sekundi. Frekvencija (Hz) impulsa varira (npr. 1 – 20 Hz), pri čemu niže frekvencije inhibiraju, a više frekvencije stimuliraju depolarizaciju neurona (43).

Tablica 1. TMS: najčešći parametri stimulacije u liječenju VDP-a (43)

Parametar	
lokacija zavojnice	lijevi DLFC desni DLFC
MT	namanji podražaj iznad motoričkog korteksa koji uzrokuje kontkrakciju mišića abductor pollicis brevis

impulsi	
intenzitet	90 % do 120 % MT-a
trajanje	<1ms
interimpulsni interval	50 – 100ms
frekvencija	HF=1 – 20Hz; LF=<1 Hz; TBS=3 impulsa na 50 Hz
trajanje jednog slijeda	3 – 30 s (HF); 5s – 15min (LF); 40 – 90 s (TBS)
interval između sljedova	20 – 60 s (HF); 25 – 180 s (LF)
broj impulsa	
HF: dnevni tretman	1500 – 6000
ukupni tretman	Do 90000
LF: dnevni tretman	120 – 900
ukupni tretman	2400 – 18000

U liječenju VDP-a na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC) najčešće se primjenjuju protokoli visoke frekvencije rTMS-a (HF rTMS), na desni DLPFC protokoli niske frekvencije rTMS-a (LF rTMS), a obostrano se primjenjuju bilateralni HF/LF protokoli rTMS-a (63).

Interval između serija impulsa koristi se za hlađenje zavojnice i ponovno punjenje kondenzatora za sljedeću stimulaciju. Boljim razumijevanjem različitih TMS parametara, u praksi se povećao ukupan broj impulsa, trajanje liječenja i intenzitet stimulacije u odnosu na motorički prag (43). Prije primjene terapije rTMS-om u liječenju VDP-a u protokolima u kojima se obavlja stimulacija DLPFC-a obavlja se lociranje DLPFC-a. Najčešća je metoda lociranja bez pomoći neuronavigacije „metoda 5 centimetara“. U prvoj se fazi magnetskom zavojnicom locira i stimulira motoričko područje mozga koje je povezano s mišićem abduktor pollicis brevis ruke suprotne strane od stimulirane strane mozga. Nakon toga zavojnica se pomiče 5 cm anteriorno duž površine vlasišta kako bi se locirao DLPFC. Kako se u više kliničkih istraživanja ustanovilo kako je ovaj postupak lociranja DLPFC-a previše posterioran, sve se više lociranja DLPFC-a obavlja na 6 do 7 cm anteriorno od lokacije motoričkog korteksa (63).

Drugi je pristup primjenom EEG sustava 10-20 i određivanjem mjesta stimulacije na lokaciji F3. S obzirom da se pri ovom lociranju uzima u obzir individualna veličina lubanje, ovom

metodom je omogućeno bolje pozicioniranje. Treća je mogućnost primjena stereotaktičnog sistema za pozicioniranje zavojnice koji omogućava zadržavanje glave bolesnika u istom položaju. Ovaj sustav ima mehanički sustav za pozicioniranje i omogućava bolje prostorno obilježavanje položaja u odnosu na glavu i okvir. Neuroimaging tehnika (npr. MRI-magnetska rezonanca) omogućuje najbolju preciznost, no ta je metoda skupa, zahtijeva MRI snimak mozga, a dokazi o tome da je ta metoda efikasnija su ograničeni (52).

1.3.3. Mehanizmi djelovanja i biološki markeri kod liječenja velikoga depresivnoga poremećaja

DLPFC (dorzolateralni prefrontalni korteks) najčešća je lokacija primjene rTMS-a u liječenju VDP-a, a izabran je kao lokacija primjene rTMS-a zbog specifičnih patofizioloških promjena. Funkcionalne slike mozga kod depresivnih bolesnika pokazale su smanjenje kortikalnog krvnog protoka kao i potrošnje glukoze i kisika u lijevom frontalnom području (64). Hipometaboličko stanje lijevog DLPFC-a popraćeno je hipermetabolizmom desnog prefrontalnog područja (65). Sama regija DLPFC-a također je lako dostupna primjeni TMS-a i sinaptički je povezana s limbičkim sustavom koji sudjeluje u regulaciji raspoloženja (66). RTMS preko DLPFC-a modulira moždane mreže uključene u regulaciju raspoloženja te može utjecati na razne neurotransmitere (63).

U PET studiji Baeken i sur. otkrili su da je viši osnovni metabolizam glukoze u mozgu prednjeg cingularnog korteksa prediktor pozitivnog odgovora na terapiju rTMS-om (67).

Istraživanjima je utvrđena veza između prednjeg cingurnog korteksa i DLPFC-a. Ta područja su snažno „antikorelirana“ u depresivnom poremećaju gdje se javlja prekomjerna aktivnost prednjeg cingularnog korteksa i hipoaktivnost DLPFC-a. To je prediktor boljeg terapijskog uspjeha primjenom TMS-a te omogućuje da se u budućnosti primjenjuju individualizirani parametri liječenja zasnovani na neuroimagingu (68).

Metaanaliza koja je proučavala pregled bioloških markera u TMS-u i depresiji u radu Fidalgoa i suradnika, a koji je proveden na više od 50 studija, pokazala je kako tehnike neuroimaginga (npr. FMRI i PET), BDNF i kortikalna ekscitabilnost imaju najsnažnije korelacije s kliničkim ishodima. Takve korelacije nisu bile konzistentne za ostale markere kao što su aktivnost hormona štitnjače ili aktivnost EEG-a. Suprotno promjenama uočenima u TMS studijama na životinjama, metaanalizom nisu nađene značajne kliničke korelacije koje uključuju kretanje dopamina ili serotonina (69).

Primjena rTMS-a na DLPFC kod liječenja VDP-a prema jednom istraživanju iz 2016.g. dovodi do strukturnih promjena mozga (volumen sive tvari porastao je 3,5 – 11,2 %). Regije u kojima su se uočile strukturne promjene su: lijevi prednji cingularni korteks, lijeva insula, lijevi superiorni temporalni girus i desni angularni girus. Povećanje volumena lijevog prednjeg cingularnog korteksa korelira s poboljšanjem simptoma depresije (70).

Tri su glavne mreže u regulaciji raspoloženja: mreža temeljnog načina rada (DMN), frontoparietalna središnja izvršna mreža (ECN) i glavna osjetna mreža (SN) (71). One se često mjere fluktuacijama u nivoima oksigenacije krvi u mirovanju. U funkcionalnom MRI-u kod VDP-a sgACC / DMN aktivnost smatra se temeljnom komponentom patološke mrežne disfunkcije (72). U nekoliko studija povezuje se odgovor na liječenje VDP-a i smanjena sgACC povezanost sugerirajući kako suzbijanje sgACC povezanosti dovodi do kliničkog poboljšanja (73).

Promjene povezanosti povezane s rTMS-om mogu se interpretirati u kontekstu mjesta primarne stimulacije. Nakon tretmana rTMS-om usmjerenog na DLPFC veza sgACC-DMN-a je oslabljena, a smanjena povezanost bila je uočena između DLPFC-a i MPFC-a / VMPFC-a. (74). Smanjenje sgACC-DMN povezanosti i induciranje negativne povezanosti između DLPFC-a i DMN-a smatrani su mogućim mehanizmima rTMS terapije. Uzimajući u obzir klinički odgovor, pacijenti koji imaju značajno smanjenje simptoma terapijom rTMS-om pokazali su u početku veću negativnu povezanost sgACC-a i superiornog medialnog prefrontalnog korteksa uključujući dijelove DMPFC-a, veću povezanost između sgACC-a i OFC-a, jaču povezanost DMN-SN-a i veću povezanost lijevog DLPFC-a i striatuma (71). Veća sgACC povezanost prije liječenja predviđala je superiorne kliničke ishode (74). Suprotno tome, veća temeljna povezanost između posteriornog cingularnog girusa i inzule predviđala je lošije ishode na liječenje TMS-om. Nakon tretmana rTMS-om sgACC povezanost smanjena je kod svih ispitanika, dok nisu opažene sgACC promjene kod onih koji nisu odgovorili na liječenje (71).

U retrospektivnoj studiji bolesnika s VDP-om (n = 90) liječenih rTMS-om dokazano je nekoliko EEG varijabli prije tretmana kojima se mogu razlikovati oni bolesnici koji su odgovorili na tretman rTMS-om i oni koji nisu. Prije liječenja bolesnici koji nisu odgovorili na tretman rTMS-om imali su sporiju gornju alfa-frekvenciju, povećanu fronto-centralnu theta-snagu i manju prefrontalnu delta i theta-kordancu (75).

1.3.4. Klinička istraživanja

O'Reardon 2007. objavljuje rezultate prve velike randomizirane kontrolirane studije u kojoj je ispitivana učinkovitost i sigurnost primjene rTMS-a na lijevi DLPFC. Bolesnici s depresivnim poremećajem randomizirani su u 23 centra i podvrgnuti aktivnom ili placebo rTMS-u. Bolesnici nisu primali psihofarmakoterapiju za vrijeme studije, bili su stari od 18 do 70 godina i primali su terapiju rTMS-om pet puta tjedno četiri do šest tjedana. Nakon šest tjedana studije bolesnici u aktivnoj rTMS skupini oko dvaput su češće postizali remisiju u usporedbi s bolesnicima placebo skupine (MADRS: 14,2 % nasuprot 5,2 %, HAMD 17: 15,5 % nasuprot 7,1 %, HAMD 24; 17,4 % nasuprot 8,2 %) (76). Uz pomoć ovog i drugih istraživanja firma Neuronetics je u listopadu 2008. godine dobila prvo FDA (Food and Drug Administration) odobrenje za kliničko liječenje TRD-a (depresivnog poremećaja rezistentnog na liječenje) pomoću TMS uređaja prema protokolu koji je korišten u ovoj studiji.

Avery (2008) je objavio rezultate analize otvorene (open-label) studije koja je bila nastavak studije O'Reardona iz 2007. godine. Bolesnici koji nisu reagirali na terapiju rTMS-om nakon četiri tjedna mogli su ići u šestotjednu ekstenziju studije. Prvih šest tjedana bilo je bez antidepresiva koji su se postupno uvodili u razdoblju od tri tjedna. Ukupno je studiju započelo 166 bolesnika. Remisija je (smanjenje za 50 % od početnog rezultata testa) bila 30 % prema MADRS ljestvici i 36,7 % prema HAMD-24 (77).

Studija Georga i sur. iz 2010. godine sponzorirana je od strane NIH-a (National Institutes of Health) i bila je nezavisna od strane kompanija koje se bave proizvodnjom TMS uređaja. Provedena je na 190 bolesnika s depresivnim poremećajem i predstavljala je drugu multicentričnu studiju koja je uključivala veći broj bolesnika. Sudionici studije nisu uzimali psihofarmakoterapiju i imali su srednju razinu rezistencije na psihofarmake (1 do 4 adekvatna terapijska pokušaja). Primjenjivan je protokol od 10 Hz na lijevom prefrontalnom korteksu s motoričkim pragom na 120% (3000 impulsa po dnevnom tretmanu) tijekom tri tjedna svakodnevnog tretmana (15 dnevnih tretmana). U analizi remisije ITT (intention to treat uzorka) omjer izgleda bio je 4.2 (95 % raspon poduzdanosti 1.32 – 13.24; P=.02). Remisija je postignuta kod 14,1 % bolesnika aktivne skupine nasuprot 5,1 % kod placebo skupine. U trotjednoj ekstenziji studije u kojoj su sudjelovali sudionici studije s kliničkim poboljšanjem 30 % sudionika imalo je remisiju (78).

Poznato je kako TMS ima učinkovito akutno antidepresivno djelovanje, no manji je broj studija pratio dugoročne učinke. 2010. godine provedena je studija koja je pratila 99 bolesnika koji su imali najmanje 25 % smanjenje HAMD ljestvice nakon akutnog TMS tretmana i njima je postupno ukidana terapija rTMS-om tijekom tri tjedna te se uvodila antidepresivna

farmakoterapija (79). Tijekom sljedećih šest mjeseci praćena je trajnost rTMS terapije. Ako su u bilo koje vrijeme tijekom narednih 6 mjeseci zabilježeni znakovi relapsa depresije (promjena za jedan bod na CGI ljestvici) tijekom dva uzastopna tjedna, ponovno je provođena terapija rTMS-om. Na kraju studije relaps je imalo 10 bolesnika (13 %), a kod 38 bolesnika (38 %) koji su imali pogoršanje simptoma provedeno je liječenje rTMS-om i u toj skupini kod 32 bolesnika (84 %) ponovno je postignuto poboljšanje. Ovo pokazuje da su terapijski učinci rTMS-a trajniji i da se TMS može uspješno koristiti i kao intermitentnu strategiju pomoći kako bi se spriječio prijeteći relaps (79).

U metaanalizi objavljenoj 2013. godine proučavan je klinički odgovor, remisija i postotak prekida liječenja tijekom liječenja visokofrekventnim rTMS-om. U studiju su bili uključeni podaci iz 29 randomiziranih kontroliranih studija s ukupno 1371 bolesnikom. Rezultati studije govore da nakon prosječno 13 seansi dolazi do 29,3 % kliničkog odgovora nasuprot 10.4 % i 18,6 % nasuprot 5% remisije uspoređujući aktivnu i placebo skupinu (80).

U drugoj velikoj metaanalizi objavljenoj 2014. godine koja je analizirala 18 studija (N = 1970) na bolesnicima s depresijom rezistentnom na liječenje zaključeno je kako je monoterapija TMS-om statistički i klinički učinkovitija od placeba u poboljšanju simptoma velikoga depresivnoga poremećaja. Smanjenje HAMD ljestvice bilo je za 4,53 boda, a klinički odgovor bio je tri puta vjerojatniji s aktivnim rTMS-om. Postotak remisije bio je pet puta veći kod aktivne nego kod placebo skupine (81).

Prva metaanaliza u kojoj se istraživala učinkovitost augmentacije TRD-a rTMS-om objavljena je 2014. godine. Klinički odgovor na terapiju i remisija, ukupno gledajući, za aktivnu grupu bili su 46,6 %, a za placebo skupinu 22,1 %. Činjenica da je odustajanje od terapije rTMS-om bilo relativno nisko ukazuje na visoku prihvatljivost rTMS-a (82).

RTMS se pokazao učinkovitim i u augmentaciji liječenja prve depresivne epizode. Prema dvostruko slijepoj RCT studiji s uzorkom od 60 bolesnika koji su bili u prvoj epizodi depresivnog poremećaja i u početnoj fazi liječenja citalopramom uključen je i tretman rTMS-om. Zaključeno je kako je rTMS ubrzao antidepresivni učinak kod aktivne rTMS skupine (83).

Prema studiji na uzorku od pedeset bolesnika kod kojih je postignuta remisija tijekom akutnog tretmana rTMS-om nastavljena je farmakoterapija ili naturalističko praćenje. Od ukupnog broja sudionika studije 29 bolesnika (58 %) ostalo je u remisiji, a dvoje (4 %) je zadržalo djelomični odgovor te je jedan bolesnik (2 %) imao relaps (84).

U studiji održavanja nakon tretmana rTMS-om praćeno je 67 bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje koji nisu uzimali psihofarmake (85). Bolesnici koji su imali terapijski

odgovor bili su randomizirani u jednogodišnjoj studiji praćenja s mjesečnom terapijom rTMS-om ili bez te terapije (47 bolesnika). U skupini s terapijom rTMS-om provođena je jednodnevna terapija svaka četiri tjedna. Postojala je mogućnost da svi sudionici studije dobiju ponovno terapiju rTMS-om ako su zadovoljili kriterije za simptomatsko pogoršanje. Rezultat studije bio je da su obje skupine na kraju studije imale sličan ishod. Ponovno provođenje terapije rTMS-om zahtijevalo je 39 % bolesnika u skupini s dogovorenim mjesečnim tretmanima nasuprot 35 % bolesnika u skupini koja nije imala dogovorene tretmane rTMS-om. Akutna terapija bez održavanja i terapija održavanja rTMS-om mogu biti jednako dobre opcije (85).

Prema rezultatima dugoročne multicentrične studije koja je pratila 257 bolesnika s rezistentnom depresijom u razdoblju od jedne godine, nakon terapije rTMS-om kod 96 bolesnika (36,2 %) bilo je potrebno ponovno provođenje rTMS terapije, a 75 od 120 (62,5 %) bolesnika koji su u početku imali pozitivan odgovor na liječenje zadržali su takvo stanje. Zaključeno je kako je terapija rTMS-om pokazala statistički i klinički značajnu trajnost terapijskog učinka (86).

U metaanalizi Berlima i sur. iz 2013. godine u kojoj su analizirani podaci iz randomiziranih, dvostruko slijepih i placebo kontroliranih ispitivanja (7 RCT-a s ukupno 279 bolesnika) kod kojih je primjenjivan bilateralni rTMS u liječenju depresivnog poremećaja kroz sedamnaest godina, praćena je ukupna učinkovitost rTMS-a s obzirom na terapijski odgovor, remisiju i stopu prekida liječenja (87). Nisu nađene značajne razlike u učinkovitosti i prihvatljivosti između aktivnih bilateralnih i unilateralnih tretmana rTMS-om i autori su zaključili da je bilateralni rTMS obećavajući tretman za depresivni poremećaj te se može usporediti s onima standardnih antidepresiva i jednostranog rTMS-a (87).

U velikom multicentričnom istraživanju učinkovitosti i sigurnosti rTMS-a niske frekvencije (LF rTMS-a) u liječenju rezistentne depresije cilj je bio utvrditi je li kombinacija LF rTMS-a i venlafaksina učinkovita i sigurna za liječenje rezistentne unipolarne depresije (TRD-a) (88). 170 bolesnika podijeljeno je u tri skupine: u prvoj je aktivni rTMS bio u kombinaciji s aktivnim venlafaksinom (n = 55), u drugoj aktivni rTMS u kombinaciji s placebo venlafaksinom (n = 60), a u trećoj placebo rTMS u kombinaciji s aktivnim venlafaksinom (n = 55). Protokol rTMS-a bio je frekvencije 1 Hz na desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu s 360 impulsa/dan uz 120 % MT-a u razdoblju od dva do šest tjedana. Remisija je definirana kao HAMD-17 rezultat < 8. Značajan antidepresivni učinak bio je u svim skupinama (28 % u kombinacijskoj skupini, 41 % u rTMS skupini i 43 % u skupini liječenoj samo venlafaksinom). Zaključeno je kako je liječenje TRD-a rTMS-om niske frekvencije jednako učinkovito kao venlafaksin ili kao

kombinacija oba tretmana. S obzirom na kratko trajanje dnevnog tretmana (8,5 minuta) te njegovu sigurnost, LF rTMS može biti korisna alternativa liječenju bolesnika s TRD-om (88). Prema metaanalizi 11 kliničkih ispitivanja u kojima se proučavala stopa kliničkog odgovora i remisije te demografske i kliničke prediktore odgovora na rTMS postotak remisije bio je 31 %, a postotak kliničkog odgovora 46 %. Kao i u većini prethodnih studija, odgovor je bio bolji kod bolesnika s manje teškom depresivnom epizodom i kraćim trajanjem trenutne epizode, a viši intenzitet stimulacije bio je povezan s višim stopama odgovora (89).

Prema radu Milovca i suradnika iz 2017. godine PubMed pretragom (ključne riječi: rTMS i depresija) dobiva se 870 objavljenih radova među kojima 60 originalnih placebo kontroliranih studija s najmanje 10 bolesnika s depresivnim poremećajem koji su primali aktivnu stimulaciju „klasičnim“ rTMS-om (bez TBS-a i dTMS-a) (Tablica 2). Među ovim istraživanjima 40 istraživanja ispituju učinkovitost HF rTMS-a lijevog DLPFC-a; 6 koristi LF rTMS na desnom DLPFC-u; 5 uspoređuje lijevu i desnu stimulaciju rTMS-om; a 6 odnos jednostrane i bilateralne stimulacije DLPFC-a (podaci su prikazani u tablici 2. koja je modificirana i nadopunjena po uzoru na tablicu metaanalize Lefaucheura i sur. iz 2014. godine).

Tablica 2. Klinička istraživanja primjene rTMS-a na DLPFC-u (63)

znanstveni rad	**broj bolesnika**	**frekvencija stimulacije i intenzitet**	**broj impulsa i broj seansi**	**rezultati**
LF rTMS primijenjen na desni DLPFC				
Klein i sur. (1999) (90)	70 (aktivni: 36; kontrola: 34)	1 Hz, 110 % MT-a	120 impulsa, 10 seansi	pozitivni (49 % kliničkog odgovora, 47 % poboljšanje)
Januel i sur. (2006) (91)	27 (aktivni: 11; kontrola: 16)	1 Hz, 90 % MT-a	120 impulsa, 16 seansi	pozitivni (64 % kliničkog odgovora, 54 % poboljšanje)
Fitzgerald i sur. (2008) (92)	60	1 Hz (6 Hz priprema), 110 % MT-a	900 impulsa, 20 seansi	pozitivni (30 % kliničkog odgovora za one prethodno stimulirane sa 6 Hz

				rTMS-a; 11 % za one koji nisu bili prethodno stimulirani)
Bares i sur. (2009) (93)	60 (aktivni: 29; kontrola: 31)	1 Hz, 100 % MT-a	600 impulsa, 20 seansi	nema razlike u efikasnosti između rTMS-a (33 % kliničkog odgovora) i venlafaksina (39 % klinički odgovor)
Aguirre et al. (2011) (94)	34 (aktivni: 19; kontrola: 15)	1 Hz, 110 % MT-a	1200 impulsa, 20 seansi	nema razlike u efikasnosti između aktivne i placebo rTMS skupine, osim za bolesnike mlađe od 45 godina
Brunelin i sur. (2016) (88)	170 (aktivni: 55/60, kontrola: 55)	1 Hz, 120 % MT-a	360 impulsa, 30 seansi	aktivni rTMS jednako učinkovit kao venlafaksin i kao kombinacija oba tretmana
HF rTMS primijenjen na lijevi DLPFC				
Pascual-Leone et al. (1996) (95)	17	10 Hz, 90 % MT-a	2000 impulsa, 5 seansi	pozitivni (24 % kliničkog odgovora, 48 % poboljšanje)
George et al. (1997) (96)	12	20 Hz, 80 % MT-a	800 impulsa, 10 seansi	pozitivni (8 % kliničkog odgovora, 16 % poboljšanje)
Loo et al. (1999) (97)	18	10 Hz, 110% MT-a	1500 impulsa, 10 seansi	negativni (0 % kliničkog odgovora, 23 % poboljšanje)

Padberg et al. (1999) (98)	18 (aktivni: 12; kontrola: 6)	90 % MT	250 impulsa, 5 seansi	negativni (6 % poboljšanje s 10 Hz, 19 % s 0.3 Hz)
Berman et al. (2000) (99)	20 (aktivni: 10; kontrola:10)	20 Hz, 80 % MT 800 impulsa	800 impulsa, 10 seansi	pozitivni (10 % kliničkog odgovora, 35 % poboljšanje)
George et al. (2000) (100)	30 (aktivni: 20; kontrola: 10)	20/5 Hz, 100 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	pozitivni (20 Hz: 30 % kliničkog odgovora, 28 % poboljšanje; 5 Hz: 60 % kliničkog odgovora, 48 % poboljšanje)
Garcia-Toro et al. (2001a) (101)	35 (aktivni: 17; kontrola: 18)	20 Hz, 90 % MT-a	1200 impulsa, 10 seansi	pozitivni (29 % kliničkog odgovora, 30 % poboljšanje)
Garcia-Toro et al. (2001b) (102)	22 (aktivni: 11; kontrola: 11)	20 Hz, 90 % MT-a	1200 impulsa, 10 seansi	negativni u usporedbi sa sertralinom (36 % kliničkog odgovora, 38 % poboljšanje)
Manes et al. (2001) (103)	20 (aktivni: 10; kontrola: 10)	20 Hz, 80 % MT-a	800 impulsa, 5 seansi	negativni (30 % kliničkog odgovora, 37 % poboljšanje)
Boutros et al. (2002) (104)	21 (aktivni: 12; kontrola: 9)	20 Hz, 90 % MT-a	800 impulsa, 10 seansi	negativni (25 % kliničkog odgovora, 29 % poboljšanje)
Padberg et al. (2002) (105)	31 (aktivni: 20; kontrola: 10)	10 Hz, 90 – 100 % MT-a	1500 impulsa, 10 seansi	pozitivni (20 – 30 % kliničkog odgovora, 15 – 30 % poboljšanje)
Nahas et al. (2003) (106)	23 (aktivni: 11; kontrola: 12)	5 Hz, 110 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	negativni (36 % kliničkog odgovora, 25 % poboljšanje)

Fregni et al. (2004) (107)	42 (aktivni: 21; kontrola: 21)	15 Hz, 110 % MT-a	3000 impulsa, 10 seansi	negativni u usporedbi s fluoksetinom (43 % kliničkog odgovora, 38 % poboljšanje)
Hausmann et al. (2004a) (108)	25 (aktivni: 12; kontrola:13)	20 Hz, 100 % MT-a	2000 impulsa, 10 seansi	negativni (46 % poboljšanje)
Jorge et al. (2004) (109)	20 (aktivni: 10; kontrola: 10)	10 Hz, 100 % MT-a	1000 impulsa, 10 seansi	pozitivni (30 % kliničkog odgovora, 38 % poboljšanje)
Koerselman et al. (2004) (110)	52 (aktivni: 26; kontrola:26)	20 Hz, 80 % MT-a	800 impulsa, 10 seansi	negativni (19 % poboljšanje)
Mosimann et al. (2004) (111)	24 (aktivni: 15; kontrola: 9)	20 Hz, 100 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	negativni (6 % kliničkog odgovora, 20 % poboljšanje)
Rossini et al. (2005a)(112)	54 (aktivni: 37; kontrola: 17)	15 Hz, 80 – 100 % MT-a	600 impulsa, 10 seansi	pozitivni (80 % MT-a: 28 % kliničkog odgovora; 100 % MT-a: 61 %)
Rossini et al. (2005b) (113)	99 (aktivni: 50; kontrola: 49)	15 Hz, 100 % MT-a	900 impulsa, 10 seansi	pozitivni (51 % kliničkog odgovora u drugom tjednu; 80 % u 5 tjednu)
Rumi et al. (2005) (114)	46 (aktivni: 22; kontrola: 24)	5 Hz, 120 % MT-a	1250 impulsa, 20 seansi	pozitivni (95 % kliničkog odgovora, 57 % poboljšanje)
Su et al. (2005) (115)	30 (aktivni: 20; kontrola: 10)	20/5 Hz, 100 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	pozitivni (20 Hz: 60 % kliničkog odgovora, 58 % poboljšanje; 5 Hz: 60 % kliničkog odgovora, 54 % poboljšanje)

Avery et al. (2006) (116)	68 (aktivni: 35; kontrola: 33)	10 Hz, 110 % MT-a	1600 impulsa, 15 seansi	pozitivni (20 % kliničkog odgovora kod aktivne grupe, placebo 3 % kliničkog odgovora)
Herbsman et al. (2009) (117)	44	10 Hz	15 seansi	pozitivni (28/3 % kliničkog odgovora između aktivnog i placebo rTMS-a)
Anderson et al. (2007) (118)	29 (aktivni: 13; kontrola: 16)	10 Hz, 110 % MT-a	1000 impulsa, 20 – 30 seansi	pozitivni (43 % kliničkog odgovora, 55 % poboljšanje)
Bortolomasi et al. (2007) (119)	19 (aktivni: 12; kontrola: 7)	20 Hz, 90 % MT-a	800 impulsa, 5 seansi	pozitivni (značajno smanjenje HAMD i BECK ljestvica u razdoblju 1 – 4 tjedna)
Herwig et al. (2007) (120)	127 (aktivni: 62; kontrola: 65)	10 Hz, 110 % MT-a	2000 impulsa, 10 seansi	negativni (31 % kliničkog odgovora)
Loo et al. (2006) (121)	38 (aktivni: 19; kontrola: 19)	10 Hz, 110 % MT-a	1500 impulsa, 20 seansi (dva puta dnevno)	pozitivni (MADRS u 2. tjednu i u 6. tjednu)
O'Reardon et al. (2007) (76)	301 (aktivni: 155; kontrola: 146)	10 Hz, 120 % MT-a	3000 impulsa, 10 – 30 seansi	pozitivni (23 % kliničkog odogovora)
Bretlau et al. (2008) (122)	45 (aktivni: 22; kontrola: 23)	8 Hz, 90 % MT-a	1289 impulsa, 10 seansi	pozitivni (33 % kliničkog odgovora)

Jorge et al. (2008) (123)	92 (aktivni: 48; kontrola: 44)	10 Hz, 110 % MT-a	1200 impulsa, 10 – 15 seansi	pozitivni (39 % kliničkog odgovora, 7 % kliničkog odgovora s placebo rTMS-om)
Mogg et al. (2008)(124)	59 (aktivni: 29; kontrola: 30)	10 Hz, 110 % MT-a	1000 impulsa, 10 seansi	negativni (32 % kliničkog odgovora)
Lisanby et al. (2008) (125)	301 (aktivni: 155; kontrola: 146)	10 Hz, 120 % MT-a	3000 impulsa, 20 seansi	pozitivni (MADRS rezultat pada)
George et al. (2010) (78)	190 (aktivni: 92; kontrola: 98)	10 Hz, 120 % MT-a	3000 impulsa, 10 – 30 seansi	pozitivni
Paillère Martinot et al. (2009)(126)	48 (aktivni: 34; kontrola: 14)	10 Hz, 90 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	Pozitivni
Ray et al. (2011) (127)	40 (aktivni: 20; kontrola: 20)	10 Hz, 90 % MT-a	1200 impulsa, 10 seansi	pozitivni (BPRS pada u psihotičnom i nepsihotičnom depresivnom poremećaju)
Ullrich i sur. (2012) (128)	49	30 Hz	15 seansi	Poboljšanje
Zheng i sur. (2015) (129)	32 (aktivni: 14, kontrola: 14	15 Hz	3000 impulsa, 20 seansi	11/18 odgovor u aktivnoj skupini, 1/14 placebo
Baeken et al. (2013, 2014) (130)(68)	20	20 Hz, 110 % MT-a	1560 impulsa, 20 seans	pozitivni (35 % kliničkog odgovora u aktivnoj nasuprot 0 % placebo rTMS).
Baeken i sur. (2015) (131)	20	20 Hz, 110 % MT-a	1560 impulsa	pozitivni (40 % kliničkog odgovora)

Studije koje uspoređuju HF rTMS lijevog DLPFC-a i LF rTMS desnog DLPFC-a				
Fitzgerald et al. (2003)(132)	60 (lijevo: 20; desno: 20; kontrola: 20)	10/1 Hz, 100 % MT-a	1000 impulsa (10 Hz)/300 impulsa (1 Hz), 10 seansi	nema razlike između 10 Hz i 1 Hz
Höppner et al. (2003)(133)	30 (lijevo: 10; desno: 10; kontrola: 10)	20/1 Hz, 90 %/110 % MT-a	800 impulsa (20 Hz)/120 impulsa (1 Hz), 10 seansi	nema razlike između 20 Hz i 1 Hz
Chistyakov et al. (2005) (134)	59 (aktivni: 43; kontrola:16)	10/3 Hz, 100/110 % MT-a	450 impulsa, 10 seansi	nema razlike između 10 Hz i 3 Hz
Stern et al. (2007) (135)	45 (lijevo 10 Hz: 10; lijevo 1 Hz: 10; desno 1 Hz: 10; kontrola: 15)	10/1 Hz, 110 % MT-a	1600 impulsa, 10 seansi	nema razlike između 10 Hz i 1 Hz; pozitivni (60/60 % klinički odgovor)
Triggs et al. (2010) (136)	48 (lijevo: 16; desno 18;kontrola: 14)	5 Hz, 100 % MT-a	2000 impulsa, 10 seansi	aktivni rTMS bio je učinkovitiji od placebo rTMS-a samo na lijevoj strani, sveukupno desni rTMS

				(placebo ili aktivni rTMS) bio je učinkovitiji na lijevoj strani
Studije koje proučavaju bilateralni rTMS ili uspoređuju bilateralni rTMS s HF rTMS-om lijevog DLPFC-a ili LF rTMS-om desnog DLPFC-a				
Hausmann et al. (2004b) (137)	38 (aktivni lijevi ili bilateralni:25; kontrola: 13)	20 Hz pa 1 Hz, 100 %/120 % MT-a	2000 impulsa (10 Hz) ili 2000 (10 Hz) + 600 (1 Hz) impulsa, 10 seansi	nema razlike između bilateralnog rTMS-a i lijevog unilateralnog HF rTMS-a i nema aditivnog antidepresivnog učinka u usporedbi s placebo rTMS-om
Fitzgerald et al. (2006) (138)	50 (aktivni bilateralni: 25; kontrola: 25)	1 Hz pa 10 Hz, 110 % MT-a	140 (1 Hz) + 750 (10 Hz) impulsa, 10 do 30 seansi	pozitivni (44 % kliničkog odgovora s aktivnim rTMS-om, 8% kliničkog odgovora s placebo rTMS-om)
Garcia-Toro et al. (2006) (139)	30 (aktivni: 20; kontrola:10)	10 Hz pa 1 Hz, 110 % MT-a	1200 impulsa	pozitivni (20 % kliničkog

			(10 Hz) + 1800 impulsa (1 Hz), 10 seansi	odgovora s aktivnim rTMS-om, 0 % kliničkog odgovora s placebo rTMS-om)
McDonald et al. (2006) (140)	62 (aktivni: 50; kontrola:12)	1 Hz i 10 Hz (randomizirano), 110 % MT-a	1000 impulsa (10 Hz) + 600 impulsa (1 Hz), 10 seansi	negativni (20 % kliničkog odgovora s bilateralnim aktivnim rTMS-om, 8 % kliničkog odgovora s placebo rTMS-om, bolja efikasnost kada je lijevi HF rTMS primjenjivan prvi)
Pallanti et al. (2010) (141)	60 (aktivni desno: 20; aktivni bilateralni: 20; kontrola bilateralno: 20)	1 Hz pa 10 Hz, 110 % MT-a	420 (1 Hz) + 1000 (placebo) ili 420 (1 Hz) + 1000 (10 Hz) impulsa,	desni LF rTMS, a ne bilateralni rTMS bio je učinkovitiji od placebo rTMS-a (30 % kliničkog odgovora za aktivni

			15 do 30 seansi	unilateralni, 5 % bilateralni, 10 % placebo rTMS)
Fitzgerald et al. (2012) (142)	66 (aktivni lijevo: 24; aktivni bilateralno: 22; kontrola: 20)	1 Hz pa 10 Hz, 120 % MT-a	1500 (10 Hz) + 900 (placebo) impulsa ili 900 (1Hz) + 1500 (10 Hz) impulsa, 15 do 30 seansi	lijevi HF rTMS učinkovitiji od bilateralnog rTMS-a i placebo rTMS-a (45/17 % kliničkog odgovora između aktivnog unilateralnog i bilateralnog rTMS-a)
Hz - Herc, MT - motorički prag, LF - niska frekvencija, HF - visoka frekvencija, rTMS - repetitivna transkranijska magnetska stimulacija, DLPFC - dorzolateralni prefrontalni korteks				

Učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja HF rTMS-om preko lijevog DLPFC-a je definitivna (preporuka razine A), dok je učinkovitost liječenja depresivnog poremećaja LF rTMS-om preko desnog DLPFC-a vjerojatna (preporuka razine B) (143). Pretpostavka da su oba pristupa jednako učinkovita može se preporučiti razinom B. U slučajevima individualnog liječenja bolesnika, oni bolesnici koji ne reagiraju na HF rTMS lijevog DLPFC-a mogu se nastaviti liječiti LF rTMS-om preko desnog DLPFC-a i obrnuto (143). Definitivne preporuke vezano za liječenje bilateralnim rTMS-om nema (143).

1.3.5. Akcelerirani protokoli

TMS se pokazao sigurnim i učinkovitim u liječenju depresivnog poremećaja rezistentnog na terapiju, no zahtijeva svakodnevno liječenje četiri do šest tjedana (63). Novi ubrzani protokoli (arTMS) koji koriste više od jednog tretmana dnevno način su da se skrati vrijeme liječenja i brže dođe do poboljšanja kod depresivnih simptoma. Nekoliko studija pokazalo je djelotvornost i sigurnost arTMS-a (144).

U studiji iz 2010. proučavan je utjecaj akceleriranog rTMS-a i sveukupni tretman sastojao se od 15 rTMS seansi tijekom dva dana (145). Sudjelovalo je četrnaest bolesnika s velikim depresivnim poremećajem koji nisu imali klinički odgovor na barem jedan antidepresivni lijek. Od početnog broja, 36 % bolesnika nije završilo sveukupnu studiju. Prema mjernim skalama depresija i anksioznost značajno su se smanjile i poboljšanje postignuto rTMS-om trajalo je tri i šest tjedana nakon završetka tretmana. Klinički odgovor odmah nakon tretmana rTMS-om te nakon 3 i 6 tjedana bio je 43 %, 36 % i 36 %, a remisija je u jednakim vremenskim razmacima bila 29 %, 36 % i 29 %. Zaključeno je kako je akcelerirani TMS siguran i učinkovit i u tim parametrima usporediv s primjenom uobičajenog tretmana rTMS-om (145).

Unatoč obećavajućim rezultatima više studija, do danas je provedena samo jedna studija koja je istraživala izvodljivost ubrzanog dTMS protokola provedenog H1-zavojnicom (adTMS) (144). Randomizirana pilot studija Filipčića i suradnika istraživala je učinkovitost i sigurnost adTMS protokola. 28 TRD pacijenata primalo je dvadesetominutne tretmane dva puta dnevno tijekom 10 ili 15 dana. Primarni ishod bile su promjene u HAMD-u i prekid zbog neželjenih događaja (AE). Rezultat na HAMD ljestvici smanjen je za 13 bodova u desetodnevnom protokolu (95 % CI 11 – 17; 59 %, 95 % CI 45 – 73 %) te za 13 bodova (95 % CI 11 – 14; 62 %, 95 % CI 54 – 69 %) u petnaestodnevnom protokolu. Prilagođena razlika između dva protokola nije bila značajna niti klinički relevantna. Remisija je postignuta za 38 % i 42 % nakon 10-dnevnog i 15-dnevnog protokola. Intervencija je prekinuta zbog AE-a kod 3/33 (9 %) bolesnika. Pad BDI-II bio je značajan i klinički značajan tijekom prvih 8 dana.

Primjena adTMS-a dvaput dnevno tijekom deset dana čini se sigurnom i učinkovitom, uz brze kliničke koristi tijekom prvog tjedna liječenja. Ovi obećavajući rezultati zahtijevaju daljnje istraživanje u većim randomiziranim kliničkim ispitivanjima uspoređujući adTMS sa standardnim dTMS protokolima (144).

1.3.6. Usporedba tehnike rTMS-a i elektrostimulativne terapije (EST-a)

Usporedba rTMS-a i elektrostimulativne terapije otežana je zbog nedostatka placebo kontroliranih studija. U metaanalizi 9 randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale rTMS i EST s uključenih 425 pacijenta, kod pacijenata s nepsihotičnom depresijom rTMS je podjednako učinkovit kao EST, ali podaci su bili nedovoljni za procjenu dugoročne učinkovitosti (146). U metaanalizi iz 2014. u tri od devet uključenih studija antidepresivni učinak EST-a značajno je veći od rTMS-a, a u ostalih šest studija nisu evidentirane značajne razlike (147). Prema rezultatima dvije metaanalize rTMS ima nižu učinkovitost od EST-a (148,149).

1.3.7. TBS (Theta-burst stimulacija)

Potrebni su novi antidepresivni tretmani rTMS-om koji su učinkoviti, brzog djelovanja, sigurni i podnošljivi, a modificiranje rTMS parametara (frekvencije i trajanja stimulacije) može biti jedan od načina povećanja učinkovitosti TMS-a (150). U protokolu rTMS-a visoke frekvencije za liječenje VDP-a dnevni tretman s 3000 magnetskih impulsa uz 10 Hz traje 37,5 minuta. Alternativna tom protoklu može biti theta-burst stimulacija koja traje 3 – 6 minuta i u kojoj se tri impulsa u frekvenciji 50 Hz isporučuju u frekvenciji 5 Hz. Kontinuirani TBS (cTBS) ima inhibirajući učinak na DLPFC, a intermitentni TBS (iTBS) ima aktivirajući učinak (150).
Intermitentni TBS (iTBS) neinvazivni je tretman za stimulaciju mozga koji je odobrila FDA za liječenje depresije otporne na liječenje. Trenutni iTBS protokoli mogu se poboljšati kroz liječenje bolesnika s više tretmana na dan u optimalno raspoređenim intervalima primjenom veće ukupne impulsne doze stimulacije i preciznim ciljanjem neuronskog kruga između lijeve dorzolateralne prefrontalne regije i subgenualnog prednjeg cingularnog korteksa (sgACC-a) (151).
Intermitentni TBS apliciran na lijevi DLPFC ili kombinacija intemitentnog i kontinuiranog TBS-a primijenjenog na lijevi i desni DLPFC značajno je učinkovitija od kontinuiranog TBS-a ili placebo TBS-a u depresiji rezistentoj na liječenje (152). Prema istraživanju iz 2014. godine postotak kliničkog odgovora nakon 10 seansi (40 % za intermitentni TBS i 66,7 % za kombinaciju intermitentnog i kontinuiranog TBS-a) značajno je viši od kliničkog odgovora u studijama učinka rTMS-a visoke frekvencije (150). Ta je studija pokazala kako intermitentni TBS može biti primijenjen sigurno i učinkovito u mnogo kraćem vremenu, tj. tretman se može obaviti u periodu od 10 minuta umjesto uobičajenih 37.5 minuta u standardnim protokolima.

U depresivnih suicidalnih bolesnika akcelerirani intermitentni TBS sigurna je i dobro podnošljiva metoda stimulacije te može izrazito smanjiti suicidalne misli (153).

Prema studiji objavljenoj 2015. godine 185 bolesnika s rezistentnim depresivnim poremećajem liječeno je rTMS-om na DMPFC-u tijekom 20 do 30 seansi. Protokolom rTMS-a od 10 Hz liječeno je 98 bolesnika, a intermitentnim TBS-om 87 bolesnika. Oba protokola bila su sigurna i podnošljiva na 120 % motoričkoga praga, a učinkovitost šestominutnog protokola iTBS-om i protokola rTMS-om od 10 Hz je bila usporediva (154).

Randomizirana i placebo kontrolirana istraživanja (RCT-ovi) daju heterogene kliničke rezultate. Metaanaliza (RCT-ovi o TBS-u za VDP od siječnja 2001. do rujna 2016.), prema podacima dobivenima od 5 RCT-a s ukupno 221 ispitanikom s VDP-om, ukazuje na značajnu i veliku razliku u rezultatu koji favorizira aktivni TBS. Nadalje, aktivni TBS bio je povezan sa značajno višim postocima odgovora u usporedbi s placebo TBS-om (35,6 % u odnosu na 17,5 %; p = 0,005) iako se skupine nisu razlikovale u pogledu postotka remisije (18,6 % u odnosu na 10,7 % odnosno p = 0.1) i odustajanja od tretmana (4.2 % u odnosu na 7.8 %, p = 0.5). Bilateralni TBS i jednostrani intermitentni TBS čine najperspektivnije protokole. Iako je TBS obećavajuća nova terapijska intervencija za VDP, buduće studije trebale bi utvrditi klinički važnije parametre stimulacije kao i neurobiološke prediktore ishoda liječenja te uključiti veće veličine uzorka, aktivne usporednike i duža razdoblja praćenja (155).

U multicentričnom RTC-u (objavljenoj 2019.) željelo se utvrditi kliničku učinkovitost, sigurnost i podnošljivost iTBS-a u usporedbi sa standardnim 10 Hz rTMS-om u odraslih s depresijom otpornom na liječenje. Skupina ispitanika s TRD-om bila je u dobi od 18 do 65 godina i primala je stabilne doze antidepresiva najmanje 4 tjedna prije početka studije, a HRSD-17 rezultat nije bio manji od 8. Sudionici su bili nasumično podijeljeni u dvije skupine i liječeni su rTMS-om na 10 Hz ili iTBS-om na lijevom DLPFC-u pet dana u tjednu u razdoblju od 4 do 6 tjedana. 192 (94 %) sudionika u 10 Hz rTMS skupini i 193 (92 %) u iTBS grupi imali su poboljšane rezultate na HRSD-17 skali (od 23 na 13 bodova) u obje skupine. Samoprocjenjivi intenzitet boli bio je veći u iTBS skupini nego u skupini od 10 Hz rTMS-om. Postotak odustajanja od terapije nije se razlikovao među skupinama. Zaključak je bio kako u bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje iTBS nije bio neučinkovitiji od protokola sa 10 Hz rTMS-om (156).

Studija koja je objavljena 2020. godine ispitivala je izvedivost, podnošljivost i preliminarnu učinkovitost ubrzanog iTBS protokola za depresiju otpornu na liječenje, tj. Stanfordove ubrzane inteligentne neuromodulacijske terapije (SAINT-a) vođene funkcijski povezanim MRI-om

(fcMRI-om). 22 sudionika s depresijom rezistentnom na liječenje primila su SAINT. FcMRI je korišten za pojedinačno ciljanje regije lijevog DLPFC-a (podjedinicu koja je najviše antikorelirana sa sgACC-om kod svakog sudionika). 50 iTBS tretmana (1.800 impulsa po tretmanu, 50-minutni interval između tretmana) isporučeno je kao 10 dnevnih tretmana tijekom 5 uzastopnih dana, uz 90 % MT-a (prilagođeno kortikalnoj dubini). Neuropsihološka ispitivanja provedena su prije i nakon SAINT-a. 19 od 21 sudionika (90,5 %) ispunilo je kriterije remisije (definirano kao rezultat 11 na Montgomery-Åsberg ljestvici depresije). U analizi namjere liječenja 19 od 22 sudionika (86,4 %) ispunilo je kriterije remisije. Neuropsihološka ispitivanja pokazala su da nema negativnih kognitivnih nuspojava. Zaključeno je kako je postupak SAINT, ubrzani iTBS protokol s visokim dozama i ciljanim fcMRI-jem, dobro toleriran i siguran. Da bi se potvrdila stopa remisije opažena u ovoj studiji, potrebne su dvostruko slijepe placebo kontrolirane studije (151).

Metodom TBS-a mogli bi se smanjiti troškovi i omogućiti liječenje većeg broja bolesnika u usporedbi s klasičnim rTMS-om te dovesti do široke upotrebe ove metode (150). Korištenjem iTBS-a broj pacijenata liječenih dnevno s trenutnim rTMS uređajima može se povećati nekoliko puta bez ugrožavanja kliničke učinkovitosti (156). U kolovozu 2018. FDA je odobrio iTBS za liječenje odraslih s TRD-om (157).

1.3.8. Duboka transkranijska magnetska stimulacija (dTMS)

Duboka transkranijska magnetska stimulacija (dTMS) omogućuje stimulaciju relativno dubokih područja mozga te se primjenjuje za liječenje VDP-a stimulacijom područja dubokog prefrontalnog korteksa koja uključuju neuronske puteve povezane s moždanim sustavom za nagradu. Terapija se provodi pomoću uređaja opremljenog H-zavojnicom.

Prva, dvostruko slijepo randomizirana, kontrolirana, multicentrična studija koja se koristila H-zavojnicom u liječenju depresivnog poremećaja i u kojoj je istraživana učinkovitost i sigurnost primjene dTMS-a objavljena je 2015. godine. 212 bolesnika s depresijom rezistentnom na farmakoterapiju (jedan do četiri antidepresiva) u dobi od 22 do 68 godina, koji su bili ili nisu podnosili najmanje dva antidepresiva tijekom trenutne depresivne epizode, randomizirano je u aktivnu ili kontrolnu placebo skupinu. Liječenje se sastojalo od dvadeset dnevnih tretmana dTMS-om uz primjenu 18 Hz na lijevi DLPFC tijekom četiri tjedna te dva puta tjedno tijekom 12 tjedana. Ukupni rezultat na HAMD 21 skali smanjio se za 6,39 bodova kod aktivnog i za 3,28 boda kod placebo dTMS uzorka. Klinički odgovor u aktivnoj skupini bio je 38,4 %

nasuprot 21,4 % u placebo skupini. Remisija je bila 32,6 % nasuprot 14,6 %. Razlike u poboljšanju ostale su stabilne tijekom dvanaestotjedne faze održavanja. Evidentirano je nekoliko manjih nuspojava i jedan epileptički napadaj kod bolesnika kod kojeg je došlo do povrede protokola. Rezultati te studije pokazali su kako je dTMS učinkovita i sigurna metoda liječenja bolesnika s teškom depresivnom epizodom (158).

S obzirom da je ovo jedini dvostruko slijepi RCT koji ocjenjuje učinkovitost i sigurnosti dTMS-a kod VDP-a, potrebne su dodatne studije kako bi se unaprijedili znanstveni dokazi (159).

Do danas je objavljena samo jedna randomizirana direktna usporedba učinkovitosti između H1-zavojnice i rTMS-zavojnice oblika osmice. Ukupno 228 bolesnika s VDP-om randomizirano je u skupine koje su primale 20 dnevnih rTMS tretmana korištenjem H1-zavojnice ili zavojnice oblika osmice kao dodatak standardnoj farmakoterapiji ili su bili liječeni samo standardnom farmakoterapijom. Težina simptoma VDP-a na početku je bila gotovo ista u sve tri skupine. Razlika između dva rTMS protokola nije bila značajna. Stopa remisije (HAM-D17 $\leq$ 7) bila je značajno veća u obje skupine HF rTMS-a u usporedbi s kontrolom: 60 % za H1(CI95 % 48 – 71 %), 43 % za F8 (CI95 % 31 – 55 %) i 11 % uz standardnu terapiju (CI95 % 5 – 20 %). Klinički odgovor bio je značajno bolji kod H1-zavojnice nego u grupi sa zavojnicom oblika osmice. HAM-D17 snižen je za 59 % u skupini liječenoj H1-zavojnicom, 41 % zavojnicom oblika osmice i 17 % u kontrolnoj skupini. Sigurnost, podnošljivost i promjene u kvaliteti života bili su usporedivi. Studijom je potvrđena sigurnost i djelotvornost oba protokola odobrena od FDA-a kao pomoćnih tretmana VDP-a. Postotak kliničkog odgovora i veće smanjenje težine depresije opaženo je u H1 skupini, ali bez značajne razlike u remisiji (160).

Metaanaliza iz 2019. sustavno je procjenjivala i uspoređivala antidepresivni učinak rTMS-a primjenom tretmana pomoću zavojnice oblika osmice nasuprot učinku duboke transkranijske magnetske stimulacije (dTMS-a) s H1-zavojnicom kod bolesnika koji boluju od VDP-a. 19 studija s učestalošću stimulacije 18 – 20 Hz bilo je pomoću F8-zavojnice (8 RCT-a, 3 otvorene studije, n = 168 bolesnika) ili H1-zavojnice (1 RCT, 7 otvorenih studija, n = 200). Prema studiji, bilo je 29 % kliničkog odgovora i 15 % remisije nakon 10 aktivnih tretmana s bilo kojom zavojnicom. Smanjenje ozbiljnosti depresije bilo je veće u studijama s mlađim pacijentima bez obzira na vrstu zavojnice. Usporedba između zavojnica pokazala je veće smanjenje težine depresije u studijama s H1-zavojnicom nasuprot studijama s F8-zavojnicom (neovisno o dizajnu studije ili istodobnoj farmakoterapiji) i trend prema višim stopama remisije u studijama s F8-zavojnicom nasuprot studijama s H1-zavojnicom. Ovi učinci temelje se na malom broju istraživanja koja nisu placebo kontrolirana i učinci možda nisu klinički značajni. Protokoli

stimulacije razlikovali su se jer je u istraživanjima F8-zavojnice stimulacija bila više žarišna, ali manjeg intenziteta (80 – 110 % MT-a), a u studijama H1-zavojnice manje žarišna, ali većeg intenziteta (120 % MT-a). Kad se podudaraju s frekvencijom stimulacije, stimulacija većeg intenziteta i manjeg žarišta s H1-zavojnicom smanjuje depresiju više od nižeg intenziteta i više žarišne stimulacije s F8-zavojnicom (161).

1.4. Utjecaj spola kod liječenja depresivnog poremećaja

1.4.1. Spolne razlike u mehanizmima depresije

Prevalencija VDP-a gotovo je dvostruko veća kod žena nego kod muškaraca, prosječna težina simptoma VDP-a veća je u žena (162), ali postoje i razlike u strukturi simptoma, pa su somatski te kognitivno-afektivni simptomi češći kod žena (163), a češće su i genetske i epigenetske etiološke osnove VDP-a (4). Više studija potvrdilo je izraženiju povezanost biljega subkliničke upale poput CRP-a i proupalnih citokina poput IL-6 ili TNFα s VDP-om u žena. Postoje relevantne razlike između muškaraca i žena s VDP-om s obzirom na različite biološke biljege monoaminergičkog i imunološkog sustava i neuroplastičnosti te hormonske i razlike u disfunkcijama neuroprijenosnika (164), razlike u psihijatrijskim komorbiditetima (162), kao i neki za ženski spol specifični poremećaji kao što su postpartalna depresija, predmenstrualni disforični poremećaj ili perimenopauzalna depresija (165).

Smanjenje volumena hipokampusa opaženo je kod osoba s depresijom i uglavnom je prisutno kod djece i osoba starije životne dobi (166), a volumetrijska smanjenja povezana s depresijom uglavnom su uočljivija kod muškaraca nego kod žena (162). Liječenje antidepresivima kod osoba s depresijom može povećati volumen hipokampusa ili spriječiti atrofiju hipokampusa, a to može biti specifično za određeni spol (167). Kod premenopauzalnih žena učinkovitost liječenja može se više vidjeti kroz obnovu volumena hipokampusa. Abnormalnosti specifične za spol otkrivene su u kortiko-limbičko-strijatalnoj morfologiji kod osoba s neliječenom depresijom (168). Ovi nalazi mogu biti od značaja za spolne razlike u kliničkoj prezentaciji depresije (162).

Geni povezani sa sinaptičkim regijama su manje izraženi kod muškaraca s depresijom, a geni povezani s oligodendrocitima su više izraženi (169). Transkripcijski potpis depresije velikim je dijelom različit između muškaraca i žena (169).

Spolne razlike u mehanizmima bolesti ukazuju na potrebu za razvojem spolno specifične farmakoterapije za depresiju, a molekularne razlike mogu objasniti zašto muškarci i žene pokazuju razlike u prezentaciji bolesti i učinkovitosti liječenja (162).

1.4.2. Učinkovitost liječenja antidepresivima i spol

Usprkos razvoju većeg broja novih antidepresiva tijekom posljednjih 30 godina, i dalje do 30% pacijenata ne postiže zadovoljavajući klinički odgovor (170), a ishodi liječenja VDP-a su nezadovoljavajući i moraju biti poboljšani (4). Dodatni problem u liječenju VDP-a antidepresivima predstavlja razvoj tolerancije i kod inicijalno učinkovitih lijekova, do čega dolazi u 9% do 30% pacijenata (171).

U literaturi nema konsenzusa oko specifičnih razlika u učincima antidepresiva između muškaraca i žena, ali je dobro potvrđeno da one postoje (172). Više istraživanja ukazalo je na bolju učinkovitost tricikličkih antidepresiva u muškaraca iako postoje i kontradiktorni nalazi (173), a selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u žena mlađe ili srednje dobi, odnosno i u starijih ukoliko su uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (172), iako i tu postoje kontradiktorni nalazi visoke kvalitete (174). Osim učinaka hormonskih spolnih razlika, jedno od objašnjenja spolnih razlika jest i u spomenutoj razlici u strukturi depresivnih simptoma s dokazanim razlikama u učinkovitosti pojedinih antidepresiva na pojedine dimenzije VDP-a ili pojedine njegove simptome (172). Važno je uočiti kako većina suvremenih dijagnostičkih i terapijskih smjernica zanemaruje opisane spolne razlike (173). S obzirom da većina studija u kriterijima uključivanja ignorira spomenutu heterogenost VDP-a, time je dijelom moguće objasniti i opisane kontradikcije u literaturi (173). Moguće je da dvije inače usporedive kliničke studije imaju neeksplicirane i neosviještene ciljane populacije različitih profila simptoma VDP-a, pa onda i kontradiktorne nalaze o moderatorskim učincima spola.

1.4.3. Spol i rTMS

Ključni problem analize spolnih razlika u učinku rTMS-a jest u nedostatku istraživanja kojima je spol bio fokalni prediktor. U velikom broju istraživanja moderatorski učinak spola analiziran je kao post-hoc eksplorativni ishod, ali većina tih analiza nedovoljne je statističke snage i/ili

učinjena samo bivarijabilno bez nužne kontrole zbunjujućih (engl. confounding) učinaka trećih varijabli. U metaanalizi objavljenoj 2019. godine autori su uočili bolje odgovore na terapiju u trećem i šestom mjesecu od završetka intervencije u studijama s većim udjelom sudionica ženskog spola, ali u većini uključenih studija učinak spola nije bio zasebno analiziran, pa nije bilo moguće donijeti konkluzivne zaključke (175). Utoliko se situacija nije popravila od vremena metaanalize Kedzior i suradnika 14 randomiziranih, kontroliranih studija provedenih od 2008. do 2013. godine kada su autori uočili vjerojatnu povezanost kratkotrajnih učinaka rTMS-a sa spolom, ali to nisu mogli dokazati (176).

2. HIPOTEZA

Učinkovitost rTMS-a na snižavanje težine simptoma VDP-a veća je u žena nego u muškaraca.

3. CILJEVI RADA

3.1. Glavni cilj

Opći je cilj istraživanja ispitati razlike u učinkovitosti terapije rTMS-om između muškaraca i žena.

3.2. Specifični ciljevi

1) Ispitati ukupnu učinkovitost rTMS-a uz standardnu terapiju antidepresivima u odnosu na standardno liječenje samo antidepresivima.

2) Ispitati razlike u učinkovitosti rTMS-a uz standardnu terapiju antidepresivima u odnosu na standardno liječenje samo antidepresivima između muškaraca i žena.

4. ISPITANICI I I METODE

4.1. Ustroj istraživanja

Proveden je unicentrični, jednostrano zaslijepljeni, randomizirani kontrolirani pokus.

4.2. Mjesto i vrijeme provođenja

Istraživanje je provedeno u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu. Probir i uključivanje sudionica i sudionika trajalo je pet mjeseci, tijekom svibnja, lipnja, srpnja, kolovoza i rujna 2020. godine, a završetak intervencije bio je 30. listopada 2020. godine.

4.3. Etička načela

Dobiveno je dopuštenje etičkih povjerenstava Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i PB „Sveti Ivan“. Sve sudionice i sudionici potpisom su ovjerile/ovjerili informirani pristanak za sudjelovanje. Identitet uključenih sudionica i sudionika bio je poznat samo voditelju istraživanja, liječnicama i liječnicima čije su bolesnice i bolesnici bili uključeni i liječnicama, liječnicima i medicinskim sestrama koji su proveli intervenciju i mjerenje ishoda. Svim drugim sudionicima istraživanja identitet sudionica i sudionika bio je zakriven. To zakrivanje provedeno je tako što je prilikom uključivanja svakoj sudionici i svakom sudioniku dodijeljen kodni broj na koji su se referirali svi drugi sudionici istraživanja. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 1975. godine prema modifikaciji iz 2013. godine (177).

4.4. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su bolesnici oba spola s dijagnosticiranim VDP-om (MKB-10: F32 i F33) bez psihotičnih simptoma, u dobi od 25 do 75 godina, liječeni u specijaliziranoj psihijatrijskog ustanovi.

4.4.1. Kriteriji uključivanja

Kriteriji uključivanja bili su:

1) dijagnosticiran VDP (MKB-10: F32 i F33)
2) HAM D17 ≥ 7 bodova
3) dob od 25 do 75 godina
4) oba spola
5) terapija antidepresivima
6) liječeni ambulantno, u dnevnoj bolnici ili hospitalno.

4.4.2. Kriteriji neuključivanja

Kriteriji neuključivanja bili su:

1) aktualna suicidalnost ili pokušaj suicida tijekom posljednjih pet godina
2) psihijatrijski komorbiditet iz shizofrenog spektra
3) dijagnosticiran bipolarni poremećaj
4) dijagnosticiran posttraumatski stresni poremećaj
5) dijagnosticiran opsesivno-kompulzivni poremećaj
6) dijagnosticirana anksioznost ili poremećaj ličnosti kao glavne dijagnoze; ako su to bili samo komorbiditeti velikoga depresivnoga poremećaja, onda nisu bili kriteriji neuključivanja
7) dijagnosticiran veliki depresivni poremećaj s psihotičnim simptomima (F33.3)
8) politoksikomanija
9) klinički relevantan neurološki poremećaj ili cerebrovaskularni inzult u statusu ili anamnezi
10) prethodno liječenje TMS-om
11) postojanje intrakranijskih implantata
12) trudnoća
13) nesposobnost za samostalno ispunjavanje upitnika
14) odbijanje sudjelovanja zbog nelagode tijekom lociranja DLPFC-a.

4.4.3. Kriteriji isključivanja

Kriteriji isključivanja bili su:

1) novodijagnosticirani poremećaj iz shizofrenog spektra
2) razvoj psihotičnih simptoma (F33.3)
3) hospitalizacija zbog somatske bolesti u drugoj ustanovi
4) prestanak liječenja u PB „Sveti Ivan“
5) trudnoća
6) klinički relevantni akutni stres tijekom terapije
7) propušteno više od tri uzastopne intervencije
8) povlačenje pristanka za sudjelovanje zbog nepodnošenja TMS-a ili iz drugih razloga.

4.5. Vrsta uzorka

Birali smo susljedni (eng. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu dolazaka bolesnica i bolesnika na ambulanti pregled ili prema redoslijedu prijema u bolnicu.

4.6. Potrebna veličina uzorka

S obzirom da u literaturi nismo pronašli istraživanje učinkovitosti rTMS-a u kojem je spol bio fokalni prediktor, podatke potrebne za izračun veličine uzorka za provjeru glavne hipoteze procijenili smo na temelju analize učinka spola u istraživanju Filipčića i sur. provedenog 2016. godine u PB „Sveti Ivan“ (178). Završno je bila potrebna veličina uzorka od 32 sudionice ili sudionika u svakoj skupini da bismo mješovitom analizom kovarijance između i unutar skupina uz korelaciju dva mjerenja r = 0.42 i kontrolu šest kovarijata (dob, dob u vrijeme prve dijagnoze, liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS-om), selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SIPPSN-om), ostalim antidepresivima te dijagnoza) statistički značajno utvrdili minimalni, klinički relevantan učinak interakcije spola i terapije od $f^2 = 0.30$. Uz očekivanih najviše 10 % pogrešno prikupljenih podataka, inicijalno potrebna veličina uzorka određena je na n = 36 u svakoj skupini. Da bismo povećali statističku snagu preko minimalno potrebne, planirali smo u istraživanje uključiti 42 sudionice ili sudionika u svakoj skupini, odnosno ukupno 84. Statistička snaga istraživanja

izračunata je u programu: PASS 15 Power Analysis and Sample Size Software (2017). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.

4.7. Ishod

Glavni ishod bila je razlika između muškaraca i žena u promjeni rezultata na Hamiltonovoj ljestvici depresije-17 (HAM-D17) (179) nakon četiri tjedna liječenja i uz statističku kontrolu rezultata HAM-D17 pri uključivanju, dobi, dobi u vrijeme prve dijagnoze, dijagnoze (depresivna epizoda (MKB-10: F32) ili ponavljajućeg depresivnog poremećaja (MKB-10: F33), liječenja SIPPS-om, SIPPSN-om ili ostalim antidepresivima. Procjenu težine VDP-a pomoću HAM-D17 proveli su iskusni psihijatri provodeći polustrukturirani intervju (HAM-D17).

4.8. Neovisna varijabla (intervencija)

Liječenje protokolom visoke frekvencije rTMS-a (HF rTMS-om) koji se primjenjuje na lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC). Prije primjene rTMS-a učinjeno je lociranje DLPFC-a metodom „5 cm". Prvo je locirano motoričko područje koje stimulira mišić abductor pollicis brevis na suprotnoj ruci, a onda se pomicalo 5 cm anteriorno duž površine vlasišta kako bi se locirao DLPFC.

4.9. Randomizacija

Upotrijebljena je stratificirana blok randomizacija s omjerom rTMS-a i kontrolne skupine 1:1 s nasumičnim veličinama blokova od 4, 6 i 8 sudionika.

Stratifikacija je napravljena prema:

- spolu (dva jednako velika stratuma)
- dobi (dva dobna stratuma od po 15 godina i jedan od 20 godina)
- težini bolesti mjerenoj rezultatom na HAM-D17 grupiranim u dva stratuma: <17; ≥ 17.

Randomizacijska lista napravljena je pomoću besplatnog mrežnog servisa SealedEnvelop (https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists.). Randomizaciju je provela neovisna tvrtka čime je omogućeno zakrivanje razvrstavanja.

4.9.1. Zakriveno razvrstavanje

Uključene liječnice i liječnici obavili su probir i uključivanje sudionica i sudionika te svakoj sudionici i sudioniku dodijelili kodni broj. Kodni brojevi bili su određeni prema redoslijedu uključivanja. Uz kodne brojeve uključenih sudionica i sudionika osiguran je i podatak o dobi, spolu, rezultatu na HAM-D17 ljestvici. Randomizacija je napravljena tek nakon što je uključeno osam sudionica ili sudionika pa dalje susljedno, nakon svakih osam uključenih. Randomizaciju je provela neovisna istraživačka tvrtka koja je medicinskoj sestri koja je koordinirala provođenje intervencije dostavljala kodove sudionica i sudionika alociranih u rTMS ili kontrolnu skupinu. Na taj način liječnice i liječnici koji su uključivali sudionice i sudionike, prije uključivanja nisu mogli pogoditi u koju skupinu će konkretna osoba biti razvrstana.

4.9.2. Zakriveno mjerenje ishoda

Mjerenje glavnog ishoda bilo je zakriveno. Sva mjerenja provele su liječnice i liječnici koji nisu sudjelovali u intervenciji i od kojih je bilo zakriveno koje su sudionice i sudionici sudjelovali u pokusnoj, a koji u kontrolnoj skupini. Svakoj sudionici i sudioniku inicijalnu procjenu HAM-D17 i procjenu nakon liječenja učinila je ista liječnica, odnosno isti liječnik.

4.10. Varijable čiji smo mogući zbunjujući učinak kontrolirali multivarijabilnom statističkom analizom

4.10.1. Sociodemografske

- dob (u godinama)

4.10.2. Kliničke

- dob u vrijeme prve dijagnoze (u godinama)

- dijagnoza (depresivna epizoda (MKB-10: F32) ili ponavljajući depresivni poremećaj (MKB-10: F33) (binarna, nominalna varijabla))
- liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (binarna, nominalna varijabla)
- liječenje selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina (binarna, nominalna varijabla)
- liječenje ostalim antidepresivima (binarna, nominalna varijabla).

4.11. Ostali sociodemografski i klinički čimbenici za koje smo prikupili podatke za potrebe opisa uzorka

4.11.1. Sociodemografski i vitalni

- obrazovanje (ordinalna varijabla s tri kategorije: osnovna škola, srednja škola, viša ili visoka škola)
- postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera (binarna, nominalna varijabla)
- radni status (nominalna varijabla s tri kategorije: zaposleni, nezaposleni, u mirovini)
- broj članova kućanstva (intervalna varijabla)
- indeks tjelesne mase (kg/m^2)
- ukupni mjesečni prihodi po glavi
- članova kućanstva

4.11.2. Klinički

- trajanje VDP-a u godinama (omjerna varijabla).

4.12. Statistička analiza podataka

Glavnu provjeru hipoteze učinili smo na uzorku svih bolesnika koji su randomizirani, dakle na skupu za potpunu analizu podataka (SPP-u) (engl. *Full analysis set)* u skladu s načelom namjeravanoga liječenja (engl. *intention-to-treat*). Izgubljenima za praćenje, odnosno sudionicama i sudionicima bez mjerenja ishoda nakon četiri tjedna liječenja kakvih je u obje terapijske grane bilo po dvoje, u SPP-u podaci koji su nedostajali nadomješteni su vrijednostima iz inicijalnog mjerenja HAM-D17 pri uključivanju. To je konzervativno nadomještanje

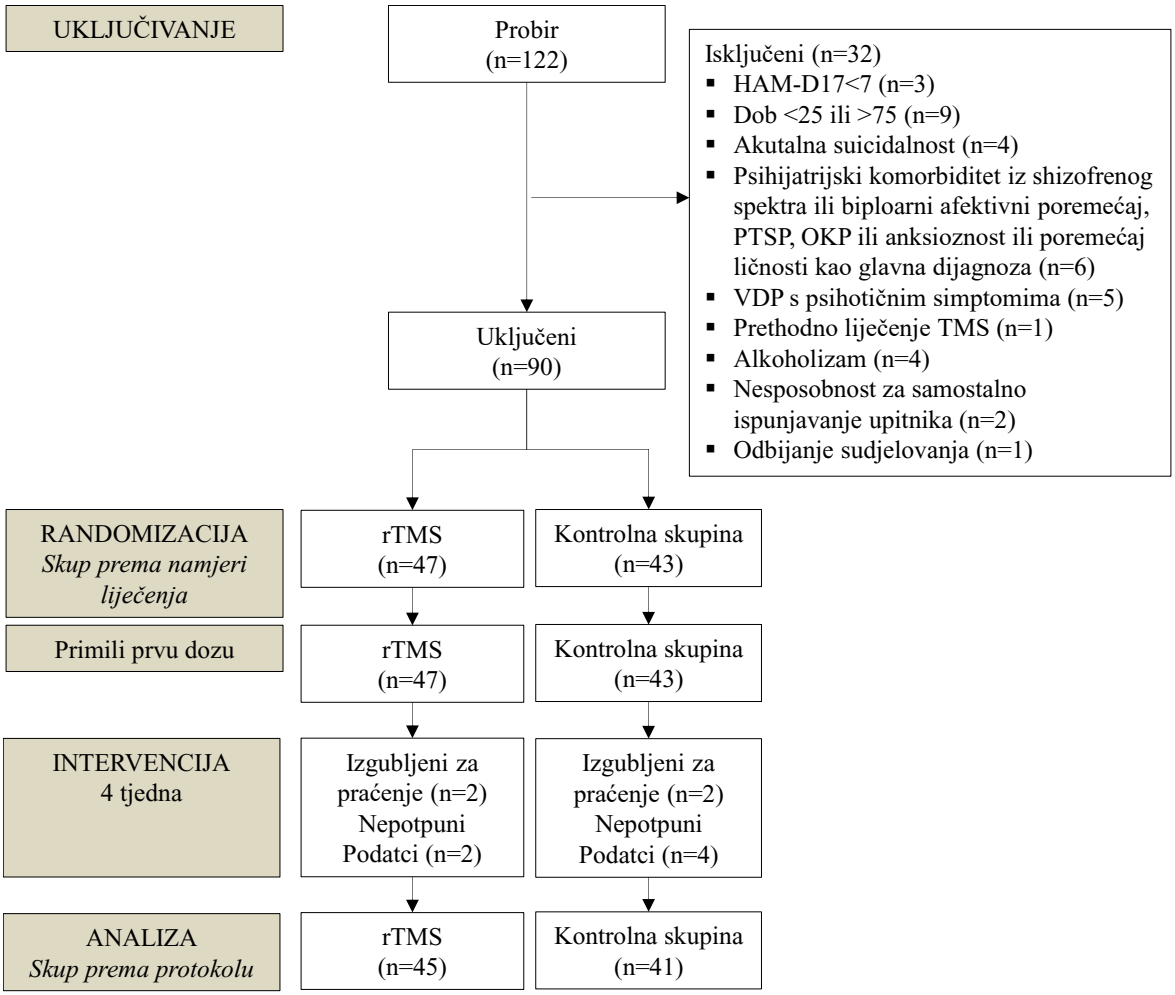
podataka koje promovira *null* hipotezu o nepostojanju razlike u učinku rTMS-a i standardne psihofarmakoterapije, odnosno o nepostojanju spolnih razlika u tom učinku. Statistička značajnost u provjeri hipoteze, odnosno glavnoj analizi, učinjena je dvosmjernim testom uz rizik pogreške tipa I od 5 % i bez korekcije za multiplikativnost. Glavna analiza učinjena je mješovitom analizom kovarijance između i unutar skupina u kojoj je odlučivanje temeljeno na interakciji terapijske grane i spola na promjenu rezultata HAM-D17 nakon četiri tjedna liječenja u odnosu na rezultat HAM-D17 pri uključivanju u ispitivanje i uz kontrolu učinaka šest planiranih kovarijata. Prije provođenja glavne analize provjereni su preduvjeti nužni za valjano izvođenje analize kovarijance ponovljenih mjerenja. Provjerena je linearnost povezanosti rezultata HAM-D17 prije i nakon liječenja s dobi, dobi u vrijeme prve dijagnoze te homogenost nagiba regresijskih pravaca rezultata HAM-D17 na dob i dob u vrijeme prve dijagnoze u obje terapijske grane i kod oba spola. Provjerena je i homogenost matrice varijanci-kovarijanci Boxovom M statistikom te homoscedasticitet, odnosno homogenost varijanci reziduala HAM-D17 pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja u obje terapijske grane i kod oba spola Levenovim testom. Na koncu i normalnost raspodjela reziduala. Prije analize promjene provjerene su metrijske karakteristike HAM-D17 pri uključivanju i nakon završetka intervencije. Veličina uzorka nije dopuštala pouzdanu analizu dimenzionalnosti i mjerne invarijantnosti instrumenta. Broj latentnih faktora indiciran je Hornovom paralelnom analizom te konfirmatornom faktorskom analizom uz izbor indeksa slaganja otpornijih na malu veličinu uzorka. Unaprijed je odlučeno kako će jednodimenzionalni model biti smatran prihvatljivo usklađenim s empirijskim podacima ukoliko razlika između manifestne matrice kovarijance i matrice kovarijance reproducirane na temelju jednofaktorskog modela ne bude statistički značajna, ukoliko korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (engl. *Root mean square error of approximation*) bude RMSEA ≤ 0,08 s gornjim krakom 95 %-tnog intervala pouzdanosti također manjim od 0,08, ako standardizirani ostatak korijena srednjeg kvadrata (engl. *Standardized root mean square residual*) bude SRMR ≤ 0,08 te ako usporedni indeks slaganja (engl. *Comparative fit indeks*) bude > 0,90. Normalnost raspodjele rezultata HAM-D17 provjerili smo Shapiro-Wilkovim testom, a postojanje rezultata koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata (engl. outliers) prema kriteriju Lawrencea C. Hamiltona, tri interkvartilna raspona ispod prvog ili iznad trećeg kvartila. Pouzdanost HAM-D17 provjerena je McDonaldsovim omega (ω) koeficijentom. Dodatno smo hipotezu provjerili i samo na uzorku bolesnika koji su završili liječenje od četiri tjedna bez velikih odstupanja od protokola i imali pravilno izmjeren ishod. To je bio skup podataka prema protokolu (SPP) (engl. *per-*

protocol set) iz kojeg su isključene sudionice i sudionici bez podatka o mjerenju ishoda, ali zadržane osobe kojima su nedostajali podaci na jednoj čestici HAM-D17. U SPP-u ti su podaci nadomješteni višestrukom imputacijom. Sljedeća skupina suportivnih analiza provedena je uz prilagodbu za dodatne kovarijate: obrazovanje, postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, broj članova kućanstva, radni status i trajanje VDP-a. Zbog metrijskih slabosti mjerenja ishoda učinjena je i suportivna analiza s prilagodbom za kovarijate predviđene planom ispitivanja kao glavna analiza, ali kvantilnom regresijskom analizom razlika medijana rezultata HAM-D17 nakon liječenja uz dodatnu prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju. Kontrolu inflacije pogreške tipa I kod suportivnih analiza proveli smo Benjamini-Hochbergovom metodom uz prihvatljivu stopu lažnih otkrića (SLO) određenu na < 10 %. Neke originalno omjerne ili intervalne ljestvice kategorizirane su isključivo za potrebe opisa, ali u svim glavnim i suportivnim analizama korišteni su samo originalni numerički oblici tih varijabli. Tako je učinjeno u slučaju broja članova kućanstva, indeksa tjelesne mase i težine VDP-a indicirane ordinalnim kategorijama HAM-D17 pri uključivanju i nakon intervencije. HAM-D17 od 0 do 7 bodova kategoriziran je u skupinu „bez depresije“, od 8 do 16 bodova u skupinu „s blagom depresijom“, od 17 do 23 boda s „umjerenom depresijom“ i ≥ 24 boda „s teškom depresijom“. Statistička analiza podataka učinjena je u programu StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC.

5. REZULTATI

5.1. Tijek ispitivanja

U probiru smo kontaktirali 122 bolesnice i bolesnika. Njih 32 nije uključeno, od čega 31 nije bila članicom ili članom ciljane populacije, a jedna osoba je odbila sudjelovati (Slika 3). Tako smo na koncu uključili 90 sudionica i sudionika. Svi su uključeni randomizirani i prije prve doze ispitivane i kontrolne terapije nitko nije povukao suglasnost za sudjelovanje niti je isključen zbog nelagode tijekom lociranja DLPFC-a. Sve randomizirane osobe činile su skup za potpunu analizu (SPA) (engl. *full analysis set*) prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*). Kod dvije osobe u pokusnoj i četiri u kontrolnoj skupini pri mjerenju ishoda nije pravilno zabilježen podatak na jednoj od 17 čestica HAM-D17. Ti su podaci nadomješteni višestrukom imputacijom i te su osobe uključene u skup za analizu prema protokolu (SPP) (engl. *per protocol set*). Iz SPP-a isključene su dvije osobe iz pokusne i dvije iz kontrolne skupine kojima su nedostajali svi podaci mjerenja ishoda, dakle HAM-D17 nakon četiri tjedna liječenja, tako da je završno SPP sadržavao 45 sudionica i sudionika u skupini liječenoj rTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima i 41 u kontrolnoj skupini liječenoj samo standardnom terapijom antidepresivima.



Slika 3. Tijek ispitivanja

5.2. Karakteristike ispitanika pri uključivanju

Pokusna i kontrolna skupina bile su usporedive prema spolu. U pokusnoj skupini bilo je 27/47 (57 %) muškaraca i 20/47 (43 %) žena. U kontrolnoj skupini bilo je 25/43 (58 %) muškaraca i 18/43 (42 %) žena. Dvije ispitivane skupine, neovisno o spolu, bile su usporedivog medijana dobi (Tablica 3, Slika 4). U pokusnoj skupini medijan (IKR) dobi iznosio je 52 (44 – 60) godina, a u kontrolnoj skupini 51 (47 – 58) godina. I muškarci i žene u obje ispitivane skupine bili su razmjerno usporedivog medijana dobi (Tablica 4, Slika 5).

Nakon randomizacije obrazovna struktura bila je dobro usklađena između muškaraca i žena u pokusnoj, ali ne i u kontrolnoj skupini (Tablica 5). U kontrolnoj su skupini muškarci češće od žena imali završenu višu ili visoku školu. Ni neovisno o spolu dvije ispitivane skupine nisu bile dobro izjednačene prema obrazovanju (Tablica 3). U pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om i antidepresivima završenu višu ili visoku školu imalo je 10/47 (21 %) sudionica i sudionika, a u kontrolnoj skupini svega njih 5/43 (12 %). Razina obrazovanja nije bila nacrtom istraživanja u prijavi teme doktorata predviđene kao dio glavne analize, odnosno glavnog ishoda, niti je randomizacija stratificirana za taj čimbenik. Razlike u razini obrazovanja između četiri ispitivane skupine uočene su tek nakon prikupljanja podataka u analizi nezaslijepljenoj za rezultat randomizacije. Teorijski nismo očekivali povezanost razine obrazovanja s rezultatom ljestvice HAM-D17, s učinkom liječenja rTMS-om i antidepresivima niti s međudjelovanjem (*interakcijom*) obrazovanja i spola na učinak liječenja rTMS-om i antidepresivima ili samo standardnom farmakoterapijom antidepresivima. Jedina relevantna povezanost koju bismo teorijski očekivali jest bolji uspjeh liječenja standardnom farmakoterapijom antidepresivima i psihoterapijom s razinom obrazovanja što znači da bi jedini očekivani učinak bio u prilog *null* hipotezi o nepostojanju spolnih razlika u učinku rTMS-a. Pri tome, relevantan učinak te povezanosti ne bismo očekivali već nakon samo četiri tjedna liječenja. Iz svih tih razloga nismo mijenjali glavnu analizu, odnosno ona je učinjena bez prilagodbe za razinu obrazovanja. Dodatno je samo učinjena suportivna analiza osjetljivosti u kojoj je uz kovarijate predviđene planom istraživanja za glavnu analizu dodatno kontroliran i učinak razine obrazovanja. Korekcija za multiplikativnost u toj suportivnoj analizi učinjena je Benjamini-Hochbergovom procedurom uz stopu lažnih otkrića <10 % kojom su obuhvaćeni svi statistički testovi učinjeni u ovom ispitivanju.

I prema partnerskom statusu, odnosno postojanju bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera kao jednom od svega tri uključena indikatora socijalne podrške (uz broj članova kućanstva i radni status), četiri ispitivane skupine nisu nakon randomizacije bile zadovoljavajuće usklađene (Tablica 5). U pokusnoj skupini 31/47 (66 %) sudionica i sudionika u vrijeme uključivanja u ispitivanje imalo je bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, odnosno njih 16/47 (34 %) bilo je samo (Tablica 3). U kontrolnoj skupini 32/43 (74 %) imalo je stabilnog partnera, a 11/43 (26 %) bilo je samo. Kao i u slučaju obrazovanja, partnerski status dodatno je kontroliran kao kovarijat u suportivnoj analizi prilagođenoj za višestruka testiranja. Broj članova kućanstva kao povezan s partnerskim statusom također nije bio dobro usklađen između četiri ispitivane skupine. Ta je neusklađenost više bila povezana sa spolom nego s razvrstavanjem u intervencijsku ili kontrolnu skupinu. U pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om 9/47 (19 %) sudionica i sudionika živjelo je samo, dok je u kontrolnoj skupini takvih sudionica i sudionika bilo 7/43 (16 %) (Tablica 3). S druge strane, u cijelom uzorku, neovisno o pokusnoj skupini, 14/52 (27 %) muškaraca živjelo je samo, dok je samo živjelo svega 2/38 (5 %) žena (Tablica 4). I mogući učinak broja članova kućanstva kao i učinak obrazovanja i postojanja bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera kontrolirali smo samo u suportivnoj analizi uz prilagodbu za multiplikativnost, a ne u glavnoj provjeri hipoteze ovog ispitivanja.

Četiri ispitivane skupine nisu bile dobro usklađene ni prema radnom statusu (Tablica 5). U pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om 23/47 (49 %) sudionica i sudionika bilo je zaposleno u trenutku uključivanja u ispitivanje, a u kontrolnoj je skupini zaposlenih bilo 17/43 (40 %) (Tablica 3). I u slučaju radnog statusa spolne su razlike bile veće od razlika između dvaju terapijskih grana ispitivanja. Među muškarcima je pri uključivanju bilo 18/52 (35 %) zaposlenih, a među ženama 22/38 (58 %) (Tablica 4). Žena je, međutim, bilo dvostruko više i među nezaposlenima, 9/38 (24 %), u odnosu na 6/52 (12 %) nezaposlenih među muškarcima. To je uzrokovano tri puta većim brojem umirovljenika među muškarcima, 28/52 (54 %), nego među ženama, 7/38 (18%). Kako je ranije prikazana dobna struktura muškaraca i žena bila usporediva, za pretpostaviti je kako je kod muškaraca bio veći udio prijevremenih i invalidskih mirovina nego među ženama, ali o tome nismo bili u stanju prikupiti valjane podatke. Za valjanost glavne analize važnija je usklađenost unutar spola između dvaju randomiziranih terapijskih grana ispitivanja i utoliko je uzorak žena bio nešto bolje usklađen od uzorka muškaraca (Tablica 5). Zaposlenih žena u skupini liječenoj rTMS-om bilo je 12/26 (60 %), a u kontrolnoj skupini 10/28 (56 %). Zaposlenih muškaraca u skupini liječenoj rTMS-om bilo je

11/27 (41 %), a u kontrolnoj skupini 7/29 (28 %). I učinak radnog statusa zato je kontroliran u suportivnoj analizi.

Jedan od dva indikatora socioekonomskog statusa, ukupni mjesečni prihodi svih članova kućanstva podijeljeni brojem članova kućanstva dakle, ukupni mjesečni prihodi po glavi člana kućanstva, bili su usporedivi između četiri ispitivane skupine (Tablica 5).

Ispitivane skupine nisu bile dovoljno slične prema glavnoj dijagnozi. U pokusnoj skupini 36/47 (77 %) sudionica i sudionika imalo je dijagnosticiran ponavljajući VDP, a u kontrolnoj skupini s takvom dijagnozom bilo je njih 40/43 (93 %) (Tablica 3). Međutim, muškarci i žene bili su gotovo jednakih udjela depresivne epizode i ponavljajućeg depresivnog poremećaja (Tablica 4). Kod muškaraca je ponavljajući depresivni poremećaj bio prisutan u 44/52 (85 %), a kod žena u 32/38 (84 %) slučajeva. Kontrola učinka dijagnoze predviđena je planom ispitivanja i u glavnoj analizi bez potrebe za prilagodbom radi višestrukih testiranja.

Trajanje VDP-a bilo je vrlo slično između dvije ispitivane skupine. Kod sudionica i sudionika liječenih rTMS-om medijan (IKR) trajanja VDP-a prije uključivanja u ovo ispitivanje iznosio je 10 (4 – 16) godina, a u kontrolnoj skupini 10 (6 – 20) godina (Tablica 3). Netrivijalna je bila razlika u trajanju VDP-a između muškaraca i žena. U muškaraca je ona bila 12 (7 – 20) godina, a u žena 7 (4 – 12) godina (Tablica 4). Na koncu, razlika u trajanju VDP-a između muškaraca i žena bila je slična u pokusnoj i kontrolnoj skupini (Tablica 5). Usprkos toj izjednačenosti ispitivanih skupina, u suportivnoj analizi kontrolirali smo i učinak trajanja VDP-a s obzirom na njegovu teorijski očekivanu važnost za uspjeh liječenja rTMS-om, odnosno standardnom farmakoterapijom i psihoterapijom.

Liječenje pojedinim antidepresivima bilo je različito između dvaju ispitivanih skupina (Tablica 3) kao i između muškaraca i žena (Tablica 4), a i razlika u primijenjenim antidepresivima između muškaraca i žena u pokusnoj i kontrolnoj skupini bila je nezanemariva (Tablica 5). U pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om 18/47 (38 %) sudionica i sudionika liječeno je SIPPS-om. U kontrolnoj skupini tim je antidepresivima liječeno 18/43 (42 %) sudionica i sudionika. Razlika između dvije terapijske grane ispitivanja bila je još veća u liječenju SIPPSN-om. Tim je lijekovima liječeno 16/47 (34 %) sudionica i sudionika u pokusnoj, odnosno 25/43 (58 %) u kontrolnoj skupini. Nezanemariva je bila i razlika u liječenju ostalim antidepresivima. Posebno

je važno što je omjer udjela liječenih pojedinim antidepresivima između muškaraca i žena bio različit u pokusnoj i u kontrolnoj skupini. Kontrola učinaka tih razlika bila je predviđena i za glavnu analizu.

Tablica 3. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema terapijskoj grani ispitivanja

	rTMS (n=47)	kontrolna skupina (n=43)
Sociodemografske i vitalne karakteristike		
dob (godine), medijan (IKR)	52 (44 – 60)	51 (47 – 58)
obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	37 (79)	38 (88)
viša ili visoka škola	10 (21)	5 (12)
postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera	31 (66)	32 (74)
broj članova kućanstva, medijan (IKR)	2 (2 – 4)	3 (2 – 4)
broj članova kućanstva		
žive sami	9 (19)	7 (16)
dva	15 (32)	13 (30)
tri	9 (19)	8 (19)
četiri ili više	14 (30)	15 (35)
radni status		
zaposleni	23 (49)	17 (40)
nezaposleni	7 (15)	8 (19)
u mirovini	17 (36)	18 (42)
indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	26 (24 – 30)	29 (25 – 32)
indeks tjelesne mase (kg/m^2)		
normalan (25,0)	18 (38)	10 (23)
prekomjeran (25,0-29,9)	16 (34)	17 (40)
pretilost (≥30,0)	13 (28)	16 (37)
ukupni mjesečni prihodi po glavi članova kućanstva (1000 HRK), medijan (IKR)	1,8 (1,2–4,5)	1,5 (1,0 – 2,3)
Kliničke karakteristike		
glavna dijagnoza		
depresivna epizoda (F32)	11 (23)	3 (7)
ponavljajući depresivni poremećaj (F33)	36 (77)	40 (93)
trajanje VDP-a (godine), medijan (IKR)	10 (4–16)	10 (6–20)
terapija antidepresivima		
SIPPS-om	18 (38)	18 (42)
SIPPSN-om	16 (34)	25 (58)
ostalim antidepresivima	13 (28)	7 (16)

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SIPPSN = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Tablica 4. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema spolu

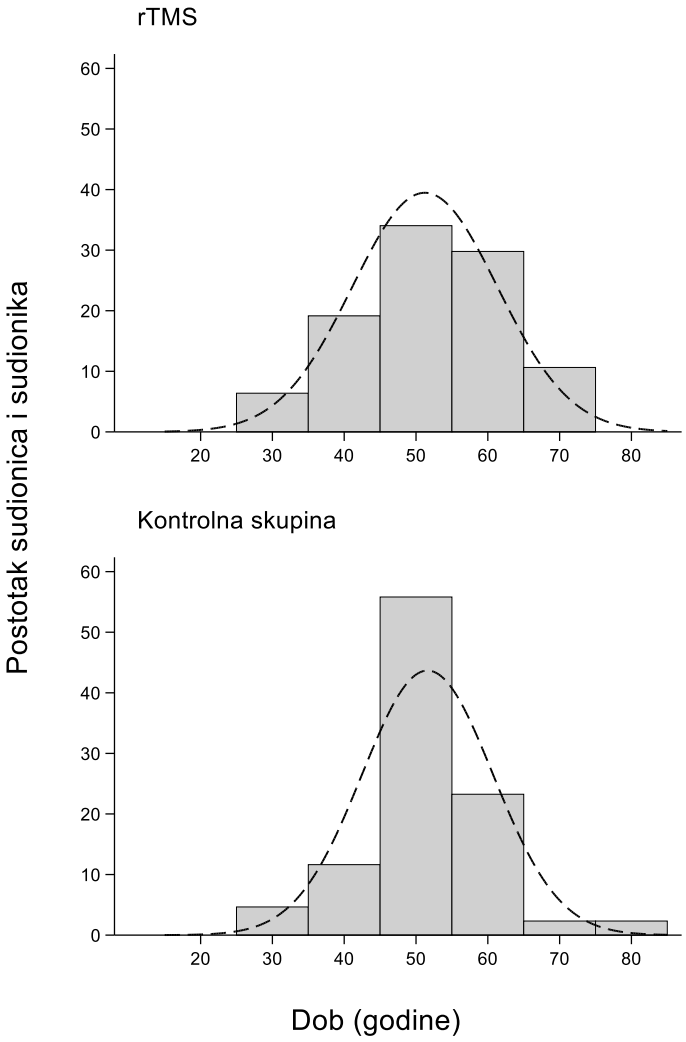
	muškarci (n=52)	žene (n=38)
Sociodemografske i vitalne karakteristike		
dob (godine), medijan (IKR)	54 (47–59)	48 (45–54)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	42 (81)	33 (87)
viša ili visoka škola	10 (19)	5 (13)
postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera	34 (65)	29 (76)
broj članova kućanstva, medijan (IKR)	2 (1–4)	3 (2–4)
broj članova kućanstva		
živi sami	14 (27)	2 (5)
dva	13 (25)	15 (39)
tri	11 (21)	6 (16)
četiri ili više	14 (27)	15 (39)
radni status		
zaposleni	18 (35)	22 (58)
nezaposleni	6 (12)	9 (24)
u mirovini	28 (54)	7 (18)
indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	27 (25–31)	26 (23–32)
indeks tjelesne mase (kg/m^2)		
normalan (25,0)	13 (25)	15 (39)
prekomjeran (25,0-29,9)	23 (44)	10 (26)
pretilost (≥30,0)	16 (31)	13 (34)
ukupni mjesečni prihodi po glavi članova kućanstva (1000 HRK), medijan (IKR)	1,8 (1,0–3,3)	1,6 (1,0–3,0)
Kliničke karakteristike		
glavna dijagnoza		
depresivna epizoda (F32)	8 (15)	6 (16)
ponavljajući depresivni poremećaj (F33)	44 (85)	32 (84)
trajanje VDP-a (godine), medijan (IKR)	12 (7–20)	7 (4–12)
terapija antidepresivima		
SIPPS-om	20 (38)	16 (42)
SIPPSN-om	25 (48)	16 (42)
ostalim antidepresivima	9 (17)	11 (29)

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SIPPSN = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

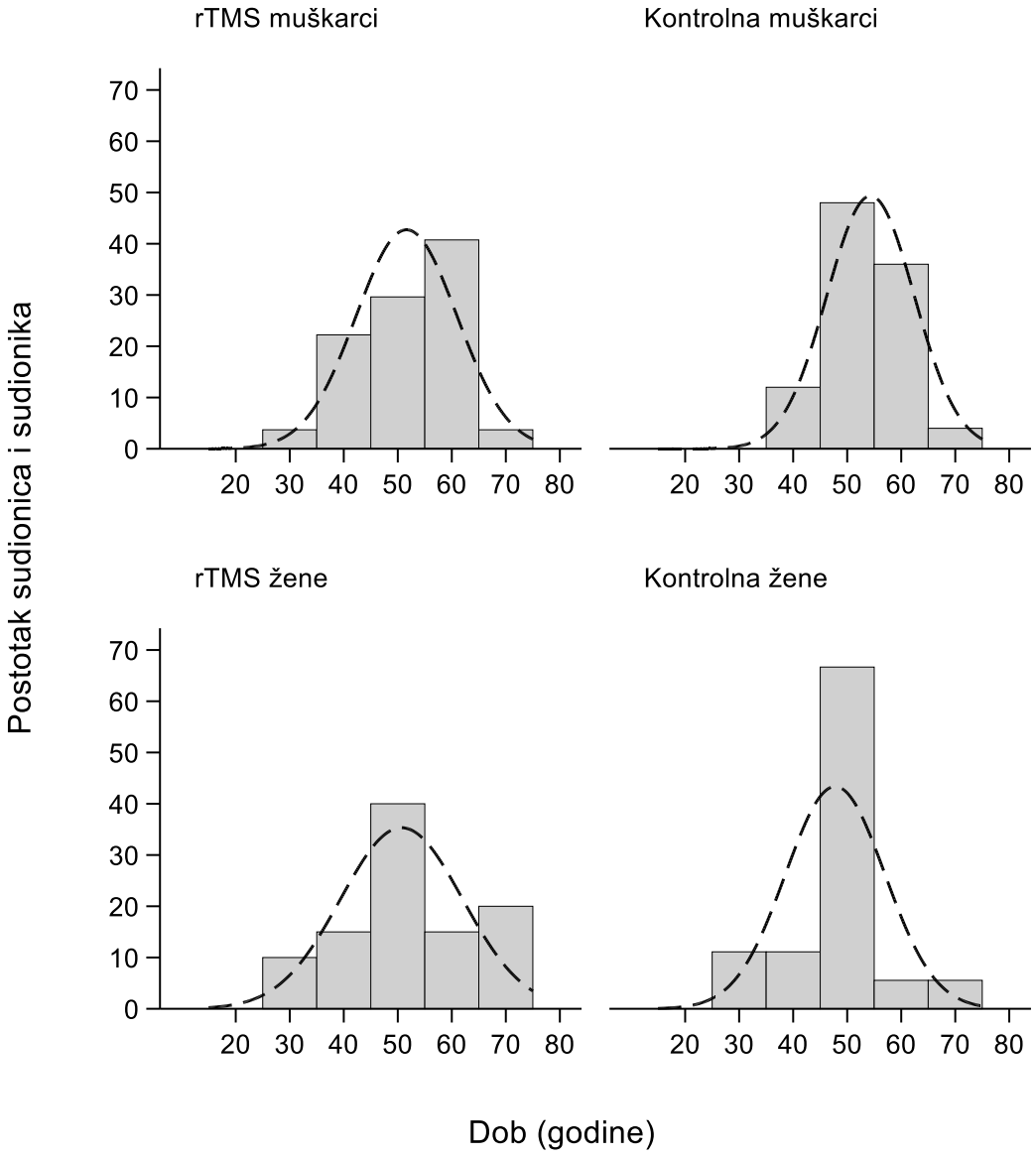
Tablica 5. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema terapijskoj grani ispitivanja i spolu

	rTMS (n=47)		kontrolna skupina (n=43)	
	muškarci (n=27)	žene (n=20)	muškarci (n=25)	žene (n=18)
Sociodemografske i vitalne karakteristike				
dob (godine), medijan (IKR)	53 (44–60)	50 (43–59)	54 (50–58)	48 (45–52)
obrazovanje				
osnovna ili srednja škola	21 (78)	16 (80)	21 (84)	17 (94)
viša ili visoka škola	6 (22)	4 (20)	4 (16)	1 (6)
postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera	17 (63)	14 (70)	17 (68)	15 (83)
broj članova kućanstva, medijan (IKR)	2 (1–4)	3 (2–4)	2 (1–3)	4 (2–5)
broj članova kućanstva				
živi sami	7 (26)	2 (10)	7 (28)	0 (0)
dva	7 (26)	8 (40)	6 (24)	7 (39)
tri	5 (19)	4 (20)	6 (24)	2 (11)
četiri ili više	8 (30)	6 (30)	6 (24)	9 (50)
radni status				
zaposleni	11 (41)	12 (60)	7 (28)	10 (56)
nezaposleni	4 (15)	3 (15)	2 (8)	6 (33)
u mirovini	12 (44)	5 (25)	16 (64)	2 (11)
indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	27 (24–30)	26 (22–31)	29 (26–32)	28 (23–32)
indeks tjelesne mase (kg/m^2)				
normalan (25,0)	9 (33)	9 (45)	4 (16)	6 (33)
prekomjeran (25,0-29,9)	11 (41)	5 (25)	12 (48)	5 (28)
pretilost (≥30,0)	7 (26)	6 (30)	9 (36)	7 (39)
ukupni mjesečni prihodi po glavi članova kućanstva (1000 HRK), medijan (IKR)	1,8 (1,7–3,7)	1,8 (1,1–4,5)	1,7 (1,0–2,5)	1,5 (1,0–2,3)
Kliničke karakteristike				
glavna dijagnoza				
depresivna epizoda (F32)	6 (22)	5 (25)	2 (8)	1 (6)
ponavljajući depresivni poremećaj (F33)	21 (78)	15 (75)	23 (92)	17 (94)
trajanje VDP-a (godine), medijan (IKR)	12 (4–0)	8 (4–12)	11 (10–20)	7 (4–12)
terapija antidepresivima				
SIPPS-om	11 (41)	7 (25)	9 (36)	9 (50)
SIPPSN-om	8 (30)	8 (40)	17 (68)	8 (44)
ostalim antidepresivima	6 (22)	7 (35)	3 (12)	4 (22)

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SIPPSN = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina



Slika 4. Histogram raspodjele dobi u dvije terapijske grane ispitivanja; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele

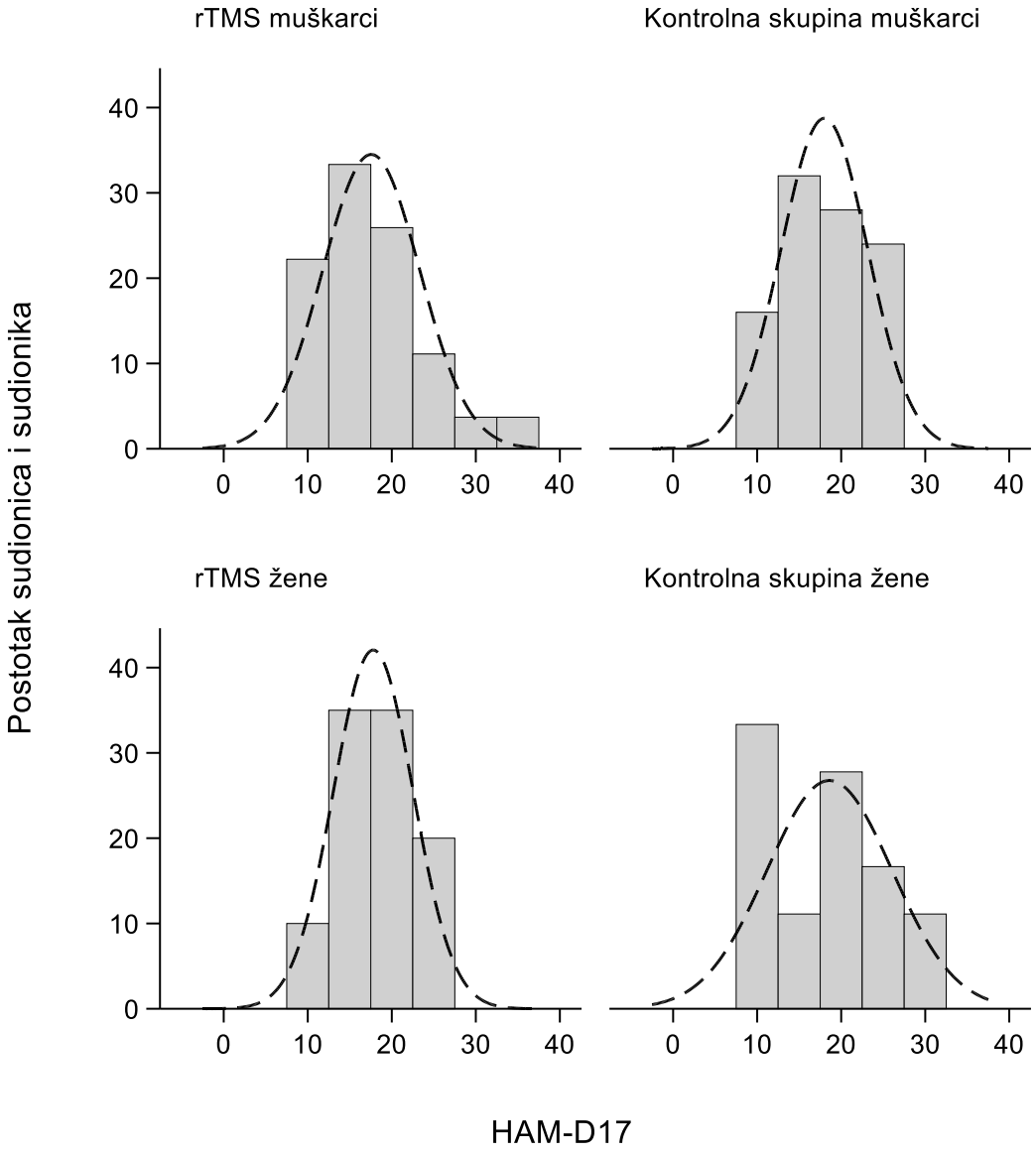


Slika 5. Histogrami raspodjele dobi muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele

5.3. Težina VDP-a pri uključivanju

5.3.1. Metrijske karakteristike HAM-D17 pri uključivanju

Pri uključivanju u ispitivanje, raspodjela rezultata HAM-D17 nije statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele niti u jednoj od četiri ispitivane skupine (Slika 6). Shapiro-Wilk test nije bio statistički značajan kod muškarca liječenih rTMS-om (W=0,93; V=1,94; z=1,36; p=0,087), kod žena liječenih rTMS-om (W=0,96; V=0,97; z=-0,06; p=0,523), kod muškaraca iz kontrolne skupine liječene standardnom farmakoterapijom (W=0,97; V=0,94; z=-0,14; p=0,554) niti kod žena iz kontrolne skupine (W=0,94; V=1,39; z=0,66; p=0,25). Prema kriteriju Lawrencea C. Hamiltona (tri interkvartilna raspona ispod prvog ili iznad trećeg kvartila) nismo uočili postojanje rezultata na HAM-D17 koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata (engl. *outliers*). Na koncu, aritmetičke sredine i medijani rezultata HAM-D17 bili su slični, iako ne posve jednaki. Veličina uzorka nije dopuštala pouzdanu analizu jednodimenzionalnosti rezultata HAM-D17 unutar svake od četiri ispitivane skupine niti analizu metrijske invarijantnosti između njih. Hornova paralelna analiza u skupini liječenih rTMS-om indicirala je postojanje samo jednog, ali u kontrolnoj skupini te među muškarcima i među ženama po dva zajednička faktora. Konfirmatornom faktorskom analizom u skupini liječenoj rTMS-om inidicirano je loše slaganje jednofaktorskog modela HAM-D17 s empirijskim podacima. Razlika između manifestne matrice kovarijance i matrice kovarijance reproducirane na temelju jednofaktorskog modela bila je statistički značajna (X^2=188; ss=119; p<0,001). RMSEA je iznosio 0,111 (95 % IP 0,080; 0,141), SRMR 0,130, a CFI 0,48. U kontrolnoj je skupini razlika manifestne i matrice kovarijance predviđene na temelju jednofaktorskog modela također bila statistički značajna (X^2=205; ss=119; p<0,001). RMSEA je iznosio 0,130 (95% IP 0,099; 0,159), SRMR 0,137, a CFI 0,56. McDonaldsov omega koeficijent pouzdanosti u skupini liječenoj rTMS-om iznosio je ω=0,65 (95 % IP 0,45; 0,76) i bio vrlo nizak, a u kontrolnoj skupini ω=0,79 (95 % IP 0,66; 0,86). Usprkos nezadovoljavajućoj usklađenosti jednodimenzionalnog modela HAM-D17 s empirijskim podacima i vrlo niskoj pouzdanosti u pokusnoj skupini, analiza je provedena kako je planirano radi usporedivosti s literaturnim podacima.



Slika 6. Histogrami raspodjele rezultata HAM-D17 muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja pri uključivanju; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele

5.3.2. Rezultat HAM-D17 pri uključivanju

U uzorku sudionica i sudionika liječenih rTMS-om aritmetička sredina (SD) rezultata HAM-D17 pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 18 (5,3), a u uzorku iz kontrolne populacije 18 (6,1) bodova (Tablica 6). Razlika između pokusne i kontrolne skupine u rezultatu HAM-D17 bila je 3 %, odnosno - 0,6 bodova i značajno ispod razine kliničke relevantnosti. Između muškaraca i žena, neovisno o terapijskoj grani ispitivanja, razlika je bila još manja (Tablica 7). Kod muškaraca je aritmetička sredina (SD) rezultata HAM-D17 pri uključivanju iznosila 18 (5,4), a kod žena 18 (6,1) bodova. To je predstavljalo razliku od - 0,4 boda, odnosno razliku od 2 %. Razlika između muškaraca i žena liječenih rTMS-om i onih u kontrolnoj skupini bila je usporediva (Tablica 8). Pri uključivanju u ispitivanje u pokusnoj je skupini 22/47 (47 %) sudionica i sudionika imalo blagi VDP indiciran rezultatom HAM-D17 od 8 do 16 bodova. U kontrolnoj je skupini s tako određenim blagim VDP-om bilo 18/43 (42 %) osoba. Umjereni VDP, određen kao rezultat HAM-D17 od 17 do 23 boda, imalo je 17/47 (36 %) sudionica i sudionika iz skupine liječene rTMS-om te 15/43 (35 %) onih iz kontrolne skupine. Teški VDP (HAM-D17 ≥24) u pokusnoj je skupini imalo 8/47 (17 %), a u kontrolnoj 10/43 (23 %) sudionica i sudionika.

Tablica 6. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema terapijskoj grani ispitivanja

	rTMS (n=47)	kontrolna skupina (n=43)	Δ	(95 % IP)	Δ %
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	18 (5,3)	18 (6,1)	- 1	(- 3; 2)	- 3%
medijan (IKR)	17 (13–21)	19 (13–23)	- 2	(- 6; 2)	11%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	0 (0)	0 (0)	0	(0; 0)	
blagi VDP (8-16)	22 (47)	18 (42)	5	(2; 12)	
umjereni VDP (17-23)	17 (36)	15 (35)	1	(0; 6)	
teški VDP (≥24)	8 (17)	10 (23)	- 6	(2; 12)	

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između pokusne i kontrolne skupine, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika između pokusne i kontrolne skupine relativno u odnosu na vrijednost u kontrolnoj skupini

Tablica 7. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema spolu

	muškarci (n=52)	žene (n=38)	Δ	(95 % IP)	Δ %
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	18 (5,4)	18 (6,1)	- 0	(- 3; 2)	- 2 %
medijan (IKR)	17 (14–22)	19 (13–22)	- 2	(- 2; 0)	11 %
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	0 (0)	0 (0)	0	(0; 0)	
blagi VDP (8-16)	23 (44)	17 (45)	6	(2; 12)	
umjereni VDP (17-23)	20 (38)	12 (32)	8	(3; 15)	
teški VDP (≥24)	9 (17)	9 (24)	0	(0; 0)	

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između muškaraca i žena, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika muškaraca i žena relativno u odnosu na vrijednost kod žena

Tablica 8. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema terapijskoj grani i spolu

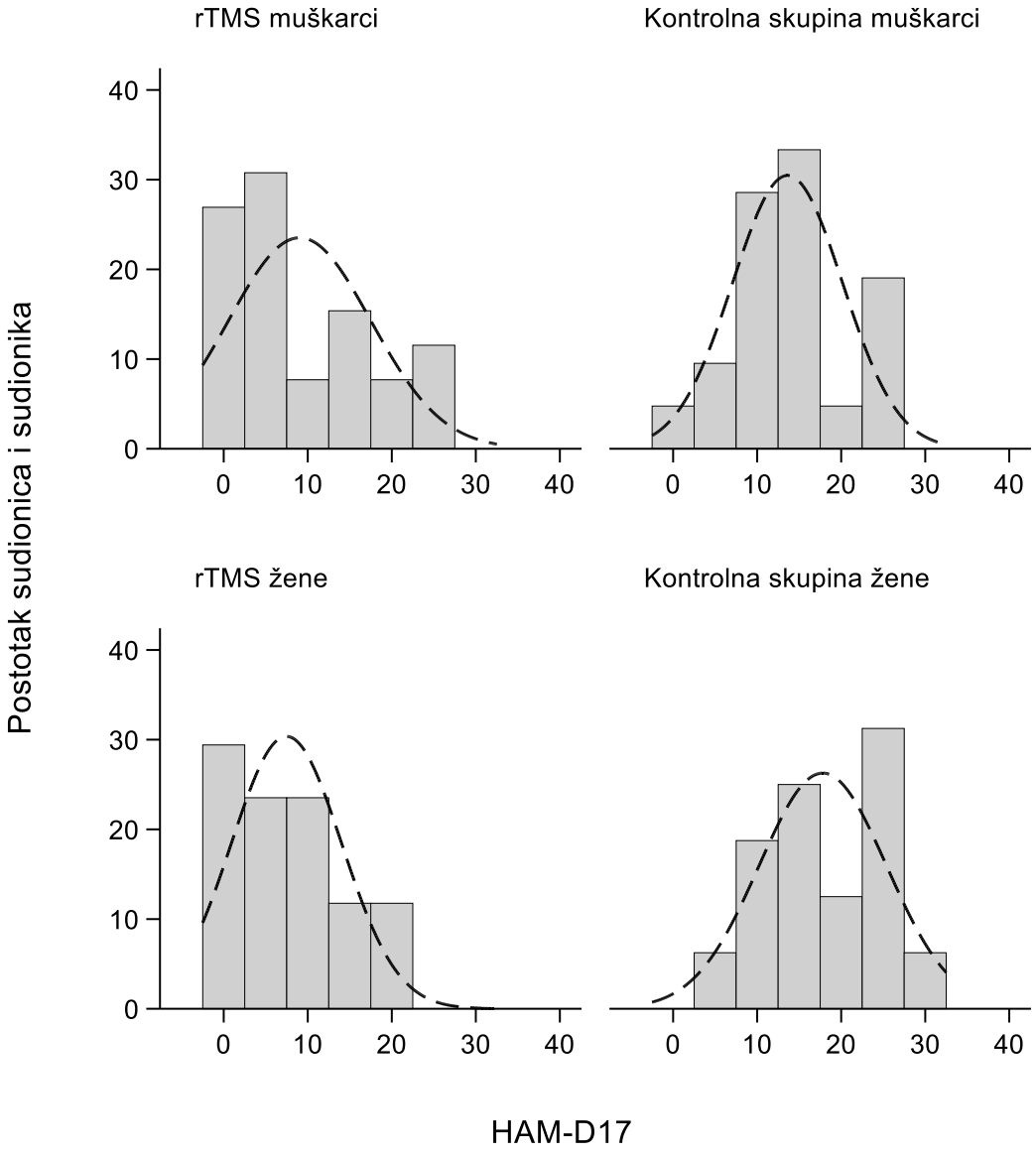
	rTMS (n=47)					kontrolna skupina (n=43)				
	muškarci (n=27)	žene (n=20)	Δ	(95 % IP)	Δ %	muškarci (n=25)	žene (n=18)	Δ	(95 % IP)	Δ %
HAM-D17										
aritmetička sredina (SD)	18 (5,8)	18 (4,7)	- 0	(- 3; 3)	- 1 %	18 (5,1)	19 (7,5)	- 1	(- 5; 3)	- 3%
medijan (IKR)	17 (13 –20)	20 (14 –21)	- 3	(- 6; 1)	- 15 %	18 (15 –22)	19 (12 –24)	- 1	(- 7; 5)	- 5%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)										
bez depresije (0-7)	0 (0)	0 (0)	0	(0; 0)		0 (0)	0 (0)	0	(0; 0)	
blagi VDP (8-16)	13 (48)	9 (45)	4	(1; 11)		10 (40)	8 (44)	2	(0; 8)	
umjereni VDP (17-23)	10 (37)	7 (35)	3	(0; 1)		10 (40)	5 (28)	5	(2; 12)	
teški VDP (≥24)	4 (15)	4 (20)	0	(0; 0)		5 (20)	5 (28)	0	(0; 0)	

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između muškaraca i žena, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika između muškaraca i žena relativno u odnosu na vrijednost kod žena

5.4. Težina VDP-a nakon intervencije

5.4.1. Metrijske karakteristike HAM-D17 nakon intervencije

U SPP-u, u pokusnoj skupini muškaraca liječenih rTMS-om, nakon intervencije, raspodjela rezultata HAM-D17 statistički je značajno odstupala od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test; W=0,88; V=3,51; z=2,57; p=0,005) (Slika 7). U ostale tri ispitivane skupine raspodjele rezultata HAM-D17 nisu nakon intervencije statistički značajno odstupale od normalne raspodjele. Shapiro-Wilk test nije bio statistički značajan kod žena liječenih rTMS-om (W=0,93; V=1,55; z=-0,87; p=0,193), kod muškaraca iz kontrolne skupine liječene standardnom psihofarmakoterapijom (W=0,96; V=1,02; z=-0,04; p=0,483) niti kod žena iz kontrolne skupine (W=0,98; V=0,32; z=-2,24; p=0,988). Prema kriteriju tri interkvartilna raspona ispod prvog ili iznad trećeg kvartila nismo uočili postojanje rezultata na HAM-D17 koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata. Aritmetičke sredine i medijani rezultata HAM-D17 bili su vrlo slični u kontrolnoj skupini, ali su u pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om uočene velike razlike. Ni nakon intervencije, zbog veličine uzorka nije bilo moguće provesti pouzdanu analizu jednodimenzionalnosti i metrijske invarijantnosti rezultata HAM-D17. Paralelnom analizom utvrdili smo postojanje jednog zajedničkog faktora u pokusnoj skupini te među muškarcima i ženama, ali dva u kontrolnoj skupini. Konfirmatornom faktorskom analizom u pokusnoj skupini utvrđeno je loše slaganje jednodimenzionalnog modela HAM-D17 nakon intervencije s empirijskim podacima. Razlika između manifestne i matrice kovarijance reproducirane na temelju jednodimenzionalnog modela bila je statistički značajna (X^2=208; ss=104; p<0,001). RMSEA je iznosio 0,150 (95 % IP 0,120; 0,180), SRMR 0,109, a CFI 0,71. I u kontrolnoj je skupini razlika manifestne i matrice kovarijance predviđene na temelju jednodimenzionalnog modela nakon završetka ispitivanja bila statistički značajna (X^2=179; ss=104; p<0,001). RMSEA je iznosio 0,140 (95 % IP 0,105; 0,174), SRMR 0,128, a CFI 0,65. McDonaldsov omega koeficijent pouzdanosti nakon intervencije nije bilo moguće izračunati.



Slika 7. Histogrami raspodjele rezultata HAM-D17 muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja nakon intervencije; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele

5.4.2. Rezultat HAM-D17 nakon intervencije

U uzorku sudionica i sudionika liječenih rTMS-om, u SPA-u, aritmetička sredina (SD) rezultata HAM-D17 nakon završetka četiri tjedna intervencije iznosila je 9 (7,9), a u uzorku iz kontrolne populacije 16 (6,9) bodova (Tablica 9). Razlika između pokusne i kontrolne skupine u rezultatu HAM-D17 nakon intervencije bila je - 44 %, odnosno - 7 bodova. Ranije prikazano odstupanje raspodjele rezultata HAM-D17 nakon intervencije u uzorku muškaraca liječenih rTMS-om od teorijski očekivane normalne krivulje uzrokovalo je razliku između aritmetičke sredine i medijana. Medijan (IKR) HAM-D17 nakon intervencije bio je u SPA pokusnoj skupini 6 (2-15), a u kontrolnoj 15 (11-23). Medijan je dakle bio klinički relevantno niži od aritmetičke sredine i zato je bilo nužno učiniti suportivnu analizu i kvantilnom regresijom, a ne samo originalno planiranom glavnom analizom kovarijance. Nakon četiri tjedna liječenja, bez klinički relevantnih simptoma VDP-a bilo je 24/47 (51 %) sudionica i sudionika iz pokusne te 4/43 (9 %) iz kontrolne skupine. U SPP-u je razlika HAM-D17 između pokusne i kontrolne skupine iznosila - 47 %, odnosno - 7 bodova. Neovisno o terapijskoj grani ispitivanja, u SPA-u je razlika između muškaraca i žena u rezultatu HAM-D17 nakon liječenja bila je - 8 %, odnosno nije bila klinički relevantna (Tablica 10). Kod muškaraca je aritmetička sredina (SD) rezultata HAM-D17 nakon liječenja iznosila 12 (8,1), a kod žena 13 (8,3) bodova. Nakon liječenja veći je broj muškaraca [18/52 (35 %)] nego žena [10/38 (26%)] bio bez klinički relevantnih simptoma VDP-a. Obrazac razlika rezultata HAM-D17 nakon intervencije između muškaraca i žena liječenih rTMS-om i onih u kontrolnoj skupini, u SPA-u, bio je usporediv, iako različite razine (Tablica 10).

Tablica 9. Težina VDP-a nakon intervencije prema terapijskoj grani ispitivanja

	rTMS (n=47)	kontrolna skupina (n=43)	Δ	(95 % IP)	Δ %
SPA					
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	9 (7,9)	16 (6,9)	- 7	(- 10; - 4)	- 44%
medijan (IKR)	6 (2 –15)	15 (11 –23)	- 9	(- 14; - 4)	- 60%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	24 (51)	4 (9)	20	(12; 30)	
blagi VDP (8-16)	12 (26)	20 (47)	- 8	(- 15; - 3)	
umjereni VDP (17-23)	8 (17)	13 (30)	- 5	(- 12; - 2)	
teški VDP (≥24)	3 (6)	6 (14)	- 3	(- 9; - 1)	
SPP					
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	8 (7,7)	15 (7,2)	- 7	(- 10; - 4)	- 47%
medijan (IKR)	5 (2 –14)	15 (11–23)	- 10	(- 15; - 5)	- 67%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	24 (56)	4 (11)	45	(34; 57)	
blagi VDP (8-16)	10 (23)	17 (46)	- 23	(- 33; - 14)	
umjereni VDP (17-23)	6 (14)	11 (30)	- 16	(- 26; - 9)	
teški VDP (≥24)	3 (7)	5 (14)	- 7	(- 16; - 3)	

Kratice: SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanje; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podacima; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između pokusne i kontrolne skupine, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika između pokusne i kontrolne skupine relativno u odnosu na vrijednost u kontrolnoj skupini

*

Tablica 10. Težina VDP-a nakon intervencije prema spolu

	muškarci (n=52)	žene (n=38)	Δ	(95 % IP)	Δ %
SPA					
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	12 (8,1)	13 (8,3)	- 1	(- 5; 2)	- 8 %
medijan (IKR)	12 (4 – 17)	13 (5 – 20)	- 2	(- 7; 4)	-15%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	18 (35)	10 (26)	8	(3; 15)	
blagi VDP (8-16)	18 (35)	14 (37)	4	(1; 11)	
umjereni VDP (17-23)	11 (21)	10 (26)	1	(0; 6)	
teški VDP (≥24)	5 (10)	4 (11)	1	(0; 6)	
SPP					
HAM-D17					
aritmetička sredina (SD)	11 (7,9)	12 (8,7)	- 1	(- 5; 2)	- 8 %
medijan (IKR)	11 (4 – 17)	12 (5 – 20)	- 1	(- 7; 5)	- 8 %
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)					
bez depresije (0-7)	18 (38)	10 (30)	8	(3; 16)	
blagi VDP (8-16)	16 (34)	11 (33)	5	(1; 12)	
umjereni VDP (17-23)	9 (19)	8 (24)	1	(0; 7)	
teški VDP (≥24)	4 (9)	4 (12)	0	(0; 0)	

Kratice: SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanje; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podacima; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između muškaraca i žena, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika između muškaraca i žena relativno u odnosu na vrijednost kod žena

Tablica 11. Težina VDP-a nakon intervencije prema terapijskoj grani i spolu

	rTMS (n=47)				kontrolna skupina (n=43)			
	muškarci (n=27)	žene (n=20)	Δ (95 % IP)	Δ %	muškarci (n=25)	žene (n=18)	Δ (95 % IP)	Δ %
SPA								
HAM-D17								
aritmetička sredina (SD)	9 (8,4)	9 (7,3)	- 0 (- 5; 4)	0 %	15 (6,6)	17 (7,3)	- 3 (- 7; 2)	- 18 %
medijan (IKR)	5 (2 – 17)	9 (3 –15)	- 4 (- 10; 3)	- 44 %	15 (11 – 20)	17 (12 – 23)	- 2 (- 8; 4)	- 12 %
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)								
bez depresije (0-7)	15 (56)	9 (45)	6 (2; 12)		3 (12)	1 (6)	2 (0; 8)	
blagi VDP (8-16)	5 (19)	7 (35)	- 2 (- 8; 0)		13 (52)	7 (39)	6 (2; 12)	
umjereni VDP (17-23)	4 (15)	4 (20)	0 (0; 0)		7 (28)	6 (33)	1 (0; 6)	
teški VDP (≥24)	3 (11)	0 (0)	3 (1; 9)		2 (8)	4 (22)	- 2 (- 8; 0)	
SPP								
HAM-D17								
aritmetička sredina (SD)	9 (8,5)	7 (6,6)	2 (- 3; 6)	29 %	14 (6,5)	18 (7,6)	- 4 (- 9; 1)	- 22 %
medijan (IKR)	6 (2 – 17)	5 (2 – 12)	1 (- 7; 8)	20 %	13 (10 – 17)	19 (13 – 24)	- 6 (- 11; 0)	- 32%
HAM-D17 (kategorizirano), n (%)								
bez depresije (0-7)	15 (58)	9 (53)	6 (2; 14)		3 (14)	1 (6)	2 (0; 9)	
blagi VDP (8-16)	4 (15)	6 (35)	- 2 (0; 9)		12 (57)	5 (31)	7 (3; 16)	
umjereni VDP (17-23)	4 (15)	2 (12)	2 (0; 9)		5 (24)	6 (38)	- 1 (0; 7)	
teški VDP (≥24)	3 12)	0 (0)	3 (0; 9)		1 (5)	4 (25)	- 3 (- 9; 0)	

Kratice: SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanju; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podacima; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SD = standardna devijacija; IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; Δ = apsolutna razlika između muškaraca i žena, odnosno razlika postotnih bodova kod kategoriziranih rezultata HAM-D17; IP = interval pouzdanosti; Δ % = razlika između muškaraca i žena relativno u odnosu na vrijednost kod žena

5.5. Učinak liječenja rTMS-om

U SPA-u nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima snižavanje rezultata HAM-D17 bilo je statistički značajno više u skupini liječenoj rTMS-om nego u kontrolnoj skupini liječenoj samo standardnom psihofarmakoterapijom i nakon prilagodbe za multiplicitet, odnosno uz stopu lažnih otkrića <10 % [interakcija vremena mjerenja HAM-D17 i terapijske grane; F(1, 76)=11,61; p=0,001; ω^2=0,04; SLO<10 %](Tablica 12.,Slika 8). Interakcija vremena mjerenja HAM-D17 i terapijske grane ispitivanja bila je statistički značajna i klinički relevantna i u SPP-u [F(1, 67)=12,63; p=0,001; ω^2=0,05; SLO<10 %] i u bivarijabilnim analizama bez prilagodbe za šest planiranih zbunjujućih čimbenika u oba seta podataka; u SPA-u [F(1, 88)=18,09; p=0,001; ω^2=0,05; SLO<10 %] te u SPP-u [F(1, 78)=18,32; p=0,001; ω^2=0,06; SLO<10 %]. Dodatno smo učinak liječenja rTMS-om i standardnom psihofarmakoterapijom u odnosu na liječenje samo psihofarmakoterapijom provjerili i neparametrijskom kvantilnom regresijskom analizom medijana promjena HAM-D17 od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja. U analizi HAM-D17 nakon liječenja u SPA-u, prilagođenoj samo za vrijednost HAM-D17 pri uključivanju, razlika između pokusne i kontrolne skupine bila je statistički značajna i klinički relevantna. U pokusnoj skupini došlo je do medijana snižavanja HAM-D17 od Δ= - 7 (95 % IP - 11; - 3) bodova više nego u kontrolnoj (p=0,001; SLO<10 %). Nakon prilagodbe za vrijednost HAM-D17 pri uključivanju u ispitivanje, dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima medijan HAM-D17 nakon liječenja nije više bio statistički značajno različit između pokusne i kontrolne skupine (Δ= - 4; 95 % IP - 9; 0; p=0,056; SLO>10 %). U SPP-u razlika medijana snižavanja HAM-D17 između pokusne i kontrolne skupine bila je statistički značajna i u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za šest kovarijata (Δ= - 4; 95 % IP - 9; - 0; p=0,049; SLO<10 %). U posljednjoj suportivnoj analizi koja je prilagođena za šest planiranih kovarijata te za obrazovanje, postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, broj članova kućanstva, radni status, trajanje VDP-a i rezultata HAM-D17 pri uključivanju u ispitivanje rezultat HAM-D17 nakon četiri tjedna liječenja bio je statistički značajno i klinički relevantno niži u pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om nego u kontrolnoj skupini i u SPA-u (Δ= - 6; 95 % IP -10; - 2; p=0,002; SLO<10 %) i u SPP-u (Δ= - 7; 95 % IP - 11; - 2; p=0,003; SLO<10 %).

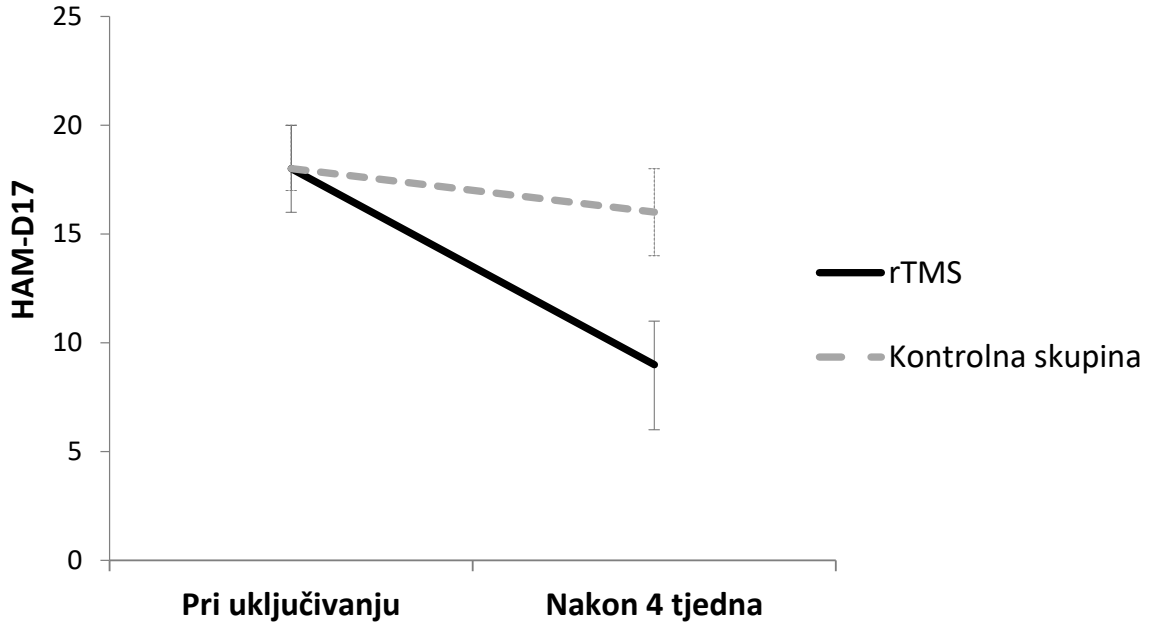
Tablica 12. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom neovisno o spolu

	rTMS (n=47)					kontrolna skupina (n=43)					Interakcija mjerenja i terapijske grane	
	pri uključivanju	nakon 4 tjedna	Δ (95 % IP)	Δ %	p	Pri uključivanju	nakon 4 tjedna	Δ (95 % IP)	Δ %	p	p_i	ω^2
bivarijabilna analiza												
HAM-D17												
SPA	18 (5,3)	9 (7,9)	- 9 (- 11; - 7)	- 50 %	<0,001*	18 (6,1)	16 (6,9)	- 3 (- 5; - 0)	17%	0,027	<0,001*	0,05
SPP	18 (5,3)	8 (7,7)	- 9 (- 11; - 7)	- 50 %	<0,001*	18 (6,1)	15 (7,2)	- 2 (- 5; - 0)	11%	0,066	<0,001*	0,06
multivarijabilna analiza†												
HAM-D17												
SPA	18 (16; 20)	9 (6; 11)	- 9 (- 11; - 6)	- 51 %	0,028	18 (17; 20)	16 (14;18)	- 3 (- 5; - 1)	-11%	0,781	0,001*	0,04
SPP	18 (16; 20)	8 (6; 11)	- 9 (- 11; - 7)	- 53 %	0,061	18 (17; 20)	15 (13;18)	- 4 (- 5; - 1)	-11%	0,948	<0,001*	0,05

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) u bivarijabilnoj, odnosno aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) u multivarijabilnoj analizi ako nije drukčije označeno

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanje; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podatcima; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja; IP = interval pouzdanosti; Δ % aritmetička sredina relativnih razlika u odnosu na vrijednost pri uključivanju; p = statistička značajnost razlike od mjerenja pri uključivanju do mjerenja nakon četiri tjedna izračunata Studentovim t-testom za zavisne uzorke; p_i = statistička značajnost interakcije mjerenja i terapijske grane; ω^2 = standardizirana mjera veličine učinka interakcije mjerenja i terapijske grane

† analiza je prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima * SLO <10 %



Slika 8. Aritmetička sredina HAM-D17 pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS -om ili standardnom psihofatmakoterpijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95 %-tne intervale pouzdanosti

5.6. Razlike u učinku liječenja rTMS-om između muškaraca i žena

5.6.1. Učinak liječenja kod muškaraca

U SPA-u nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima snižavanje rezultata HAM-D17 kod muškaraca nije bilo statistički značajno različito između pokusne skupine liječene rTMS-om i standardnom farmakoterapijom te kontrolne skupine liječene samo standardnom farmakoterpijom [interakcija vremena mjerenja HAM-D17 i terapijske grane; $F(1, 42)=3,59$; $p=0,065$; $\omega^2=0,02$; SLO>10 %] (Tablica 13, Slika 9). Učinak liječenja rTMS-om bio je u SPP-u još nešto manji, ali s obzirom da glavni rezultat, multivarijabilna analiza u SPA-u s prilagodbom za šest planiranih kovarijata, nije bio statistički značajan, taj rezultat prikazan je samo za potrebe opisa. Iz istog razloga nije provedena suportivna analiza. U tablici su prikazani rezultati bivarijabilne analize s provedenim formalnim statističkim testovima, ali to je učinjeno samo opisno i ti rezultati nisu interpretirani.

5.6.2. Učinak liječenja kod žena

Kod žena je snižavanje rezultata HAM-D17 tijekom četiri tjedna liječenja bilo statistički značajno i klinički relevantno veće u SPA-u u pokusnoj skupini liječenoj rTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima nego u kontrolnoj skupini liječenoj samo antidepresivima [F(1, 26)=7,49; p=0,011; ω^2=0,08; SLO<10 %] (tablica 14, Slika 10) i nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima. U SPA-u je kod žena iz pokusne skupine došlo do snižavanja HAM-D17 za 56 %, dok je u kontrolnoj skupini rezultat HAM-D17 snižen za manje od 1 %. Razlika u snižavanju HAM-D17 tijekom četiri tjedna liječenja između pokusne i kontrolne skupine bila je statistički značajna i u SPP-u [F(1, 22)=12,75; p=0,002; ω^2=0,14; SLO<10 %]. U SPP-u je rezultat HAM-D17 snižen za 64% u pokusnoj skupini žena liječenih rTMS-om i standardnom psihofarmakoterapijom, a u kontrolnoj je skupini tijekom ta četiri tjedna došlo do povećanja aritmetičke sredine HAM-D17. I u bivarijabilnoj analizi opaženi je učinak bio statistički značajan i u SPA-u [F(1, 36)=9,36; p=0,004; ω^2=0,06; SLO<10 %] i u SPP-u [F(1, 31)=12,29; p=0,001; ω^2=0,09; SLO<10 %]. Sve neparametrijske suportivne analize kvantilnom regresijom bile su u skladu s tim nalazima. U bivarijabilnoj analizi s prilagodbom samo za vrijednost HAM-D17 pri uključivanju u ispitivanje, u SPA-u su žene iz pokusne skupine imale statistički značajno niži medijan HAM-D17 nakon četiri tjedna liječenja od žena iz kontrolne skupine (Δ= - 7; 95 % IP - 13; - 6; p=0,032; SLO<10 %). Jednako je u bivarijabilnoj analizi bilo u SPP-u (Δ= - 12; 95 % IP - 19; - 6; p=0,001; SLO<10 %). Taj rezultat u bitnome nije promijenjen niti kada je multivarijabilnom kvantilnom regresijskom analizom učinjena prilagodba rezultata HAM-D17 pri uključivanju, za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima (Δ= - 7; 95 % IP - 13; - 8; p=0,001; SLO<10 %) u SPA-u, kao ni u SPP-u (Δ= - 9; 95 % IP - 16; - 2; p=0,012; SLO<10 %). Na koncu, u posljednjoj suportivnoj analizi u kojoj su dodatno uz planiranih šest kovarijata kontrolirani učinci HAM-D17 pri uključivanju obrazovanja, postojanja bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, broja članova kućanstva, radnog statusa i trajanja VDP-a, žene iz pokusne skupine imale su statistički značajno veće smanjenje rezultata HAM-D17 od žena iz kontrolne skupine i u SPA-u (Δ= - 8; 95 % IP - 14; - 3; p=0,005; SLO<10 %) i u SPP-u (Δ= - 9; 95 % IP - 14; - 4; p=0,002; SLO<10 %). U glavnoj analizi, kao i u svim suportivnim analizama, donji krak 95%-tnih intervala pouzdanosti snižavanja HAM-D17 nakon liječenja rTMS-om i standardnom terapijom

antidepresivima bio je dvostruko veći od tri boda koje NICE smjernice određuju granicom kliničke relevantnosti.

Tablica 13. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom kod muškaraca

	rTMS (n=27)					kontrolna skupina (n=25)					interakcija mjerenja i terapijske grane	
	pri uključivanju	nakon 4 tjedna	Δ (95 % IP)	Δ %	p	Pri uključivanju	Nakon 4 tjedna	Δ (95 % IP)	Δ %	p	p_i	ω^2
bivarijabilna analiza												
HAM-D17												
SPA	18 (5,8)	9 (8,4)	- 9 (- 11; - 6)	- 53 %	<0,001*	18 (5,1)	15 (6,6)	- 3 (- 6; - 1)	-14%	0,017*	0,005	0,04
SPP	18 (5,8)	9 (8,5)	- 9 (- 12; - 6)	- 52 %	<0,001*	18 (5,1)	14 (6,5)	- 4 (- 7; - 4)	-15%	0,031*	0,014	0,03
multivarijabilna analiza†												
HAM-D17												
SPA	17 (15; 19)	9 (6; 12)	- 8 (- 11; - 5)	- 50 %	0,068	18 (16; 21)	14 (11;17)	- 4 (- 7; - 1)	-17%	0,672	0,065	0,02
SPP	17 (15; 19)	10 (6; 13)	- 8 (- 11; - 5)	- 48 %	0,043*	18 (16; 21)	13 (10;17)	- 4 (- 8; - 1)	-19%	0,728	0,130	0,01

Podat ci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) u bivarijabilnoj, odnosno aritmetička sredina (95 %-tni interval pouzdanosti) u multivarijabilnoj analizi ako nije drukčije označeno

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanje; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podatcima; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja; IP = interval pouzdanosti; Δ % aritmetička sredina relativnih razlika u odnosu na vrijednost pri uključivanju; p = statistička značajnost razlike od mjerenja pri uključivanju do mjerenja nakon četiri tjedna izračunata Studentovim t-testom za zavisne uzorke; p_i = statistička značajnost interakcije mjerenja i terapijske grane; ω^2 = standardizirana mjera veličine učinka interakcije mjerenja i terapijske grane

† analiza je prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima

* SLO <10 %

Tablica 14. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom kod žena

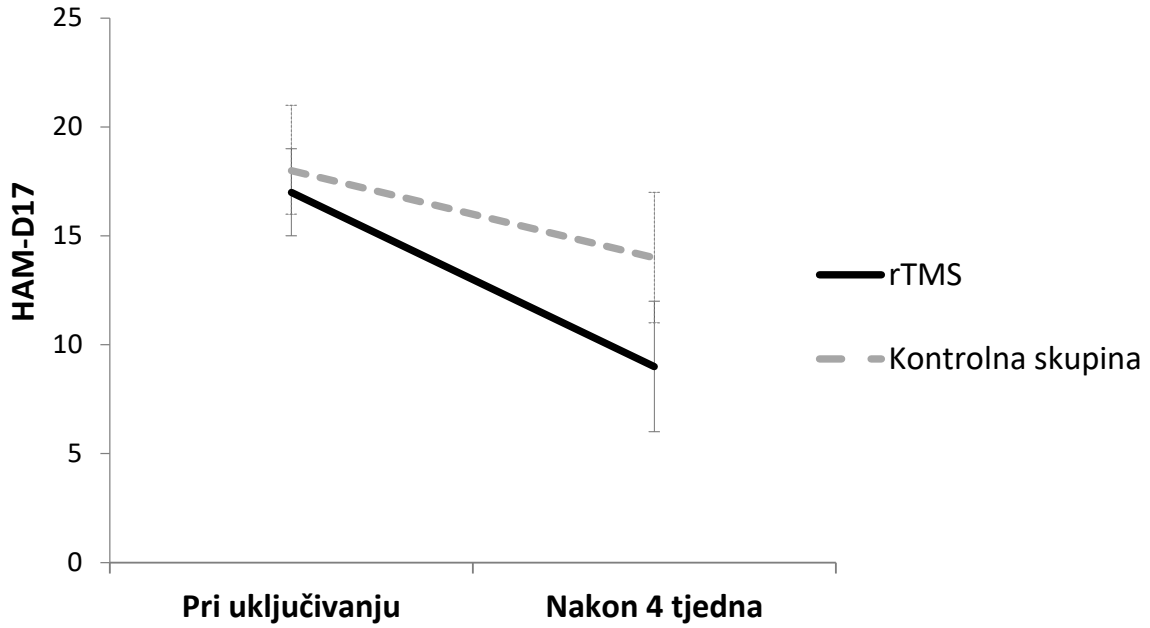
	rTMS (n=20)					kontrolna skupina (n=18)					interakcija mjerenja i terapijske grane	
	pri uključivanju	nakon 4 tjedna	Δ (95 % IP)	Δ %	p	Pri uključivanju	nakon 4 tjedna	Δ (9 5% IP)	Δ %	p	p_i	ω^2
bivarijabilna analiza												
HAM-D17												
SPA	18 (4,7)	9 (7,3)	- 9 (- 12; - 6)	- 51 %	<0,001*	19 (7,5)	17 (7,3)	- 1 (- 5; 3)	1 %	0,481	0,004	0,06
SPP	18 (4,7)	7 (6,6)	- 10 (- 13; - 7)	- 58 %	<0,001*	19 (7,5)	18 (7,6)	- 1 (- 5; 4)	1 %	0,682	0,001	0,09
multivarijabilna analiza†												
HAM-D17												
SPA	18 (15; 21)	8 (5; 12)	- 10 (- 14; - 6)	- 56 %	0,218	19 (16; 22)	17 (14;20)	- 2 (- 6; 2)	- 0 %	0,669	0,011	0,08
SPP	18 (15; 21)	7 (3; 10)	- 11 (- 15; - 7)	- 64 %	0,330	19 (16; 22)	17 (14;21)	- 1 (- 5; 2)	2 %	0,735	0,002	0,14

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) u bivarijabilnoj, odnosno aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) u multivarijabilnoj analizi ako nije drukčije označeno

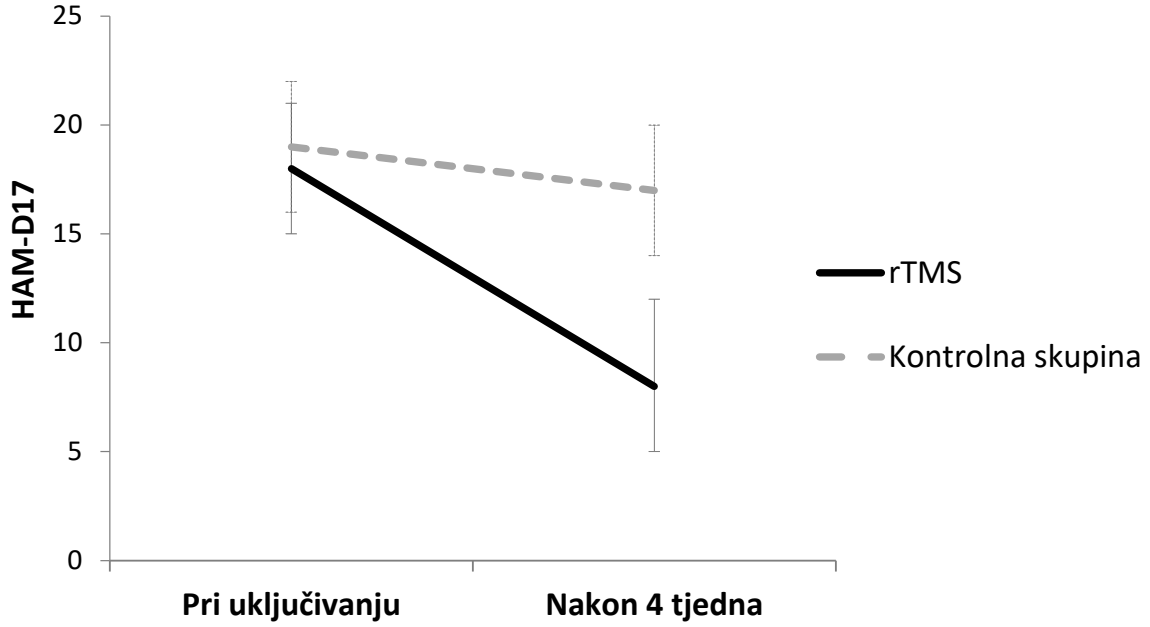
Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; SPA = skup za potpunu analizu prema načelu namjere liječenja (engl. *intention to treat*) u kojem su podaci koji nedostaju nadomješteni vrijednostima pri uključivanju u ispitivanje; SPP = skup prema protokolu u kojem su samo sudionice i sudionici sa svim podatcima; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja; IP = interval pouzdanosti; Δ% aritmetička sredina relativnih razlika u odnosu na vrijednost pri uključivanju; p = statistička značajnost razlike od mjerenja pri uključivanju do mjerenja nakon četiri tjedna izračunata Studentovim t-testom za zavisne uzorke; p_i = statistička značajnost interakcije mjerenja i terapijske grane; ω^2 = standardizirana mjera veličine učinka interakcije mjerenja i terapijske grane

† analiza je prilagođena za dob, dob početka VDP, dijagnozu, liječenje SIPPS, SIPPSN i ostalim antidepresivima

* SLO <10 %



Slika 9. Aritmetička sredina HAM-D17 kod muškaraca pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om ili standardnom psihofarmakoterpijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti



Slika 10. Aritmetička sredina HAM-D17 kod žena pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om ili standardnom psihofarmakoterpijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti

5.6.3. Razlika u učinku liječenja u muškaraca i žena

U SPA-u interakcija ispitivane skupine, dakle liječenje rTMS-om i standardnom psihofarmakoterapijom antidepresivima ili samo antidepresivima, i spola na promjenu rezultata HAM-D17 od uključivanja do nakon četiri tjedna liječenja nije bila statistički značajna nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima ($F(1, 74)=2,05$; $p=0,157$; $\omega^2=0,14$) bez prilagodbe za multiplikativnost. Dakle, hipoteza ovog istraživanja nije potvrđena u glavnoj analizi na SPA-u u skladu s načelom namjeravanoga liječenja (engl. *intention to treat*).

S obzirom da glavna analiza nije rezultirala statistički značajnim spolnim razlikama u učinku liječenja rTMS-om, suportivne analize učinjene su i prikazane samo opisno. U SPP-u interakcija ispitivane skupine, spola i promjene HAM-D17 od uključivanja do završetka liječenja bila je statistički značajna nakon prilagodbe za šest planiranih kovarijata i korekcije za višestruka testiranja ($F(1, 65)=4,50$; $p=0,038$; $\omega^2=0,14$; SLO<10 %). Nakon dodatne prilagodbe za obrazovanje, postojanje bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera, broj članova kućanstva, radni status i trajanje VDP-a mješovita analiza kovarijance unutar i između skupina u SPP-u nije ukazala na statistički značajnu interakciju pokusne skupine, spola i promjene HAM-D17 ($F(1, 59)=3,34$; $p=0,073$; $\omega^2=0,01$; SLO>10 %). Slično je bilo i u SPA-u ($F(1, 68)=1,78$; $p=0,187$; $\omega^2=0,00$).

6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem u glavnoj analizi, prema načelu namjeravanoga liječenja (engl. *intention to treat*), nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima nije potvrđena hipoteza o većem učinku rTMS-a i standardne psihofarmakoterapije antidepresivima u odnosu na liječenje samo standardnom terapijom antidepresivima u žena nego u muškaraca. Potvrđena je veća učinkovitost liječenja rTMS-om i antidepresivima od liječenja samo antidepresivima i nakon prilagodbe za opisane kovarijate i višestruka testiranja. U muškaraca nije uočena statistički značajna razlika u učincima liječenja, a kod žena jest. Na temelju ovog istraživanja moguće je uz rizik pogreške tipa I manji od 5 % tvrditi kako je u populaciji pacijenata s VDP-om bez psihotičnih simptoma, u dobi od 25 do 75 godina liječenih u specijaliziranoj psihijatrijskoj ustanovi, rTMS u kombinaciji s antidepresivima u žena učinkovitiji od liječenja samo antidepresivima, ali to nije moguće prihvatljivo pouzdano tvrditi za muškarce, niti je moguće prihvatljivo pouzdano ustvrditi kako u učinku rTMS-a između muškaraca i žena postoje razlike.

Dostupne terapijske strategije liječenja depresivnog poremećaja uključuju psihofarmakoterapiju, psihoterapiju, augmentacijsku farmakoterapiju (litijem, hormonom štitnjače i atipičnim antipsihoticima), elektrostimulativnu (EST) i rTMS (180). Procjenjuje se da se rezistencija na liječenje javlja kod 50 % pacijenata liječenih zbog VDP-a koji primaju odgovarajuće antidepresive, a preko 10 % tih pacijenata ostaje rezistentno na različite psihofarmakološke intervencije (181). Rizik od recidiva prisutan je kod 85% slučajeva, a kronifikacije u oko 20 % pacijenata (182).

Terapija rTMS-om učinkovita je u liječenju depresivnog poremećaja, a prema studijama postotak remisije je oko 30 %, dok je postotak kliničkog odgovora oko 40 % do 50 % (183). Ovi su podaci bazirani na temelju dviju metaanaliza. Obje metaanalize rađene su na temelju randomiziranih, dvostruko slijepih i placebo kontroliranih ispitivanja. U prvoj metaanalizi analizirano je 6 RCT-a s 392 pacijenta, a u drugoj metaanalizi analizirani su podaci iz 29 RCT-a s ukupno 1371 pacijentom s VDP-om (80,184). U drugoj metaanalizi proučavan je klinički odgovor, remisija i postotak prekida liječenja tijekom liječenja visokofrekventnim rTMS-om nakon prosječno 13 seansi. Dolazi do 29,3 % nasuprot 10,4 % kliničkog odgovora i 18,6 % nasuprot 5 % remisije uspoređujući aktivnu i placebo skupinu (80).

Mali je broj studija koje su ispitivale učinkovitost transkranijske magnetske stimulacije u stvarnim uvjetima kliničke prakse. U studiji objavljenoj 2012. godine prikazani su rezultati liječenja rTMS-om u 42 TMS klinike sa sjedištem u SAD-u u kojima je liječeno 307 ambulantnih pacijenata s VDP-om s perzistentnim simptomima unatoč farmakoterapiji i antidepresivima. Pacijenti su primali prosječno 2,5 (± 2,4) antidepresiva u odgovarajućoj dozi i trajanju bez zadovoljavajućeg poboljšanja u aktualnoj depresivnoj epizodi. Postotak kliničkog odgovora koju su procjenjivali kliničari (CGI-S) bio je 58,0 %, a stopa remisije 37,1 %. Postotak kliničkog odgovora prema rezultatima upitnika koje su ispunjavali pacijenti kretao se od 56,4 do 41,5 %, a stopa remisije od 28,7 do 26,5 % (PHQ-9, odnosno IDS-SR) (185).

U našoj je studiji nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om i standardnom psihofarmakoterapijom bez klinički relevantnih simptoma VDP-a bilo 24/47 (51 %) sudionica i sudionika iz pokusne te 4/43 (9 %) iz kontrolne skupine (HAM-D 17<7).

Slični rezultati u aktivnoj skupini dobiveni su i u prvoj metaanalizi u kojoj se istraživala učinkovitost augmentacije terapije antidepresivima rTMS-om, a koja je objavljena 2014. godine. U metaanalizu je uključeno 7 randomiziranih kontroliranih istraživanja s ukupno 279 pacijenata, 171 u aktivnoj i 108 u placebo skupini (82). Klinički odgovor na terapiju i remisija, ukupno gledajući, za aktivnu skupinu bili su 46,6 %, a za placebo skupinu 22,1 %. RTMS skupina ostvarila je značajno smanjenje na HAM-D ljestvici. Zaključeno je kako za bolesnike koji su liječeni zbog rezistentne depresije (TRD-a) augmentativni rTMS nakon neuspjeha terapijom antidepresivima značajno povećava učinak antidepresiva (82).

U našoj su studiji, osim u učinkovitosti, sličnosti bile i u niskom postotku odustajanja od liječenja rTMS-om što može govoriti u prilog dobroj podnošljivosti i manjku nuspojava. Nakon četiri tjedna liječenja, u rTMS grani dvoje sudionika bilo je izgubljeno za praćenje. To je u skladu s ovom prvom velikom metaanalizom augmetacije terapije antidepresivnima rTMS-om u kojoj je odustajanje od terapije rTMS-om u obje skupine bilo relativno nisko i ukazivalo je na visoku prihvatljivost rTMS-a (82).

Prema metaanalizi 11 kliničkih ispitivanja u kojima se proučavala stopa kliničkog odgovora i remisije te demografski i klinički prediktori odgovora na terapiju rTMS-om postotak remisije bio je 31%, a postotak kliničkog odgovora 46 %. Kao i u većini prethodnih studija, odgovor je bio bolji kod bolesnika s manje teškom depresivnom epizodom i kraćim trajanjem trenutne epizode, a viši intenzitet stimulacije bio je povezan s višim stopama odgovora na liječenje rTMS-om (89).

Prema retrospektivnoj kliničkoj studiji objavljenoj 2019. godine koja je ispitivala učinkovitost transkranijske magnetske stimulacije u liječenju VDP-a u i koja je uključivala 247 sudionika oba spola s prosječnim početnim PHQ-9 od 21,7 ± 4 (klasificirano pod ozbiljnom depresijom) klinički ocijenjene stope remisije od 72 % postignute su za 3,1 ± 1,0 tjedna terapije rTMS-om. Istraživanje je uključivalo učinkovitost rTMS-a i rTMS-a u kombinaciji s KBT-om. Klinički odgovor bio je povezan s težim simptomima depresije (npr. prethodnim hospitalizacijama i pokušajima samoubojstva) što potvrđuje djelotvornost u težim oblicima VDP-a (186).

Primjena rTMS-a visoke frekvencije na 120 % MT-a i 3000 impulsa po seansi je sigurna (63). Tijekom naše studije glavna nuspojava liječenja rTMS-om bio je osjećaj prolazne nelagode u glavi i na vlasištu, najčešće na mjestu na kojem su se primjenjivali impulsi rTMS-a. Kod manjeg broja bolesnika nelagoda se proširila na susjedna područja lica (oko, nos i čeljust) što je zabilježeno i u drugim studijama (52). Također, neki su bolesnici osjetili trzanje ili pomicanje ovih područja tijekom stimulacije zbog pobuđivanja površinskih živčanih grana i kontrakcije površinskih mišićnih skupina što je također zabilježeno i u drugim studijama (53). Primijećena je i glavobolja nakon rTMS tretmana u osoba s visokom razinom MT-a, no bol i glavobolja postupno su se smanjivali zbog navikavanja ili izravnog antinociceptivnog učinka rTMS-a (53). Sve su ove nuspojave u skladu s opisima u literaturi.

Postoje spolne razlike u kliničkim značajkama i farmakološkom odgovoru na depresiju. Kroničnost depresije s lošijom socijalnom prilagodbom i kvalitetom života više pogađa žene nego muškarce (187). Kod žena je uočen nepovoljniji odgovor na imipramin nego na sertralin, dok je kod muškaraca uočen obrnuti obrazac (188). Ovaj različiti odgovor između klasa lijekova u žena uočen je prvenstveno u žena u premenopauzi što sugerira da ženski spolni hormoni mogu pojačati odgovor na SSRI ili inhibirati odgovor na tricikličke stanice (189).

U studiji na pacijentima kojima je omogućen slobodan izbor kliničkih intervencija praćenih 12 tjedana žene su imale otprilike 1.5 puta veću vjerojatnost postizanja remisije od muškaraca, a većina pacijenata u studiji uzimala je ili SSRI ili SNRI (190). Činjenica da ovakav učinak nije zabilježen kod starijih žena i da je utvrđeno da nadomjesna hormonska terapija uklanja lošiji odgovor na terapiju SSRI-om sugerira ulogu ženskih spolnih hormona u terapijskom odgovoru, posebno na SSRI. Pokazalo se da estrogen utječe na sintezu serotonina kao i na vezanje i aktivnost serotoninskih receptora (172).

Unatoč brojnim istraživanjima, još uvijek nema konsenzusa o tome postoje li razlike u djelotvornosti antidepresiva povezane sa spolom. Nedostatak konsenzusa djelomično je

povezan s raznovrsnom dijagnostikom i metodologijom ispitivanja koja je korištena u studijama što dovodi do poteškoća u interpretaciji rezultata (191).

Iako su dosadašnje studije uglavnom govorile u prilog tome da antidepresivna terapija ne djeluje bolje kod muškaraca, prema rezultatima našeg istraživanja žene su imale lošiji odgovor na antidepresivnu farmakoterapiju od muškaraca (u kontrolnoj skupini žena liječenih antidepresivnima rezultat HAM-D17 snižen je za manje od 1 %, a u kontrolnoj skupini muškaraca liječenih antidepresivnima rezultat HAM-D17 snižen je za 17 %). Standardna farmakoterapija djelovala je manje kod žena nego kod muškaraca što nije uočljivo u stručnoj literaturi.

Pri pristupu depresivnim pacijentima treba uzeti u obzir učinak spola i menopauze na antidepresivni učinak rTMS-a. Pacijentice u postmenopauzi imale su značajno slabiji odgovor na rTMS nego pacijentice u premenopauzi i muškarci sugerirajući da je menopauzalni status možda glavni faktor koji objašnjava različit odgovor na liječenje među spolovima (192). Značajna negativna korelacija između postotnog smanjenja HAM-D rezultata i povećanja dobi pronađena je samo u ženskih pacijenata što dodatno podupire ideju da je dobni faktor spolno specifičan, barem u slučaju antidepresivne učinkovitosti rTMS-a. Ovo je otkriće u skladu s rezultatima prethodnih studija u kojima je starija dob bila povezana sa smanjenom učinkovitošću rTMS-a u skupinama pacijenata koje su uglavnom bile žene te se u skladu s tim pretpostavlja se da je menopauza u žena s VDP-om glavni faktor koji određuje antidepresivnu učinkovitost rTMS-a (192).

Huang pretpostavlja kako je smanjenje koncentracije lutealnih hormona u plazmi (LH) i folikulo-stimulativnih hormona (FSH) čimbenik koji pogoduje odgovoru na rTMS. Primijećeno je kako je visoki omjer E2/P (estrogen/progesteron) povezan s terapijskim odgovorom na rTMS (192). Prema drugoj je studiji učinak varijacija razine estrogena na kortikalnu ekscitabilnost takav da niske razine estrogena smanjuju, a više razine estrogena povisuju ekscitabilnost (193). Ove dvije studije sugeriraju kako je povećanje omjera E2/P prediktivni faktor odgovora na rTMS među ženama (194).

U metaanalizi 14 randomiziranih, kontroliranih studija provedenih od 2008. do 2013. godine autori su uočili vjerojatnu povezanost kratkotrajnih učinaka rTMS-a sa spolom, ali to nisu mogli dokazati (176). U metaanalizi objavljenoj 2019. godine koja se odnosila na 23 studije objavljene od 2002. do 2018. i u kojoj je proučavana dugotrajnost antidepresivnog odgovora na terapiju rTMS-om autori studije uočili su bolje odgovore na terapiju u trećem i šestom mjesecu od završetka intervencije u studijama s većim udjelom sudionica ženskog spola. Kako u većini

uključenih studija učinak spola nije bio zasebno analiziran, nije bilo moguće donijeti konkluzivne zaključke (175).

U studiji Trevizola i sur. iz 2020. cilj je bio identificirati kliničke prediktore remisije nakon tretmana rTMS-om na lijevom DLPFC-u iz podataka velikoga randomiziranoga istraživanja u kojem se uspoređivao tretman standardnim 10 Hz rTMS-om i iTBS-om u liječenju VDP-a . Uključeno je 388 ispitanika (199 liječenih iTBS-om i 189 liječenih 10 HZ rTMS-om) i analizom učinaka specifičnih za određene parametre (duljine trenutne depresivne epizode, upotrebe benzodiazepina, spola) nije dokazan značajniji utjecaj na vjerojatnost remisije (195).

Prethodne studije istraživale su prediktore odgovora na transkranijsku magnetsku stimulaciju (rTMS) u depresivnim poremećajima, ali još uvijek postoji ograničeno znanje vezano za kliničke prediktore. U studiji Rostamija i suradnika iz 2017. godine logističkom regresijskom analizom kod 248 pacijenata s depresivnim poremećajima (VDP-om i BAP-om) liječenih visokofrkventnim rTMS-om na DLPFC-u zaključeno je kako su kognitivno-afektivni simptomi u usporedbi sa somatskim simptomima važniji za odgovor na liječenje rTMS-om, a gubitak interesa bio je prvi i najvažniji klinički prediktor, dok je starost bila najznačajniji demografski prediktor odgovora na liječenje rTMS-om (196). Što se tiče demografskih prediktora, dob je više puta dokumentirana kao važan čimbenik odgovora na liječenje rTMS-om, dok je spol demografska varijabla koja je također proučavana u nizu rTMS istraživanja i u većini istraživanja pokazalo se da spol nije važan čimbenik u odgovoru na liječenje rTMS-om u VDP-u (196). S povećanjem dobi dolazi do smanjenja antidepresivnog učinka rTMS-a (197).

U starijih bolesnika s depresijom HF-rTMS protokol mogao bi biti korisniji od primjene LF-rTMS-a s obzirom na to da udaljenost između kore velikoga mozga i kostiju lubanje postaje veća sa starošću zbog prefrontalne atrofije te su potrebni veći intenziteti stimulacije (198).

Sinteza literature pokazuje kako su manje teški VDP i blagi popratni simptomi prediktivni čimbenici za odgovor na rTMS (194). Prema studiji iz 2004. godine kod kraćih depresivnih epizoda bolji je odgovor na liječenje definirajući prag ispod četiri godine. Pacijenti koji su primili aktivni rTMS (n = 14) i kod kojih je depresivna epizoda trajala kraće od 4 godine prosječno su smanjili rezultat HAM-D za 52 % u odnosu na 6 % kod onih s epizodom duljom od 10 godina (199). U studiji iz 2007. godine koja je obuhvatila 70 pacijenata potvrđeni su ovi rezultati (200) te se čini da neuspjeh ranijeg liječenja antidepresivima ili rezistencija na liječenje smanjuju koristi liječenja rTMS-om. U ovoj studiji smanjen je prag trajanja depresivne epizode na manje od 5 mjeseci. Analiza popratnih simptoma ukazuje na to da bolesnici s nesanicom ili poremećajima spavanja bolje reagiraju na rTMS. Sljedeći doprinos ovih studija je da je

smanjenje psihomotorne aktivnosti, što se odražava u sporosti u mislima i govoru i poteškoćama u koncentraciji, povezano s boljim odgovorom na rTMS. U studiji iz 2008. godine autori su izvijestili da je niska razina terapijske rezistencije faktor koji predviđa dobar odgovor na rTMS (201). 2009. godine studija pokazuje da je dobar odgovor na liječenje u korelaciji s kraćim trajanjem trenutne depresivne epizode (125). Prema studiji iz 2014. kod nižih vrijednosti na skali depresije (HAM-D) veća je remisija terapijom rTMS-om (202).

Prema rezultatima našeg istraživanja rTMS u kombinaciji s antidepresivima u žena je učinkovitiji od liječenja samo antidepresivima, a to nije moguće pouzdano tvrditi za muškarce. Liječenje rTMS-om sa zavojnicom tipa osmice ima veći učinak u smanjivanju simptoma VDP-a kod žena nego kod muškaraca, iako razlika u učinku nije statistički značajna.

U SPA-u, nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima, kod žena iz pokusne skupine došlo je do snižavanja HAM-D17 za 56 %, dok je u kontrolnoj skupini rezultat HAM-D17 snižen za manje od 1 %. U SPA-u, nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima, kod muškaraca iz pokusne skupine došlo je do snižavanja HAM-D17 za 50 %, dok je u kontrolnoj skupini rezultat HAM-D17 snižen za 17 %.

Ako kao jedan od mogućih uzroka nešto boljeg učinka rTMS-a kod žena pretpostavimo placebo učinak, trebali bismo proučiti sustavni pregled spolnih razlika placebo i nocebo efekta u 18 studija. Osam studija istraživalo je placebo analgeziju, a dvije studije nocebo hiperalgeziju. Preostalih osam studija istraživalo je kognitivne performanse, mentalne poremećaje, dopaminergičko funkcioniranje, simptome sindroma iritabilnog crijeva (IBS), mučninu i reverzne reakcije na farmakološke tretmane. Zaključeno kako je placebo odgovor zastupljeniji kod muškaraca, a nocebo odgovor kod žena (203).

Placebo odgovor (sham) na rTMS-u kod VDP-a povezan je s godinom publikacije i poboljšanjem depresivnih simptoma u aktivnoj grupi, a negativno je povezan s razinom rezistentne depresije (204). Spol, starost i vrsta stimulacije nisu povezani s placebo učinkom kod liječenja rTMS-om (204).

Prema istraživanjima nema spolnih razlika u udaljenosti površine lubanje i korteksa mozga parijetalne regije te nema razlike u ukupnoj debljini frontalne i parijetalne kosti. U frontalnoj i parijetalnoj regiji žene imaju gušću kompaktnu kost i manje spužvaste kosti, dok muškarci imaju deblju spužvastu kost (205).

Kao mogući razlog boljeg odgovora na rTMS kod žena, možemo uzeti u obzir spolne razlike u strukturi mozga. Muškarci u prosjeku imaju veći volumen mozga nego žene, a žene imaju

deblji korteks mozga te postoje regionalne razlike po spolu u volumenu i gustoći tkiva u amigdalama, hipokampusu i inzuli (206).

Smanjenje volumena hipokampusa opaženo je kod osoba s depresijom koja traje dulje od dvije godine i uglavnom je prisutno kod djece i osoba starije životne dobi (166) što ukazuje na zaštitne čimbenike kod mlađih odraslih. Zanimljivo je da su volumetrijska smanjenja povezana s depresijom uočljivija kod muškaraca nego kod žena, iako se taj trend ne primjećuje u svim studijama (162). Te razlike mogu potaknuti učinci liječenja. Liječenje antidepresivima kod osoba s depresijom može povećati volumen hipokampusa ili spriječiti atrofiju hipokampusa, a to može biti specifično za određeni spol. Prema jednoj studiji kod žena koje su reagirale na liječenje utvrđen je povećani volumen što nije utvrđeno kod žena koje nisu reagirale na terapiju, a taj efekt nije utvrđen niti kod muškaraca (167). Premenopauzalne žene mogu biti otpornije na smanjenje volumena hipokampusa u depresiji i učinkovitost liječenja može se više vidjeti kroz obnovu volumena hipokampusa kod žena. U drugoj studiji utvrđeno je kako su propisani antidepresivi samo kod žena povezani s povećanom neurogenezom u hipokampusu (207) sugerirajući mogući mehanizam volumetrijske obnove.

Obrasci abnormalnosti specifični za spol otkriveni su u kortiko-limbičko-strijatalnoj morfologiji kod pojedinaca s neliječenom depresijom. Prefrontalno-limbičke abnormalnosti bile su primarno kod žena, dok su prefrontalno-strijalne nepravilnosti prvenstveno pronađene kod muškaraca što ukazuje na spolne razlike u neuronskim putevima u pozadini depresije (168). Ovi nalazi mogu biti od značaja za spolne razlike u kliničkoj prezentaciji depresije; prefrontalno-limbička disfunkcija može biti povezana s većom učestalošću anksioznosti kod žena, dok prefrontalno-strijalna disfunkcija može biti povezana s većom prevalencijom zlouporabe psihoaktivnih tvari kod muškaraca (162).

Transkripcijske promjene povezane s depresijom između muškaraca i žena vrlo se malo preklapanju (169). Geni koji su povezani sa sinaptičkim regijama smanjeno su izraženi kod muškaraca, ali su povećano izraženi kod žena s depresijom, a mikroglija i geni povezani s oligodendrocitima povećani su kod muškaraca, a smanjeni kod žena (169). Dokazi uvjerljivo govore o tome da je transkripcijski potpis depresije velikim dijelom različit između muškaraca i žena (169).

Ovi nalazi ukazuju na spolne razlike u mehanizmima bolesti i naglašavaju potrebu za razvojem spolno specifične farmakoterapije depresije. Razlike u molekularnom potpisu depresije objašnjavaju zašto muškarci i žene pokazuju razlike u prezentaciji bolesti i učinkovitosti liječenja (162).

Spol je povezan s više serotoninskih funkcija uključujući 5-HT1A i 5-HT2C receptore, 5-HT transportere i 5-HT koncentracije i metabolizam, a spolni hormoni moduliraju ekspresiju gena serotoninskih transportera. Efekti imunološke aktivacije indolamin dioksigenaze (IDO-a) veći su kod žena i žene zato imaju veće razine depresogenih i anksiogenih katabolita triptofana (TRYCAT) (208).

Smanjena ekpresija faktora NUDR u prefrontalnom korteksu žena s depresivnim poremećajem može predstavljati funkcionalni poremećaj tog transkripcijskog faktora i to može doprinijeti smanjenju 5-HT1A receptora (209).

S obzirom da smo u našem istraživanju na razini ovog uzorka pokazali kako je kod žena veći učinak liječenja rTMS-om i standardnom terapijom nego kod muškaraca liječenih rTMS-om i standardnom terapijom, smatramo da bi se takav učinak trebalo provjeriti na većem uzorku pacijenata.

Vrijeme primijene rTMS-a u liječenju VDP-a i mjesto rTMS-a u algoritmu liječenja antidepresivima još nije jasno definirano, a klinička praksa pokazuje da rTMS bolje djeluje kada se primjenjuje u godini početka aktualne depresivne epizode, na pacijentima mlađim od 65 godina te u slučajevima za koje je poznato da imaju ograničenu razinu otpornosti na liječenje (jedan ili dva neuspjela antidepresiva s ili bez dodatne psihoterapije) (180).

Istraživački napori u studijama liječenja rTMS-om usmjereni su na poboljšanje remisije te smanjenje vremena i troškova liječenja (63). Jedan od ciljeva budućih istraživanja bit će identifikacija pouzdanih karakteristika za odabir optimalnih parametara tretmana te predviđanje ishoda liječenja kako bi se terapija rTMS-om učinila sigurnijom, učinkovitijom i pristupačnijom za veći broj bolesnika oboljelih od depresivnog poremećaja (183).

Naše istraživanje bilo je jedno u nizu istraživanja prediktora terapijskog uspjeha liječenja rTMS-om. S obzirom da dosadašnja istraživanja učinkovitosti liječenja rTMS-om nisu imala spol kao fokalni prediktor, namjeravali smo doprinijeti boljem razumijevanju nekonzistencija u dosadašnjoj literaturi. Iako našim istraživanjem nismo dokazali spolno specifične razlike u djelovanju rTMS-a i nismo razjasnili nekonzistencije u literaturi, smatramo da je dalo doprinos u boljem razumijevanju djelovanja rTMS-a.

6.1. Ograničenja istraživanja

Prvo ograničenje ovog ispitivanja jest u nepostojanju kontrolne skupine koja bi bila „liječena“ lažnom kacigom bez aktivnog magnetnog polja (engl. *sham coil*). Nepostojanje takve kontrolne skupine djeluje suprotno od *null* hipoteze, a intenzitet toga učinka nije moguće pouzdano pretpostaviti. Bez takve kontrolne skupine nije moguće kontrolirati placebo učinak liječenja rTMS-om, pa onda ni valjano kauzalno interpretirati naše rezultate. Drugo ograničenje ovog ispitivanja razmjerno je slab uspjeh upotrijebljene stratificirane randomizacije. Randomizacija je stratificirana prema tri kriterija: spolu, dobi i težini VDP-a mjerenom HAM-D17, grupiranim u dva stratuma: <17; ≥17 bodova. Nakon randomizacije dvije su ispitivane skupine bile nedovoljno dobro usklađene prema više relevantnih prognostičkih čimbenika. Tu smo slabost pokušali kontrolirati multivarijabilnom statističkom analizom, ali statistička snaga istraživanja nije bila izračunata za potrebe statističke kontrole tako velikoga broja kovarijata. S obzirom na cijenu i tehničke zahtjeve liječenja rTMS-om, dostupna populacija ne bi ni omogućila uzorak dovoljne veličine uz razumne rokove trajanja prikupljanja podataka, dakle dovoljno kratke da spriječe duže djelovanje različitih vanjskih zbunjujućih (engl. *confounding*) čimbenika. Iz istog je razloga svojom veličinom ovaj uzorak među većima upotrijebljenima u istraživanjima učinaka rTMS-a u svijetu. Smjer i intenzitet učinaka tih neusklađenosti dvije ispitivane skupine nije moguće procijeniti zato jer su njihove povezanosti s ishodima liječenja VDP-a, te specifično liječenja rTMS-om, različite. Buduća istraživanja utoliko možda ne bi toliku pažnju trebala posvetiti veličini uzorka koja je u pojedinačnom istraživanjima, kako je opisano, uvijek ograničena, koliko naravi randomizacije. Bolje rješenje na uzorku ove veličine bila bi kovarijatno prilagodljiva randomizacija, primjerice minimizacijom koja bi omogućila kontrolu dovoljne izjednačenosti većeg broja relevantnih prognostičkih čimbenika. Ni to rješenje ne bi bilo optimalno zbog nemogućnosti kontrole interakcija prognostičkih čimbenika drugog i viših redova. Optimalno je rješenje opisanog problema tek u sustavnom pregledu, odnosno metaanalizi dovoljnog broja randomiziranih kontroliranih studija u kojima bi onda broj sudionica i sudionika bio dovoljno velik za učinkovitu kontrolu relevantnih prognostičkih čimbenika, moderatora i zbunjujućih varijabli. Treće ograničenje ovog ispitivanja posljedica je kumulativnog djelovanja odabrane mjere ishoda i nezakrivanja spola sudionica i sudionika liječnicama i liječnicima koji su ishod liječenja mjerili. HAM-D17 nije ljestvica za samostalno ispunjavanje, već pomoću nje težinu pojedinih simptoma VDP-a procjenjuje psihijatar tijekom polustruktuiranog razgovora s bolesnicom ili bolesnikom. Pri tome su liječnica ili liječnik nužno svjesni bolesničina ili bolesnikova spola, odnosno uz primjenu HAM-D17 kao mjere ishoda spol sudionica i sudionika nije moguće zakriti od ispitivača bez da se naruši kvaliteta

procjene. Je li, u kojem smjeru i kojim intenzitetom djelovao ovaj mogući izvor sustavne pogreške nije moguće valjano i pouzdano ustvrditi. Kontrolu ovog problema u budućim istraživanjima bilo bi moguće učiniti tako da se kao mjera ishoda osim HAM-D17 upotrijebi i neka ljestvica za samostalno ispunjavanje poput Beckovog inventara depresije-II (BDI-II) (210,211), Ljestvice Centra za epidemiološke studije (CES-D) (212) ili sl. Četvrto ograničenje jest u upotrebi HAM-D17 kao da se radi o jednodimenzionalnoj ljestvici, iako tome sigurno nije tako.

Peto ograničenje ponovo je povezano s ograničenom veličinom uzorka zbog koje nismo bili u stanju provjeriti mjernu invarijantnost HAM-D17 između pokusne i kontrolne skupine te temporalnu invarijantnost između mjerenja pri uključivanju i mjerenja nakon četiri tjedna liječenja. Štoviše, naša analiza ukazala je na loše slaganje jednodimenzionalnog modela HAMD-17 s empirijskim podacima, ali nam veličina uzorka nije dopuštala analizu razlika u učincima rTMS-a između muškaraca i žena u pojedinim dimenzijama HAM-D17. Šesto ograničenje smanjuje generabilnost naših rezultata i zaključaka. Naime, ovo je ispitivanje provedeno u specijaliziranoj psihijatrijskoj ustanovi kojoj gravitira primarno urbana populacija socioekonomskog statusa boljeg od prosjeka Republike Hrvatske. Naše rezultate treba oprezno poopćavati na populacije drukčije sociodemografske i kliničke strukture. Smjer i intenzitet djelovanja ovog ograničenja nismo u stanju valjano i pouzdano procijeniti. S obzirom da je glavni ishod ljestvica na kojoj težinu simptoma procjenjuje liječnica ili liječnik te s obzirom da narav i kvaliteta edukacije, treninga i svakodnevnog kliničkog iskustva mogu biti različite između pojedinih psihijatrijskih ustanova, moguće je da je dio naših rezultata dobivenih u PB „Sveti Ivan“ specifičan i da ga nije moguće reproducirati u drugim usporedivim, pa onda ni drukčijim ustanovama, primjerice na psihijatrijskim odjelima manjih županijskih bolnica, u domovima zdravlja ili u privatnoj psihijatrijskoj praksi. Sedmo ograničenje smanjuje relevantnost naših nalaza. Naime, u ovom ispitivanju praćeni su samo kratkoročni učinci liječenja rTMS-om, dakle samo neposredno pri završetku liječenja. Na temelju ovog ispitivanja nije moguće ništa valjano ni pouzdano tvrditi o trajanju tog učinka. Buduća bi istraživanja trebala nastaviti pratiti bolesnike najmanje tri mjeseca nakon završetka liječenja pa provjeriti smanjuju li se opisane spolne razlike, ostaju li jednakima ili se povećavaju.

7. ZAKLJUČAK

1. Našim istraživanjem na razini pouzdanosti 95% nisu dokazane spolne razlike u učinku liječenja VDP-a rTMS-om pomoću zavojnice oblika osmice nakon prilagodbe za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima.
2. Dokazali smo statistički značajniju veću učinkovitost liječenja rTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima u odnosu na liječenje samo standardnom terapijom antidepresivima.
3. Na razini ovog uzorka čini se da je kod žena veći učinak liječenja rTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima nego kod muškaraca liječenih rTMS-om i standardnom terapijom antidepresivima. To bi trebalo provjeriti na većem uzorku.

8. POPIS LITERATURE

1. Grobler G. Major Depressive Disorder. South African J Psychiatry. 2013;19(3):7.

2. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? The Lancet Psychiatry. 2017;4(2):146–58.

3. Depression [Internet]. who.int. 2020 [cited 2020 Jul 21]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

4. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. Transl Psychiatry. 2019;9(1):127.

5. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. J Psychiatr Res. 2019 Aug;

6. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva; 2017.

7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014.-2015. Zagreb; 2016.

8. Malhi GS, Mann JJ. Seminar Depression. Lancet. 2018;392:2299–312.

9. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. Nat Neurosci. 2010 Oct;13(10):1161–9.

10. Hyman S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. Nature. 2014 Nov;515(7526):189–91.

11. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Mol Psychiatry. 2013 Apr;18(4):497–511.

12. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy Jr GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Mol Psychiatry. 2016/08/16. 2017 Apr;22(4):527–36.

13. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 1997 Nov;154(11):1497–503.

14. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016 Jan;16(1):22–34.

15. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. JAMA psychiatry. 2015 Mar;72(3):268–75.

16. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). Mol Psychiatry. 2014 Jul;19(7):791–800.

17. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. Neurosci Biobehav Rev. 2016 May;64:101–33.

18. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. Mol Psychiatry. 2016/05/03. 2017 Jun;22(6):900–9.

19. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jul;68(7):675–90.

20. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. Am J Psychiatry. 2012 Jul;169(7):693–703.

21. Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. Neurobiol Dis. 2013 Apr;52:4–11.

22. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. Psychol Med. 2016 Mar;46(4):717–30.

23. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. Psychoneuroendocrinology. 2015 Dec;62:366–75.

24. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. Annu Rev Psychol. 1997;48:191–214.

25. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. Nat Neurosci. 2013 Jan;16(1):33–41.

26. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Makarić G. Suvremena klasifikacija depresije i mjerni instrumentie. Medicus. 2004;13(1):19–29.

27. Medicinska naklada. MKB-10 - Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja - klinički opisi i dijagnostičke smjernice, deseta revizija, e. Zagreb; 1999.

28. Slap N. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje, DSM-5,. Jastrebarsko; 2014.

29. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. Arch Gen Psychiatry. 1992 Oct;49(10):809–16.

30. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Prim. 2016;2:16065.

31. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry. 2014 Feb;13(1):56–67.

32. Mohr DC, Ho J, Duffecy J, Baron KG, Lehman KA, Jin L, et al. Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. J Clin Psychol. 2010 Apr;66(4):394–409.

33. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry. 1965 Nov;122(5):509–22.

34. Sharp T. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. Curr Top Behav Neurosci. 2013;14:309–25.

35. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000;403:17–25.

36. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (London, England). 2018 Apr;391(10128):1357–66.

37. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905–17.

38. Malhi GS, Byrow Y. Is treatment-resistant depression a useful concept? Evid Based Ment Health. 2016 Feb;19(1):1–3.

39. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry. 2007 Dec;62(11):1217–27.

40. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. Cochrane database Syst Rev. 2018;5:CD010558.

41. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun;

42. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns., J. J Med Ethics. 2011;

43. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Jun 26;11:1549–60.

44. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. Vet J. 2003 Jul;166(1):28–42.

45. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Vol. 1, Lancet (London, England). England; 1985. p. 1106–7.

46. Transcranial Magnetic Stimulation. Neuromethods. Springer New York; 2014.

47. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimul. 2013 Jan;6(1):1–13.

48. Miniussi C, Paulus W, Rossini PM, editors. Transcranial Brain Stimulation. CRC Press; 2012.

49. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport. 1995;6(14):1853–6.

50. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. Biol Psychiatry. 2001 Jul;50(1):58–61.

51. Levkovitz Y, Harel E V, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. Brain Stimul. 2009 Oct;2(4):188–200.

52. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. J Clin Psychiatry. 2018;79(1):16cs10905.

53. Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. Pain. 2012/03/22. 2012 Jun;153(6):1219–25.

54. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. The use of topical lidocaine to reduce pain during repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. J ECT. 2011 Mar;27(1):44–7.

55. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group S of TMSC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic

stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009/10/14. 2009 Dec;120(12):2008–39.

56. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MPA, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. J Affect Disord. 2015 Mar;173:216–20.

57. Reti IM, Schwarz N, Bower A, Tibbs M, Rao V. Transcranial magnetic stimulation: A potential new treatment for depression associated with traumatic brain injury. Brain Inj. 2015;29(7–8):789–97.

58. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Feb;11(1):119–30.

59. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. J Clin Psychiatry. 2008 Feb;69(2):222–32.

60. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Jan;108(1):1–16.

61. Hsu W-Y, Cheng C-H, Lin M-W, Shih Y-H, Liao K-K, Lin Y-Y. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. Epilepsy Res. 2011 Oct;96(3):231–40.

62. Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2004 Aug;115(8):1730–9.

63. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Aljinović V, Penić SZ, Ivezić E, et al. New insights into transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression. Soc Psihijatr. 2017;45(2):125–38.

64. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A Review of Functional Neuroimaging in Mood Disorders: Positron Emission Tomography and Depression. Can J Psychiatry. 1997 Jun 30;42(5):467–75.

65. Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med. 1995 Mar 9;25(2):247–61.

66. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. Eur J Neurosci. 2001 Oct;14(8):1405–11.

67. Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Bossuyt A. HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. CNS Spectr. 2009 Aug;14(8):439–48.

68. Baeken C, Marinazzo D, Wu G-R, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. world J Biol psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2014 May;15(4):286–97.

69. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GSC, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MVB, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. J ECT. 2014 Mar;30(1):47–61.

70. Lan MJ, Chhetry BT, Liston C, Mann JJ, Dubin M. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Induces Brain Morphological Changes in Regions Associated with a Treatment Resistant Major Depressive Episode: An Exploratory Analysis. Brain Stimul. 2016 Jul;9(4):577–83.

71. Garnaat SL, Yuan S, Wang H, Philip NS, Carpenter LL. Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. Psychiatr Clin North Am. 2018 Sep;41(3):419–31.

72. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci. 2008 Mar;1124:1–38.

73. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. Biol Psychiatry. 2012 Oct;72(7):595–603.

74. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. Biol Psychiatry. 2014 Oct;76(7):517–26.

75. Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. Brain Stimul. 2012 Oct;5(4):569–76.

76. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. Biol Psychiatry. 2007;62(11):1208–16.

77. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. J Clin Psychiatry. 2008 Mar;69(3):441–51.

78. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(5):507.

79. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. Brain Stimul. 2010;3(4):187–99.

80. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med. 2013;44(2):225–39.

81. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. J Clin Psychiatry. 2014;75(05):477–89.

82. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. BMC Psychiatry. 2014 Nov 30;14:342.

83. Huang M, Luo B, Hu J, Wang S-S, Zhou W, Wei N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: A double-blind, randomized, sham-controlled trial. Aust New Zeal J Psychiatry. 2012;46(3):257–64.

84. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, Nahas Z, McDonald WM, Wajdik CD, et al. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2012/06/11. 2012 Oct;29(10):883–90.

85. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Erratum to “Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study” [Brain Stimulation 9 (2016) 251–257]. Brain Stimul. 2016;9(4):639.

86. Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T, et al. A Multisite, Naturalistic, Observational Study of Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Pharmacoresistant Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. 2014;75(12):1394–401.

87. Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(5):1173–81.

88. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The Efficacy and Safety of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-resistant Depression: The Results From a Large Multicenter French RCT. Brain Stimul. 2014;7(6):855–63.

89. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN

OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION. Depress Anxiety. 2016;33(8):746–53.

90. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic Efficacy of Right Prefrontal Slow Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. Arch Gen Psychiatry. 1999 Apr;56(4):315.

91. Januel D, Dumortier G, Verdon C-M, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation ({rTMS}): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2006 Jan;30(1):126–30.

92. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, et al. Priming Stimulation Enhances the Effectiveness of Low-Frequency Right Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. J Clin Psychopharmacol. 2008 Feb;28(1):52–8.

93. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation ({rTMS}) compared with venlafaxine {ER} in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study. J Affect Disord. 2009 Nov;118(1–3):94–100.

94. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. J Affect Disord. 2011 May;130(3):466–9.

95. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet. 1996 Jul;348(9022):233–7.

96. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood Improvement Following Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Depression: A Placebo-Controlled Crossover Trial. Am J Psychiatry. 1997 Dec;154(12):1752–6.

97. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-Blind Controlled Investigation of Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Major Depression. Am J Psychiatry. 1999 Jun;156(6):946–8.

98. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. Psychiatry Res. 1999 Nov;88(3):163–71.

99. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. Biol Psychiatry. 2000 Feb;47(4):332–7.

100. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X-B, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex {TMS} for treating depression. Biol Psychiatry. 2000 Nov;48(10):962–70.

101. Garcia-Toro M. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Oct;71(4):546–8.

102. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Cresp\i\' M, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. J Affect Disord. 2001 May;64(2–3):271–5.

103. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment of Depression in the Elderly. Int Psychogeriatrics. 2001 Jun;13(2):225–31.

104. Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. Psychiatry Res. 2002 Dec;113(3):245–54.

105. Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R, Padberg F. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. Biol Psychiatry. 2002 Apr;51(7):602–3.

106. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. Bipolar Disord. 2003;5(1):40–7.

107. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Aug;75(8):1171–4.

108. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Feb;75(2):320–2.

109. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. Biol Psychiatry. 2004;55(4):398–405.

110. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MAJ, Willems MAM. A 3-Month, Follow-Up, Randomized, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. J Clin Psychiatry. 2004;65(10):1323–8.

111. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. Psychiatry Res. 2004;126(2):123–33.

112. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. Psychiatry Res. 2005;137(1–2):1–10.

113. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS Hasten the Response to Escitalopram, Sertraline, or Venlafaxine in Patients With Major Depressive Disorder? A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. J Clin Psychiatry. 2005;66(12):1569–75.

114. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: A double-blind placebo-controlled study. Biol Psychiatry. 2005;57(2):162–6.

115. Su T-P, Huang C-C, Wei I-H. Add-On rTMS for Medication-Resistant Depression. J Clin Psychiatry. 2005;66(07):930–7.

116. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. Biol Psychiatry. 2006;59(2):187–94.

117. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, et al. More Lateral and Anterior Prefrontal Coil Location Is Associated with Better Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Antidepressant Response. Biol Psychiatry. 2009;66(5):509–15.

118. Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, Ashim S, Lewin C, Singh V, et al. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. Br J Psychiatry. 2007 Jun 2;190(6):533–4.

119. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. Psychiatry Res. 2007;150(2):181–6.

120. Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation. Br J Psychiatry. 2007;191(5):441–8.

121. LOO CK, MITCHELL PB, McFARQUHAR TF, MALHI GINS, SACHDEV PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. Psychol Med. 2006;37(03):341.

122. Bretlau L, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Combination with Escitalopram in Patients with Treatment-Resistant Major Depression. A Double-Blind, Randomised, Sham-Controlled Trial. Pharmacopsychiatry. 2008;41(2):41–7.

123. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of Vascular Depression Using Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(3):268.

124. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. Psychol Med. 2007;38(3):323–33.

125. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: Clinical Predictors of Outcome in a Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial. Neuropsychopharmacology. 2008;34(2):522–34.

126. Paillère Martinot M-L, Galinowski A, Ringuenet D, Gallarda T, Lefaucheur J-P, Bellivier F, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [18F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;13(01):45.

127. Ray S, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK, Mishra BR, Zia-ul-Haq M. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: A randomized sham controlled study. J Affect Disord. 2011;128(1–2):153–9.

128. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-High-Frequency Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation as Augmentation in Severely Ill Patients with Depression: A Naturalistic Sham-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. Neuropsychobiology. 2012;66(3):141–8.

129. Zheng H, Jia F, Guo G, Quan D, Li G, Wu H, et al. Abnormal Anterior Cingulate N-Acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy. Int J Neuropsychopharmacol. 2015 May 29;18(11):pyv059–pyv059.

130. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. J Affect Disord. 2013;151(2):625–31.

131. Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, Wu G-R, Van Hove C, Audenaert K, et al. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging. Brain Stimul. 2015 Jul;8(4):808–15.

132. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, Daskalakis ZJ, de Castella A, Kulkarni J. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(10):1002.

133. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläfke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2003;253(2):103–9.

134. Chistyakov A V, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic

stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8(2):223–33.

135. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant Effects of High and Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the Dorsolateral Prefrontal Cortex. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007;19(2):179–86.

136. Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, Cheng J, Bowers D, Goodman WK, et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: A randomized, sham-controlled trial. Psychiatry Res. 2010;178(3):467–74.

137. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K, et al. No Deterioration of Cognitive Performance in an Aggressive Unilateral and Bilateral Antidepressant rTMS Add-On Trial. J Clin Psychiatry. 2004;65(6):772–82.

138. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. Am J Psychiatry. 2006;163(1):88–94.

139. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. Psychiatry Res Neuroimaging. 2006;146(1):53–7.

140. McDonald WM, Easley K, Byrd EH, Holtzheimer P, Tuohy S, Woodard JL, et al. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006;2(1):85–94.

141. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? Neuroscience. 2010;167(2):323–8.

142. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AVJ, Segrave RA, et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. J Affect Disord. 2012;139(2):193–8.

143. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2014 Nov;125(11):2150–206.

144. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, et al. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020 May;

145. Holtzheimer 3rd PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2010 Oct;27(10):960–3.

146. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2014;51:181–9.

147. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. Depress Res Treat. 2014/07/21. 2014;2014:135049.

148. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? J Clin Psychiatry. 2010;71(07):873–84.

149. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) VERSUS ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT) FOR MAJOR DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS. Depress Anxiety. 2013;30(7):614–23.

150. Daskalakis ZJ. Theta-burst transcranial magnetic stimulation in depression: when less may be more. Brain. 2014/05/15. 2014 Jul;137(Pt 7):1860–2.

151. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. Am J Psychiatry. 2020 Aug;177(8):716–26.

152. Li C-T, Chen M-H, Juan C-H, Huang H-H, Chen L-F, Hsieh J-C, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. Brain. 2014;137(7):2088–98.

153. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, van Heeringen K. The acute effects of accelerated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. Psychiatr Danub. 2014 Nov;26 Suppl 1:48–52.

154. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis J, Kennedy SH, et al. Brain Stimulation rTMS of the Dorsomedial Prefrontal Cortex for Major Depression : Safety , Tolerability , Effectiveness , and Outcome Predictors for 10 Hz Versus Intermittent Theta-burst Stimulation. 2015;8:208–15.

155. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res. 2017 Jul;90:102–9.

156. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2018 Apr;391(10131):1683–92.

157. Mendlowitz AB, Shanbour A, Downar J, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Isaranuwatchai W, et al. Implementation of intermittent theta burst stimulation compared

to conventional repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment resistant depression: A cost analysis. PLoS One. 2019 Sep 12;14(9):e0222546–e0222546.

158. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry. 2015 Feb;14(1):64–73.

159. Nordenskjöld A, Mårtensson B, Pettersson A, Heintz E, Landén M. Effects of Hesel-coil deep transcranial magnetic stimulation for depression - a systematic review. Nord J Psychiatry. 2016/04/19. 2016 Oct;70(7):492–7.

160. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. J Psychiatr Res. 2019;114.

161. Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2019 May;19(1):139.

162. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. Prog Neurobiol. 2019 May;176:86–102.

163. Bogren M, Brådvik L, Holmstrand C, Nöbbelin L, Mattisson C. Gender differences in subtypes of depression by first incidence and age of onset: a follow-up of the Lundby population. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Mar;268(2):179–89.

164. Labaka A, Goñi-Balentziaga O, Lebeña A, Pérez-Tejada J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. Biol Res Nurs. 2018;20(4):383–92.

165. Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):111–28.

166. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. J Psychiatry Neurosci. 2009 Jan;34(1):41–54.

167. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry. 2000 Jun;47(12):1087–90.

168. Kong L, Chen K, Womer F, Jiang W, Luo X, Driesen N, et al. Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2013 Jun;47(6):733–9.

169. Seney ML, Huo Z, Cahill K, French L, Puralewski R, Zhang J, et al. Opposite Molecular Signatures of Depression in Men and Women. Biol Psychiatry. 2018/02/19. 2018 Jul

1;84(1):18–27.

170. Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. Algorithms For Treatment of Major Depressive Disorder: Efficacy and Cost-Effectiveness. Pharmacopsychiatry. 2019 Mar;52(3):117–25.

171. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Pariano R, De Berardis D, et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. Pharmacol Res. 2019;139:494–502.

172. LeGates TA, Kvarta MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):140–54.

173. Herzog DP, Wegener G, Lieb K, Müller MB, Treccani G. Decoding the Mechanism of Action of Rapid-Acting Antidepressant Treatment Strategies: Does Gender Matter? Int J Mol Sci. 2019 Feb;20(4).

174. Cuijpers P, Weitz E, Twisk J, Kuehner C, Cristea I, David D, et al. Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an "individual patient data" meta-analysis. Depress Anxiety. 2014 Nov;31(11):941–51.

175. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. Brain Stimul. 2019;12(1):119–28.

176. Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:727–56.

177. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov;310(20):2191–4.

178. Filipcic I, Milovac Z, Sucic S, Gajsak T, Filipcic IS, Ivezic E, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia. Psychiatr Danub. 2017 Mar;29(1):31–8.

179. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1960;23(56).

180. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):474–528.

181. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? Biol Psychiatry. 2003;53(8):640–8.

182. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. Psychol Med. 2013 Mar;43(3):471–81.

183. Vila-Rodriguez F, Downar J, Blumberger D. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Changing Landscape. Psychiatr Times. 2013 Jul 19;30.

184. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. J Clin Psychiatry. 2013 Feb;74(2):e122-9.

185. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. Depress Anxiety. 2012 Jul;29(7):587–96.

186. Davila MC, Ely B, Manzardo AM. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) using different TMS instruments for major depressive disorder at a suburban tertiary clinic. Ment Illn. 2019 Mar;11(1):7947.

187. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in chronic major and double depression. J Affect Disord. 2000;60(1):1–11.

188. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. Am J Psychiatry. 2000 Sep;157(9):1445–52.

189. Sagud M, Hotujac L, Peles A, Jakovljevic M. Gender differences in depression. Coll Antropol. 2002;26:149–57.

190. Kim J-M, Kim S-W, Stewart R, Kim S-Y, Yoon J-S, Jung S-W, et al. Predictors of 12-week remission in a nationwide cohort of people with depressive disorders: the CRESCEND study. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2011;26(1):41–50.

191. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. Dialogues Clin Neurosci. 2016 Dec;18(4):447–57.

192. Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. Psychoneuroendocrinology. 2008 Jul;33(6):821–31.

193. Inghilleri M, Conte A, Currà A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. Clin Neurophysiol. 2004;115(5):1063–8.

194. Beuzon G, Timour Q, Saoud M. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. Encephale.

2017 Feb;43(1):3–9.

195. Trevizol A, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe K, Daskalakis Z, Blumberger D. Predictors of remission after repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depressive disorder: An analysis from the randomised non-inferiority THREE-D trial. EClinicalMedicine. 2020 May 1;22:100349.

196. Rostami R, Kazemi R, Nitsche M, Gholipour F, Salehinejad A. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. Clin Neurophysiol. 2017 Jul 24;128:1961–70.

197. Kar SK. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2019;17(1):25–33.

198. Nahas Z, Li X, Kozel F, Mirzki D, Memon M, Miller K, et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: A pilot study. Depress Anxiety. 2004 Jan 1;19:249–56.

199. Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. Depress Anxiety. 2004;19(1):24–30.

200. Brakemeier E-L, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation ({rTMS}). J Psychiatr Res. 2007;41(5):395–403.

201. Brakemeier E-L, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation ({rTMS}) in major depression: Replication study in drug-free patients. J Affect Disord. 2008;108(1–2):59–70.

202. Pallanti S, Grassi G, Antonini S, Quercioli L, Salvadori E, Hollander E. {rTMS} in resistant mixed states: An exploratory study. J Affect Disord. 2014;157:66–71.

203. Vambheim SM, Flaten MA. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. J Pain Res. 2017;10:1831–9.

204. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, Carvalho AF, Padberg F, Fregni F, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Feb;81:105–13.

205. Russell M, Goodman T, Wang Q, Groshong B, Lyeth BG. Gender Differences in Current Received during Transcranial Electrical Stimulation. Front psychiatry. 2014;5:104.

206. Ruigrok AN V, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo M V, Tait RJ, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Feb;39(100):34–50.

207. Epp JR, Beasley CL, Galea LA. Increased hippocampal neurogenesis and p21 expression in depression: dependent on antidepressants, sex, age, and antipsychotic exposure. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2013 Oct;38(11):2297–306.

208. Songtachalert T, Roomruangwong C, Carvalho AF, Bourin M, Maes M. Anxiety Disorders: Sex Differences in Serotonin and Tryptophan Metabolism. Curr Top Med Chem. 2018;18(19):1704–15.

209. Szewczyk B, Kotarska K, Daigle M, Misztak P, Sowa-Kucma M, Rafalo A, et al. Stress-induced alterations in 5-HT1A receptor transcriptional modulators NUDR and Freud-1. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Nov;17(11):1763–75.

210. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun;4:561–71.

211. Beck A, Steer R, Brown G. Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psycholoical Corporation; 1996.

212. Radloff L. A self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas. 1977;1:385–401.

9. PRILOZI

9.1. PRILOG A: Popis tablica

Tablica 1. TMS: najčešći parametri stimulacije u liječenju VDP-a (Janicak and Dokucu, 2015) 20
Tablica 2. Klinička istraživanja primjene rTMS-a na DLPFC-u (Milovac *et al.*, 2017) 27
Tablica 3. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema terapijskoj grani ispitivanja 60
Tablica 4. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema spolu 61
Tablica 5. Karakteristike sudionica i sudionika pri uključivanju prema terapijskoj grani ispitivanja i spolu 62
Tablica 6. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema terapijskoj grani ispitivanja .. 68
Tablica 7. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema spolu 68
Tablica 8. Težina VDP-a pri uključivanju u ispitivanje prema terapijskoj grani i spolu 69
Tablica 9. Težina VDP-a nakon intervencije u ispitivanje prema terapijskoj grani ispitivanja 73
Tablica 10. Težina VDP-a nakon intervencije prema spolu 74
Tablica 11. Težina VDP-a nakon intervencije u ispitivanje prema terapijskoj grani i spolu .. 75
Tablica 12. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom neovisno o spolu 77
Tablica 13. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom kod muškaraca 81
Tablica 14. Ishod liječenja rTMS-om i standardnom farmakoterapijom kod žena 82

9.2. PRILOG B: Popis slika

Slika 1. Suvremeni rTMS uređaj 12

Slika 2. Različiti oblici magnetskih zavojnica ('Transcranial Magnetic Stimulation', 2014). 13

Slika 3. Tijek ispitivanja 55

Slika 4. Histogram raspodjele dobi u dvije terapijske grane ispitivanja; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele 63

Slika 5. Histogrami raspodjele dobi muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele 64

Slika 6. Histogrami raspodjele rezultata HAM-D17 muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja pri uključivanju; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele 66

Slika 7. Histogrami raspodjele rezultata HAM-D17 muškaraca i žena u dvije terapijske grane ispitivanja nakon intervencije; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele 71

Slika 8. Aritmetička sredina HAM-D17 pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om ili standardnom psihofarmakoterapijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti 78

Slika 9. Aritmetička sredina HAM-D17 kod muškaraca pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om ili standardnom psihofarmakoterapijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti 83

Slika 10. Aritmetička sredina HAM-D17 kod žena pri uključivanju i nakon četiri tjedna liječenja rTMS-om ili standardnom psihofarmakoterapijom (kontrolna skupina) prilagođena za dob, dob početka VDP-a, dijagnozu, liječenje SIPPS-om, SIPPSN-om i ostalim antidepresivima; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti 83

10. ŽIVOTOPIS

Željko Milovac rođen je u Splitu 1977. godine gdje je završio osnovnu školu i Prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu započeo je 1996. godine u Splitu, a od treće godine studija studira u Zagrebu gdje je i diplomirao 2002. godine. Pripravnički staž odrađuje od 2003. do 2004. godine u KBC-u Zagreb. 2004. godine polaže stručni ispit. Od 2005. do 2007. godine radi u timu Hitne pomoći na poslovima razminiranja. Od 2007. godine zaposlen je kao liječnik sekundarac u Psihijatrijskoj bolnici "Sveti Ivan". Od 2008. do 2012. godine specijalizira psihijatriju. 2011. godine upisuje Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij „Dentalna medicina" na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2012. godine radi kao specijalist psihijatar u PB "Sveti Ivan". Od 2013. godine edukant je grupne analize na Institutu za grupnu analizu, a od 2015. godine član je tima za liječenje transkranijskom magnetskom stimulacijom. 2016. godine stječe međunarodne kvalifikacije za primjenu transkranijske magnetske stimulacije Sveučilišta u Maastrichtu. Iste godine stječe kvalifikaciju za primjenu dubinske transkranijske magnetske stimulacije. 2019. godine položio je ispit subspecijalizacije iz područja biologijske psihijatrije, a 2020. iz područja psihoterapije. Autor je i koautor više radova objavljenih u znanstvenim i stručnim časopisima. Aktivno poznaje engleski i njemački jezik te se služi talijanskim jezikom. Živi u Zagrebu, oženjen je i otac dvoje djece.

Popis javno objavljenih radova autora:

Radovi indeksirani u CurrentContents-u

1. Milovac Ž, Santini M, Vuk Pisk S, Caratan S, Grošić V, Filipčić I. Acute psychosis – anti-NMDA receptor encephalitis phase. Psychiatria Danubina. 2016;28:301-303.

2. Filipcic I, Milovac Z, Sucic S, Gajsak T, FilipcicIS, Ivezic E, Aljinovic V, Orgulan I, Penic SZ, Bajic Z. Efficacy: Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia. Psychiatr Danub. 2017;29(1):31-38.

3. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Milovac Ž, Sučić S, Ivezić E, et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation using an H1-coil or figure-8-coil in the treatment of unipolar major depressive disorder: A study protocol for a randomized controlled trial. Psychiatr Danub. 2018;30(1):41–6.

4. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, Bašić S, Bajić Ž, Heilig M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder: A randomized clinical trial. J Psychiatr Res. 2019;114:113-119.

5. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, et al. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020;271(1):49–59.

Radovi u indeksiranim časopisima

1. Milovac Ž, Vuk Pisk S, Silić A, Mihanović M. Dijagnostička dvojba: serotoninski sindrom ili medikamentni delirij?. Socijalna psihijatrija. 2010;38:85-88.

2. Lončar Vuina A, Milovac Ž, Aljinović V, Mimica N. Alzheimerova bolest-zapisi jedne njegovateljice. Socijalna psihijatrija. 2012;40(4):263-268.

3. Orešković A, Bodor D, Mimica N, Milovac Ž, Glavina T. Coerced addiction treatment: How, when and whom? Alcoholism. 2013;49(2):107–114.

4. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Aljinović V., Zečević Penić S., Ivezić E, Filipčić I. Nove spoznaje u liječenju depresije transkranijalnom magnetskom stimulacijom. Socijalna psihijatrija. 2017;45(2): 125-138.

5. Vuk Pisk S; Filipčić I, Bogović A, Milovac Ž, Todorić Laidlaw I, Caratan S. Maligne bolesti i psihički poremećaji - prevalencija, mortalitet, terapijski izazovi. Socijalna psihijatrija. 2017;45:187-201.

Sažeci u indeksiranim časopisima (CC časopisima)

1. Gajsak T, Filipcic I, Milovac Z, Sucic S, Zecevic Penic S, Ivezic E, Bajic Z. Transcranial magnetic stimulation has different short-term efficacy on different major depressive disorder symptoms: a nested prospective cohort study in Croatia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017;267(Suppl 2):115-163.

2. Filipcic I, Gajsak T, Sucic S, Milovac Z, Zecevic Penic S, Ivezic E, Orgulan I, Tunjic Vukadinovic N, Bajic Z. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation with and without the Brainsway H1-coil in treatment of major depressive disorder: presentation of the protocol and interim analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017;267(Suppl 2):115-163.

3. Simunovic Filipcic I, Gajsak T, Sucic S, Milovac Z, Zecevic Penic S, Ivezic E, Ruljancic N, Bajic Z, Filipcic I. Interaction of serotonin and age is significant predictor of transcranial magnetic stimulation effect on major depressive disorder: a prospective cohort study in Croatia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017; 267(Suppl 2):115-163.

4. Ruljancic N, Filipcic I, Simunović Filipcic I, Gajsak I, Milovac Z, Sucic S, Zecevic Penic S, Bajic Z. Platelet and serum bdnf level and response to rtms treatment; a nested prospective cohort study in croatia. Clin Chem Lab Med. 2018;56(11).

5. Simunović Filipčić I, Ivezic E, Milovac Z, Kašpar I, Kocijan Lovko S, Gorsic L, Gajsak T, Strahimir Sucic S, Slavicek Sucic A, Grah M, Tunjic Vukadinovic N, Bajic Z, Bras M, Filipcic I. Age and gender determined differences in the onset of chronic physical multimorbidities among patients with schizophrenia or depression and the general population. Schizophr Bull. 2018;44(Suppl 1).

6. Ivezic E, Filipcic I, Simunovic Filipcic I, Sucic S, Gajsak T, Milovac Z; Zecevic Penic S, Orgulan I, Pozgaj V, Bajic Z. Personality traits and antidepressant effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (DTMS), L'Encéphale. 2019;45 (Suppl 2): 83.

Sažeci u zbornicima – domaći i inozemni skupovi

1. Lončar Vuina A, Silić A, Milovac Ž, Gajšak T, Aljinović V. Granica koju je moguće prijeći? Prikaz bolesnice s graničnim poremećajem ličnosti. 18. EFPT Forum, Dubrovnik; 2010.

2. Milovac, Ž., Mayer, N., Bodor, D., Caratan, S., Lončar-Vuina, A., Orešković, A., Mihanović, M. (2012): Should Internet addiction bean official diagnostic category, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, The Club of Gambling Addicts, 2012, 51-51.

3. Milovac, Ž., Bodor, D., Mayer, N., Caratan, S., Lončar-Vuina, A., Orešković, A., Mihanović, M. (2012): Alcoholism in the elderly – a hidden problem, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, 50-50.

4. Mayer, N., Milovac, Ž., Bodor, D., Lončar-Vuina, A., Caratan, S., Bodor, D., Mihanović, M. (2012): Psychodynamic perspective of alcoholism, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, 50-50.

5. Bodor, D., Orešković, A, Milovac, Ž., Lončar-Vuina, D., Mayer, N., Caratan, S., Mihanović, M. (2012): Coercive tratment of alcoholism, actual issues, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, 14-14.

6. Caratan, S., Milovac, Ž., Mayer, N., Bodor, D., Lončar-Vuina, A., Orešković, A., Mihanović, M. Psychoanalitic approach to gambling, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, The Club of Gambling Addicts, 2012, 95-95.

7. Caratan, S., Lončar-Vuina, A., Milovac, Ž., Bodor, D., Mayer, N., Mihanović, M. (2012): Pathological gambling – etiology, clinical course, therapy, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, The Club of Gambling Addicts 2012, 94-94.

8. Lončar-Vuina, A., Caratan, S., Bodor, D., Mayer, N., Milovac, Ž., Mihanović, M. (2012): Sociotherapy – therapeutic community for pathological gambling, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, The Club of Gambling Addicts 2012, 99-100.

9. Orešković, A., Bodor, D., Milovac, Ž., Lončar-Vuina, A., Mayer, N., Caratan, S., Mihanović, Mate. (2012): Reclassification of pathological gambling in DSM-5, comparison with DSM-IV classification criteria, Book of Abstracts, Danijel Buljan (ur.). Opatija: Croatian Medical Association, Croatian Psychiatric Association, Croatian Associations of Clubs of Treated Alcoholics, The Club of Gambling Addicts, 2012, 102-102.

10. Vilibić M, Milovac Ž, Žegura I, Jukić V, Mimica N. Dissocijativne (konverzivne) konvulzije, epilepsija ili dualnost?. 9. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2012.

11. Vjekoslav A, Lončar Vuina A, Milovac Željko, Mimica Ninoslav. Alzheimerova bolest-zapisi jedne njegovateljice. 9. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2012.

12. Milovac Ž, Caratan S, Vuk Pisk S, Bodor D, Loncar A, Mihanovic M. Disocijativni stupor u tijeku fizikalne terapije. 10. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2013.

13. Caratan S, Milovac Ž, Bodor D, Goršić L, Mihanović M. Psihodinamika grupe nakon smrti članice. 10. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2013.

14. Milovac Ž, Caratan S, Vuk Pisk S, Bodor D, Filipčić I. Akutna psihotična epizoda – faza encefalitisa. 6. hrvatski psihijatrijski kongres. Zagreb; 2014.

15. Milovac Ž, Caratan S, Ruljančić N, Bodor D, Mayer N, Vuk Pisk S. Komu vjerovati: dijagnostičkom testu ili anamnezi?.11. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2014.

16. Milovac Ž, Mihanović B, Filipčić I, Caratan S, Gajšak T. Klasična glazba i psihijatrijski bolesnici. 4. hrvatski kongres o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb; 2015.

17. Milovac Ž, Filipčić I: Prva iskustva liječenja TMS-om u Hrvatskoj. 57th International Neuropsychiatric Congress. Pula; 2016.

18. Caratan S, Zlatarević Stanić S, Milovac Ž, Todorić Laidlaw I, Šitum S, Filipčić I. Shizofrenija i paradontalna bolest – povezanost, prevencija, perspektive. Hrvatski kongres psihosomatske medicine i psihoterapije i 6.internacionalni simpozij psihijatrije i kognitivne neuroznanosti (ISPCN). Rab; 2017.

19. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Aljinović V, Zečević Penić S, Ivezić E, Filipcic I. Liječenje transkranijalnom magnetskom stimulacijom u psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“. Hrvatski kongres psihosomatske medicine i psihoterapije i 6.internacionalni simpozij psihijatrije i kognitivne neuroznanosti (ISPCN). Rab; 2017.

20. Zlatarević Stanić S, Caratan S, Todorić Laidlaw I, Šitum S, Milovac Ž, Filipčić I: Psihičke bolesti u komorbiditetu s astmom. Hrvatski kongres psihosomatske medicine i psihoterapije i 6.internacionalni simpozij psihijatrije i kognitivne neuroznanosti (ISPCN). Rab; 2017.

21. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Ž, Zečević Penić S, Ivezić E, Orgulan I, Bajić Ž. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation with and without the Brainsway H1-coil in treatment of major depressive disorder; Presentation of the protocol and interim analysis. 3rd european conference on brain stimulation in psychiatry. Lion; 2018.

22. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Gajšak T, Sučić S, Milovac Ž, Orgulan I, Požgaj V, Ivezić E, Zečević Penić I, Bajić Ž. Efikasnost repetitivne transkranijalne magnetske stimulacije koristeći oblik zavojnice „8“ ili „h1“ u liječenju velike depresivne epizode, randomizirana

klinička studija. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

23. Sučić S, Gajšak T, Milovac Ž, Šimunović Filipčić I, Zečević Penić I, Bajić I, Ivezić E, Orgulan I, Požgaj V, Filipčić I. Početna mrežna gustoća simptoma depresije kao prediktor remisije nakon 4 tjedna liječenja rtms-om: ugnježđena prospektivna kohortna studija. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

24. Grah M, Restek-Petrović B, Handl H, Kašpar I, Goršić L, Milovac Ž, Mayer N, Ivezić E, Bahun I, Filipčić I. Program liječenja graničnog poremećaja ličnosti „Razum i osjećaji“ (Rio) u psihijatrijskoj bolnici „Sveti ivan“- šest godina iskustva. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

25. Caratan S, Kocijan Lovko S, Ivrlač A, Goršić L, Kašpar I, Šitum S, Milovac Ž, Todorić Laidlaw I, Filipčić I. Kroz program dnevne bolnice do gitarističkog koncerta. 7. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem i 15. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2018.

26. Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Šimunović Filipčić I, Ivezić E, Zečević Penić S, Orgulan I, Požgaj V, Bajić Ž, Filipčić I. Liječenje Aspergerovog sindroma tehnikom deepTMS-a: prikaz bolesnika. 16. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2020.

27. Milovac Ž, Grah M, Restek-Petrović B, Koret B. Kratkotrajna grupna psihoterapija graničnog poremećaja ličnosti u sklopu programa RIO. 16. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2020.

28. Prga Bajić T, Grah M, Milovac Ž. Na koga se zapravo ljutite? 16. hrvatski psihijatrijski dani. Opatija; 2020.