

Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo

Rok Perme, dr. med.*

Medicinka fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

doc. dr. Jurij Bon, dr. med. spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med. spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

*e-naslov: rperme@gmail.com

IZVLEČEK

Depresija je pogosta kronična in ponavljajoča se duševna motnja, ki je povezana z zmanjšano kakovostjo življenja in sposobnostjo vsakdanjega funkcioniranja, iz česar izvira tudi visoko bolezensko breme za širšo družbo. Veliko bolnikov z depresivno motnjo ob zdravljenju z zdravili ali psihoterapijo ne doseže remisije. Med alternativnimi oblikami biološkega zdravljenja depresije izstopajo metode možganske stimulacije, ki med drugim vključujejo tudi repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo (rTMS). Trenutno je uporaba rTMS klinično indicirana pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na ustrezna poskusa zdravljenja z vsaj dvema različnima antidepresivoma. Zaradi relativno visoke varnosti metode in odsotnosti stranskih učinkov pa se v raziskavah vse bolj uveljavlja tudi v drugačnih okvirih zdravljenja motenj razpoloženja, kot so na primer akutno zdravljenje depresije s potencialno hitrejšim učinkom, še posebej pri spremljajoči samomorilni ogroženosti, ali zdravljenje anksioznih motenj. rTMS zadovoljivo pomaga približno polovici bolnikov z rezistentno depresijo, pri čemer pa napovedni dejavniki učinka niso dobro razumljeni.

Ključne besede: depresija, na zdravljenje odporna depresija, odziv na zdravljenje, repetitivna transkraniialna magnetna stimulacija, napovedni dejavniki

UVOD

Unipolarna depresivna motnja (ang. *major depressive disorder*, MDD) je klinična oblika depresije, ki predstavlja enega izmed najpogostejših vzrokov bolezenske prizadetosti v svetu in prinaša ne le resno znižanje stopnje funkcionalnosti posameznika, temveč tudi negativen vpliv na medosebne odnose in s tem na kvaliteto življenja (1). Depresija predstavlja tudi veliko bolezensko breme za družbo; njen letni strošek je v Evropi ocenjen na 118 milijard evrov (2), predstavlja pa tudi pomemben dejavnik umrljivosti, saj je najpogostejša duševna motnja pri ljudeh, ki so storili samomor (3). V Sloveniji količnik samomora znaša 20/100.000 prebivalcev (4).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavniki tveganja so pretekle epizode depresije, ki povečajo tveganje ponovitve bolezni za 69 %, družinska zgodovina depresije, ki poveča tveganje razvoja bolezni za 3-5-krat, ter zmanjšani nevrofiziološki odzivi pri nagrajevanju, ki napovedujejo večjo verjetnost razvoja depresije v prihodnosti, večje tveganje za razvoj depresije v družini ter slabši odziv na zdravljenje (5). Z upoštevanjem biopsihosocialnega modela (6) najdemo dejavnike tveganja za depresijo v vseh dimenzijah; genetski predispoziciji, psihološki ranljivost zaradi kroničnega stresa in/ali nasilja (npr. v otroštvu) ter šibkem socialnem okolju s pomanjkanjem medosebnih odnosov (1,7).

PATOFIZIOLOGIJA DEPRESIJE

Pri posameznih bolnikih z depresijo so lahko prisotne precej različne kombinacije simptomov, kar odraža heterogenost vzrokov in patofizioloških mehanizmov depresije. Nevrofiziološko so v nastanek depresije vpletena številna možganska področja, kot so prefrontalni in cingulatni korteks, hipokampus, striatum, amigdala in talamus (8). Farmakološko zdravljenje še vedno temelji na antidepresivih, ki vplivajo na ravni monoaminskih nevrottransmitterjev, vse več raziskav pa ugotavlja, da je depresija povezana z motnjami delovanja nevronske omrežij (9). Obstoječi izsledki glede disfunkcije nevronske omrežij so nekonsistentni, saj opisujejo tako njihovo hiporeaktivnost, hiperreaktivnost kot hipokonektivnost ter hiperkonektivnost (10).

K nastanku depresije lahko prispeva tudi genetsko ozadje, ki odraža heterogenost motnje; ljudje z depresijo imajo lahko prisotno kombinacijo alelov, ki povečuje nagnjenost k depresiji (11). Kljub temu da so genetske spremembe v etiologiji depresije pomembne, pa študije dvojčkov nakazujejo pomembno vlogo drugih dejavnikov (12). Epigenetske spremembe so ključni mehanizem interakcije zunanjih stresorjev z genomom, kar vodi v stabilne spremembe v DNA strukturi ter izražanju genov ter posledično vedenju, brez spremembe DNA nukleotidnega zaporedja (13). Acetilacija histonov se izkazuje kot prilagoditveni mehanizem na stres, metilacija histonov pa nakazuje na nagnjenost k depresiji (9). Epigenetske spremembe lahko predstavljajo obetavne terapevtske tarče, kot so na primer spremembe v signalni poti glukokortikoidov, serotonergičnega signaliziranja ter nevrotrofičnih genov (npr. gena BDNF) (13).

Raziskave biomarkerjev MDD so se osredotočile na slikovne metode, gastrointestinalne dejavnike, nevrotrofične dejavnike, živčne prenašalce, hormone, imunologijo in oksidativni stres, a so zaključki glede njihovega pomena še nezanesljivi, razen dognanj o kortizolu, pri katerem visoke ravni napovedujejo nastop, relaps ali recidiv depresivne epizode (13).

BIOLOŠKA HETEROGENOST IN ENDOFENOTIPI DEPRESIJE

Endofenotipi so definirani kot skupki kliničnih značilnosti, ki so povezani s specifičnimi nevrofiziološkimi ali drugimi biološkimi značilnostmi pri posamezni bolezni. Pri duševnih motnjah so zaradi njihove klinične heterogenosti endofenotipi še posebej uporabni, ker omogočajo boljše razumevanje mehanizmov bolezni, delovanja možganov in razvoj novih pristopov k zdravljenju. Endofenotipi združujejo različne dejavnike in procese (molekule, celice, nevronske mreže, fiziološke procese), ki vplivajo na povezavo med genotipom in izraženo fenotipom, ter odražajo biološko heterogenost depresije. Za razliko od biomarkerjev so endofenotipi dedni. Predvidene endofenotipe depresije tako določajo različne lastnosti, kot so osebne lastnosti nevroticizma, raven jutranjega kortizola, frontalna asimetrija kortikalne električne aktivnosti, procesi nagrajevalnega učenja in kognitivnega nadzora (14). Serija raziskav v zadnjem

času je pokazala, da so z dokazi še posebej podprti trije možni endofenotipi depresije: negativno čustvovanje (disforija), motnje v nagrajevalnem učenju (anhedonija) ter motnje kognitivnega nadzora. Pri teh endofenotipih lahko identificiramo tudi ločene nevrofiziološke korelate sprememb v delovanju možganov, kar odraža razlike v patofizioloških mehanizmih posameznega endofenotipa (15). Depresivni bolniki z višjo izraženostjo nevroticizma so imeli med nalogo čustvenega procesiranja povečano aktivnost v limbičnem omrežju, območju desne anteriorne insule, kar govori v prid klinično pomembnim individualnim razlikam med bolniki z depresijo (16). Posledično ima lahko posamezen endofenotip različen odziv na zdravljenje, npr. višja stopnja nevroticizma napoveduje boljši odziv na zdravljenje z zaviralci ponovnega privzema serotonina (17).

DIMENZIONALNOST SIMPTOMOV DEPRESIJE

Depresija je heterogena motnja, ki jo verjetno lažje razumemo z vidika dimenzionalnega razumevanja simptomov, kjer posamezne dimenzije opredeljujejo sklopi simptomov, npr. negativno razpoloženje, anksioznost, pesimizem, motivacija in anhedonija, spanje in spremembe v apetitu (18). Dimenzionalni pristop k duševnim motnjam je operacionaliziran v kriterijih raziskovalnih domen (angl. *Research Domain Criteria*, RDoC) ameriškega Nacionalnega inštituta za duševno zdravje. RDoC duševno zdravje in psihopatologijo postavi v kontekst vedenjskih in nevrobioloških okvirov, za razliko od trenutno veljavnih kategoričnih diagnostičnih sistemov, ki depresijo določajo na podlagi prisotnosti specifičnih, a precej variabilnih simptomov in znakov (19). Z upoštevanjem diagnostičnih kriterijev DSM-V tako lahko dobimo 227 možnih kombinacij simptomov, ki ustrezajo diagnozi depresivne epizode. Dva bolnika z isto diagnozo imata lahko samo en skupni simptom, kar postavlja pod vprašaj smiselnost takih kategorialnih pristopov (20).

ZDRAVLJENJE DEPRESIJE

Trenutne smernice za zdravljenje depresije Združenja psihiatrov Slovenije (21) priporočajo pristop k zdravljenju bolnika z depresivno epizodo po naslednjih korakih: a) strukturiran pristop k diagno-

stiki depresivne epizode z uporabo objektivnih kliničnih lestvic in z opredeljevanjem dimenzij, ki lahko vplivajo na rezistenco pri zdravljenju, b) uvedba antidepresiva prvega izbora, c) objektivna opredelitev stopnje odziva po ustreznem trajanju zdravljenja, d) optimizacija odmerka antidepresiva do maksimalne prenosljive doze ob delnem odzivu, e) ob neodzivu na zdravljenje se uporabi metode zdravljenja rezistentne depresivne epizode; menjava antidepresiva, kombinirana terapija (dva antidepresiva, antidepresiv in psihoterapija ali neinvazivna možganska stimulacija) ali ojačevanje odziva (antidepresiv in druga zdravila), f) razmislek o dolžini vzdrževalnega zdravljenja po izboljšanju simptomov ali doseženi remisiji.

ODZIV NA ZDRAVLJENJE IN NA ZDRAVLJENJE ODPORNA DEPRESIJA

Odziv na zdravljenje je definiran kot zmanjšanje ocene kliničnih simptomov za več kot 50 %, vodi v okrevanje in povrnitev funkcionalnosti (22,23). Odziv na zdravljenje z antidepresivi se ocenjuje po obdobju šestih do osmih tednov, nekateri bolniki pa lahko izboljšanje opazijo že po dveh tednih (24). Za doseg remisije približno polovica bolnikov z depresijo potrebuje zamenjavo antidepresiva. Konsistenca in jasnost smernic za uvedbo druge linije zdravljenja sta pomanjkljivi, kljub temu da gre klinično za ključna vprašanja (25).

Na zdravljenje odporna depresija (angl. *treatment resistant depression*, TRD) je heterogeno stanje, ki ima verjetno številne vzročne mehanizme. Bolniki imajo enako raznolike simptome, potek ter komorbidnosti kot na splošno pri unipolarni depresiji. Razlog za pojav odpornost na zdravljenje pa ni jasen (26). Nakazuje se, da ima pri tem pomembno vlogo biološka heterogenost depresije, ki se najverjetneje odraža v motnjah delovanja možganskih funkcijskih omrežij (8) ter posledično v izraženosti posameznih dimenzij klinične slike depresije, npr. depresija s prevladujočimi somatskimi simptomi, anksioznostjo in paničnimi napadi, obsesivnimi potezami, kot tudi komorbidnost telesnih bolezni ali motenj kognitivnih sposobnosti (pseudodemenca) (27). Teoretično ozadje biološke heterogenosti zajema več patofizioloških teorij, npr. o genetskih in epigenetskih spremembah, spremembah v različnih neurotransmiterskih sistemih (serotonin, noradrenalin, GABA, gluta-

min, endokanabinoidi) ter nevrotrofičnih dejavnikov, osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, imunskem sistemu ter mehanizmih celičnega stresa (28).

Enotna definicija TRD ne obstaja. Najpogosteje se opredeljuje kot velika depresivna epizoda z dvema neuspešnim zaporednim in ustreznim poskusoma zdravljenja z antidepresivi (29). Zaradi neenotne definicije prevalenca ni znana, po nekaterih ocenah znaša do 30 % (30). Povezana je z dvakrat pogostejšimi hospitalizacijami in sedemkrat višjim tveganjem za samomor v primerjavi z depresijo, ki se je ustrezno odzvala na zdravljenje (31). Ustreznost uporabljenih antidepresivov in višina odmerka se med posameznimi študijami TRD razlikujeta. Poenotenje definicije TRD bi pripomoglo k izboljšanju in standardiziranju obravnave, ki trenutno bolnikom ne nudi najbolj ustreznega ukrepanja glede na resnost, kroničnost in odziv na zdravljenje (32).

TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA

Transkranialna magnetna stimulacija (TMS) je neinvazivna metoda, ki s svojim delovanjem spreminja delovanje možganske skorje (33). Fiziološka osnova dolgoročnih učinkov TMS še ni jasno opredeljena, več razlag podpira idejo, da so v ozadju mehanizmi, podobni dolgotrajni potenciaciji in depresiji sinaptične aktivnosti, ki vplivajo na sinaptično moč (34).

V splošnem se eno-pulzna TMS uporablja za nevrofiziološko diagnostiko in raziskovanje mehanizmov delovanja možganov, ponavljajoča transkranialna magnetna stimulacija (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) pa s ponavljajočo fokalno magnetno stimulacijo možganske skorje z elektromagnetno tuljavo preko skalpa inducira spremembe v možganski aktivnosti, ki lahko vztrajajo tudi po samem obdobju stimulacije (34,35). Obstaja več oblik tuljav, v okviru terapevtske aplikacije TMS se uporablja predvsem tuljava v obliki osmice (36).

V uporabi je več rTMS protokolov z različnimi učinki na aktivnost možganske skorje, ki so odvisni od frekvence, vzorca in dolžine stimulacije; nizkofrekvenčne (<1Hz) stimulacije delujejo inhibitorno, visokofrekvenčne (>5Hz) pa ekscitatorno. Daljša stimulacija ima posledično daljši učinek (34). V klinični praksi in raziskovalnih študijah je

intenzivnost TMS terapije individualno prilagojena glede na bolnikov motorični prag v mirovanju (angl. *resting motor threshold*, RMT), ki je opredeljen kot minimalna jakost stimulacije žariščne točke za izbrano mišico v primarni motorični skorji, ki je potrebna za induciranje elektromiografskega odziva velikosti vsaj 50 μ V v 50 % poizkusov v tarčni mišici. RMT predstavlja oceno ekscitabilnosti kortikospinalnega trakta (34, 36).

TMS ima le malo neželenih učinkov. Najpogosteje (pri 6,9 % bolnikov) se pojavi zmeren glavobol in neudobje na mestu stimulacije (37). Najbolj resen neželeni učinek je epileptični napad, ki ima pojavnost manjšo od 1 %, tveganje zanj lahko povečajo uporaba alkohola, možganske poškodbe, nespečnost ali družinska nagnjenost, na tveganje pa ne vpliva predpisano jemanje zdravil, ki imajo vpliv na centralni živčni sistem (38,39). Med redke neželene učinke sodi še terapevtsko sprožena manija s pojavnostjo manjšo od 1 % (40).

VLOGA rTMS PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

rTMS je vse bolj dostopna metoda zdravljenja depresije, uporablja se predvsem pri TRD. Med učinkovite protokole za depresijo spada visoko frekventni rTMS protokol (10Hz) nad levo dorzolateralno prefrontalno skorjo (DLPFC). Natančnost izbire stimulacijske točke nad DLPFC lahko zagotovimo na različne načine. Najbolj natančna je individualna nevronavigacija s pomočjo magnetno-resonančne slike možganov, dober kompromis glede stroškov in natančnosti pa je tudi metoda Beam-F3, kjer uporabimo lokacijo F3 elektrode v mednarodnem 10-20 sistemu za standardizirano namestitev elektroencefalografskih elektrod (41). Na tovrstno rTMS terapijo se (delno ali popolno) odzoveta do dve tretjini bolnikov, tretjina pa je brez odziva (42). Terapevtski učinek rTMS so preverili v različnih raziskavah. V primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo terapijo, je rTMS ugodno vplival na izraženost depresivnih simptomov, stopnjo odziva ter stopnjo remisije (35), dolgoročen terapevtski vpliv pa ostaja nejasen. Nakazuje se, da je odvisen od same fiziologije možganov in dolžine zdravljenja (33,43). Večina študij za jakost stimulacije uporablja od 80 do 120 % posameznikovega RMT. Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) je tudi uradno odobrila 10Hz protokol zdravljenja depresije, ki uporablja 120 % RMT (44).

Za čustvovanje in posledično depresijo so pomembni procesi kognitivne kontrole, ki vključujejo aktivnost dorzolateralne prefrontalne skorje (DLPFC) v nadzornih omrežjih, kot je frontoparietalno omrežje (45,46). Nadzorna omrežja vplivajo na delovanje omrežij, ki so bolj primarno povezana s čustvovanjem, predvsem z inhibitornimi mehanizmi. Primarni način uporabe TMS je stimuliranje DLPFC, s čimer torej teoretično vplivamo bolj na hiperaktivnost v limbičnem omrežju (negativno čustvovanje), kot pa na druge vidike depresije (anhedonija). Drysdale in sodelavci so tudi empirično dokazali, da TMS vpliva le na nekatere podskupine depresije, ki so jih opredelili glede na frontostriatalno in limbično konektivnost, kar ponovno nakazuje na biološko heterogenost motnje (47).

NAPOVEDNI DEJAVNIKI USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA DEPRESIJE Z rTMS

Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z rTMS so še slabo raziskani in trenutno ne omogočajo ustrezne podlage za odločanje o napotitvi na zdravljenje z rTMS (42,48), predvsem zaradi izrazite metodološke variabilnosti pri protokolih zdravljenja (48). Večjo uspešnost naj bi dosegli pri bolnikih, ki so starejši, imajo epizodičen potek bolezni s krajšim predhodno zdravljenjem in z manj hudim potekom bolezni ob začetku terapije z rTMS (42). Nevrobiološko osnovani napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja pa zajemajo stopnjo osnovnega krvnega pretoka v frontalnem režnju, prisotnost polimorfizmov 5-HT1A gena in LL genotipa s serotoninskim transporterjem povezane polimorfne regije SLC6A4 gena ter Val/Val homozigotov gena BDNF (48). Zaradi relativno visoke varnosti metode in odsotnosti stranskih učinkov pa se v raziskavah vse bolj uveljavlja tudi v drugačnih okvirih zdravljenja motenj razpoloženja, npr. akutnega zdravljenja depresije s potencialno hitrejšim učinkom, še posebej pri spremljajoči samomorilni ogroženosti, ali zdravljenja anksioznih motenj (35,36).

Teoretična podlaga napovednih dejavnikov uspešnosti zdravljenja obsega fiziološke procese, ki se nahajajo na razponu od genov do izraženosti klinične slike depresije pri posamezniku, ob upoštevanju raznolikih vplivov okolja. Če depresijo obravnavamo z vidika različnosti dimenzij in ne kot enoznačen patološki koncept, bi to lahko pri-

pomoglo k enostavnejši opredelitvi heterogene biološke podlage motnje, raziskovanju povezav med določeno dimenzijo in dejavniki tveganja za razvoj depresije ter opredelitvi morebitnih klinično relevantnih napovednih dejavnikov uspešnosti zdravljenja (49). Glavni cilj raziskav je bila opredelitev napovednih dejavnikov, ki bi lahko že pred zdravljenjem določali skupine bolnikov, ki imajo večjo možnost za uspešno zdravljenje. Do sedaj je to možno le za omejeno število bolezni, predvsem tistih pri katerih dobro razumemo vpletene biološke procese. Uporaba napovednih dejavnikov pri kliničnem delu vpliva na vse ravni bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju; sposobnosti vstopa v zdravljenje, sledenja in upoštevanja navodil ter uspešnega zaključka zdravljenja oz. terapijskega programa. Depresija je eden izmed dejavnikov, ki negativno vpliva na sodelovanje bolnika, obenem pa je zdravljenje z rTMS za bolnika z depresijo lahko, zaradi pogostih obiskov klinike, zahtevno že z vidika časovne pripravljenosti in organizacije. Ker je zdravljenje z rTMS indicirano za bolnike s TRD, bi že zmerna napovedna vrednost napovednega dejavnika lahko pripomogla k boljšemu izidu zdravljenja (50).

Pregled literature in klinične izkušnje kažejo, da zdravljenje z rTMS zadovoljivo pomaga približno polovici bolnikov s TRD (51). Večina raziskav v literaturi se osredotoča na opisovanje odziva na zdravljenje preko različnih vidikov klinične slike depresije. Raziskav, ki bi se primarno osredotočale na vsakdanje funkcioniranje in kvaliteto življenja po zdravljenju z rTMS, pa ni dovolj za ustrezno meta-analizo (35).

Pri bolnikih z depresijo so verjetno prisotne individualne razlike v patofizioloških mehanizmih, ki vplivajo na odziv na zdravljenje. Opredelitev različnih endofenotipov depresije, ki bi omogočali boljše razumevanje mehanizmov bolezni, bi prispevala k bolj prilagojenemu pristopu k obravnavi sicer heterogene motnje (14). Kot trije najbolj obetavni endofenotipi se v raziskavah kažejo negativno čustvovanje, moteni procesi nagrajevanja z anhedonijo ter pomanjkljiv kognitivni nadzor (15).

Grammer in sodelavci so ugotovili, da stopnja splošne izraženosti bolezni pred zdravljenjem vpliva na uspešnost zdravljenja z rTMS, pri čemer so imeli boljše izide bolniki z blago in zmerno de-

presijo, za razliko od bolnikov s hudo depresijo, ki so remisijo dosegli redkeje. Celokupno število stimulacij in dolžina zdravljenja nista bila pomembna napovedna dejavnika remisije (50). Vse več raziskav podpira teorijo, da so primarni napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja povezani s patofiziološkim ozadjem depresije. Mohammadi in Moradi sta uspela dokazati, da je izraženost depresije odvisna od izmerjene možganske aktivnosti, pri čemer je spremenjena možganska aktivnost napovedovala večjo stopnjo izraženosti depresije (52). Trevizol in sodelavci, so ugotovili, da je izraženost in resnost depresivnih simptomov pred zdravljenjem povezana z manjšo možnostjo dosega remisije depresije po zdravljenju z rTMS (53). Kar SK. v svojem preglednem članku razdeli pozitivne napovedne dejavnike na več skupin. Nevrobiološki vključujejo različne genske polimorfizme (5-HT-1a, LL genotip 5-HTTLPR gena, Val/Val homozigoti BDNF gena), nevroslikovni zajemajo znižanje aktivacije prefrontalnega korteksa povezane z nalogo, spremenjen metabolizem, npr. višja metabolna aktivnost DLPFC, in višji bazalni metabolizem glukoze v anteriornem cingulatnem korteksu, (ang. *anterior cingulate cortex*, ACC). Morfološke spremembe, ki lahko nakazujejo pozitivni odgovor na zdravljenje so večji volumen ACC ter boljša funkcionalna konektivnost med levim DLPFC in striatumom. Elektrofiziološki pozitivni napovedni dejavniki zajemajo povišano nizko teta (4-5 Hz) aktivnost v subgenualnem ACC in visoko individualno dominantno alfa frekvenco. Morda klinično še najbolj uporabni pozitivni napovedni dejavniki vključujejo uporabo protokolov TMS, kjer je uporabljena intenziteta več kot 100 % motoričnega praga, število terapij večje od 10 ter število pulzov na posamezno terapijo več kot 1000. Med druge pozitivne napovedne dejavnike je uvrščena manj huda epizoda depresije v preteklosti, zgodovina odziva na zdravljenje s TMS, sočasno antidepressivno zdravljenje ter krajše trajanje depresivne epizode (54).

ZAKLJUČEK

Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z rTMS, so še slabo raziskani in trenutno ne omogočajo ustrezne podlage za odločanje o napotitvi na zdravljenje. Izsledke izvedenih raziskav pa je potrebno razumeti tudi v kontekstu

specifične populacije udeležencev s TRD, kar otežuje posplošitev napovednih dejavnikov na celotno populacijo bolnikov z depresijo. Nadaljnje raziskave bi bile lahko usmerjene v multimodalno opredelitev napovednih dejavnikov, kjer bi izsledke vedenjskih podatkov nadgradili z nevrofiziološkimi korelati kliničnega izboljšanja, npr. elektroencefalografsko aktivnostjo ter spremembami funkcijske konektivnosti med različnimi možganskimi strukturami, opredeljene s funkcijsko magnetno resonanco.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Nihče od avtorjev nima navzkrižja interesov.

VIRI

1. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citirano 17. julij 2022]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
2. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* junij 2006;9(2):87-98.
3. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord.* maj 2013;147(1-3):17-28.
4. Roškar S, Zorko M, Podlesek A. Suicide in Slovenia Between 1997 and 2010. *Crisis.* Junij 2015;36(2):126-34.
5. Funkhouser CJ, Kaiser AJE, Alqueza KL, Carrillo VL, Hoffman LMK, Nabb CB, idr. Depression Risk Factors and Affect Dynamics: An Experience Sampling Study. *J Psychiatr Res.* marec 2021;135:68-75.
6. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med.* december 2004;2(6):576-82.
7. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, idr. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev.* avgust 2018;64:13-38.
8. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression. *Neuron.* 28. marec 2002;34(1):13-25.
9. Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal Correlates of Depression. *Cell Mol Life Sci CMLS.* december 2015;72(24):4825-48.
10. Williams LM. Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *Lancet Psychiatry.* maj 2016;3(5):472-80.
11. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(8):43.
12. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* oktober 2016;22(5):447-63
13. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, idr. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* julij 2019;102:139-52.
14. Goldstein BL, Klein DN. A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clin Psychol Rev.* julij 2014;34(5):417-27.
15. Webb CA, Dillon DG, Pechtel P, Goer FK, Murray L, Huys QJ, idr. Neural Correlates of Three Promising Endophenotypes of Depression: Evidence from the EMBARC Study. *Neuropsychopharmacology.* januar 2016;41(2):454-63.
16. Fournier JC, Chase HW, Greenberg T, Etkin A, Almeida JR, Stiffler R, idr. Neuroticism and Individual Differences in Neural Function in Unmedicated Major Depression: Findings from the EMBARC Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* Marec 2017;2(2):138-48.
17. Webb CA, Trivedi MH, Cohen ZD, Dillon DG, Fournier JC, Goer F, idr. Personalized prediction of antidepressant v. placebo response: evidence from the EMBARC study. *Psychol Med.* maj 2019;49(07):1118-27.
18. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, idr. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med.* maj 2012;42(5):967-80.
19. Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH). [citirano 24. avgust 2022]. Dostopno na: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>
20. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med.* 4. december 2012;10:156.
21. ZPSIH | Smernice in navodila [Internet]. [citirano 25. avgust 2022]. Dostopno na: <http://www.zpsih.si/strokovno/smernice>
22. Nierenberg D. Definitions of Antidepressant Treatment Response, Remission, Nonresponse, Partial Response, and Other Relevant Outcomes: A Focus on Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* :5.
23. Macher JP, Crocq MA. Treatment goals: response and nonresponse. *Dialogues Clin Neurosci.* marec 2004;6(1):83-91.
24. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1. januar 2012;22:S492-8.
25. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, idr. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* januar 2017;62(1):11-23.
26. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, idr. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* januar 2018;84:272-88.
27. Goldberg D. The heterogeneity of „major depression“. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* oktober 2011;10(3):226-8.
28. Athira KV, Bandopadhyay S, Samudrala PK, Naidu VGM, Lahkar M, Chakravarty S. An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(3):168-87.
29. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, idr. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* februar 2020;37(2):134-45.
30. Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope. *J Pers Med.* 23. februar 2021;11(2):155.
31. Touloumis C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatr Psychiatr.* december 2021;32(Supplement I):11-4.
32. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, idr. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety.* april 2021;38(4):456-67.
33. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry.* 2003;11.
34. Klomjai W. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;6.
35. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, idr. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. :27.
36. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, idr. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* junij 2015;126(6):1071-107.
37. Overvliet GM, Jansen RAC, van Balkom AJLM, van Campen DC, Oudega ML, van der Werf YD, idr. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(3):383-92.

38. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2989-3000.
39. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, idr. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 1. januar 2021;132(1):269-306.
40. Knox ED, Bota RG. Transcranial magnetic stimulation-associated mania with psychosis: A case report. *Ment Health Clin.* 8. november 2021;11(6):373-5.
41. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulat.* 1. januar 2009;2(1):50-4.
42. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION: Research Article: rTMS in Depression. *Depress Anxiety.* avgust 2016;33(8):746-53.
43. Lam RW. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(9):11.
44. Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci.* 2021;53(10):3404-15.
45. Schultz DH, Ito T, Solomyak LI, Chen RH, Mill RD, Anticevic A, idr. Global connectivity of the fronto-parietal cognitive control network is related to depression symptoms in the general population. *Netw Neurosci.* januar 2019;3(1):107-23.
46. Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The Frontoparietal Control System: A Central Role in Mental Health. *The Neuroscientist.* december 2014;20(6):652-64.
47. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, idr. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.*
48. Silverstein WK, Noda Y, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Rajji TK, Fitzgerald PB, idr. Neurobiological Predictors of Response to Dorsolateral Prefrontal Cortex Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Systematic Review. *Depress Anxiety.* 2015;32(12):871-91.
49. Vares EA, Salum GA, Spanemberg L, Caldieraro MA, Fleck MP. Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS ONE.* 27. avgust 2015;10(8):e0136037.
50. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC, Dretsch MN, Williams KA, Cole JT. Severity of Depression Predicts Remission Rates Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry.* 1. september 2015;6:114.
51. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, idr. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* januar 2018;84:272-88.
52. Mohammadi Y, Moradi MH. Prediction of Depression Severity Scores Based on Functional Connectivity and Complexity of the EEG Signal. *Clin EEG Neurosci.* januar 2021;52(1):52-60.
53. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. 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.* 30. april 2020;22:100349.
54. 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.