

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2863.

ELEMÉRY MÓNKA

Biológiai pszichiátria
című program

Programvezető: Dr. Lazáry Judit, osztályvezető főorvos

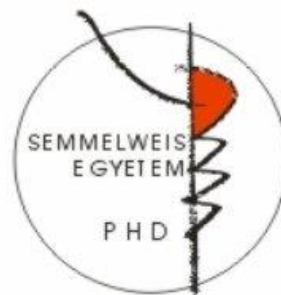
Témavezető: Dr. Lazáry Judit, osztályvezető főorvos

A VEGF és a BDNF perifériás koncentráció,
valamint a tüneti profil változásainak vizsgálata
terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegek
rTMS kezelése során

Doktori értekezés

Dr. Eleméry Mónika

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Judit, DSc., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Vörös Viktor, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Gulyás Szilvia, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Tekes Kornélia, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Lászik András, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Halmai Tamás, Ph.D., klinikai szakpszichológus

Budapest
2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés – Irodalmi háttér	6
1.1. A depresszió kezeléséről általánosságban.....	9
1.1.1. Farmakoterápia.....	10
1.1.2. Pszichoterápia.....	13
1.1.3. Elektrokonzulzív terápia.....	15
1.1.4. Egyéb terápiai eljárások.....	17
1.2. Az rTMS kezelés depressziós zavarokban.....	19
1.2.1. Az rTMS eljárás neurobiológiai alapjai.....	21
1.2.2. Az rTMS terápia helye az MDD kezelésében a klinika kezelési irányelvekben.....	24
1.3. Perifériás biomarkerek depresszióban.....	24
1.3.1. A depresszió gyulladási elmélete.....	25
1.3.2. A növekedési faktorok szerepe a depresszió patomechanizmusában.....	27
1.3.2.1. A BDNF szerepe a depresszió patomechanizmusában.....	28
1.3.2.1.1. Állatkísérletes adatok.....	29
1.3.2.1.2. Humán adatok.....	29
1.3.2.2. A VEGF szerepe a depresszió patomechanizmusában.....	31
1.3.2.2.1. Állatkísérletes adatok.....	32
1.3.2.2.2. Humán adatok.....	33
2. Célkitűzések	36
3. Módszerek	37
3.1. Vizsgálati alanyok.....	37
3.2. rTMS kezelési protokoll.....	39
3.2.1. A vizsgálatban alkalmazott rTMS készülék.....	39
3.2.2. Motoros küszöb meghatározása, lokalizáció.....	39
3.2.3. A vizsgálatban alkalmazott rTMS kezelési protokoll.....	40
3.3. Kérdőívek.....	41
3.4. Perifériás biomarker meghatározás.....	43

3.5. Statisztikai módszerek.....	44
4. Eredmények.....	45
4.1. Az rTMS kezelés akut és hosszútávú hatása a depressziós tünetekre.....	45
4.2. A szérumbDNF szintek változása és tüneti javulás rTMS kezelés hatására.....	48
4.3. A perifériás VEGF koncentráció és a tüneti változás összefüggése rTMS kezelés során terápia rezisztens depresszióban szenvedő betegek mintájában.....	49
4.4. A szérumbDNF koncentrációk összehasonlítása a rezponder és non – rezponder betegcsoportokban.....	53
5. Megbeszélés.....	56
5.1. Az rTMS akut és hosszútávú hatása a depresszió tüneteire	56
5.2. A szérumbDNF szint változása és az anhedónia javulásának összefüggése rTMS kezelés hatására.....	59
5.3. A szérumbDNF szint változása és az anhedónia javulásának összefüggése rTMS kezelés hatására.....	59
6. Következtetések	63
7. Összefoglalás.....	65
8. Irodalomjegyzék.....	68
9. Saját publikációk jegyzéke.....	92
10. Köszönetnyilvánítás.....	94
Függelék.....	95

Rövidítések jegyzéke

5-HT	szerotonin
5-HTTLPR	szerotonin transzporter gén hosszúság - polymorfizmus
AD	antidepresszívum
ACC	anterior cinguláris kéreg
ANOVA	varianciaelemzés
APA	Amerikai Pszichiátriai Társaság
BA	viselkedési aktiváció
BAI	Beck Szorongásleltár
BDI	Beck Depresszió Kérdőív
BDNF	agyi neurotrófikus faktor
cAMP	ciklikus adenzin-monofoszfát
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBT	kognitív viselkedésterápia
CSF	liquor
DA	dopamin
DALY	egészségkárosodással korrigált életevek
DBS	mélyagyi stimuláció
DLPFC	dorzolaterális prefrontális kéreg
DSM	Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve
ECT	elektrokonvulzív terápia
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
EPA	Európai Pszichiátriai Társaság
FDA	Amerikai Élelmezési és Gyógyszer Felügyelet
fMRI	funkcionális mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat
GABA	gamma-amino-vajsav
GWAS	genomszintű asszociációs vizsgálat
HPA	hipotalamusz-hipofízis mellékvese tengely
HPLC	nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia

IL	interleukin
IFN	interferon
IPT	interpeszonális terápia
ISI	Insomnia Severity Index
ITI	intertrain intervallum
MADRS	Montgomery- Åsberg Depresszió Értékelő Skála
MBCT	tudatos jelenlétben alapuló kognitív viselkedésterápia
MDD	major depresszív zavar
mOFC	mediális orbitofrontális kéreg
MT	motoros küszöb
NA	noradrenalin
NaSSA	noradrenerg és specifikus szerotonerg hatású antidepresszívum
NDRI	noradrenalin – dopamin visszavétel gátló antidepresszívum
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-metil-D-aszpartát
RCT	randomizált kontrollált vizsgálat
RIMA	reverzibilis monoaminoxidáz gátló antidepresszívum
RMT	nyugalmi motoros küszöb
rTMS	repetitív transzkraniális mágneses stimuláció
SARI	szerotonin antagonistá és reuptake gátló típusú antidepresszívum
SGA	második generációs antipszichotikum
SHAPS	Snaith-Hamilton Anhedonia Skála
SNP	egy pontos nukleotidpolimorfizmus
SNRI	szelektív szerotonin és noradrenalin reuptake inhibitor hatású antidepresszívum
SSRE	szelektív szerotonin reuptake fokozó hatású antidepresszívum
SSRI	szelektív szerotonin reuptake gátló típusú antidepresszívumok
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
STTP	rövid dinamikus pszichoterápia
TBS	Théta burst stimuláció
TCA	triciklusos antidepresszívum

TMS	transzkraniális mágneses stimuláció
TNF	tumor nekrosis faktor
TrkB	neurotróf tirozin kináz receptor 2
TRD	terápia rezisztens depresszió
VEGF	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor
VNS	nervus vagus stimuláció
WFSBP	Biológiai Pszichiátriai Társaságok Világszövetsége

1. Bevezetés

A major depressziós zavar (MDD) jelentős szenvedést okozó, időtartamában gyakran elhúzódó negatív hangulati, érzelmi és kognitív panaszokkal járó mentális zavar, amihez igen gyakran vegetatív és szomatikus tünetek is társulnak (1). Nem ritkán krónikus vagy ismétlődő (rekurrens) formában zajlik, ami jelentősen kihat az életminőségre és a teljesítőképességre, így a munkából kiesett idő és a kezelésre fordított költségek népegészségügyi konzekvenciái is jelentősek. Az előfordulási gyakorisága növekvő tendenciát mutat, ezért mind egyéni, mind társadalmi érdek az időben történő felismerése és kezelése (2).

A depresszió az egyik leggyakoribb mentális zavar, ami kb. 300 millió embert sújt világszerte (3). 2019-ben a depresszív zavar a teljes egészségben megélhető életek elvesztésének (DALY) hatodik leggyakoribb okaként szerepelt a 25-49 éves populációban (4). A depresszió élettartam prevalenciája 15% körüli világszerte (2). 2019-ben az Európai Unióban végzett adatgyűjtés során a lakosság 7.2 % - a számolt be krónikus depresszióról (5). Sokat mondó adat, hogy az éves prevalencia hasonló a magas (5.5%), a közepes és az alacsony (5.9%) jövedelmű országokban, ami jól mutatja, hogy nem egyszerűen az életmódbeli és szociális különbségek állnak kóroktani háttérben (6, 7). A hazai adatok referenciájának számító, 2000-ben készült vizsgálat szerint a MDD élettartam prevalenciája 15.1%, az 1 éves és 1 hónapos prevalencia pedig 7.1%, illetve 2.6% a felnőtt lakosság körében (8). 2014 – ben zajlott egy Európai Unió által kezdeményezett lakossági egészségfelmérés, melynek során a Magyarországon önbevallásos módszerrel felvett adatok azt jelezték, hogy a népesség 3,5%-a tapasztalja a major (súlyos) depresszió jeleit (9). Ez azt jelenti, hogy Magyarországon minden hónapban közel 200 000 ember szenvedhet major depresszióban, akik közül cca. 40 - 45% áll orvosi kezelés alatt (10). Ezen arányok még magasabbak a háziorvosi praxisokban megjelenő betegek körében (7,3%) (11).

A depresszió etiológiáját tekintve multifaktoriális zavar, azaz genetikai és környezeti faktorok egymásra gyakorolt hatásának következtében jelenik meg. Az MDD genetikai predispozíciója bizonyított, azonban a heritabilitása még a pszichiátriai betegségek viszonylatában is alacsony, cca. 0,37. Ez utóbbi szám arra utal, hogy a depressziós fenotípus populációban megjelenő varianciájáért 37%-ban felelős a genetikai háttér (12, 13). Az első fokú rokoni kapcsolat kb. 3-szor nagyobb rizikót jelent a MDD

esetében (14). A MDD rizikóját növelik részint a gyermekkori pszichoszociális stresszorok (bármilyen típusú abúzus, szülő halála, válás, stb.) részint a felnőttkori negatív életesemények. A genetikailag vulnérabilis személyeknél szignifikánsan gyakrabban alakul ki depresszió negatív életesemény hatására (12, 13). Az unipoláris MDD előfordulása kétszer gyakoribb nőkben, mint férfiakban. A kórkép jellemzően a 20-30-as életévek között indul, ugyanakkor korai (20 éves kor előtti) kezdet figyelhető meg a betegek 40%-nál (13, 14).

Az MDD egyik legmegrázóbb potenciális következménye az öngyilkos magatartás. A kezeletlen betegek kb. 5-10% - a követ el befejezett szuicídumot és a páciensek kb. harmadánál fordul elő szuicid kísérlet életük során. Ugyanakkor megfelelő antidepresszív terápiával ez a rizikó 75-80%-kal csökkenthető (10, 13-15). Elmondhatjuk, hogy az utóbbi két évtizedben Magyarországon kb. felére csökkent a szuicid ráta, a KSH szerint 2000-ben 32, míg 2020-ban 17.5 befejezett öngyilkosság történt 100 ezer lakosra vetítve (16).

Az MDD kórismézésénél a kórképre külön-külön nem specifikus tünetek időbeli konstellációját vesszük figyelembe, tehát az MDD tulajdonképpen egy tünetegyüttes. A DSM-5 diagnosztikai kritériumait a **1. Táblázat** tartalmazza. A DSM-5 jelöli a depresszió súlyosságát (enyhe, közepes, súlyos), klinikai sajátosságait (szorongással járó-, melankóliás-, kevert jellegű-, katatón-, pszichotikus-, peripartum-, atípusos forma), illetve előfordulásának jellegét (első vagy rekurrens) epizód, és a remisszió mértékére is utal (részleges, teljes). A rekurrens formában az esetleges szezonalitást is lehet jelölni (1).

A MDD patomechanizmusáról egyre bővülő tudással rendelkezünk, több elmélet is született tükrözve az agyi neurális rendszerek egymásra gyakorolt hatásának összetettségét. A legkorábbi, máig legrobusztusabb ilyen magyarázat a monoamin teória (17). Ehhez a későbbiekben csatlakozott a stressz és gyulladási - immunológiai hipotézis, ami neuroinflammációs mechanizmusok és neuroplaszticitás változásainak zavarásával magyarázza a depresszió patogenezisét. A neurotróf faktorok szerepének felfedezése rávilágított a neurodevelopmentális folyamatok jelentőségére. Az inhibitoros/excitátoros egyensúly zavarának feltételezése (GABA/glutamát hipotézis), a kolinerg – monoamin interakció elmélet, illetve a cirkadián magyarázat szintén gyarapítja az összetett patogenezisre vonatkozó tudásunkat. Az utóbbi néhány évben pedig a bél mikrobiom kutatások tártak fel összefüggéseket a depresszióval kapcsolatban,

ahol leginkább a stressz-válasz és a gyulladáso - immunológiai mechanizmusok bidirekcionális kapcsolata és kommunikációja került a fókuszba (18)

1. Táblázat: A MD diagnosztikai kritériumai a DSM – 5 szerint felnőttek esetében (1)

1. A nap nagy részében fennálló, majdnem minden nap szomorú hangulat
2. A nap nagy részében, majdnem minden nap az érdeklődés/örömkészség elvesztése
3. Jelentős fogyás vagy hízás (pl. 5%-t meghaladó bármely irányú testsúlyváltozás egy hónap alatt) vagy majdnem minden nap észlelhető étvágycsökkenés/növekedés
4. Inszomnia vagy hiperszomnia majdnem minden nap
5. Motoros nyugtalanság vagy gátoltság majdnem minden nap
6. Fáradtság, anergia majdnem minden nap
7. Értéktelenség, önvád, büntudat érzése majdnem minden nap
8. Csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képességek majdnem minden nap
9. A halál gondolatával való foglalatosság, öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet.

MD diagnóza megállapítható, amennyiben a fenti kilenc tünet közül legalább öt minimum két hétig fennáll és valamelyik az első kettő közül mindenképp jelen van.

A környezeti faktorok közül a leginkább vizsgált a stressznek az idegrendszerre gyakorolt depresszogen hatása. Kimutatták, hogy a gyermekkori trauma a fejlődő idegrendszerben strukturális és funkcionális változásokat képes előidézni, úgy mint a hippokampusz volumencsökkenése, illetve a HPA tengely és az immunrendszer hiperaktivációja. Mindezen változásokat megfigyelték depressziós és szorongásos zavarok esetében is (19, 20). Ezenfelül epigenetikai kutatások egyes kitüntetett gének (glükokortikoid receptor gén, a BDNF gén promoter szekvenciája) hipermetilációját mutatták ki öngyilkosságban elhunyt, gyermekkori traumát elszenvedett személyeknél (21, 22).

A 2003 – ban megszületett gén-környezet interakciós (GxE) modell integrálta a genetikai és környezeti hatások kölcsönhatásait. A szerotonin transzporter gén hosszúságpolimorfizmusa (5-HTTLPR) összefüggést mutatott az élethelyzeti stresszorokra adott válasszal (23).

Az MDD patogenezisére vonatkozó számtalan teória és számos többé-kevésbé hatékony kezelési stratégia ellenére (lásd később) is napi szinten találkozunk a bevált terápiákra nem vagy nem megfelelő mértékben reagáló páciensekkel, azaz a terápiarezisztens depresszió (TRD) sikeres gyógyítása a klinikai munka egyik nagy kihívása. A diagnózis felállítása a mai napig klinikai alapon (a tünettan alapján) történik, erre alkalmas biológiai marker nem áll rendelkezésre, így arra sincs mód, hogy objektív eszközökkel megítéljük, illetve előre jelezzük az egyes terápiás lehetőségek hatékonyságát az adott egyénben.

A perifériás biomarkerek mérési lehetőségei a depresszió kezelése során régóta kutatott téma. A terápia során megváltozó molekuláris mintázat és a tünetek megszűnésének összefüggéseinek felismerése fontos előrelépést jelenthet a kezelési technikák megfelelő kiválasztásában, valamint a terápiás hatás objektív monitorozásában és ezáltal az egyénre szabott terápia megvalósításában. Az eddigi vizsgálatokkal azonban specifikus eltéréseket nem sikerült azonosítani.

Kutatásomban részint egy világviszonylatban is viszonylag újdonságnak számító terápiás modalitás, a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) hatásának elemzését tűztem ki célul a MDD – ben szenvedő betegcsoportban, illetve két kandidáns biomarker, a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) és az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) rTMS kezelés során tapasztalt koncentrációváltozásainak a kezelés hatékonyságával való potenciális összefüggéseit igyekeztem feltárni.

1.1. A depresszió kezeléséről általánosságban

Magyarországon 2021-ben született meg a Pszichiátriai Szakmai Kollégium által megfogalmazott hivatalos ajánlás a depresszió kezelési stratégiáját illetően, mely öt nagy nemzetközi szervezet (APA, EPA, CANMAT, NICE, WFSBP) hatályos irányelveit integrálta és adaptálta a hazai viszonyokhoz (10). E szerint a korábban is első vonalbeli terápiának számító antidepresszív farmakoterápia és pszichoterápiás módszerek mellett az rTMS kezelés is irányelvi jóváhagyást kapott, olyan betegekben, akik minimum egy hatóanyagra nem reagáltak. Általános tapasztalat, hogy a farmakoterápia a legkönnyebben hozzáférhető lehetőség a páciensek számára világszerte, a pszichoterápia ennél lényegesen limitáltabban elérhető.

A depresszió kezelésének megkezdését mindenkor meg kell, hogy előzze a beteg pszichiátriai és szomatikus anamnézisének felvétele, illetve a betegvizsgálat. Ez egyrészt differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bír, másrészt az esetleges szomatikus és pszichiátriai komorbiditások már kijelölnek kezelési irányokat.

Az MD kezelésének célja a teljes remisszió (tünetmentesség) elérése, a részleges javulás (vagyis a maradványtünetek perzisztálása) növeli a visszaesés rizikóját. A depresszió korai felismerése és a kezelés mielőbbi megkezdése kulcsfontosságú, mivel számos vizsgálat igazolta, hogy a kezeletlenség elhúzódó időtartama rontja a későbbi terápiás válasz hatékonyságát (24-27).

A terápiás döntéshozatal során a páciens preferenciáit szem előtt kell tartani és mindvégig releváns módon szükséges tájékoztatni a bizonyítékokon alapuló farmakológiai és nem farmakológiai terápiás lehetőségekről, azok előnyéről, potenciális rizikóiról és a lehetséges alternatívákról.

1.1.1. Farmakoterápia

A major (unipoláris) depresszió (MDD) kezelésében az egyik leggyakrabban alkalmazott terápiás modalitás az antidepresszívumokkal (AD) végzett farmakoterápia. A gyógyszeres terápiák evolúciójának kezdete az 1950-es évekre nyúlik vissza, akkor írták le először az irreverzibilis monoaminoxidáz gátló szerek antidepresszív hatását. A patomechanizmus kutatásában a Schildkraut – féle elmélet hozta meg az áttörést, amit monoamin elméletként ismer az idegtudomány (17). E szerint a központi idegrendszerben a monoaminok abszolút vagy relatív hiánya tehető felelőssé a depresszív tünetek kialakulásáért. A klinikai gyakorlatban alkalmazott antidepresszívumok szinte mindegyike, különféle hatásmechanizmusokkal ugyan, a központi idegrendszer szerotonerg, noradrenerg vagy dopaminerg jelátvitelét célozza és csak az utóbbi években jelentek meg az elsődlegesen a glutamáterg, illetve a GABA-erg rendszeren ható szerek (pl.: ketamin, brexanolon) (28-30).

Az évtizedek során egyre több generációja jelent meg az antidepresszívumoknak, jelenleg Magyarországon 22 antidepresszívumként megjelölt hatóanyag van forgalomban az OGYÉI adatbázisában (31). Mindezek a következő gyógyszerhatástani csoportokba sorolhatóak: tri/tetraciklusos szerek (amitriptylin, clomipramin, imipramin), SSRI-k

(citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertraline), SNRI-k (venlafaxin, duloxetin), az SSRE típusú tianeptine, a NaSSA típusú mianszerin és mirtazapin, az NDRI csoportba tartozó bupropion, a szelektív noradrenalin visszavételgátló reboxetin, SARI típusú trazodon, RIMA típusú moclobemid, a 5-HT_{2c} antagonistá és a melatonin-1 és -2 receptor agonista agomelatin, valamint a multimodális hatású vortioxetin, illetve a legújabb fejlesztésű, közelmúltban engedélyezett, elsődlegesen az NMDA receptorokon non-kompetitív antagonistá hatást kifejtő eszketamin (10).

A hatékonyságot tekintve a randomizált klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az MDD – ben szenvedő betegek kb. 50%-a reszponder, azaz esetükben lényeges javulást vagy tünetmentességet eredményez már az első választott antidepresszívum kezelés is. A teljes tünetmentességet elérő, ún. remitterek aránya lényegesen alacsonyabb ennél, a publikált eredmények rendszerint 35 százalék körüliek, a valós gyakorlatban pedig ennél jóval alacsonyabb arányokat is mértek (24, 32, 33).

Az első antidepresszívumra nem, vagy nem megfelelő mértékben reagáló betegeknél indokolt a változtatás. Ez azt jelenti, hogy amennyiben a páciens állapota 4-6 héten át megfelelő dózisban alkalmazott antidepresszívum mellett sem javul érdemben – és kizártuk a látszólagos rezisztenciát okozó tényezőket – három farmakológiai opció adódik: AD váltás, augmentáció, illetve az adott terápia kombinálása (2, 14, 34). A váltás akkor javasolt, ha nem tolerálható mellékhatások, adverz reakciók jelentkeznek, illetve ha a javulás nem következik be, vagy csak minimális (25% -nál kisebb) mértékben kimutatható. Amennyiben részleges terápiás választ észlelünk (25% -nál nagyobb, de elmarad az elvárttól akkor az augmentációt vagy a kombinációs lehetőségeket érdemes választani (10, 34, 35). Az ajánlások egységesek abban, hogy a MD kezelése során monoterápiára kell törekedni és csak abban az esetben javasolt augmentálni/kombinálni amennyiben a monoterápia eredménytelen (10, 34, 36).

Augmentáció során az alkalmazott AD szerhez egy olyan nem az AD csoportba tartozó hatóanyag hozzáadása történik, ami alkalmas az eredeti szer hatásának fokozására. Az augmentációra már régóta használt szer a lítium, illetve a pajzsmirigyhormon kiegészítés, újabban pedig a második generációs antipszichotikumok (SGA) is felkerültek a palettára melyek közül a legerősebb evidenciák a következő szerek

esetében állnak rendelkezésre: aripiprazol, kvetiapin, míg az olanzapin és riszperidone alkalmazását gyengébb bizonyítékok támasztják alá (10, 24, 34, 36).

A kombináció azt jelenti, ha az első AD mellé egy másik hatástani csoportba tartozó AD-t adunk. A szakirodalomban viszonylag konszenzus van abban, hogy a leghatékonyabb kombinációk a következők: $\alpha 2$ adrenerg receptorblokkoló (mirtazapin, mianszerin) plusz egy reuptake gátló (SSRI, SNRI) vagy valamelyik TCA szer (10, 14, 24, 37).

Minden próbálkozás ellenére előfordulhat, hogy több terápiás próbálkozás is hatástalannak bizonyul. Farmakoterápia-rezisztens depresszióról (TRD) akkor beszélünk az elfogadott definíció szerint, ha legalább két, adekvát dózisú és megfelelő időtartamú antidepresszáns monoterápia is sikertelennek bizonyult (35). A STAR*D vizsgálat azt mutatta, hogy amennyiben az első antidepresszívumra nem reagáló betegnél AD váltás történt vagy pszichoterápiával (CBT) vagy gyógyszerrel augmentálták a kezelést, abban az esetben is a kiindulási csoport kb. 57% - a került remisszióba. A vizsgálat arra is rávilágított, hogy minél több a sikertelen gyógyszeres próbálkozás, annál inkább csökken a remisszió esélye (38). A TRD kialakulásának rizikófaktora a kipróbált, de nem kellően hatékony AD – k minél nagyobb száma, a tünetek súlyosságának mértéke, a pszichotikus tünetek, illetve a szuicid magatartás jelenléte, a depressziós epizódok ismétlődése, az epizódok elhúzódó ideje, illetve a komorbid szorongásos zavarok (39).

Pontosan előre jelezni, hogy az adott páciens melyik antidepresszívumra fog jól reagálni egyelőre nincs módunk. A depresszió tünetileg és biológiailag is heterogén betegség, a kívánt hatást befolyásolja az egyén genetikai predispozíciója, a farmakodinámiás és farmakokinetikai jellegzetességek. Egyes tüneti jellegzetességek is irányt mutathatnak a gyógyszerválasztáskor (pl. ha alvászavarral társul akkor agomelatin vagy mirtazapin, illetve fájdalomtünetekkel járó a depresszió esetén duloxetin). Segítséget jelenthet az is, amennyiben a családi anamnézisben előfordult hatékonyan bizonyult AD kezelés (10, 34). Mindezekből adódik, hogy nem csak a pszichiátriai anamnézist és tüneti képet kell figyelembe venni, hanem a szomatikus komorbiditás (és farmakoterápia) feltérképezése is elengedhetetlen a gyógyszeres terápia tervezése során, így az általános laborvizsgálat (vércukor, ionstátusz, máj- és vesefunkció, lipidszintek, pajzsmirigyfunkció) és a kardiológiai státusz minimális eszközös (EKG) felmérése javasolt a pozitív szomatikus anamnézissel rendelkezők esetében.

A terápia megkezdését követően, nem több, mint két héten belül érdemes újra értékelni a terápia tolerálhatóságát, biztonságosságát, illetve a kezdeti javulás mértékét (10).

Az antidepresszívumok szérumszint mérésének abban az esetben van létjogosultsága, ha alacsony dózis mellett is mellékhatás jelentkezik, illetve egy vagy több antidepresszívum megfelelő ideig és dózisban történő alkalmazása esetén elmarad a terápiás válasz. Mindkét esetre a magyarázata az egyéni metabolizmus átlagtól eltérő volta lehet: ismert, hogy vannak lassú és ultrarövid metabolizáló páciensek is. Természetesen a gyógyszer szint kontroll utalhat az adherencia erősségére is.

A 2016-ban kiadott Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) ajánlás szerinti első vonalban javasolt szerek között szerepelnek a SSRI és SNRI szerek, a bupropion, az $\alpha 2$ adrenerg receptor agonista mianserin és mirtazapin, illetve már szintén ebbe a kategóriába sorolták az agomelatint, a komplex hatásmechanizmusú (serotonin reuptake inhibitor (SRI); 5-HT1A agonista; 5-HT1B parciális agonista; 5-HT1D, 5-HT3A, and 5-HT7 antagonist) vortioxetint. Gyengébb ajánlással rendelkező hatóanyagok a triciklikus antidepresszánsok, a RIMA moclobemid, az irreverzibilis MAO-B gátló selegilin, az SRI és 5-HT2 antagonist trazedon, az atípusos antipszichotikumok közé tartozó quetiapine, illetve két Magyarországon nem forgalmazott szer: az SNRI levomilnacipran és a vilazodon, ami SRI, illetve 5-HT1A parciális agonista. Harmadik vonalbeli szerek közt a noradrenalin reuptake inhibitor reboxetint javasolták két hazánkban nem forgalmazott irreverzibilis MAO inhibitor mellett (fenelzin, tranilcipromin) (34).

1.1.2. Pszichoterápia

Általánosságban elmondható, hogy a mentális zavarok kezelését illetően a páciensek kb. háromnegyede a pszichoterápiát preferálja a gyógyszeres kezeléssel szemben, különösen igaz ez a nőkre és a fiatalabb korosztály tagjaira (40). A nemzetközi és a magyar ajánlások egységesek abban, hogy a pszichoterápiát önmagában elsősorban a depresszió enyhe formáiban és a közép súlyos depressziók válogatott eseteiben javasolják. A közepesen súlyos esetek nagy részében, illetve a súlyos esetek mindegyikében más terápiás formákkal kombinációban ajánlott alkalmazni. Amennyiben a kórtörténetben már

előfordult közepes vagy súlyos depressziós epizód vagy a tünetek tartósan fennállnak, a pszichoterápiával párhuzamosan a gyógyszeres terápia bevezetése is javasolt (10).

A pszichoterápiák monoterápiaként való alkalmazásának könnyen belátható előnye, hogy biológiai szempontból nem kell mellékhatásokra számítani. Ugyanakkor hozzáférhetősége limitált, a páciens részéről kifejezetten aktív közreműködést igényel, végül, de nem utolsósorban a legtöbb esetben magasabb költséggel jár a gyógyszeres terápiákhoz viszonyítva.

A legrobosztusabb, 1. szintű bizonyítékok a kognitív viselkedésterápia (CBT), a viselkedési aktiváció (BA), valamint az interperszonális terápia (IPT) hatékonyságát igazolják unipoláris depresszió akut szakaszában. A fenntartó kezelés során mind a CBT, mind a tudatos jelenlétben alapuló kognitív terápia (MBCT, mindfulness-based cognitive therapy) bizonyítottan hatékony (1. szintű evidencia) (41-43). A rövid dinamikus pszichoterápia (STTP, short-term psychodynamic psychotherapy) hatékonysága az akut szakban nem ennyire erősen megalapozott, azt csak 2. szintű evidenciák igazolják, a profilaktikus kezelésben való hatékonysága nincs megerősítve (41, 42).

A CBT során a páciens érzelmi állapotát - ez által viselkedését - meghatározó negatív automatikus gondolatok és mintázatok felismerése, tudatosítása és korrekciója a cél. A BA azokban az esetekben lehet jó választás, ahol a szociális visszahúzódnás, inaktivitás uralja a tüneti képet. Az ITP jellemzően azokat a tüneteket célozza, amik a személyes interakciókat, kapcsolatokat alakítja, az interperszonális szerepek megváltoztatását helyezi a fókuszba. A STTP a generációs minták ismétlődésének felismerésében segít, ezáltal számos problémás, önellentmondásokkal teli érzelmi reakció tisztázását segítheti a páciens közeli kapcsolatainak konfliktusaiban. A MBCT alkalmas arra, hogy a megszokottól eltérő perspektíva megtapasztalását kínálja, ezáltal tudatosítva az elemi kapcsolatot a jelenben változó testi – érzelmi – kognitív állapottal (43). Mindezen pszichoterápiás módszerek alkalmazhatóak egyéni és csoportos formában is. A csoport terápia erős megerősítést és támaszt nyújthat, a sorstársak tapasztalata és emberi küzdelme önmagában megtartó és terápiás tényező. Ugyanakkor a páciens egyéni preferenciája a döntő. A fent nevesített pszichoterápiás módszerek ún. módszerspecifikus terápiák, illet Magyarországon csak ez irányú képzettséggel rendelkező szakember végezhet (10).

Fontos megjegyezni, hogy amennyiben monoterápiaként alkalmazott akár gyógyszeres, akár pszichoterápiás modalitással indult a kezelés, de kb. 3-6 hét múlva sem tapasztalható érdemi javulás, illetve 12 hét után sincs remisszió javasolt áttérni farmako- és pszichoterápia együttes alkalmazásához (10, 15, 44).

A depresszió kezelésben alkalmazott pszichoterápiák interneten való alkalmazása mintegy 30 évre tekint vissza (IBIs; Internet and Computer Based Interventions), mégis a COVID pandémia volt az, ami elkerülhetetlenül előtérbe helyezte az online kapcsolattartást, így a telepszichiátria robbanásszerűen nyert teret a betegellátásban az utóbbi 3 évben. Az IBIs esetében hozzáférése van a betegnek egy weboldalhoz, ahová belépve olvashat, nézhet, hallgathat és letölthet modulszerűen strukturált anyagokat. Rendszeresen kapnak házi feladatot és online kitölthető kérdőívekkel monitorozzák az aktuális állapotukat, panaszait a terapeuták. Több mint 100 RCT, és metaelemzés is alátámasztották hatékonyságukat (45).

A legelterjedtebb pszichoterápiának, a CBT – nek az interneten elérhető adaptációja az ún. iCBT; számos iCBT program hatékonyságát sikerült igazolni, bár még nem áll rendelkezésre annyi adat, amennyivel a hagyományos offline terápiák hatékonyságával összevethető lenne. Mindenesetre az iCBT elterjedése a páciensek számára növelné a pszichoterápiához való hozzáférést és valószínűsíthetően a költséghatékonyság tekintetében is előrelépés lehetne (45).

1.1.3. Elektrokonvulzív terápia

Az ECT a depresszió hatékony kezelésének egyik legrégebbi módszere, története több, mint 80 évre tekint vissza. A gyógyszeres kezelés fejlődésének és elterjedésének köszönhetően fokozatosan háttérbe került, amihez a közvélekedésben vele kapcsolatosan kialakult stigmatizáció és ellenérvés is hozzájárult.

Az ECT-nek TRD-ben a mai napig egyértelmű az indikációja, amit 1. szintű evidenciák támasztanak alá. Különösen azokban az esetekben célszerű az alkalmazása, ahol közvetlen veszélyeztető tünetek (akut szuicid veszély, pszichotikus tünetek, táplálkozási negativizmus) mielőbbi - lehetőleg azonnali - javulása kiemelt fontossággal bír. Alkalmazása abban az esetben is alternatívát jelenthet, amennyiben a gyógyszeres terápia ismételten jelentős mellékhatásokkal jár, illetve kataton tünetek jelenléte esetén

is. A graviditás szintén olyan speciális állapot, amiben mérlegelhető lehet az ECT kezelés, ezáltal elkerülve a magzat kitételét a gyógyszerhatásnak. Ez utóbbi indikációkban az evidenciák gyengébbek, mint az előző csoport esetében (46).

AZ ECT neurostimulációs eljárás, melynek során elektromos áram kiváltotta generalizált görcsroham mesterséges előidézése történik. A kezelés több ülésben, általában összesen 5-8 alkalommal (2-3 kezelés/hét gyakorisággal) zajlik, aneszteziológus által végzett rövid narkózisban, izomrelaxáns alkalmazásával. Alkalmazása nagy körültekintést, képzett teammunkát és kórházi körülményeket igényel.

Fontos megjegyezni, hogy az antidepresszív farmakoterápiát az ECT kezeléssel párhuzamosan is célszerű fenntartani, mert így a relapsusráta sokkal kedvezőbb, mint ha csak az ECT széria terminálása után indulna el (41, 46). Az ECT-nak olykor a fenntartó kezelésben is létjogosultsága van abban az esetben, amikor a páciens legalább két depressziós epizódja során effektívnek bizonyult az ECT az akut szakban, ugyanakkor a farmako-, vagy kombinált farmako- és pszichoterápia mellett is relapszus alakult ki (10).

Az ECT kezelés indokoltságának eldöntéséhez minden esetben a potenciális előnyök és a kezelés esetleges rizikóinak gondos mérlegelésére van szükséges. A kezelés kockázata egyrészt az általános anesztézia rizikófaktoraiából adódhat, ezért a kezelés indikálásához aneszteziológiai szakvélemény is szükséges. A páciens szomatikus állapotának feltérképezése, az esetleges komorbiditások megállapítása elengedhetetlen. A 2001 – ben született APA konszenzus szerint az ECT kezelésnek nincs abszolút kontraindikációja (47). Ugyanakkor bizonyos kórállapotok jelentősen megnövelik a szövődmények esélyét (relatív kontraindikációk): kezeletlen/nehezen kontrollálható magas vérnyomás, intrakraniális nyomásemelkedés, közelmúltban lezajlott cerebrovaszkuláris inzultus, kardiovaszkuláris zavarok, akut thrombembóliás megbetegedés, cerebrális / aorta aneurizmák, magas rizikójú terhesség, friss csont törés (48). A potenciális mellékhatásai az ECT kezelésnek lehetnek azonnaliak és elhúzódóak, ilyen a posztiktális dezorientáció, illetve az akár 6 hónap múlva is kimutatható antero- és retrográd memóriazavar. Számos kutatás célozza a kognitív teljesítményre gyakorolt hatását az ECT-nak, egy friss eredmény szerint a hippocampus volumenének növekedése szignifikáns kapcsolatot mutat a kognitív teljesítmény változásával (48).

1.1.4. Egyéb terápiás eljárások

A gyógynövények alkalmazása ősi tapasztalatokon alapszik és igen népszerű kezelési alternatíva a páciensek körében, sokszor első terápiás lépésként választják, még a szakemberrel való konzultációt megelőzően. Az orbáncfűkivonat (*Hypericum perforatum extractum*) több RCT szerint antidepresszáns hatással bír a placebohoz viszonyítva enyhe és közepes súlyos depresszió esetében. Egy metaelemzés szerint az orbáncfűkivonat hatékonysága megegyezik az SSRI szerekével (49). Farmakodinámiás jellemzői nagyban egyeznek a klasszikus antidepresszívumok hatásmechanizmusával: MAO gátlás, 5-HT / DA / NA visszavétel-gátlás, egyéb 5-HT receptorális hatások). Ennek ismeretében könnyű belátni, hogy hagyományos antidepresszívumokkal kerülendő a kombinálása a szerotonin-szindróma kialakulásának veszélye miatt. A magyar hazai szakmai irányelv is javasolja enyhe, ritka esetben közepes súlyosságú depresszióban az orbáncfű készítmények monoterápiaként való használatát (10, 49).

Az MDD kezelésének egy másik régi alternatívája az alvásmegvonás. Ennek létezik teljes (a teljes éjszakai alvás elhagyása, azaz kb. 36-40 órányi folyamatos ébrenlét) és részleges formája is (3-4 óra alvás után éjjel 2-kor felkel a beteg és aznap este 8 óráig ébren marad). Az alvásmegvonás önmagában is hatékony terápiás forma és más kezelési modalitással (jellemzően gyógyszeres kezeléssel) való kombinálása is egyszerűen megvalósítható és jól tolerálható. Általában a betegek 45-60%-ánál látványos javulás mutatkozik a megvonást követő napon, azonban az esetek jelentős arányában (80-95%) a következő normál alvás után ez a hatás elveszik. Mindazonáltal ha több kiegészítő kezelést alkalmazunk (AD, fényterápia, „sleep phase advance”) akkor az csökkentheti a magas relapszus arányt. A „sleep phase advance” kombinálása az alvásmegvonással abban áll, hogy a páciens a teljes alvásmegvonást követő első, második, harmadik napon 5, 3, majd 1 órával korábban fekszik le a saját elalvási szokásához képest. Mindezen éjszakákon 8 óra alvást követően kell felkelni. Ez az eljárás elég jó effektivitást (50-80%) mutatott a relapszus prevencióban abban a csoportban, akik az alvásmegvonásra jól reagáltak. Alkalmazásának abszolút kontraindikációja az epilepszia betegség, a kardiovaszkuláris betegek esetében is erősen megfontolás tárgyát képezi, mivel stressz fokozó hatása van, illetve ronthatja a pszichotikus tüneteket, valamint a szorongást is felerősítheti (10, 24, 41).

A fényterápia első sorban a szezonális depressziók azon típusában javasolt, amikor a jellemzően az őszi / téli hónapokban jelentkeznek a depressziós tünetek, a tavaszi / nyári időszakban viszont akár magától is oldódnak a panaszok. Az általános protokoll szerint naponta, közvetlen ébredést követően, kora reggel 30 percen át 10 000 lux intenzitású fényt kap a páciens. Az ehhez szükséges ún. „light box” készülékek széles választéka érhető el kereskedelmi forgalomban. Várhatóan 1 - 4 hét szükséges a terápiás válasz kialakulásig. A fényterápiát egész télen javasolt fenntartani, terminálását általában ahhoz igazítják, hogy az adott betegnél mikor szokott spontán is visszaszorulni a depresszív állapot és ehhez képest még két hétig javasolt fenntartani a kezelést. Monoterápiaként való alkalmazást 1. szintű evidenciák támogatják a „téli” unipoláris depresszióban, a nem szezonális depresszió enyhe és közepes súlyosságú eseteiben 2. szintű evidencia áll rendelkezésre mono- vagy adjuváns terápiaként való alkalmazásának hatékonyságával kapcsolatban (10, 49, 50).

Az MDD kezelésének újabb alternatívái az ún. neurostimulációs kezelések, más néven neuromodulációs terápiák. A dolgozat témájából adódóan a transzkraniális mágneses stimulációt külön fejezetben részletesen tárgyaljuk, de meg kell említeni két másik stimulációs eljárást: a nervus vagus stimulációt (VNS) és a mély agyi stimulációt (DBS). A VNS kezelés során a bal oldali n. vagus nyaki szakaszán keresztül történik az intermittáló stimuláció, az ehhez szükséges pulzusgenerátort szubkután helyezik el a mellkasfal területén. Az ezen oldali vagus ideg zömmel afferens rostokat tartalmaz, így potenciálisan kisebb a kardiális működést befolyásoló hatása. Ingerlésével a depresszió szempontjából kitüntetett agytörzsi struktúrák (raphe magvak és locus coeruleus) aktivitása befolyásolható, ezzel magyarázva az antidepresszív hatást. A hatékonyságra vonatkozó rendelkezésre álló adatok minősége és mennyisége egyelőre limitált. Az FDA is jelenleg csak egy speciális, szűk csoport (18 év feletti, rekurrens/krónikus MDD – ban szenvedők, legalább 4 AD sikertelensége) esetében ajánlja adjuváns terápiaként. A NICE legfrissebb ajánlása is egyéni elbíráláshoz, engedélyeztetéshez és audithoz köti alkalmazását. A magyar ajánlás is csak többszörös AD rezisztencia (legalább 4 vagy több AD hatástalansága esetén), 18. életévüket betöltött betegek esetében ajánlja megfontolását harmadvonalbeli eljárásként (10, 36, 43, 46).

A DBS idegsebészeti beavatkozás, melynek során MRI vezérelt sztereotaxiás módszerrel egy vagy több elektródát helyeznek be az agy jól meghatározott területeire,

majd azokat összekötik a jobb oldali kulcscsont környékére implantált pulzusgenerátorral. Az eljárás elve az abnormális aktivitású neuronális körök funkciójának helyreállítása. Bizonyos neurológiai betegségekben már bevett terápiának számít (pl. Parkinson-kór), azonban pszichiátriai kórképekben, ezen belül az MDD-ben csak korlátozott minőségű vizsgálatok állnak rendelkezésre, így egyelőre az FDA sem engedélyezte ebben az indikációban. Mindazonáltal bővülnek a tapasztalatok és van arra vonatkozóan eredmény, hogy TRD-ben bizonyos lokalizációban (szubgenuális cingulum táji fehérállomány) alkalmazott DBS hatékonynak mutatkozott. Egyelőre ez az eljárás még csak kutatási terület, gyakorlati protokollokban még nem ajánlott (10, 44).

1.2 Az rTMS kezelés depressziós zavarokban

A gyógyszeres és pszichoterápiás gyógymódok mellett az rTMS egy újabb kezelési alternatíva, aminek kifejlesztése az 1980-as évektől zajlott, míg a terápiás ajánlásokban való megjelenése a korai 2000-es évekre tehető (a módszer biofizikai alapjairól és feltételezett hatásmechanizmusáról lásd a következő alfejezetet). 2007 – ben került sor az első átfogó, randomizált, placebo kontrollált, multicentrikus vizsgálat publikálására, ami megerősítette a módszer hatékonyságát a depressziós betegcsoportban (51).

Ezt követően elsőként az Amerikai Élelmezési és Gyógyszer Felügyelet (FDA) engedélyezte alkalmazását ebben az indikációban 2008-ban. Azóta egyre bővülnek az adatok a hatékonyságát illetően és a depresszió kivül más pszichiátriai indikációkkal (pl.: obszesszív-kompulzív zavar) is bővítették alkalmazásának lehetőségeit. Nemzetközi viszonylatban manapság széles körben elterjedt a klinikai gyakorlatban, ugyanakkor Magyarországi hozzáférhetősége nagyon korlátozott volt napjainkig, jellemzően kutatási projektek keretében volt elérhető (52, 53). Több ország (Kanada, USA, Ausztrália és Új-Zéland) kezelési irányelvei általában másodvonalbeli kezelésként ajánlják az rTMS terápiát (46, 54). A magyar szakmai irányelv ezekkel összhangban szintén támogatja a standard paraméterekkel (lásd később) végzett rTMS kezelést a depresszió akut kezelésében olyan páciensek esetében, akik minimum egy antidepresszáns gyógyszerre nem reagáltak megfelelően (10).

Az rTMS kezelési protokollok folyamatosan fejlődnek. Az FDA által elsőként jóváhagyott és legröbben alkalmazott protokoll a bal oldali DLPFC felett történő magas

frekvenciás (10Hz) ingerlést javasolta, 4 másodperces kezelési idővel és kezelések közötti 26 másodperces szünetekkel (ún. intertrain intervallumokkal - ITI), ülésenként 3000 leadott stimulussal, a stimulus intenzitás a MT 120% -val (54). Később bizonyítást nyert, hogy bilaterális eljárás is hatékony, ebben az esetben a bal oldali DLPFC magas frekvenciájú (HF- 10Hz) ingerlést kap, míg jobb oldalon alacsony frekvenciájú (LF- 1Hz) ingerlés történik (55)

Újabb fejlesztés eredménye az ún. „*theta-burst*” ingerlés (TBS). Ennek során 5 db „burst”-ot adtak le másodpercenként (ezek mindegyike 50 Hz-es triplet ingerből áll). A másodpercenkénti 5 db stimuláció 5 Hz-es frekvenciát jelent, ami hozzávetőlegesen a theta ritmusnak felel meg, erről kapta a nevét ez a kezelési mód. A TBS két formában alkalmazható, a folyamatos TBS (cTBS) során 40 másodperces folyamatos ingerlés történik, ez összesen 600 impulzust jelent, illetve az intermittáló TBS (iTBS), amikor 2 másodperces az impulzusleadást egy 8 másodperces ITI követ, összesen 20 train leadása történik, ami szintén 600 ingerlést jelent ülésenként. A TBS nagy előnye a hagyományos magas (HF) és alacsony (LF) frekvenciás protokollokkal szemben, hogy lényegesen lerövidül az ülések időtartama (≤ 6 perc vs. 20-40 perc), illetve alacsonyabb intenzitású ingerlés is elegendő a kortikális excitabilitás hosszú távú megváltoztatásához (46, 56, 57). A TBS ingerlés tovább fejlesztett protokollját a Stanfordi Egyetemen dolgozták ki (Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy) a következő paraméterekkel: a napi ülések számát 10-re emelték, ülésenként 1800 impulzust adtak le, az egyes ülések között 50 perc telt el, a kezelések 5 egymást követő napon történtek. MRI vezérelt neuronavigációs technikát használtak a DLPFC pontos lokalizációjára (58).

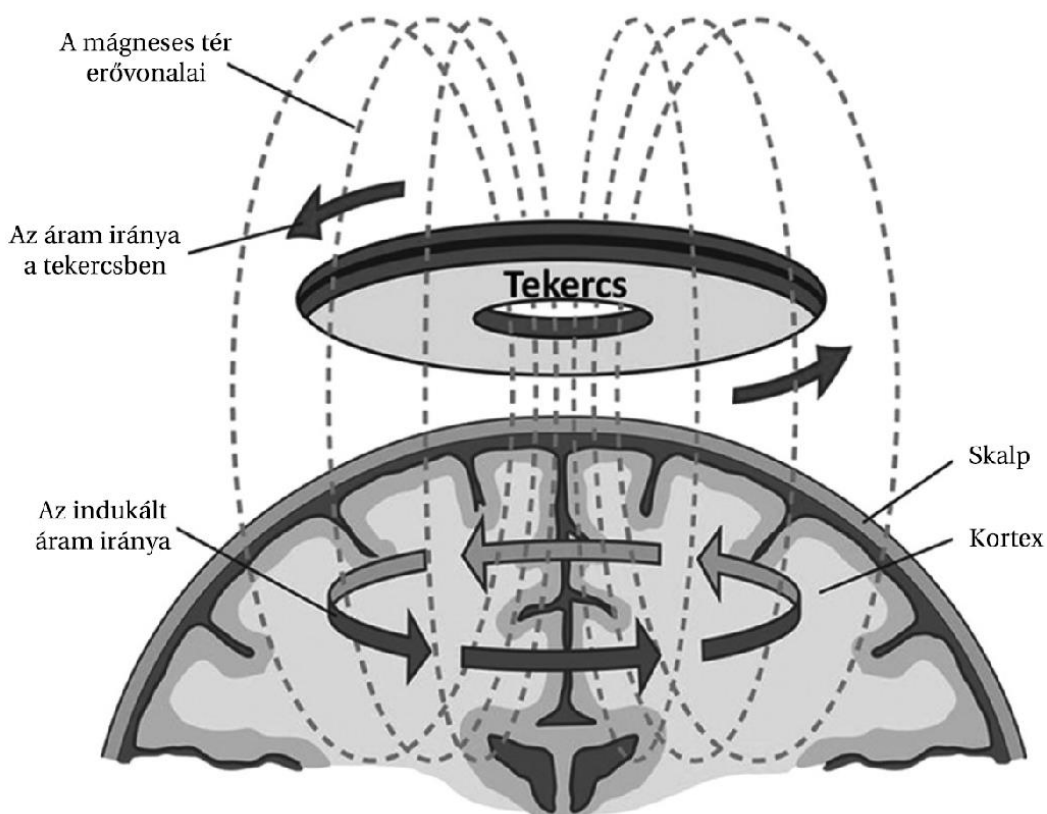
A rendelkezésre álló adatmennyiség birtokában összességében kijelenthető, hogy a hatékonyság mellett kitűnő mellékhatás profil jellemzi az rTMS kezelést, bizonyos csoportoknál (pl. terhességben) biztonságosabb és hatékonyabb, mint az antidepresszáns farmakoterápia.

1.2.1. Az rTMS eljárás neurobiológiai alapjai

A rTMS kezelés során az agy elektromos stimulációja történik. Fizikai alapja a Faraday-féle indukciós törvény: elektromos vezetőben – ez esetben a TMS készülék tekercsében – meginduló elektromos áram maga körül változó mágneses teret hoz létre, amely egy

második vezető közegben szintén elektromos áramot gerjeszt, mely a tekercssel párhuzamos síkban, de ellentétes irányban folyik a tekercsben indukált áramhoz képest. A második vezető közeg ebben az esetben az agyszövet, mivel a tekercs és a cortex közötti egyéb szövetek – bőr, csont, zsírszövet – rossz vezetők (56, 59) (**1. Ábra**).

1. Ábra: Cirkuláris tekercs működése során keletkező mágneses tér, és az általa indukált elektromos áram az agyban (59)



Az indukált elektromos mező erőssége arányban áll a mágneses tér időbeli változásának ütemével, ezt viszont a tekercsben folyó áram erősségének időbeli változásának sebessége határozza meg (60). A TMS készülék esetében a tekercsben végig futó elektromos impulzus igen gyorsan éri el a maximumát és szűnik meg (<1 ms). A tekercsben indukált áram a tekercs síkjára merőleges mágneses mezőt hoz létre, ami hasonló időbeli lefolyást mutatva épül fel, majd szűnik meg (56, 59). Az agyban indukált elektromos impulzus szintén igen rövid ideig marad fenn, típusos esetben kb. 200 μ s alatt éri el maximumát, majd lecseng (61). Összefoglalva elmondható, hogy a TMS indirekt módon képes ingerelni a célba vett agyi területet. A TMS készülékek által generált

mágneses tér erőssége 1-3 Tesla, ami az első generációs MRI készülék által előállított mágneses térerőnek felel meg (46, 59).

Amennyiben a TMS készülékkel ismétlődő, gyors ütemű és gyorsan változó mágneses teret generálunk, akkor repetitív kezelésről (rTMS) beszélünk, melynek az agyi aktivitás egy jól behatárolt lokalizációban történő megváltoztatása a célja. Amikor az agyban gerjesztett elektromos mező erőssége elér egy határértéket a neuronok depolarizálódnak és akciós potenciált eredményezve a neurotranszmitterek szinaptikus felszabadulásához, majd ily módon az ingerület transzszinaptikus terjedéséhez vezetnek. Repetitív ingerlés esetén, annak frekvenciájától függően, az idegsejtek ingerelhetősége (excitabilitása) nő vagy csökken. Ez a hatás az rTMS stimuláció időtartamán túl is megmutatkozik, ami terápiás potenciált hordoz. Mivel a kérgi neuroncsoportok koordinált tüzelése várhatóan megváltoztathatja a velük kapcsolatban lévő agyterületek aktivitását, ezáltal a kapcsolat erősségét is, így az rTMS kezelés másodlagos célja az egyes neuronkörök ingerlése (59, 62, 63). Az excitátoros és inhibitoros neuronokban egyaránt kiváltható akciós potenciál. Az alacsony frekvenciájú rTMS elsősorban az inhibitoros neuronokat, míg a magas frekvenciájú rTMS terápia elsősorban a projekciós neuronokat stimulálja. Különböző módszerekkel (EEG, fMRI, EMG) igazolást nyert, hogy a piramissejtek (a kéreg fő excitátoros, projekciós neuronjai) aktiválódása áttérjed a projekciók által távoli agyterületekre is TMS kezelés során (59, 64). A TMS kezelés kiválthatja az inhibitoros neuronok aktiválódását, ezáltal a stimulált kéregrészt gátlását is, ami az adott kéregterület átmeneti funkcióvesztésében manifesztálódhat (pl. a beszédprodukciónak átmeneti blokkolása) (65). A TMS kezelésnek lehetnek azonnal tapasztalható hatásai, például a motoros kéreg ingerlésekor létrejövő izomkontrakciók, illetve latenciával megjelenő változások, amikor is a kortikális excitabilitás percek - órákon vagy akár tovább is módosul. A TMS elhúzódó hatásainak hátterében a szinaptikus hatékonyság növekedésének, illetve csökkenésének „long-term potentiation”, illetve „long-term depression” jelenségei és a neurotrófikus faktorok megváltozott szintézisének szerepe is felmerül (57, 59).

Az rTMS MDD terápiájában való alkalmazásának biológiai alapjait funkcionális képzővizsgálatok (PET, illetve SPECT) eredményei szolgáltatták, melyek alapján kapcsolatot találtak a depressziós állapot és a bal oldali DLPFC hipoaktivitása, illetve a jobb oldali DLPFC hiperaktivitása között. Tekintetbe véve, hogy a magas frekvenciájú

(10Hz) TMS serkentő, illetve az alacsony frekvenciás (1 Hz) gátló hatást fejt ki az idegsejtekre, alakult ki a koncepció, hogy a bal oldali DLPFC serkentése magas frekvenciájú ingerléssel és/vagy a jobb oldali DLPFC gátlása alacsony frekvenciás stimulációval csökkentheti a depresszió tüneteit (66, 67). A képalkotó vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a klinikai eredményekkel párhuzamosan, hogy a TMS terápia képes korrigálni a depresszióval kapcsolatba hozható egyes agyi régiók megváltozott működését. Erre példa, hogy a TMS terápia hatékonysága együtt jár az érzelemfeldolgozásért és hangulatszabályozásért felelős agyi területek metabolizmusának megváltozásával. Így például TMS kezelést követően több vizsgálatban leírták a subgenuális ACC (sgACC) aktivitás-csökkenését, ami részint azért jelentőségteljes, mert a klinikailag hatékony antidepresszív farmakoterápia – hasonló módon – csökkenti a terület aktivitását, másrészt a páciensek depressziós állapotában (összehasonlítva ugyanezen páciensek tünetmentes időszakával) ezen a területen emelkedett metabolikus aktivitása mutatható ki (59, 68).

A depresszió ismert neurobiológiai elméleteinek és az rTMS hatékonyságának összefüggéseit több vizsgálat is igyekezett feltárni. A vizsgálatok szerint a bal oldali DLPFC TMS ingerlése fokozza a dopaminerg transzmissziót a kortikális (ACC, mediális OFC) és a szubkortikális (azonos oldali striatum) struktúrákban is, illetve a magas frekvenciájú rTMS kezelés serkenti a BDNF expressziót. Megfigyelték továbbá azt is, hogy súlyos depressziós epizódban szenvedők esetében az effektív magas frekvenciás rTMS kezelés együtt jár az 5-HT_{2a} receptorok denzitásának fokozódásával a DLPFC-ben, illetve ugyanezen receptorok csökkenésével a hippokampuszban. A DLPFC denzitásának változásai megfelelnek az antidepresszívumok és az ECT kezelés során tapasztaltnak (59, 64, 69).

1.2.2. Az rTMS terápia helye az MDD kezelésében a klinikai kezelési irányelvekben

Több ország (USA; Kanada; Ausztrália és Új-Zéland) depresszió kezelési irányelvében szerepel az rTMS, jórészt másod-, illetve harmadvonalbeli kezelésként. Az Egyesült Királyság nemzeti kezelési irányelveinek elkészítéséért felelős szakmai szervezet (NICE) külön irányelvben tárgyalja a depresszió rTMS kezelésére vonatkozó ajánlásait. Összhangban a fentiekkel, a Klinikai TMS Társaság (CTS) is akkor javasol rTMS

kezelést, ha a felnőtt, MDD-ben szenvedő beteg aktuális epizódja nem mutat megfelelő javulást AD terápia mellett. A CTS szerint akkor is felmerül még az rTMS indokoltsága, amennyiben a beteg kórtörténetében szerepel hatékony rTMS kezelés (46, 70)

1.3. A perifériás biomarkerek szerepe a depresszió kialakulásában

Biomarkerként azokat az objektíven mérhető és értékelhető jellemzőket definiáljuk, amelyek élettani és/vagy patológias folyamatok - így az azokat befolyásoló terápiás intervenciók - indikátoraként alkalmazhatók (71). Magas szenzitivitás és specificitás (> 80%) szükséges ahhoz, hogy klinikailag hasznos biomarkerről beszéljünk (72).

Számos klasszifikációja létezik a depresszióval összefüggésbe hozott biomarkereknek az irodalomban, az egyik legújabb, 2020-ban publikált review a Lopresti – féle klasszifikációt vette alapul és fejlesztette tovább (73, 74). E szerint a funkciókra vonatkozóan megkülönböztetünk diagnosztikus (betegség jelenlétét vagy annak hiányát jelző) -, terápiára vonatkozó (az optimális terápiaválasztást segítő) -, terápiás választ jelző (mediátor) -, prognosztikus (a betegség lefolyását előrejelző) -, és prediktív (a betegség jövőbeli kialakulását jelző) biomarkereket. Másik értelmezésben beszélhetünk vonás -, állapot-, illetve endofenotípus biomarkerekről (75). A vonás biomarkerek a depresszió szempontjából vulnerábilis személyek kiszűrését teszi lehetővé, míg az ún. állapot biomarkerek a depresszió akut fázisában tapasztalt státuszra vonatkoznak és remisszióban nem észlelhetőek. Az endofenotípus markerek az egyes depressziós alcsoportok azonosítását teszik lehetővé különböző depressziós fenotípusok és specifikus genetikai faktorok kapcsolatát alapul véve (75).

A depresszió ismert patomechanizmusainak vizsgálata öt alapvető fiziológiai rendszer érintettségét igazolta, ezek a neurotranszmitter -, neuroendokrin -, neurotróf -, inflammációs/immunológiai, illetve az anyagcsere rendszerek. A gyulladásos és neurotrófikus elméleteket a következő alfejezetben részletesebben tárgyaljuk.

1.3.1. A depresszió gyulladásos elmélete

A gyulladásos folyamatok és a depresszió kapcsolatát számos kutatás alátámasztotta (76, 77). A major depressziós betegek kb. 30% - nál mutattak ki eltérést a gyulladásos

válaszban (78), illetve a gyulladásos betegségben szenvedők körében magasabb a depresszió előfordulásnak aránya. Az elevált gyulladásos markerek megoszlása a depressziós csoportban egyenletes, így nem lehetséges a depresszióknak egy jól körülírt, gyulladásos szubtypusát elkülöníteni (79).

Az immunrendszer fokozott aktivációja tapasztalható MDD-ben, és a gyulladásos mediátorok szerepét a depresszióval összefüggésben számos kutatás megerősítette (80-82). A gyulladásos faktorok emelkedett szintje nem csak a depresszió akut fázisában mutatható ki, hanem az első epizód kialakulásához is szignifikánsan hozzájárul (83-85). A fiziológiai és pszichológiai stressz - a depresszió kialakulásának legfontosabb kockázati tényezői – bizonyítottan gyulladásos választ képesek provokálni a szervezetben (86). A tartósan megemelkedett gyulladásos citokin szintek aktiválják a HPA tengelyt és a CRH elválasztást, ezáltal a kortizol szintje is emelkedik (87). Továbbá citokinhatásra (IL1, IL6, TNF α , IFN α , IFN γ) fokozódik a neuronokban, astrocytáknban és microgliában is megtalálható indolamin 2, 3 - dioxigenáz (IDO) aktivitása, ezáltal a szerotonin és melatonin prekursor triptofán anyagcsere útja a kinurenin pálya felé tolódik. A depresszió kialakulásának kinurenin hipotézise szerint a fent említett pálya indukciója direkt módon a 5-HT termelés csökkenését eredményezi, továbbá ismert a kinurenin potens NMDA receptor agonista és glutamát kibocsátást serkentő hatása, ami végső soron neurotoxicitáshoz vezethet (88).

A proinflammatorikus állapotot részint emelkedett proinflammatorikus citokin szintek jellemzik, ugyanakkor klinikailag ún. „betegségmagatartás” figyelhető meg, ami jelentős átfedést mutat a depresszió egyes tüneteivel, úgy mint anhedonia, testsúly csökkenés, memória diszfunkció, szociális visszahúzódás (89). Mindezen tünetek reprodukálhatók egyes proinflammatorikus citokinek, úgy mint interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interferon- α (IFN- α) vagy tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) centrális vagy perifériás alkalmazása esetén (74, 90-92).

Tény, hogy az évtizedek alatt egymásnak látszólag ellentmondó eredmények születtek a depresszió patomechanizmusának immunológiai aspektusait illetően: immunszuppresszív mechanizmusokat sikerült kimutatni pl.: csökkent limfocita transzfomációs teszt (LTT), csökkent természetes ölüsejt aktivitás (NKCA) (93), illetve számos példát sikerült igazolni az immunaktivációs folyamatokra is (proinflammatorikus citokinek, akut fázis proteinek változása és immunsejtaktiváció) (76, 94, 95).

Ezen eredményeknek az összehangolására Maes és Carvalho megfogalmaztak egy koncepciót, miszerint a két ellentétes rendszer párhuzamosan működik és egymást kölcsönösen szabályozzák: a gyulladásos immunválasz rendszer (IRS; immun-inflammatory response system) és a kompenzatorikus immun-szabályozó reflex rendszer (CIRS; compensatory immun-regulatory reflex system) (96). Az elmélet szerint, ha egyszer valamelyik rendszer szenzitizálódik, akkor már nincs lehetőség teljesen visszatérni a homeosztatisz egyensúlyra, így magyarázva, hogy az első depressziós epizód után már látszólag kézzelfogható ok nélkül is képes ismételtén visszaesni a páciens. A súlyosabb MDD kialakulást kapcsolatba hozták mind az IRS (neopterin, sIL-6R) mind a CIRS (sTNF- α , sIL-1RA, IL-10) hyperaktivációjával (96). Több antidepresszáns gyógyszernek van anti-inflammatorikus tulajdonsága, ami részben magyarázhatja a hatékonyságukat (97). Az AD-k képesek mérsékelni a proinflammatorikus citokinek szintjét és emelni az anti-inflammatorikus citokin koncentrációt. Egy 2018-ban született 45 vizsgálat adatait elemző metaelemzés szerint az antidepresszívumok képesek mérsékelni az IL-6, IL-10, TNF- α , illetve a makrofágok M1 (proinflammatorikus) polarizációjában lényeges szerepet betöltő CCL-2 szinteket (98). A kapcsolat ellentétes irányból is megfigyelhető: a gyulladásgátló celecoxib, ibuprofen vagy a TNF- α blokkoló infliximab esetében leírtak antidepresszív hatást (99-101). A gyulladásos markerek közül az IL-6, a C-reaktív protein (CRP), a TNF- α és a szolubilis IL-2 receptor (sIL-2R) (102) tűnik a depresszióhoz legerősebben köthető biomarkernek (74, 98, 103).

Egy 2020-ban publikált review már összesen 162 különböző perifériás biomarkert értékelt mentális zavarokkal kapcsolatban, ezek közül 14 különböző gyulladásos marker volt metaelemzés tárgya a depresszióval összefüggésben: IL-6, CRP, TNF α , IL-2R, IL-1 β , IL-1RA, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, TNF-R2, CLL2, IL-3, IL-4, IFN γ , a sorrend a rendelkezésre álló adatmennyiség nagyságát tükrözi. A metaelemzés eredménye szerint a CRP és a IL-2R mutatott II. szintű evidenciát elérő erősséget a MDD tekintetében, a többi markerrel kapcsolatban ennél gyengébb összefüggést találtak (104).

1.3.2. A növekedési faktorok szerepe a depresszió patomechanizmusában

Az MDD neurotróf hipotézisét Duman és csoportja tette közzé 1997-ben. E szerint az emocionális és kognitív feldolgozásban érintett agyi területeken zavart szenvedő neuroplaszticitás elősegíti a depresszió kialakulását (105). A neurotróf teória szerint a felnőtt agyban a krónikus stressz megváltoztatja a növekedési faktorok koncentrációját. Csökkenésük gátolja a neurogenézist a hippokampuszban és a neokortexben, amit összefüggésbe hoztak a depresszió kialakulásával (106, 107). Ezt támasztja alá, hogy bizonyos antidepresszánsok vissza tudják ezt a folyamatot fordítani és ennek a hatásnak a közvetítésében jelentős szerepe van a növekedési faktoroknak.

A dolgozat témájából adódóan a VEGF és a BDNF szerepét a következő alfejezetben részletesen tárgyalom.

Egyes növekedési faktorok a depresszió kapcsán ígéretes biomarkerként vannak számontartva. Az agyi eredetű növekedési faktor (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) és a fibroblaszt növekedési faktor (FGF) mellett a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) is részt vesz a depresszió kialakulásának folyamatában, mindhárom faktor befolyásolható az antidepresszívumok által (108-110).

1.3.2.1. A BDNF szerepe a depresszió patomechanizmusában

A BDNF az emlős agy egyik legalaposabban tanulmányozott neurotróf faktora, amely egy 27 aminosavból álló fehérje (111). Szintézise számos lépésben történik: az endoplazmatikus retikulumban szintetizálódik preproBDNF formában, a Golgi apparátusban gyors hasítással proBDNF formává alakul, majd további hasításokat követően éri el érett formáját (mBDNF – mature BDNF) (112). A BDNF az embrionális fejlődés során segíti a kortikális progenitor sejtekből való differenciációt és szinapszisok kialakulását, a felnőtt agyban is szerepe van a hippokampusz gyrus dentatus régiójában és a szubventrikuláris zónában zajló neurogenézisben, illetve a szinaptikus plaszticitás folyamataiban (113). Az agyban a glutamáterg neuronok bizonyosan expresszálják (114), illetve a kortex és a hippokampusz astrocytáiból, illetve a microglia sejtjeiből is sikerült izolálni (115).

Számos vizsgálat támasztotta alá a BDNF és receptora, a neurotróf tirozin kináz receptor - 2 (TrkB) szerepét a depresszió kialakulásnak patomechanizmusában (107, 116). A TrkB receptor megtalálható a glutamáterg szinapszisokban pre- és posztzinaptikusan is, ami a serkentő szinaptikus transzmisszió bidirekcionális szabályozására ad lehetőséget. A BDNF a serkentő transzmissziót indirekt módon is elősegíti a gátló hatású GABA_A receptorok sejtfelszíni expressziójának csökkentése által (117, 118).

A BDNF funkciója elengedhetetlen az aktivitásfüggő neuronális plaszticitás folyamataihoz. Neuronális aktivitás fokozza a BDNF szintézisét és kibocsátását, ezáltal sereketve a neuritnövekedést, szinapszisok stabilizálódást, illetve hozzájárul a LTP (long-term potentiation) kialakításához (119). A legújabb adatok szerint a spontán, aktivitásól nem függő transzmisszióban is szerepet játszik. Ez utóbbi esetben a posztzinaptikus NMDA receptor blokádnál gyorsan emeli a BDNF transzlációt, ami szinaptikus potenciációhoz vezet (120). A spontán transzmisszió és a BDNF közti kapcsolat a plaszticitás egy újonnan felfedezett formája és a ketamin rapid antidepresszív hatása is ezzel magyarázható (121, 122).

A BDNF szintje a szérumban nagyságrendekkel magasabb, mint a likvorban és a plazmában. Ennek magyarázata, hogy a vérben több, mint 90%-ban a thrombocyták alfa granulumaiban található meg és a thrombocytaktiváció során szabadul fel (123). A thrombocyták nem expresszálják BDNF receptorokat, azonban történik BDNF felvétel a plazmából (124).

1.3.2.1.1. Állatkísérletes adatok

A hippocampus gyrus dentatus régiójába direkt módon bejutatott BDNF hatására antidepresszáns viselkedési reakciót tapasztaltak patkányokat vizsgálva (FST, forced swim test; LH learned helplessness). Ez a hatás hasonló mértékű volt, mint a szisztémásan adagolt antidepresszívumok esetében. Legkorábban ez a 3. napon jelentkezett és legalább 10 napig elhúzódott (125).

Szintén patkányokon végzett vizsgálat során kimutatták, hogy ECT, illetve antidepresszívum kezelést követően megemelkedik a BDNF expressziója a

hippokampuszban és a kéreg egyes területein, ezt később több vizsgálat is megerősítette (107, 126).

A motoros cortex feletti rTMS ingerlés (5 egymást követő napon alkalmazott 5Hz-es ingerlés) patkányokban növelte a BDNF TrkB affinitását, az aktiváció az intracelluláris szignáltranszdukciós kaszkádot is felerősítette a PFC területén és a vizsgált limfocitákban is. Ez a megerősödött BDNF – TrkB jelátvitel együtt járt az NMDA receptorok aktiválódásával (127). Ennek a kutatásnak része volt humán mintán is vizsgálni az rTMS BDNF jelátviteli útra gyakorolt hatását, ennek eredményét a következő alfejezetben tárgyalom.

1.3.2.1.2. Humán adatok

Karege és mtsai írták le először, hogy a szérumban BDNF koncentráció alacsonyabb a depressziós páciensek körében az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva és ez negatív korrelációt mutat a tünetek súlyosságával (128). Shimizu és csoportja pedig azt igazolta, hogy a szérumban BDNF koncentráció nő antidepresszívum kezelés hatására (128). Depressziós páciensek post mortem vizsgálata során az agyban csökkent BDNF mRNS és fehérjeszintet mutattak ki, ami különösen a hippokampusz és amygdala területén volt észlelhető (129, 130). Öngyilkosságban elhunytak agymintáiban konzekvensen csökkent a BDNF szintje több vizsgálat szerint is (120). Mindazonáltal fontos kiemelni, hogy a BDNF szint csökkenése nem a hangulatzavarokra specifikus jelenség, mivel szkizofréniában és demenciában is kimutatták ugyanezt az eltérést (120).

Az állatkísérleteknél már említett rTMS-sel kapcsolatos vizsgálatot humán mintán is próbálták igazolni. E szerint egészséges fiatal férfiakat vizsgáltak, akik 5 napon keresztül részesültek rTMS kezelésben (5Hz; 90% RMT; 4x300 stimulus/ülés) a motoros cortex lokalizációjában. Az eredmények azt jelezték, hogy a kezelések előrehaladtával csökkent a nyugalmi motoros küszöb (RMT), és ez a csökkenés korrelált a limfocitákban mért BDNF-Trk út szignáltranszdukciós molekuláinak koncentráció emelkedésével. Az rTMS kezelést követően nőtt a plazma BDNF szintje is (127).

A BDNF gén promotor régióinak megnövekedett DNS metilációját mutatták ki depressziós betegek perifériás vérének mononukleáris sejteiből (131) és öngyilkosságban elhunytak post mortem agyi mintáiból is (21), mindezek a BDNF

működés diszregulációjára utalnak. Ezen kívül a TrkB és TrkB mRNS is csökkent koncentrációban volt kimutatható a post mortem mintákból, illetve azonosítottak egy gén variánst (NTRK2) is ami szignifikánsan magasabb arányban fordult elő az szuicídumot elkövetőkben (132). Továbbá a TrkB foszforilált, aktivált formájának szintje csökkentnek bizonyult a depressziós páciensek mintájában (133).

A BDNF és a depresszió genetikai asszociációjáról elmondható, hogy a BDNF gén esetében azonosítottak több SNP-t is. Azon MDD – ban szenvedő páciensek körében akik a Val66Met SNP esetében a Met allélt hordozták csökkent az antidepresszívumokra adott válasz néhány vizsgálat szerint (134). Ezt azzal magyarázták, hogy a Met allél esetében károsodik az intracelluláris BDNF transzport és aktivitásfüggő felszabadulás, ami rontja a plaszticitást (135), azonban ezt az eredményt a későbbi vizsgálatok, metaanalízisek végül nem erősítették meg (136). Egy friss, 31 független vizsgálatot és mintegy húszezres esetszámot összegző metaanalízis szerint viszont a Met allélt hordozók körében nagyobb rizikója volt a depresszió kialakulásnak mind a gyermekkori traumát, mind a felnőttkorban átélt negatív életeseményt elszenvedők körében (137).

A BDNF szintje a humán szérumban nagyságrendekkel magasabb, mint a likvorban és a plazmában. Ennek magyarázata, hogy a vérben több, mint 90% -ban a thrombocyták alfa granulumaiban található meg és a thrombocytáaktiváció során szabadul fel (123). A thrombocyták nem expresszálnak BDNF receptorokat, azonban történik BDNF felvétel a plazmából (124). Számos humán vizsgálatban kimutatták, hogy a depressziós páciensek szérumában vagy plazmájában alacsonyabb a BDNF szintje a normál csoporthoz képest, és antidepresszívum vagy ECT kezelést követően ez a korrekciót mutat és emelkedik, ugyanakkor az rTMS kezelést követően ezt nem tapasztalták (120, 138).

Sajnos mind az egyének között, mind egyénen belül nagyon variábilisak a perifériás BDNF szintek és ez a tény csökkenti a biomarkerként való hasznosítását (139). Érdekes módon a proBDNF szérum szintje nem csökken a depressziós páciensek esetében, viszont új perspektívát vetít előre, hogy a mBDNF/proBDNF arány viszont biomarkerként szolgálhat a bipoláris zavar és MDD elkülönítésében meggyőző szenzitivitással (140). A szérum BDNF szint ugyan alacsonyabb a depressziós betegek esetében, azonban a teljes vér BDNF koncentrációjában nincs különbség a beteg és kontroll csoport között (141). Ennek háttérében azt feltételezik, hogy a depressziós betegek esetében csökkent a BDNF

felszabadulása a thrombocytákból. A szerzők arra utalnak, hogy a szérumban és teljes vérben a BDNF arány tükrözné a BDNF felszabadulás mértékét (141)

1.3.2.2. A VEGF szerepe a depresszió patomechanizmusában

A VEGF egy jól ismert celluláris mitogén, aminek először a vaszkuláris permeabilitást fokozó és angiogenezisre gyakorolt hatását azonosították, ennek köszönheti elnevezését is. Később több típusát azonosították, amelyekből emberben öt féle variáns expresszálódik (VEGF-A-tól VEGF-D-ig) és a szintén ide tartozó PlGF (placental growth factor) (142). Az idegrendszerben a leginkább expresszált típus a VEGF-A, egy heterodimer glikoprotein, melynek a posttranszlációs hasításoknak köszönhetően öt, különböző aminosavszámú izoformáját különböztetjük meg: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189, VEGF206, gerincesekben a VEGF165 a predomináns forma (143, 144). A VEGF alléljának vagy a receptorai alléljeinek deléciója már embrionális korban letális eredménnyel jár (145). A VEGF számos sejtben szintetizálódik a szervezetben: endothelsejtek, makrofágok, aktivált thrombocyták, T lymphocyták, simaizomsejtek, vese mesangiális sejtjei, keratinocyták, osteoblastok, tumorsejtek is termelik (143), ennek köszönhetően számos fiziológias (pl.: sebgyógyulás, placenta fejlődés) és patológias (pl.: gyulladáshoz vezető folyamatok, tumorigenezis) folyamatnak résztvevője (145). A VEGF családnak többféle receptora ismert, melyek részint tirozin-kináz receptorok (VEGFR-1, -2, -3), másrészt nem kináz típusúak, mint a neuropilin (NRP) 1 és 2 (146). A VEGF receptorális gátlását a gyógyításban már széles körben hasznosítják onkológiai, szemészeti, tüdő- és bőrgyógyászati területeken.

A központi idegrendszerben a VEGFR2/Flk-1 receptor funkciója a legalaposabban vizsgált. A VEGF VEGFR2/Flk-1 -n keresztül több idegsejt típusban segíti azok proliferációját, migrációját és túlélését, úgy mint neuronális progenitor sejtjei, neuronok, microglia, astrocyták, Schwann sejtjei (143).

Meggyőző bizonyítékok támasztják alá, hogy a VEGF-A (továbbiakban VEGF) a MDD patofiziológiájában és az antidepresszáns hatás közvetítésében is fontos szerepet játszik (143, 144).

1.3.2.2.1. Állatkísérletes adatok

A megjósolhatatlan tartós enyhe stressz szociális izolációval kombinálva (unpredictable chronic mild stress isolation; UCMSI) a depresszió egy kombinált preklinikai modellje, melynek kitett állatoknál szignifikánsan csökkent neurogenézist tapasztaltak a hippocampusz gyrus dentatus régiójában, illetve a perifériás VEGF szintje is csökkenést mutatott (147).

Egy másik vizsgálatban szintén depressziós modelleket - chronic unpredictable stress (CUS) és novelty suppressed feeding (NSF) – használva rágcsálókban kimutatták, hogy mind az antidepresszívumokkal végzett, mind az ECT kezelés emeli a VEGF expressziót a rágcsálók hippocampuszában (148). Továbbá a VEGFR-2 antagonizmusa meggátolja az antidepresszív hatást preklinikai depressziós modellben (148, 149). Ez utóbbi kutatás valószínűsítette, hogy a fluoxetin hatására megnövekedett VEGF expressziót a 5-HT_{1A} receptor aktivációja mediálja, ami a neuronokon és az endothelsejteken is expresszálódik (149).

Egy 2022-ben publikált kutatás kimutatta, hogy egereknél, egy krónikus stressz modell (chronic restraint stress; RS) alkalmazása során kialakult depresszív magatartással párhuzamosan fokozódik a vér-agy gát permeabilitása, melyben a VEGF fontos mediátor szerepet játszik (150), ami fontos kapcsolatra világít rá a stressz és a MDD összefüggésében. Monoklonális VEGFR2 ellenes antitestet alkalmazva a krónikus RS indukálta permeabilitás változás és az anhedonia-szerű viselkedés elmaradt, ami arra utal, hogy a VEGF/VEGFR2 működése fontos momentum a depresszió patogenezisében és esetlegesen a VEGFR2 gátlása potenciális terápiás lehetőséget is jelenthet (150).

Igazoltak továbbá egy szignáltranszdukciós reciprok kapcsolatot a VEGF és a BDNF hatásmechanizmusa között, a ketamin gyorsan megjelenő, ugyanakkor tartós antidepresszáns hatását vizsgálva. Ez utóbbihoz aktivitásfüggő BDNF expresszióra van szükség a mediális PFC – ben és ehhez szükséges a VEGF mediátor funkciója. Az intraregionálisan beadott VEGF ellenes antitestek blokkolták a BDNF antidepresszáns mechanizmusát a mPFC-ben. A kortikális neuronok esetében kimutathatóvá vált, hogy a BDNF stimulálja a VEGF expressziót, a szelektív VEGF-Flk-1 antagonistá viszont meggátolja a dendrit-növekedés által serkentett BDNF termelést. Ezt fordítottan is

sikerült igazolni, azaz a VEGF klinikai és neurotróf hatása függ a BDNF jelenlétének kontextusától (151).

1.3.2.2.2. Humán vizsgálatok

Rigal és mtsai. 469 MDD - ben szenvedő pácienszt vizsgáltak és azt találták, hogy a beteg csoportban a perifériás VEGF-szint alacsonyabb volt az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, ugyanakkor ez változatlan maradt az AD kezelés során is (152).

Isung és mtsai. öngyilkossági kísérletet végrehajtó, kezeletlen páciensek és egészséges kontrollok likvor mintájából és plazmájából mértek VEGF szintet és azt találták, hogy az betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a VEGF koncentrációja a likvorban, mint az egészségeseknél és a likvor VEGF szintje szignifikáns negatív korrelációt mutatott a depressziós tünetek súlyosságával, ugyanakkor a plazma VEGF szintje nem mutatott összefüggést a likvor VEGF szintjével (153).

Pisoni és mtsai. 36 TRD diagnózissal rendelkező beteg adatait elemezve a rezponderséget illetően talált különbséget, miszerint a terápia megkezdése előtt mért perifériás VEGF-szint szignifikánsan magasabb volt a rezponderek esetében a non-rezponderekhez képest, ugyanakkor az egészséges kontrolloknál mért értékektől nem tért el és a kezelés során sem változott. Ennek a vizsgálatnak egyik limitáló tényezője volt, hogy különböző terápiás eljárásokat alkalmaztak a betegeknél (farmakológiai, ECT, pszichoterápiás intervenciók) (154).

Egy fluoxetinnel végzett vizsgálat szerint a kiindulási perifériás VEGF-szint szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges kontrollokban, mint a betegcsoportban és nem történt szignifikáns változás a terápia 4. és 8. hetében sem a VEGF-koncentrációt illetően (155).

Munkatársaim egy korábban publikált vizsgálatban depressziós epizódon áteső 34 páciens adatait elemezve szignifikánsan magasabb perifériás VEGF-szinteket találtak a non-rezponderek körében a rezponderekhez viszonyítva AD kezelés esetében (156).

Az ECT hatását a VEGF-szintre több kutatás is vizsgálta. Két kutatásban a perifériás VEGF koncentrációban nem történt érdemi változás a kiindulási értékekhez képest a kezelés hatására, de szignifikánsan magasabb volt a rezponderek körében a non-rezponderekhez viszonyítva (157, 158). Ryan és mtsai. ugyanakkor az ECT kezelést

követően szignifikánsan emelkedett VEGF-szinteket mutattak ki, de nem találtak különbséget a pszichotikus és nem pszichotikus csoportok között (159). Kolshus csoportja nem találtak szignifikáns változást a VEGF gén működéséhez kapcsolható miRNS szintekben ECT kezelést követően, ugyanakkor magasabb kiindulási szinteket mértek a pszichotikus szintű depresszióban szenvedők körében (160). Kranaster és mtsai. mutatták ki, hogy a likvor VEGF koncentrációja magasabb egészséges kontrollokban a TRD csoportba tartozó betegekéhez képest és az ECT kezelés sem változtat ezen (161).

Egy 2020-ban publikált, 24 kutatás összesen 4190 résztvevőjének adatain alapuló network metaelemzés arra a következtetésre jutott ugyanakkor, hogy a szérumban VEGF - szintek nem különböznek a beteg és egészséges csoportok között (162).

A VEGF génnel kapcsolatban történt teljes genom asszociációs (GWAS) vizsgálat is, melynek során azonosítottak olyan génpolimorfizmust (SNP), melynek magasabb volt az előfordulása a depressziós csoportban az egészséges kontrollokhoz képest (163).

2020-ban közölték egy kis elemszámú (n=15) naturalisztikus vizsgálat eredményeit, ahol rTMS kezeléssel összefüggésben vizsgálták a VEGF változásait TRD-ben szenvedők körében. E szerint szignifikánsan nagyobb volt a VEGF koncentráció emelkedése a kiindulási értékhez képest a terápiára reszponder csoportban a terápiára nem megfelelő mértékben reagálókhoz képest. A nagyobb koncentrációemelkedés jobb terápiás válasszal járt együtt (164).

Összességében elmondható, hogy a perifériás VEGF-szint változásnak az MDD-vel való kapcsolatát már számos kutatás igyekezett feltárni humán vizsgálatokban is, de ellentmondásos eredmények születtek. Ennek oka lehet, hogy a vizsgálatokban különböző metodológiát (pl. betegbeválasztás különbségei /kezelt vs. kezeletlen; változó terápiás modalitások; változó értékbecslő skálák; mintaforrások különbözősége /szérumban vs. plazma) követtek ami megnehezíti a konzisztencia kialakítását. Illetve felvetődik az is, hogy a periféria egyéb forrásaiból származó VEGF is torzíthatja az eredményeket. Az állatkísérletek viszonylag konzisztens eredményeket mutatnak a humán vizsgálatokhoz képest, aminek magyarázata lehet az is, hogy az állatkísérletekben szabályozottabb és letisztultabb struktúrált modelleket és körülményeket használnak, míg a humán vizsgálatok betegbeválasztásai sokkal több potenciális befolyásoló tényezővel járnak, úgy mint szomatikus és környezeti, illetve terápiás különbségek.

2. Célkitűzések

Kutatásunkban célul tűztük ki, hogy a repetitív transzkraniális mágneses stimulációs kezelés terápiaerezisztens depresszióban szenvedő betegekre gyakorolt hatásáról részletgazdagabb képet kapjunk. A vizsgálat során az eljárással kapcsolatos korábban megismert általános hatásokon túl azt vizsgáltuk, hogy a depresszív zavar mely tüneteinek esetében hatékony szignifikáns mértékben az rTMS és mennyire tartós ez a hatás. Emellett a kezelés biológiai hatásmechanizmusát szeretnénk volna jobban megismerni és a vizsgált biomarkerek szerepét a terápiás válasz tükrében is értékelni.

Vizsgálatunkban tehát arra kerestük a választ, hogy rTMS kezelés alkalmazása során

1. A kezelés akut hatása mely tünetek (az általános depressziós tüneteken túl specifikus tünetprofilok, úgy mint a szorongás, az anhedónia és az alvászavar) esetén érhető el azonnali javulás?
2. A kezelést követő 2. hét végén észlelhető hatás tartósnak bizonyul-e és mely tünetek esetén marad fenn a kedvező effektus?
3. Változik-e az agyi neurotrófikus faktor (BDNF) perifériális szérumban koncentrációja a kezelés hatására?;
4. Van-e összefüggés a szérumban BDNF koncentráció változása és a tünetek javulása között?
5. Változik-e a perifériális szérumban a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) koncentrációja a kezelés hatására?
6. Van-e összefüggés a szérumban VEGF koncentráció változása és a tünetek javulása között?
7. További célkitűzésünk volt, hogy megállapítsuk a reszponderek (azaz a kezelésre jól reagáló) és a non-reszponderek (azaz az elégtelenül vagy nem reagáló) betegek arányát;
8. Valamint, hogy megállapítsuk, hogy van-e kapcsolat a terápiás válaszkészség és a neurotrófikus faktorok szintjének változása között.

3. Módszerek

3.1. Vizsgálati alanyok

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Kútvölgyi Klinikai Centrum ambuláns és fekvő betegeiből vontunk be 22 páciens (15 nő és 7 férfi; átlagéletkor: $50,5 \pm 12,4$ év), akiknél bizonyítottan legalább 12 hónapja fennállt a TRD. Mindegyik beteg esetében korábban legalább két antidepresszáns kipróbálásra került, azonban a megfelelő klinikai javulás elmaradt. A betegek a vizsgálatban önként vettek részt szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően, majd beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

A kutatás során 3 különböző vizsgálatban dolgoztuk fel az adatokat. Az 1. vizsgálatban az rTMS kezelés akut hatását vizsgáltuk a tüneti profil változására (53). A 2. és 3. vizsgálatban már vizsgáltuk a hosszabbtávú hatást is a tünetprofil mellett különböző biomarkerek változásainak elemzésével. Mivel a biomarkerek különböző eljárásokat igényeltek, nem teljesen ugyanazoknak a pácienseknek a mintái voltak alkalmasak a 2 vizsgálatban, így a 2. vizsgálatban 17 páciens (165), a 3. vizsgálatban 18 páciens adatait dolgoztuk fel (166), ezek részben átfedést mutatnak, de nem teljesen ugyanazok. A Lazary és mtsai (165) közleményből a dolgozatban csak a tüneti változást érintő eredményeket mutatjuk be a dolgozatban, tekintettel arra, hogy a dolgozat szerzője ebben a folyamatban vett részt a PhD munkája során.

A nemzetközi ajánlásokkal összhangban a páciensek továbbra is folytatták a már beállított gyógyszeres kezelést az rTMS kezeléssel párhuzamosan. A gyógyszereket és alkalmazott dózisukat az **2. Táblázat** tartalmazza.

2. Táblázat: Az rTMS kezelés során alkalmazott gyógyszerek és azok napi átlag dózisa (166)

Alkalmazott gyógyszerek	A páciensek száma	Átlagdózis (mg/nap)
eszitalopram	5	20
fluvoxamin	2	300
venlafaxin	5	165
duloxetin	4	82,5
amitriptylin	1	50
olanzapin	2	3,75
quetiapin	4	4,7
valproát	2	550
alprazolam	11	0,77

Az rTMS kezelések megkezdése előtt a betegek pszichiáter szakorvostól kaptak tájékoztatást a terápiás módszerről, annak folyamatáról, illetve a lehetséges mellékhatásokról. Az előzetes tájékoztatást követően a betegek önként vállalták a részvételt a vizsgálatban, ehhez írásban rögzített beleegyezésüket adták.

Minden résztvevő esetében az első rTMS kezelés előtt részletes pszichiátriai, illetve rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat történt, valamint EEG vizsgálat készült a görcstevékenységre való fokozott hajlam kiszűrése céljából. A bevonási procedúra során alkalmaztuk az rTMS kezelés biztonságos kivitelezéséhez kifejlesztett kérdőívet (Biztonsági kérdőív, ld. Függelék).

Kizárási kritériumok a következők voltak: bármilyen komorbid pszichiátriai kórkép, személyiségzavar, epilepszia, fémimplantátumok. A szomatikus betegségekre vonatkozóan az emelkedett éhgyomri vércukor szint (> 5.6 mmol/l), 140 Hgmm-nél magasabb szisztolés vérnyomás, az ún. határeseti hiperkoleszterinémia magasabb értékei (> 6.2 mmol/l) (a III. Amerikai Állásfoglalás (ATP III) szerint), máj- vagy vesefunkciózavarra utaló eredmények, pajzsmirigy funkcióban (TSH) tapasztalt eltérések, illetve aktuálisan zajló gyulladós folyamatok a vizsgálatból való kizárást vonták maguk után. Ezen kívül az első vizsgálatot (V1) megelőző fél év során előfordult akut kardiovaszkuláris esemény (akut miokardiális infarktus, iszkémiás stroke,

trombembóliás esemény), malignus és/vagy hematológiai betegség, rheumatoid arthritis, valamint a terhesség és szoptatás szintén kizáró okok voltak.

Az ETT-TUKEB és az OGYÉI hatóságok engedélyével (engedély száma: OGYÉI/ 13689/ 2018) történt a vizsgálat.

3.2. rTMS kezelési protokoll

3.2.1. A vizsgálatban alkalmazott rTMS készülék

A kezelések során a Magstim® Rapid2 terápiás rendszert alkalmaztuk úgynevezett „nyolcas formájú” 70 mm-es léghűtéses tekercssel (**2. Ábra**).

2. Ábra: Magstim© Rapid terápiás rendszer és a „nyolcas formájú” léghűtéses tekercs



3.2.2. Motoros küszöb meghatározása, lokalizáció

A nasion – inion és a két tragus közti távolság, illetve a fejkörfogat lemérését követően meghatározható a motoros kéreg lokalizációja. Ezt a tradicionális 10-20-as EEG rendszerben bal oldalon C3, jobb oldalon C4 pontként jelölik, a bal oldali DLPFC felett található az F3 pont, jobb oldalon ugyanezen lokalizáció az F4 pont. A tekercssel a C3

pont felett stimulálva meghatároztuk a motoros küszöböt. Mindez empirikus módon történt, azaz a motoros kéreg felett ingerelve addig emeltük a stimulátor kimenet százalékos értékét, amíg 10 ingerlésből legalább ötször nem láttuk a jobb oldali hüvelykujjhajlító izom összehúzódását, így megkaptuk a motoros küszöb értékét. Az F3 pont meghatározását az úgynevezett Beam – módszerrel (167) számítottuk ki a fenti három paraméter megadását követően egy díjtalan alkalmazásként az interneten szabadon elérhető szoftver segítségével (<https://www.clinicalresearcher.org/software.htm>).

A bal oldali kezelés után a jobb oldalon is megismételtük a fent leírt folyamatot a motoros küszöb és a DLPFC meghatározása céljából.

3.2.3. A vizsgálatban alkalmazott rTMS kezelési protokoll

A betegek két hetes periódusban, heti 5 egymást követő napon, összesen 10 alkalommal részesültek rTMS kezelésben. A bal oldalon 10 Hz frekvenciával történt a stimuláció, 4 másodperces impulzusintervallumok és 23 másodperces intertrain intervallumok (ITI) váltották egymást, összesen 2000 impulzus került leadásra egy ülés során. A bal oldali rTMS átlagos időtartama 22 és fél perc volt. A jobb oldalon 1 Hz frekvenciával folyamatosan, szünet nélkül összesen 990 impulzust adtunk le, melynek átlagos időtartama 16 és fél perc volt.

A résztvevők az rTMS-sel párhuzamosan folytatták a korábban alkalmazott farmakológiai terápiát is. Kezelés után a mellékhatáskérdőív (ld. Függelék) alapján mértük fel az esetlegesen előforduló nem kívánt hatásokat úgymint a a bőr tekeres alatti részén tapasztalt fájdalom, kezelés alatt fellépő fejfájás és annak hossza, fájdalomcsillapító gyógyszer bevitelének szükségessége, fülészeti mellékhatások, émelygés vagy hányinger a kezelés során és azt követően, illetve bármilyen kellemetlenség észlelése az rTMS alatt és/vagy után. A kezelési szituációt a **3. Ábra** szemlélteti.

3. Ábra: rTMS kezelés a SE PPK Kútvölgyi Klinikai Centrumban



3.3. Kérdőívek

A depressziós tünetek értékeléséhez a Montgomery - Åsberg Depresszió Értékelő Skálát (MADRS) használtuk, ami világszerte elfogadott és használt, strukturált interjú alapú kérdőív. Az eszközzel a klinikus a látható és a kérdések alapján feltárt depressziós tüneteket tudja értékelni összesen 10 tétel alapján, úgymint a levert/szomorú hangulat, belső feszültség; koncentrációzavar, alváscsökkenés, étvágycsökkenés, tehetetlenség, érzelmképtelenség, pesszimista gondolatok és öngyilkossággal kapcsolatos késztetések (168). Az egyes tételek 0-6 közötti skálán értékelendők (0 = nincs eltérés, 6 = súlyos fokú). A tünete súlyosság enyhe fokának határértéke 7, a közepesen súlyosé 20, a súlyosé pedig 35 pont (169). A MADRS a depresszió általános tüneteinek értékelésére alkalmas klinikai eszköz, az anhedonia megfelelő értékelésére azonban nem alkalmas (170).

Az örömképesség elvesztését (anhedóniát) a depresszió magtüneteként tartjuk számon és jelentősége abban áll, hogy a depresszió alcsoportra való bontásában fontos szerepet játszik. Úgy tűnik, hogy az egyes kezelési stratégiák másképp hatnak a negatív érzelmek túlsúlya (szorongás, düh, harag), valamint a pozitív érzelmek hiánya (anhedónia) által meghatározott alcsoportok esetén, így megkülönböztetett figyelmet kapott az elmúlt évtizedben a különböző kezelésekre adott válasz értékelésében. Az anhedónia részletesebb fenotípusainak vizsgálatára specifikus kérdőíveket használunk. Vizsgálatunkban erre a célra a Snaith – Hamilton Anhedónia Skálát (SHAPS) használtuk (171), ami egy önkitöltős, 14 - tételes, 4 fokozatú értékelő skála. Az anhedónia részletes feltérképezését az is indokolja, hogy anhedónia kialakulásának hátterében mérhető neurofiziológiai változások állnak. Egy legutóbbi publikáció arról számolt be, hogy kapcsolatot találtak a dorzomediális prefrontális kéreg (DMPFC) csökkent nyugalmi funkcionális konnektivitása és az anhedónia jelensége között MDD-s betegeket vizsgálva (172). Mivel az rTMS kezelés során a DLPFC régió stimulációja történik ezért feltételeztük az anhedónia tüneteinek jól detektálható csökkenését a kezelés hatására. A kérdőívet munkacsoportunk fordította angolról magyarra (ld. Függelék).

A terápiás válaszkészséget a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a MADRS pontszám alapján határoztuk meg. Azokat a pácienseket tekintettük reszpondereknek, akiknek a MADRS pontszámuk a 3. vizit idejére a kiindulási pontszámok átlagának legalább 50%-val csökkent (azaz 14,5 pont alatti érték), non-reszpondereknek azokat tekintettük, akiknek a pontszáma értelemszerűen 14,5 pont felett maradt.

A Beck Depresszió Kérdőív (BDI) széleskörben a leggyakrabban alkalmazott, önértékelő kérdőív a depressziós tünetek vizsgálatában. A BDI tételeit klinikai megfigyelések alapján úgy dolgozták ki, hogy a depresszió fő tüneteinek alapján értékelje a hangulatzavar intenzitását (173). A kérdőív 13 kategóriában 4 állítást tartalmaz, ezek közül kell a vizsgálati személynek egyet kiválasztani, ami legjobban leírja az érzéseit a kitöltés előtti hétre vonatkozóan. Az állítások 0-tól 3-ig terjedő skálán értékelhetők. A vizsgálati személy által kiválasztott állításokhoz tartozó pontok összegéből lehet következtetni a depressziós tünetek aktuális intenzitására. A 7 alatti pontszám euthym hangulati állapotot jelent, 7-12 pont között enyhe depresszió, 12-17 között közepes valószínűsíthető, 17 feletti pontszám esetén súlyos depresszió gyanúja merül fel. Fontos

azonban kihangsúlyozni, hogy nem diagnosztikai eszközzel, hanem tüneti becselő skáláról van szó.

A Beck Szorongásleltár (BAI) 21 tétele a szorongásos tünetek súlyosságának a mérésére szolgál. A 21 tétel tükrözi a szorongásra jellemző szomatikus, affektív és kognitív szimptomákat. A vizsgálati alanyoknak a kérdőívet a megelőző 1 hétre vonatkozóan kell kitölteni a felsorolt tüneteket 0-tól 3-ig terjedő négyfokú skála segítségével. A páciens 0 pontot akkor ad, ha az adott tünet egyáltalán nem zavarta az elmúlt 1 héten, míg 3 pontot akkor, ha a felsorolt tünet erős, vagy alig elviselhető volt. Az összpontszám 0 és 63 pont közötti értéket vehet fel, értékeli a szorongás szubjektív (feszültség, nyugtalanság, relaxációra való képtelenség) és szomatikus, vegetatív tüneteit (szívdobogásérzés, szédülés, arcpirulás, emésztési zavar, reszketés, izzadás) egyaránt. 0-21 pont alacsony, 22-35 pont közepes, 35 pont felett súlyos szorongás állapítható meg (174).

Az Alvászavar kérdőív (ISI) kitöltése során a páciensek az éjszakai alvásukra legjellemzőbb választ kell megjelölniük. A kérdésekre adott válaszokból az derül ki, hogy a vizsgálati személyt milyen mértékben zavarja az elalvási nehézség, az éjszaka során többszöri felébredés, illetve a túl korán történő ébredés. A kitöltő azt értékeli, hogy jelenleg mennyire elégedett, illetve elégedetlen az alvás minőségével, valamint hogy mennyire zavarja az alvászavara az életminőségét, mennyire aggódik a jelenlegi alvászavara miatt, illetve milyen mértékben zavarja a napi rutin ellátásában az alvásproblémája (175).

A kérdőíveket 3 alkalommal vettük fel a kezelés megkezdése előtt (V1), majd a 2 hetes kezelés után közvetlenül (V2) és az azt követő 2. hét végén 2. és 4. héten (V3).

3.4. Perifériás biomarker meghatározás

A vizsgálatban részt vevő betegektől vénás vérmintákat rutin vérvételi eljárással gyűjtöttük a V1, V2 és V3 alkalommal. A vérvétel mindig reggel, egységes időpontban történt, az első étkezés előtt. A mintákat előkészítettük és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a meghatározás idejéig. A BDNF és VEGF szintjeinek meghatározását enzimhez kötött immunszorbens próbával (ELISA) végeztük, a kit gyártójának használati utasítása szerint (Quantikine© human BDNF/VEGF immunoassay, R&D Systems). A mintát Multiskan

EX Microplate Photometer segítségével mértük meg és a kiértékeléshez Ascent Software-t használtunk (mindkettő a Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, United States terméke). Minden mérést duplán végeztünk el. Az eredményeket sztenderd görbékkel összehasonlítva értékeltük.

A perifériás biomarkerek szintjét befolyásoló tényezőket törekedtünk kiszűrni, így részletes anamnézis felvétel és komplex klinikai (fizikális, eszközös, illetve laboratóriumi) vizsgálatok történtek a beválasztást megelőzően. Ez utóbbiakat a 3.1. fejezetben részleteztük, mint kizárási kritériumokat.

3.5. Statisztikai módszerek

A fenotípus pontszámok és a BDNF, illetve VEGF szérumszintjeivel való összevetését ismételt mérés ANOVA teszttel végeztük az egyes vizitek eredményeit összehasonlítva. A szérumszintek és a fenotípus pontszámok egymással való összefüggésének értékeléséhez a V1 időpontban mért értékeket kivontuk a V2 és V3 megfelelő értékeiből és ezeket a delta-különbségeket lineáris regressziós modellben vizsgáltuk Enter beléptető módszerrel. A mért fenotípus változások összehasonlításához Pearson korrelációs tesztet használtunk. A diszkrét változók közti különbséget khinégzet próbával vizsgáltuk. A folytonos változók prediktív értékének bináris változókra gyakorolt hatását bináris logisztikus regressziós módszerrel becsültük meg. Bonferroni korrekciót választottunk ahol a szoftver ezt felkínálta és a p-értéket szignifikánsnak fogadtuk el amennyiben az alfa-érték 0.05 alatt maradt. A statisztikai elemzéshez SPSS 24.0 programot használtunk.

4. Eredmények

4.1. Az rTMS kezelés akut és hosszútávú hatása a depressziós tünetekre

Az alkalmazott rTMS kezelés biztonságosnak bizonyult, a betegek jól tolerálták. A kezelés során nem fordult elő, hogy egy beteg megszakította volna a kezelést. Mellékhatásokról kizárólag enyhe és átmeneti jelleggel számoltak be, ami leggyakrabban fejfájás volt és hamar lecsengett. A mellékhatásokra és azok intenzitására vonatkozó információkat kérdőívben rögzítettük a kezelések megkezdése előtt a megelőző kezelést követő tapasztalatokra rákérdezve. A kérdőív a Függelékben megtalálható.

Az általános depressziós tüneteket mérő BDI és MADRS skálák esetén mindegyik vizsgálatban szignifikáns pontszám csökkenés volt látható a V1 és V2, valamint a V1 és V3 vizitek között is. A szorongást specifikusan mérő BAI esetében is ugyanezt az eredményt kaptuk, azaz V1-V2 és V1-V3 viszonylatában is szignifikáns volt a pontszám csökkenés mindhárom vizsgálatban. Az alvászavarra vonatkozó kérdőív (ISI) pontszámai arra utalnak, hogy az alvás minősége a kezelés hatására azonnal nem javult markánsan; szignifikáns mértékben javult viszont a 3. vizit idejére; a 2. vizit elteltéig (V1-V2) a változás marginálisan szignifikánsnak tekinthető. Az anhedónia mérésére szolgáló SHAPS skála pontjainak változásai a kezelés után közvetlenül trendszerű csökkenést mutatnak konzekvensen. A 3. vizit idejére a változás mértéke nem egyértelmű; a 2. vizsgálatunkban egyértelműen csökkent, a 3. vizsgálatunkban azonban a szignifikancia eltűnt, tehát megállapítható, hogy az rTMS kezelés akut hatása javítja az anhedóniát, de nem bizonyul tartósnak ez a hatás. A tüneti skálák pontszámainak összefoglalását a **3. Táblázat** mutatja be.

3. Táblázat Az rTMS akut és elhúzódó hatását tükröző depressziós tüneteket mérő skálák pontszámai a különböző vizitek idején, valamint az összehasonlítás eredményei (53, 165, 166)

	AKUT HATÁS		HOSSZÚTÁVÚ HATÁS					
	1.vizsgálat (N=22)		2.vizsgálat (N=18)			3. vizsgálat (N=17)		
	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V3 (4 hét)	V1 (0.nap)	V2 (2 hét)	V3 (4 hét)
MADRS	27,7±11,5	22,2±7,5	31,1±9,6	23,2±7,7	20,2±11,7	29,5±11,7	22,9±8,3	20,7±12,1
sig.	p _{V1-V2} =0,022		p _{V1-V2} =0,002 p _{V1-V3} =0,001			p _{V1-V2} =0,030 p _{V1-V3} =0,007		
BDI	18,4±7,3	13,7±6,8	20,4±6,5	14,0±6,9	15,3±7,4			
sig.	p _{V1-V2} =0,001		p _{V1-V2} =6x10 ⁻⁶ p _{V1-V3} =0,003					
BAI	26,2±12,9	21,9±12,0	29,2±7,9	23,7±10,9	21,2±11,7			
sig.	p _{V1-V2} =0,020		p _{V1-V2} =0,006 p _{V1-V3} =0,001					
ISI	13,8±6,8	11,9±6,1	14,9±6,4	12,6±6,4	10,1±5,6			
sig.	p _{V1-V2} =0,077		p _{V1-V2} =0,046 p _{V1-V3} =0,001					
SHAPS	6,1±4,3	5,0±4,2	6,9±4,2	5,7±4,3	5,4±4,5	6,3±4,6	5,0±4,7	5,2±4,8
sig.	p _{V1-V2} =0,067		p _{V1-V2} =0,078 p _{V1-V3} =0,0046			p _{V1-V2} =0,067 p _{V1-V3} =0,16		

MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár; ISI, Insomnia Severity Index SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála

A kezelés akut hatását elemeztük nemi bontásban is. Eredményeink szerint a nők érzékenyebben reagálnak a beavatkozásra, azaz mind a MADRS, mind a BDI pontszám szignifikánsan csökkent esetükben, míg a férfiaknál ez a változás nem volt jelentős. Ugyanakkor az alvás javulása csak a férfiakban volt kifejezett, a nők ezen a téren nem észleltek változást (**4. Táblázat**).

4. Táblázat: Az rTMS akut hatásának nemi eloszlása (53)

	Nők			Férfiak		
	V1	V2	p-érték	V1	V2	p-érték
MADRS	29,2±11,1	21,9±7,2	0,015	24,5±12,7	22,7±8,7	0,67
BDI	18,7±7,1	13,5±7,3	0,005	17,7±8,3	13,7±6,3	0,09
BAI	27,3±12,2	23,3±11,6	0,09	23,9±12,8	19,0±11,7	0,14
SHAPS	6,1±4,3	5,0±4,4	0,15	6,1±4,5	5,1±4,1	0,29
ISI	13,1±6,8	12,1±6,1	0,45	15,1±7,1	11,4±6,5	0,015

MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála; ISI: Insomnia Severity Index

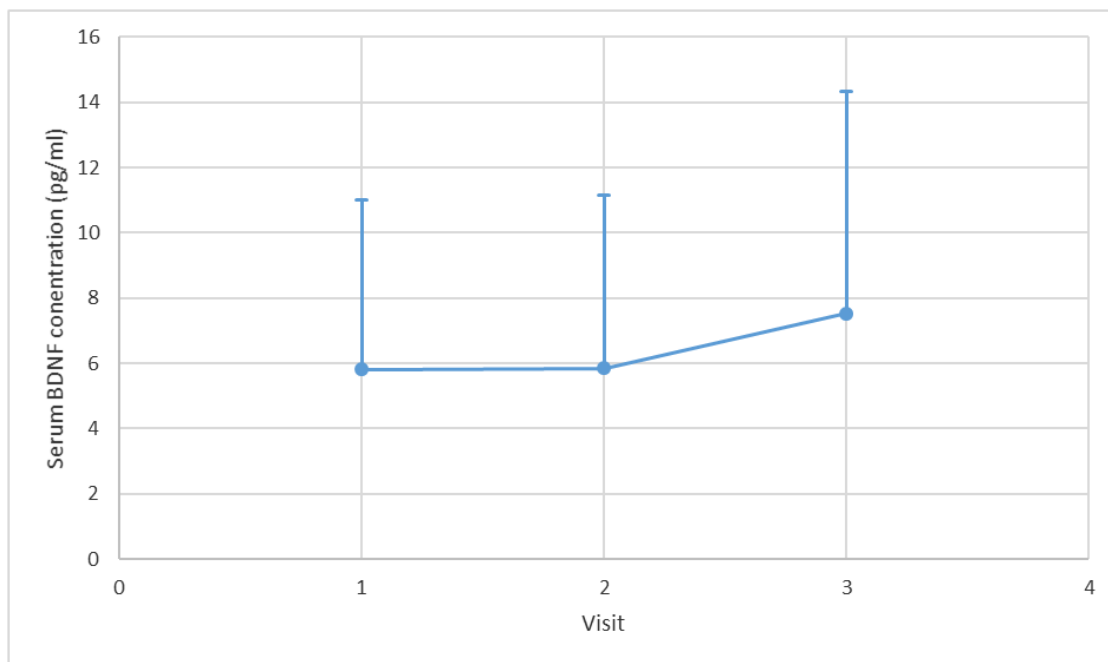
Az alkalmazott skálák korrelációs próbáit is elvégeztük annak érdekében, hogy az eltérő eredményeket a különböző vizitek közötti időpontban pontosabban tudjuk interpretálni. A legerősebb összefüggést a Beck Depresszió Kérdőív és a Beck Szorongás Leltár között találtuk a Pearson-féle korrelációs teszt eredménye alapján ($R=0,74$; $p<0,0001$), tehát a BDI inkább a szorongás dimenziót méri. A MADRS skála szintén a BDI varianciájával mutat erős kapcsolatot ($R=0,74$; $p<0,0001$), a BAI skálával azonban csak közepes korreláció detektálható ($R=0,57$; $p=0,012$), azaz a MADRS kevésbé érzékeny a szorongás változására. Ugyanakkor, ahogy erre már korábban utaltunk, a MADRS és a SHAPS között nem volt igazolható kapcsolat ($R=0,44$; $p=0,7$), tehát az anhedóniát egyáltalán nem méri.

Tekintettel arra, hogy egyedül az anhedónia változása nem mutatott egységes, egyértelmű változást a teljes mintában, kíváncsiak voltunk, hogy van-e biológiailag magyarázható különbség azoknak a pácienseknek az esetében, akiknél markánsan javul az anhedónia. Mivel a szakirodalomban az örömtelenség hátterében a leggyakrabban a neurtrófikus faktorok szerepét hangsúlyozzák, ezért a BDNF és a VEGF koncentráció változását vizsgáltuk az anhedóniával összefüggésben.

4.2. A szérumbDNF szintek változása és tüneti javulás rTMS kezelés hatására

A szérumbDNF koncentráció mérsékelt emelkedése volt mérhető, de nem változott szignifikáns szinten a vizitek során a teljes mintában (**4. Ábra**)

4. Ábra: SzérumbDNF szintek a vizitek (V1, V2, V3) mérési pontjaiban



A szérumbDNF koncentrációk változása nem mutatott szignifikáns összefüggést az anhedónia skála pontszám változásával sem. Interakciós hatást szintén nem sikerült azonosítani a VEGF szint változásával kombinációban (**5. Táblázat**).

5. Táblázat A szérumban BDNF koncentráció változásainak összefüggése az anhedóniával, valamint interakciós hatás vizsgálata a szérumban VEGF koncentráció változásával

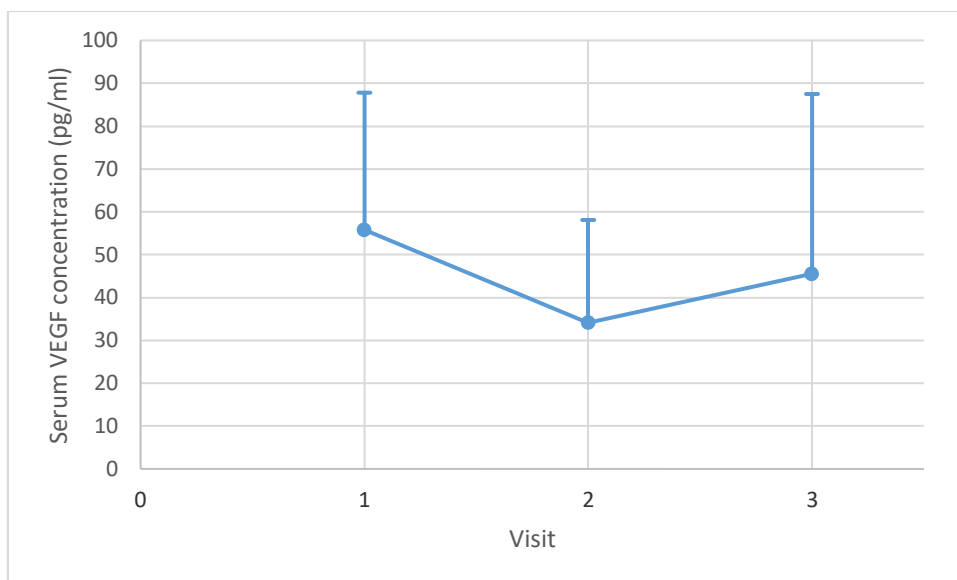
	df	F	sig.
Δ SHAPS _{V1-V2}			
Δ VEGF		4,70	0,053
Δ BDNF		3,19	0,10
Δ VEGF*BDNF		2,90	0,12
Δ SHAPS _{V1-V3}			
Δ VEGF	1	1,045	0,33
Δ BDNF	1	0,056	0,82
Δ VEGF* Δ BDNF	1	0,019	0,89

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; BDNF: agyi neurotrófikus faktor; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála

4.3. A perifériás VEGF koncentráció és a tüneti változás összefüggése rTMS kezelés során terápia rezisztens depresszióban szenvedő betegek mintájában

A szérumban VEGF koncentráció a 3 vizit során nem változott szignifikáns mértékben a teljes mintában (**5. Ábra**).

5. Ábra Szérum VEGF szintek a vizitek (V1, V2, V3) mérési pontokban



Az egyes vizitek (V1, V2, V3) időpontjaiban mért VEGF koncentrációkat a **6. Táblázat** tartalmazza. Az ismételt mérések ANOVA teszt kimutatta, hogy az átlag VEGF – szintek szignifikánsan nem tértek el egymástól a 3 mérés időpontjában [$F(2,32) = 2.91$; $p = 0,07$], a *post hoc* teszt azt jelezte, hogy a csökkenés a V1 és V2 között sem volt szignifikáns ($p = 0,089$).

6. Táblázat A szérum VEGF koncentráció értékei a 3 vizit idején

	V1 (átlag±S.D.)	V2 (átlag±S.D.)	V3 (átlag±S.D.)	sig. (V1 vs.V2)	sig. (V2 vs. V3)	sig. (V1 vs. V3)
VEGF (pg/ml)	55,8±32,4	34,1±23,6	45,5±41,6	0,09	0,74	0,71

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor

A szérum VEGF szint és fenotípus variánsok összefüggéseinek további elemzése céljából lineáris regressziós modellel teszteltük a VEGF származtatott delta értékei (azaz a VEGF koncentrációk V1, V2, V3 méréseinek egymáshoz viszonyított különbségei) és a fenotípusok ugyanezen módon származtatott delta pontszámok közötti összefüggést (**7. Táblázat**). Azt találtuk, hogy a VEGF értékek változása szignifikáns kapcsolatot mutatott a SHAPS pontszámok csökkenésével a V1 és V2 között ($p = 0,001$). Mivel a V2-ben mért átlag szérum VEGF szint nem változott szignifikánsan V1-hez képest, így ez arra utal, hogy a SHAPS pontszámok csökkenése mutat specifikus korrelációt a VEGF

koncentrációk V1 és V2 közti változásával és ez az összefüggés a magas R értékkel ($R = -0.72$) és magyarázott varianciával ($\text{Adj } R^2 = 0,52$) erős hatást jelez (6/a Ábra), ugyanakkor V1 – V3 viszonylatában ez az összefüggés már nem szignifikáns (6/b Ábra). A BDI pontszámok csökkenése és a VEGF szint változása között szintén a V1-V2 viszonylatában találtunk trendszerű kapcsolatot ($p = 0.052$). Ezzel szemben a MADRS és a BAI skálák esetén későbbi időpontban igazolódik trendszerűen ez az összefüggés. A MADRS pontszámok esetében trendként értékelhető változást a V2 és V3 delta értékek összehasonlításakor ($p = 0,07$), a BAI pontszámok csökkenése szintén a V2-V3 viszonylatában mutatott szignifikáns összefüggést a VEGF változásával ($p = 0,005$). Mindez arra utal, hogy az rTMS akut hatása az anhedónia javulására a VEGF csökkenésével állhat összefüggésben, míg a szorongás javulásában a VEGF szint változása később játszik szerepet.

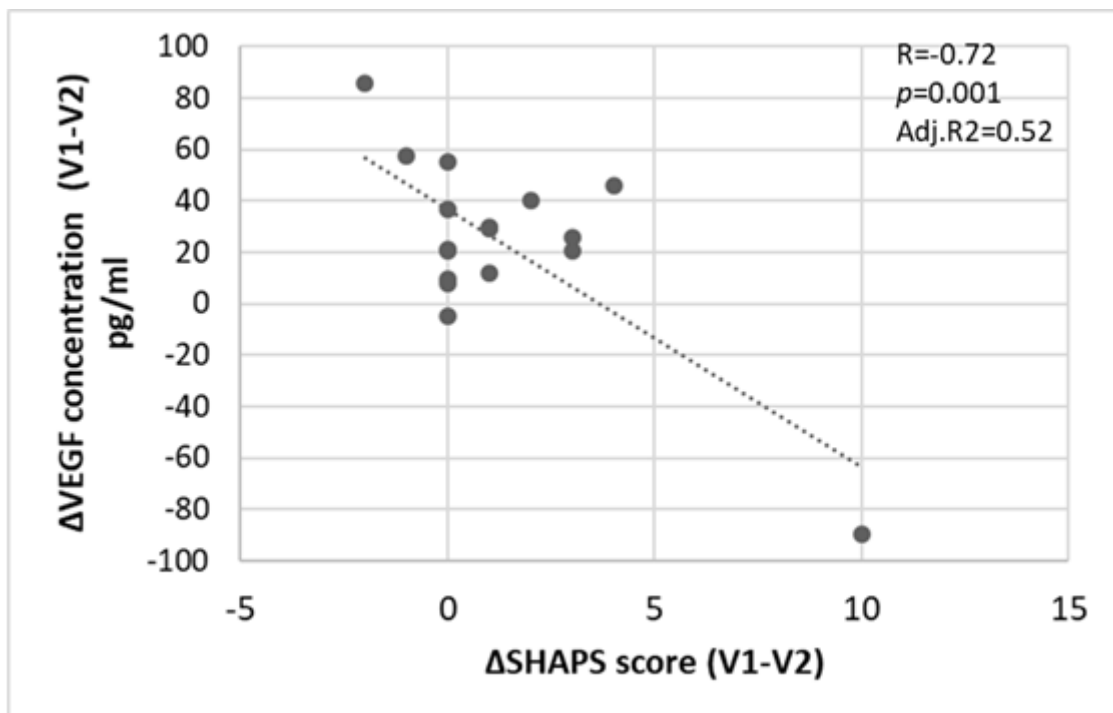
7. Táblázat A perifériás szérumban VEGF szint változásainak és a fenotípus pontszámok különbségeinek összefüggései (166)

	F	sig.	Adj.R ²
Δ SHAPS			
VEGF Δ (v1-v2)	18,4	0,001	0,52
VEGF Δ (v2-v3)	0,7	0,4	0,02
VEGF Δ (v1-v3)	1,0	0,3	0,001
Δ MADRS			
VEGF Δ (v1-v2)	2,6	0,1	0,1
VEGF Δ (v2-v3)	3,9	0,07	0,2
VEGF Δ (v1-v3)	2,76	0,2	0,09
Δ BDI			
VEGF Δ (v1-v2)	4,46	0,052	
VEGF Δ (v2-v3)	0,276	0,6	
VEGF Δ (v1-v3)	0,343	0,56	
Δ BAI			
VEGF Δ (v1-v2)	1,89	0,19	
VEGF Δ (v2-v3)	10,8	0,005	
VEGF Δ (v1-v3)	0,057	0,815	

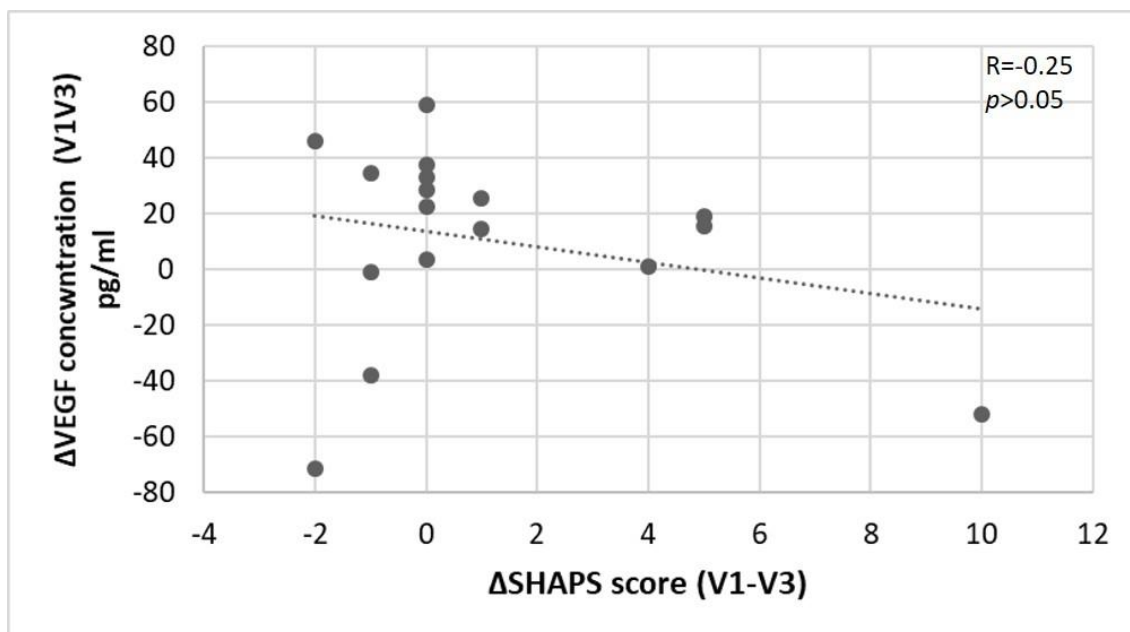
VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; MADRS: Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála; BDI: Beck Depresszió Kérdőív; BAI: Beck Szorongás Leltár

6. Ábra A szérumban VEGF szint változás (Δ VEGF) és a SHAPS pontszám változás (Δ SHAPS) összefüggése a V1 és V2 vizitek (6/a) és b, a V1 és V3 vizitek között (6/b)

6/a



6/b



VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; SHAPS: Snaith-Hamilton Anhedónia Skála

4.4. A szérumban VEGF koncentrációk összehasonlítása a rezponder és non – rezponder betegcsoportokban

A következő lépésben a terápiás válasz mértéke alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: azokat a pácienseket tekintettük rezpondernek, akiknek a MADRS pontszáma több, mint 50% - kal csökkent a V3 időpontban a kiindulási, azaz a V1 idején mért pontszámhoz képest. A 17 betegből 7 rezpondernek, míg 10 non-rezpondernek bizonyult.

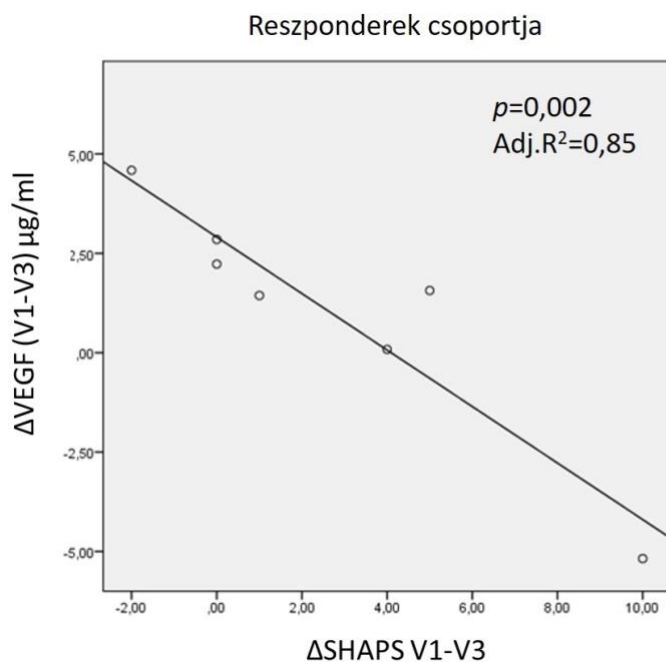
A non-rezponder csoportban szignifikánsan magasabb szérumban VEGF koncentrációt és SHAPS pontszámokat mértünk V1 időpontban a rezponder csoporthoz képest (VEGF (pg/ml) non-rezponder = $69,4 \pm 32,5$ vs. VEGF (pg/ml) rezponder = $36,6 \pm 22,1$; $p = 0,04$).

A SHAPS skála pontszámainak csökkenése szignifikáns kapcsolatot mutatott a VEGF koncentráció csökkenésével ($p = 0,002$; $AdjR^2 = 0,85$) a rezponder csoportban V1 – V3 vonatkozásában (7/a Ábra), azonban a non – rezponderek körében viszont nem

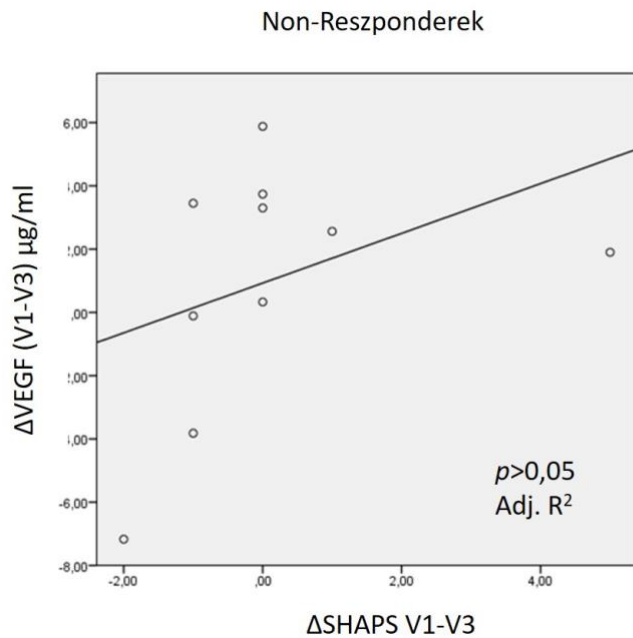
sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni ugyanezen időpontok viszonylatában ($p > 0,05$; **7/b Ábra**), ami megerősíti a VEGF szerepét a válaszkészségben.

7. Ábra A terápiás válaszkészség és a szérumban VEGF szint összefüggése. A V3 időpontban mért SHAPS pontszám csökkenés szignifikáns összefüggést mutat a V1-ben mért szérumban VEGF koncentrációval a válaszadók csoportjában (a), míg ez az összefüggés a non-válaszadók csoportjában nem mutatható ki (b).

7/a



7/b



A bináris logisztikus regresszió során kapott eredmények arra utalnak, hogy a V1 időpontban mért VEGF koncentráció szignifikáns prediktív értékkel bír a rezponderséget illetően ($p = 0,045$), míg a V1 SHAPS pontszámok prediktív értéke csak trendként értelmezhető ($p = 0,059$). Eredményeink szerint a magas kiindulási szérumban mért VEGF koncentráció arra utal, hogy a kezelésre várhatóan nem fog reagálni a páciens.

8. Táblázat: Bináris logisztikus regresszió analízis eredménye a VEGF szintek és SHAPS pontszámok V1 időpontban a rezponder és non-rezponder csoportban

	B	SE	Wald	dF	Sig	Exp(B)
VEGF _{v1}	-1,09	5,46	4,01	1	0,045	0,33
SHAPS _{v1}	-0,52	2,78	3,57	1	0,059	0,59

VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor; Snaith-Hamilton Anhedónia Skála;

5. Megbeszélés

Vizsgálatsorozatunkban a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció klinikai és biológiai hatását elemeztük terápiareszisztens depresszióban szenvedő páciensek mintájában. Kutatásunk kiemelt szempontja volt, hogy nem egyetlen depresszió skálát alkalmaztunk az állapot felmérésére, követésére, hanem több, specifikus tünetcsoportokra kifejlesztett kérdőív segítségével törekedtünk egyes finomabb különbségeket megragadni. Az egyes mérőeszközöket úgy választottuk meg, hogy az irodalomból ismert, nagy valószínűséggel különböző, biológiailag megkülönböztethető endofenotípusokat tudjuk külön-külön is vizsgálni. Emellett szintén egyedülállónak mondható, hogy nem csak a kezelés után közvetlenül, hanem a kezelés után 14 nappal is végeztünk kontroll vizsgálatot. A tüneti profil változásán túl biomarkerek mérésével is kiegészítettük a vizsgálatot az rTMS biológiai hatásainak a feltérképezésére. Tekintettel arra, hogy egyedül az anhedónia változása nem volt markáns a teljes mintában, külön foglalkoztunk az anhedónia és a biomarkerek kapcsolatával. Mivel az anhedónia hátterében régóta gyanítják, hogy még inkább biológiailag meghatározott folyamatok állnak, mint egyéb tünetek esetén, azt feltételeztük, hogy a teljes mintán belül azoknál a pácienseknél, akiknél javult az anhedónia, kimutatható valamilyen biológiai változás. A neuronális, valamint a szinaptikus plaszticitásban szerepet játszó agyi neurotrófikus faktor (BDNF) és a vaszkuláris endothelialis faktor (VEGF) koncentrációjának változása és az anhedónia változása közötti kapcsolatot vizsgáltuk. Az alapvetően agyban expresszálódó biomarkerek periférián való mérését az indokolja, hogy az idegrendszer és a perifériás rendszerek között kommunikációs folyamatok igazolódtak, melyekről az derült ki, hogy ezeken keresztül a periférián mért változások tükrözik az agyban végbement változásokat (176).

5.1. Az rTMS akut és hosszútávú hatása a depresszió tüneteire

Eredményeink szerint specifikus tüneti skálákkal jól detektálható javulás mérhető az általános depressziós tünetek és a szorongás esetében a kezelés után közvetlenül (akut hatás), kivéve az alvászavart jelző pontszámot. Az anhedónia (SHAPS) esetében csak mérsékelt javulást tapasztaltunk. Ugyan a SHAPS pontszám csökkent, de csak trendszerű

szignifikanciával. Mivel az rTMS kezeléssel kapcsolatban legtöbbször csak az akut hatásról számolnak be, saját vizsgálatunkat úgy terveztük meg, hogy a közvetlenül a kezelés utáni kontroll viziten túl beiktatunk egy plusz vizitet a kezelés vége utáni 2. hét végén. Ennek alapján a hosszabb távú hatást is tudtuk értékelni. Eredményeink szerint a javulás maradandónak bizonyult a legtöbb tüneti modalitás tekintetében, kivéve az anhedóniát, amely a kiindulási értékhez közelire tért vissza. Ezzel szemben az alvászavar erre a 3. vizitre javult szignifikánsan, ami arra utal, hogy az alvás javulásához több idő kell. Ennek magyarázata logikusan következik abból, ha hogy a depresszióban szenvedő betegek alvászavarát elsősorban a deprimált hangulatból adódó negatív érzelmi állapot, szorongás, rossz gondolatok okozzák, így azok javulása kell, hogy megelőzze az alvászavar enyhülését.

Ami a nemi különbségeket illeti, azt találtuk, hogy a nők érzékenyebben reagálnak az rTMS kezelésre, azaz szignifikáns javulás volt észlelhető a depresszió skála pontszámok alapján. Tekintettel arra, hogy a DLPFC-re hatással vannak bizonyos ovarialis hormonok, már korábban is felvetették, hogy az rTMS terápiára adott válasz különbözhet a nőkben és a férfiakban (177), ugyanakkor az ezzel foglalkozó vizsgálatok hiányoznak az irodalomból.

Érdekes eredmény, hogy a szorongás nem javult markánsan ebben a felosztásban, bár a teljes mintában ez volt a legkifejezettebb javulás és a nők teszik ki a minta nagyobb részét (68%), mégsem bizonyult szignifikánsnak esetükben. A másik izgalmas adat lehet, hogy a csak a férfiak számoltak be az alvás javulásáról, a nők ezt nem érezték kifejezettnek. Ebben az is szerepet játszhat, hogy a nők számára nagyobb szenvedést jelenthetnek a depresszió emocionális tünetei, ezért az alvászavar javulását kevésbé értékelik.

Az rTMS kezelés hatását számos kutatásban vizsgálták az elmúlt évtizedekben, azonban a legtöbb esetben a tüneteket általánosságban, egyetlen eszközzel mérték. Azokra a tünetprofilban megjelenő különbségekre, amelyek a klinikumban nagyon meghatározóak és amelyek a kezelési terv felépítésében a kiemelt szerepet játszik, nem terjedtek ki ezek a vizsgálatok. Az eltérő tüneti profilnak azonban nem csak a klinikumban, hanem tudományos szempontból is meghatározó jelentősége van, hiszen ezek mögött a különbségek között biológiailag differenciálható folyamatok állnak, melyek pontosabb megismerésével kifinomultabb terápiás módszerek fejleszthetőek. A

terápiás módszerek, gyógyszerhatóanyagok, beavatkozások széles tárháza áll rendelkezésre, azonban a legmegfelelőbb kezelés kiválasztásához egyértelműen segítséget nyújt az egyes tüneti alcsoportokra jellemző fenotípusok meghatározása. Vizsgálataink során éppen ezért alkalmaztuk több tüneti komponensre kiterjedő értékelést, valamint biomarker meghatározást, mivel elegendő adat gyűjtése során kiválaszthatjuk azokat a specifikus tüneteket, amelyek markánsan jellemeznek egy-egy kezelésre jól reagáló betegcsoportot és az ehhez köthető biomarker mérésével objektívizálható és optimalizálható a kezelés megválasztása.

A vizsgálatunkban alkalmazott kérdőívek korrelációs próbáiból jól látható, hogy az egyes skálák nem fednek át teljes mértékben annak ellenére, hogy mindegyik eszköz depresszióban szenvedő páciensek tüneti értékelésére szolgál. Ennek megfelelően tehát különböző aspektusból tudjuk megragadni a szimptomák intenzitását.

További előremutató szempontja az volt a vizsgálatunknak, hogy nem csak közvetlenül a kezelés után vizsgáltuk a tünetek változását, hanem beterveztünk egy kezelés után 14. napon elvégzett vizsgálatot is. Az rTMS kezelés hosszabb távú hatásáról a szakirodalomban egyelőre nagyon kevés adat áll rendelkezésre, pedig ez a probléma meghatározó a páciensek életében. A legrelevánsabb vizsgálatról ebben a tárgyban Demirtas-Tatlidede és mtsai. (178) számoltak be, amelyben 4 éven át követték a pácienseket, akik rTMS kezelést kaptak. A munkacsoport arról számolt be, hogy (az egyébként gyógyszerrel nem kezelt) betegek mintegy fele remisszióban maradt átlagosan fél évig a 10 napos intervenciót követően. További gyógyszerekkel kombinált, hosszútávú követéses vizsgálat szükséges.

A kezelési protokollok még intenzív fejlesztés alatt állnak (179) az első kezelési ciklus tekintetében is, azonban a fenntartó terápiák, vagy az ismételt relapsusok esetén alkalmazandó kezelési protokollok kidolgozása még kevésbé ismert. Az eredményeink alapján a legtöbb tünet 2 héttel a beavatkozás után is enyhült vagy eltűnt, kivéve az anhedónia esetében, ami szintén arra utal, hogy az anhedónia kialakulásában eltérő biológiai folyamatok szerepelnek a többi tünechez képest. Ugyanakkor az általános tünetek változásának hosszabb távú követése - azaz legalább a 6 hónapos és az 1 éves periódusokra vonatkozó értékelés - is kívánatos lenne. További vizsgálatok szükségesek az rTMS kezelés hosszabb távú hatásának megítélésére és a fenntartó kezelések gyakoriságának meghatározására.

Fontos hangsúlyozni, hogy a kezelést jól tolerálták a betegek, egyetlen vizsgálati személy sem szakította meg a kezelést. A mellékhatások enyhék voltak, egyes páciensek enyhe, átmeneti fejfájásról számoltak be, de egyéb panasz nem fordult elő.

5.2. A szérumbDNF szint változása és az anhedónia javulásának összefüggése rTMS kezelés hatására

Eredményeink szerint a szérumbDNF koncentráció emelkedett ugyan, de nem változott szignifikáns mértékben a teljes mintában. A koncentráció változás nem mutatott szignifikáns összefüggést az anhedónia változásával. Tekintettel arra, hogy a BDNF és a VEGF azonos biológiai folyamatokban játszanak szerepet, megvizsgáltuk a két faktor változásának interakcióját is, de ebben a vonatkozásban sem bizonyult jelentősnek az anhedónia változásában. Ezeket az eredményeket konferencián prezentáltuk, közleményben nem került publikálásra.

Állatkísérletekben az anhedónia-szerű viselkedések és a megváltozott BDNF anyagcsere között találtak kapcsolatot (180), ugyanakkor csak kevés klinikai kutatás foglalkozott eddig a BDNF és anhedónia összefüggésének vizsgálatával. Wu és mtsai. az érett BDNF arányának növekedését tapasztalták a prekursorához viszonyítva MDD-ben szenvedő, súlyosan anhedóniás betegek plazmájában. Az anhedónia felmérésére az általunk is alkalmazott SHAPS kérdőívet használták (181). Saját eredményeink szerint a szérumbDNF nem változott érdemben a kezelés hatására, illetve nem találtunk összefüggést a szérumbDNF szint és az anhedónia változása között. Ez egybecseng más vizsgálat eredményeivel, ahol szintén nem tudták kimutatni a BDNF koncentráció emelkedését rTMS kezeléssel kapcsolatban (138, 182).

5.3. A szérumbVEGF szint változása és az anhedónia javulásának összefüggése rTMS kezelés hatására

Az rTMS kezelés hatását a szérumbVEGF koncentráció vonatkozásában is vizsgáltuk a MADRS és a SHAPS pontszámok változásával összefüggésben. Eredményeink azt mutatták, hogy a két hetes rTMS kezelési protokoll során a VEGF szint változásai szignifikáns összefüggést mutatnak az anhedónia tüneteinek csökkenésével, aminek

erőssége 52% - os megmagyarázott varianciával jellemezhető. Továbbá, hogy a magasabb kiindulási VEGF szint rizikófaktor jelent a válaszkészség hiányára, és előre jelezhetik a megfelelő terápiás válasz elmaradásának esélyét az rTMS kezelésre, azaz markerként funkcionálhatnak a reszponderséget illetően. A MADRS pontszámok javulása a 4. hét végére szintén összefüggést mutat a VEGF emelkedésével, de ezt csak trendként jelenik meg.

Az anhedónia egy jelentős magtünete a depressziónak, amit az örömezés elvesztéseként, illetve a korábban örömet kiváltó helyzetek iránti érdeklődéscsökkenésként él meg a páciens. Súlyosabb esetben a még korábban megszokott örömteli szituációk, események is kifejezett teherként jelenhetnek meg a páciens életében a depressziós időszak alatt erősítve ezzel a büntudati tematikát.

Az anhedónia jelensége a MDD-n kívül transzdiagnosztikus endofenotípusként megjelenik a szkizofrénia negatív tünetei közt, illetve más pszichiátriai kórképben (szerhasználat, kényszerbetegség) is előfordulhat és fontos jellemzője, hogy a DLPFC régióval kapcsolatban áll. Ez a tény is megerősítette azt, hogy specifikusan az anhedónát is mérjük rTMS kezelés előtti és után. Spano és munkacsoportja által közölt erre vonatkozóan pozitív eredményeket (183). Mivel az anhedónia egy kevésbé vizsgált tüneti modalitás volt a neurostimulációs vizsgálatokban, ez utóbbi munkacsoport 7 különböző, viszonylag kis elemszámú vizsgálat eredményeit elemezte és úgy találták, hogy az anhedónia prediktív jelentőséggel bírhat az rTMS kezelés reszponderségére vonatkozóan (183).

2022-ben publikálták azt a review közleményt, amelyben Siddiqi által vezetett csoport az egyes agyi köröket fMRI segítségével vizsgálták és térképezték fel 14 klinikai rTMS vizsgálatban rögzített, jól meghatározott fenotípusmintázattal összehasonlítva és az előzőekkel összehangban arra a következtetésre jutottak, hogy a bal oldali DLPFC régió stimulációja hatott leginkább az anhedónia tünetére (184).

Light munkacsoportja szintén hatékonynak találták az rTMS kezelést az anhedoniára vonatkozóan. Ebben a vizsgálatban nem csak SHAPS pszichometriai skálát használták fel, hanem egy speciális ún. „happy face” feladat is része volt vizsgálatnak (185).

Az agyi stimuláció anhedóniát mérséklő hatását Rzepa és mtsai. a DMPFC régió csökkent nyugalmi funkcionális konnektivitásával hozták összefüggésbe 86 páciens adatait elemezték (172).

Ezzel ellentétben a növekedési faktorok szignifikáns pathognómikus szerepe az anhedónia kialakulásában egyelőre csak felvetődött. Egy feltételezés szerint adaptív válasznak tekinthető ismétlődő stressz szituációkra, ami neuronális mikrosérülések eredménye, ezáltal akadályozva a túlterhelést jelentő aktivitást (186-188).

Egy másik érdekes eredmény, hogy a fibroblaszt növekedési faktor (FGF22) szintén mutatott kapcsolatot az anhedóniával (189). Ezen eredmények ismeretében feltételezhetően más, központi idegrendszerben megtalálható növekedési faktorok is betölthetnek hasonló szerepet, így az általunk vizsgált VEGF is.

Egy 2020-ban megjelent, 177 eredeti vizsgálat eredményeit összegző meta-analízis eredménye szerint a VEGF szintje szignifikánsan magasabb a depressziós betegek körében az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva és csak a reszponder csoportban emelkedett szignifikánsan a szintje antidepresszívum kezelést követően (190). Vizsgálatunkban hasonló eredményre jutottunk mivel a V1 és V3 között mért delta VEGF koncentrációk csak a reszponderek körében mutattak összefüggést a MADRS pontszámok változásaival. Eredményeink azt tükrözik, hogy a kiindulási VEGF szint szignifikáns prediktora az rTMS kezelés potenciális hatékonyságának, azaz a terápiás válasznak. Ez egybevág munkacsoportunk egy korábbi kutatásának eredményeivel, ahol a gyógyszeres kezelés és a kiindulási VEGF szintek alakulása közti kapcsolatot vizsgáltuk (156).

Ami a magas kiindulási VEGF szinttel járó terápiareszisztenciára való hajlamot illeti, némi ellentmondásnak tűnhet első megközelítésben a VEGF korábban feltárt szerepéhez képest. Az irodalmi adatok arra utaltak, hogy a depresszió pathomechanizmusában a neurogenesis és a szinaptikus plaszticitás csökkenése játszik meghatározó szerepet és ennek megfelelően ebben a folyamatban a BDNF és a VEGF csökkenése mutatható ki. Szintén ezzel kongruens módon, a BDNF koncentráció emelkedését igazolták rágcslók agyában egyes antidepresszívumok hatására, ami még inkább megerősítette a neurotrófikus faktorok kóroktani szerepét. Ugyanakkor a szakirodalomban látható, hogy a terápiareszisztenciára hajlamosító biomarkerekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok nem konzisztensek, a saját eredményeinkkel egyezően

más munkacsoportok is leírták a magas kiindulási VEGF koncentráció és a terápiaerezisztencia kapcsolatát. Ennek a hátterében az állhat, hogy valószínűleg elkülöníthető egy alcsoport, akiknél a magas VEGF szint egy kompenzáló mechanizmus eredménye, mely a kórosan működő VEGF receptor miatt alakul ki. Mivel a defektuálódott receptor nem képes közvetíteni a VEGF jelét, a szabályozó rendszer érzékeli, hogy nincs megfelelő válasz, ezért egyre több VEGF expresszálódik. Ezeknél a pácienseknél az rTMS vagy a gyógyszer hiába emelné a VEGF koncentrációt, hiszen nem azzal van a probléma éppen ezért ezekre a kezelésekre, amelyek a neurotrófikus faktorok emelésén keresztül a szinaptikus plaszticitáson keresztül hatnának, ezek a páciensek nem reagálnak. Indirekt módon tehát éppen azt erősíti meg ez az adat, hogy az rTMS kezelés szintén a szinaptikus plaszticitás modulációján keresztül hat és azokban az esetekben, akiknél alacsony a kiindulási koncentráció (azaz, akiknél valószínűleg döntő mértékben ez a pathomchanizmus áll a tünetek hátterében), lesz eredményes beavatkozás, amit saját eredményeink is megerősítenek.

Vizsgálatunk erősségei mellett korlátai is megállapíthatók. Az elemszám bővítése mindenképpen kívánatos lenne, amit azonban a kezelési kapacitás, a vérvétel pontos, mindig ugyanolyan körülmények között való megvalósítása, a kizáró kritériumok, a 4 héten át tartó, 3 vizsgálati időpontban történő vizsgálatok és még sok más szempont nehezít. További korlátja a vizsgálatnak a páciensek gyógyszeres kezelésének heterogenitása, ami miatt a gyógyszerekre vonatkozóan speciális elemzést nem tudtunk kivitelezni és nem tudjuk kizárni a gyógyszeres kezelések különbözőségéből adódó torzító hatást sem. A jövőben tervezünk további, bővített formában a kutatás folytatását, melynek során ezeket a hibákat korigálni tudjuk.

6. Következtetések

Az rTMS kezelés biztonságosnak, a betegek által jól tolerálhatónak és effektívnek bizonyult terápiaerezisztens depresszióban szenvedő betegek körében. Az akut és tartós hatást értékelő vizsgálataink eredményeiből arra következtethetünk, hogy az eljárás közvetlenül a beavatkozás után is eredményesen enyhíti a depresszió hangulati, vegetatív és szorongásos tüneteit és a kezelés után 2 héttel is megmarad a kedvező hatás. Az alvászavar esetében azonnal nem, csak késleltetve fejt ki gyógyító hatást. Az anhedónia, amely egy jól meghatározott és biológiailag elkülöníthető transzdiagnosztikus tünet, nem reagál egységesen a kezelésre a teljes mintában. Eredményeink szerint az anhedónia az rTMS kezelésre azoknál a pácienseknél reagál pozitívan, akiknél a szérumban a VEGF szint emelkedését váltja ki a beavatkozás, ugyanakkor ez az összefüggés csak az akut hatásra értelmezhető. Adataink szerint a depresszió általános tüneteinek a javulásában a VEGF szint emelkedés a javult állapot fenntartásában játszik szerepet. Kutatásunk alapján a perifériás szérumban mérhető VEGF koncentráció biomarkerként értékelhető a terápiaerezisztens depresszióban szenvedő betegek esetén az rTMS terápiára való válaszkészség előrejelzésében. Ennek az összefüggésnek a hátterében a VEGF receptor defektusa miatt túltermelődött VEGF szint feltételezhető és ezáltal egy biológiailag meghatározott alcsoport különíthető el a TRD kategórián belül, mely tovább erősíti azt a teóriát, amely a depresszív zavarokat gyűjtő fogalomként értelmezi. Saját eredményeink ezt a koncepciót, amely a depresszív zavarok korábbi didaktikus felosztásának (reaktív, pszichogén és endogén) továbbfejlesztését célozza, az „endogén” kategórián belüli alcsoportok (azaz, hogy a biológiai útvonalak is különböznek) bővítéséhez járul hozzá. Eredményeinket érzelmi aspektusból megközelítve azt is megállapíthatjuk, hogy az rTMS kezelés inkább a negatív érzelmek (szorongás, düh, félelem, harag) csökkentésében hatékony, míg a pozitív érzelmek hiányát (anhedónia) kevésbé képes korrigálni, vagy legfeljebb csak átmenetileg és csak a páciensek egy alcsoportjában. Mindezek alapján a magas VEGF szinttel és markáns anhedóniával járó eseteknél az rTMS kezelést további terápiás eszközzel javasolt kiegészíteni. A szérumban a BDNF szint változása és az anhedónia között nem találtunk összefüggést. További vizsgálatok szükségesek az rTMS kezelés hosszútávú hatásainak értékelésére. Az rTMS kezelések vizsgálataiban tünet-specifikus skálák alkalmazását javasoljuk.

7. Összefoglalás

Az FK OTKA 131315 pályázati forrásból megvalósított vizsgálatsorozatunkban major depressziós zavarban szenvedő páciensek perifériás vérmintájában mérhető biomarkerek változásait elemeztük rTMS kezelés hatására részletes tünetprofil analizálásával kiegészítve.

Eredményeink alapján az rTMS kezelés biztonságosnak és effektívnek bizonyult a TRD betegek körében. Adataink alapján mind az akut, mind a 2 hetes utánkövetéses periódusban jelentősen csökkenthetők voltak a depressziós és szorongásos tünetek. Ugyanakkor az alvászavar azonnal nem, csak a kezelés első napjától számított 4 hét múlva enyhült. Az anhedónia tekintetében az rTMS kezelés nem volt hatékony a teljes mintában, mindössze az akut hatás tűnik trendszerűen pozitívnak, ez azonban nem bizonyul tartósnak. Tekintettel arra, hogy az anhedónia háttérben a szinaptikus plaszticitásban közreműködő neurotrófikus faktorok szerepet játszanak, a szérumban BDNF és szérumban VEGF koncentrációk változását vizsgáltuk az anhedóniával összefüggésben. A szérumban BDNF szintjének változása és az anhedónia javulása között nem találtunk kapcsolatot vizsgálatunkban. Ezzel ellentétben, a szérumban VEGF emelkedése és az anhedónia javulása között az akut hatás periódusában szignifikáns összefüggést azonosítottunk. A kezelésre adott választ szintén elemeztük kutatásunkban. Vizsgálatunk alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a magas kiindulási szérumban VEGF szint az rTMS kezelésre való válaszkészség hiányát jelzi előre, azaz a non-reszponderekre jellemző. Összességében tehát arra következtethetünk, hogy akinél az alacsony szérumban VEGF koncentráció okozta anhedónia a vezető tünete, az rTMS kezelés hatására kialakuló szérumban VEGF szint emelkedés a tünet csökkenését okozza. A magas kiindulási VEGF szinttel rendelkezők esetében valószínűsíthetően diszfunkcionális VEGF receptor áll a jelenség háttérben, ezért az rTMS kezelés hatástalan. Eredményeink alapján az rTMS vizsgálatok során és a kezelés kiválasztásakor az anhedónia specifikus mérésének fontosságára hívjuk fel a figyelmet. A szérumban VEGF, amely elérhető, rutin laborban mérhető módszerrel mérhető, potenciális biomarkerként tekinthető és további vizsgálatok segítségével klinikailag hasznosítható tesztté fejleszhető.

Kutatásunkban olyan új összefüggéseket állapítottunk meg, melyek hozzájárulnak az rTMS kezelés pontosabb molekuláris biológiai hatásainak ismeretéhez és az indikációs kör részletesebb meghatározásához.

Summary

In the framework of the FK OTKA131315 grant we analysed the rTMS treatment related potential association between the change of symptom profile and circulating biomarkers in patients with major depressive disorders.

Based on our findings we can conclude that rTMS treatment is a safety and effective intervention in the patients with treatment resistant depression. Both the acute and the long-term effect of rTMS reduced significantly the depressive and anxious symptoms. However, insomnia was not eliminated at the end of the intervention, it has been improved later with a delay of 2 weeks. Regarding anhedonia, rTMS does not seem to be effective in the total sample and its reducing effect can be regarded only as trendily and temporary. Since there are some evidence on the role of synaptic plasticity related factors in the background of development of anhedonia, levels of BDNF and VEGF in the serum were measured in association with anhedonia. We have not find any significant association with the change of serum BDNF level and anhedonia. In contrast, increase of VEGF level and reduction of anhedonia related significantly in regard of the acute effect of rTMS. We analysed the treatment response too in the study sample. Our findings suggest that high baseline VEGF concentration in the serum predict the lack of respond for the rTMS treatment. In summary, we can conclude that anhedonia due to low VEGF level in the serum can be treated effectively by rTMS via induction of VEGF. Those patients with pronounced anhedonia, who has high baseline VEGF level in the serum, probably due to dysfunctional VEGF receptor, thus rTMS cannot improve anhedonia via VEGF system. Our data highlight that specific assessment of anhedonia during both rTMS treatment and selection of therapies is extremely important. Assessment of serum VEGF which is an available procedure in the routine labs, can be regarded as a potential biomarker and it can be developed for a useful tool in the clinical practice.

We explored such new associations in our studies which can contribute to extend our knowledge on molecular biological and clinical evidences about the rTMS treatment of patients with major depressive disorder.

8. Irodalomjegyzék

1. American_Psychiatric_Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. 5. ed. p. 183-192. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Möller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*. 2012;27(2):114-128.
3. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515(7526):181.
4. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
5. Eurostat. 7.2% of people in the EU suffer from chronic depression 2021.
6. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, Charlson F, Davis A, Degenhardt L, Dicker D, Duan L, Erskine H, Feigin VL, Ferrari AJ, Fitzmaurice C, Fleming T, Graetz N, Guinovart C, Haagsma J, Hansen GM, Hanson SW, Heuton KR, Higashi H, Kassebaum N, Kyu H, Laurie E, Liang XF, Lofgren K, Lozano R, MacIntyre MF, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Nguyen G, Odell S, Ortblad K, Roberts DA, Roth GA, Sandar L, Serina PT, Stanaway JD, Steiner C, Thomas B, Vollset SE, Whiteford H, Wolock TM, Ye PP, Zhou MG, Avila MA, Aasvang GM, Abbafati C, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Aziz MIA, Abera SF, Aboyans V, Abraham JP, Abraham B, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Abu-Rmeileh NME, Aburto TC, Achoki T, Ackerman IN, Adelekan A, Ademi Z, Adou AK, Adsuar JC, Arnlov J, Agardh EE, Al Khabouri MJ, Alam SS, Alasfoor D, Albittar MI, Alegretti MA, Aleman AV, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Alhabib S, Ali R, Alla F, Allebeck P, Allen PJ, AlMazroa MA, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzman N, Ameli O, Amini H, Ammar W, Anderson BO, Anderson HR, Antonio CAT, Anwari P, Apfel H, Arsenijevic VSA, Artaman A, Asghar RJ, Assadi R, Atkins LS, Atkinson C, Badawi A, Bahit MC, Bakfalouni T, Balakrishnan K, Balalla S, Banerjee A, Barker-Collo SL, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Basu S, Basu A, Baxter A, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Bekele T, Bell ML, Benjet C, Bennett DA, Bensenor IM, Benzian H, Bernabe E, Beyene TJ, Bhala N, Bhalla A, Bhutta ZQ, Bienhoff K, Bikbov

B, Bin Abdulhak A, Blore JD, Blyth FM, Bohensky MA, Basara BB, Borges G, Bornstein NM, Bose D, Boufous S, Bourne RR, Boyers LN, Brainin M, Brauer M, Brayne CEG, Brazinova A, Breitborde NJK, Brenner H, Briggs ADM, Brooks PM, Brown J, Brugh TS, Buchbinder R, Buckle GC, Bukhman G, Bulloch AG, Burch M, Burnett R, Cardenas R, Cabral NL, Nonato IRC, Campuzano JC, Carapetis JR, Carpenter DO, Caso V, Castaneda-Orjuela CA, Catala-Lopez F, Chadha VK, Chang JC, Chen HL, Chen WQ, Chiang PP, Chimed-Ochir O, Chowdhury R, Christensen H, Christophi CA, Chugh SS, Cirillo M, Coggeshall M, Cohen A, Colistro V, Colquhoun SM, Contreras AG, Cooper LT, Cooper C, Cooperrider K, Coresh J, Cortinovis M, Criqui MH, Crump JA, Cuevas-Nasu L, Dandona R, Dandona L, Dansereau E, Dantes HG, Dargan PI, Davey G, Davitoiu DV, Dayama A, De la Cruz-Gongora V, de la Vega SF, De Leo D, del Pozo-Cruz B, Dellavalle RP, Deribe K, Derrett S, Des Jarlais DC, Dessalegn M, de Veber GA, Dharmaratne SD, Diaz-Torne C, Ding EL, Dokova K, Dorsey ER, Driscoll TR, Duber H, Durrani AM, Edmond KM, Ellenbogen RG, Endres M, Ermakov SP, Eshrati B, Esteghamati A, Estep K, Fahimi S, Farzadfar F, Fay DFJ, Felson DT, Fereshtehnejad SM, Fernandes JG, Ferri CP, Flaxman A, Foigt N, Foreman KJ, Fowkes FGR, Franklin RC, Furst T, Futran ND, Gabbe BJ, Gankpe FG, Garcia-Guerra FA, Geleijnse JM, Gessner BD, Gibney KB, Gillum RF, Ginawi IA, Giroud M, Giussani G, Goenka S, Goginashvili K, Gona P, de Cosio TG, Gosselin RA, Gotay CC, Goto A, Gouda HN, Guerrant RL, Gugnani HC, Gunnell D, Gupta R, Gupta R, Gutierrez RA, Hafezi-Nejad N, Hagan H, Halasa Y, Hamadeh RR, Hamavid H, Hammami M, Hankey GJ, Hao YT, Harb HL, Haro JM, Havmoeller R, Hay RJ, Hay S, Hedayati MT, Pi IBH, Heydarpour P, Hajar M, Hoek HW, Hoffman HJ, Hornberger JC, Hosgood HD, Hossain M, Hotez PJ, Hoy DG, Hsairi M, Hu H, Hu GQ, Huang JJ, Huang C, Huiart L, Hussein A, Iannarone M, Iburg KM, Innos K, Inoue M, Jacobsen KH, Jassal SK, Jeemon P, Jensen PN, Jha V, Jiang G, Jiang Y, Jonas JB, Joseph J, Juel K, Kan HD, Karch A, Karimkhani C, Karthikeyan G, Katz R, Kaul A, Kawakami N, Kazi DS, Kemp AH, Kengne AP, Khader YS, Khalifa S, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khonelidze I, Kieling C, Kim D, Kim S, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kinge JM, Kissela BM, Kivipelto M, Knibbs L, Knudsen AK, Kokubo Y, Kosen S, Kramer A, Kravchenko M, Krishnamurthi RV, Krishnaswami S, Defo BK, Bicer BK, Kuipers EJ, Kulkarni VS, Kumar K, Kumar GA, Kwan GF, Lai T, Lalloo R, Lam H, Lan Q, Lansingh VC, Larson H, Larsson A, Lawrynowicz AEB, Leasher JL, Lee JT, Leigh J,

Leung R, Levi M, Li B, Li YC, Li YM, Liang J, Lim S, Lin HH, Lind M, Lindsay MP, Lipshultz SE, Liu SW, Lloyd BK, Ohno SL, Logroscino G, Looker KJ, Lopez AD, Lopez-Olmedo N, Lortet-Tieulent J, Lotufo PA, Low N, Lucas RM, Lunevicius R, Lyons RA, Ma JX, Ma S, Mackay MT, Majdan M, Malekzadeh R, Mapoma CC, Marcenes W, March LM, Margono C, Marks GB, Marzan MB, Masci JR, Mason-Jones AJ, Matzopoulos RG, Mayosi BM, Mazorodze TT, McGill NW, McGrath JJ, McKee M, McLain A, McMahon BJ, Meaney PA, Mehndiratta MM, Mejia-Rodriguez F, Mekonnen W, Melaku YA, Meltzer M, Memish ZA, Mensah G, Meretoja A, Mhimbira FA, Micha R, Miller TR, Mills EJ, Mitchell PB, Mock CN, Moffitt TE, Ibrahim NM, Mohammad KA, Mokdad AH, Mola GL, Monasta L, Montico M, Montine TJ, Moore AR, Moran AE, Morawska L, Mori R, Moschandreas J, Moturi WN, Moyer M, Mozaffarian D, Mueller UO, Mukaigawara M, Murdoch ME, Murray J, Murthy KS, Naghavi P, Nahas Z, Naheed A, Naidoo KS, Naldi L, Nand D, Nangia V, Narayan KMV, Nash D, Nejjari C, Neupane SP, Newman LM, Newton CR, Ng M, Ngalesoni FN, Nhung NT, Nisar MI, Nolte S, Norheim OF, Norman RE, Norrving B, Nyakarahuka L, Oh IH, Ohkubo T, Omer SB, Opio JN, Ortiz A, Pandian JD, Panelo CIA, Papachristou C, Park EK, Parry CD, Caicedo AJP, Patten SB, Paul VK, Pavlin BI, Pearce N, Pedraza LS, Pellegrini CA, Pereira DM, Perez-Ruiz FP, Perico N, Pervaiz A, Pesudovs K, Peterson CB, Petzold M, Phillips MR, Phillips D, Phillips B, Piel FB, Plass D, Poenaru D, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Poulton RG, Pourmalek F, Prabhakaran D, Prasad NM, Qato D, Quistberg DA, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman SU, Raju M, Rakovac I, Rana SM, Razavi H, Refaat A, Rehm J, Remuzzi G, Resnikoff S, Ribeiro AL, Riccio PM, Richardson L, Richardus JH, Riederer AM, Robinson M, Roca A, Rodriguez A, Rojas-Rueda D, Ronfani L, Rothenbacher D, Roy N, Ruhago GM, Sabin N, Sacco RL, Ksoreide K, Saha S, Sahathevan R, Sahraian MA, Sampson U, Sanabria JR, Sanchez-Riera L, Santos IS, Satpathy M, Saunders JE, Sawhney M, Saylan MI, Scarborough P, Schoettker B, Schneider IJ, Schwebel DC, Scott JG, Seedat S, Sepanlou SG, Serdar B, Servan-Mori EE, Shackelford K, Shaheen A, Shahraz S, Levy TS, Shangguan S, She J, Sheikhbahaei S, Shepard DS, Shi PL, Shibuya K, Shinohara Y, Shiri R, Shishani K, Shiue I, Shrimme MG, Sigfusdottir ID, Silberberg DH, Simard EP, Sindi S, Singh JA, Singh L, Skirbekk V, Sliwa K, Soljak M, Soneji S, Soshnikov SS, Speyer P, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Stoeckl H, Stathopoulou VK, Steckling N, Stein MB, Stein DJ, Steiner TJ, Stewart A,

Stork E, Stovner LJ, Stroumpoulis K, Sturua L, Sunguya BF, Swaroop M, Sykes BL, Tabb KM, Takahashi K, Tan F, Tandon N, Tanne D, Tanner M, Tavakkoli M, Taylor HR, Ao BJT, Temesgen AM, Ten Have M, Tenkorang EY, Terkawi AS, Theadom AM, Thomas E, Thorne-Lyman AL, Thrift AG, Tleyjeh IM, Tonelli M, Topouzis F, Towbin JA, Toyoshima H, Traebert J, Tran BX, Trasande L, Trillini M, Truelsen T, Trujillo U, Tsilimbaris M, Tuzcu EM, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uzun SB, van Brakel WH, de Vijver SV, Van Dingenen R, van Gool CH, Varakin YY, Vasankari TJ, Vavilala MS, Veerman LJ, Velasquez-Melendez G, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Villalpando S, Violante FS, Vlassov VV, Waller S, Wallin MT, Wan X, Wang LH, Wang JL, Wang YP, Warouw TS, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Wessells KRR, Westerman R, Wilkinson JD, Williams HC, Williams TN, Woldeyohannes SM, Wolfe CDA, Wong JQ, Wong HD, Woolf AD, Wright JL, Wurtz B, Xu GL, Yang GH, Yano Y, Yenesew MA, Yentur GK, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis M, Yu CH, Kim KY, Zaki MES, Zhang Y, Zhao Z, Zhao Y, Zhu J, Zonies D, Zunt JR, Salomon JA, Murray CJL, Global Burden Dis S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.

7. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous SA, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle GR, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen HL, Cheng ATA, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC,

Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma JX, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJC, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JRA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf

- MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang MR, Wang WZ, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weiskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SRM, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AKM, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJL. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196.
8. Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, Füredi J. [Prevalence of mood and anxiety disorders in the Hungarian adult population]. *Orv Hetil*. 2000;141(1):17-22.
 9. KSH. A 2014-ben végrehajtott európai lakossági egészségfelmérés eredményei. 2018.
 10. Emberi Erőforrások Minisztériuma. A major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelvek. 2021. Contract No.: 12.
 11. Rihmer Z, Gonda X, Eöry A, Kalabay L, Torzsa P. [Screening of depression in primary care in Hungary and its importance in suicide prevention]. *Psychiatr Hung*. 2012;27(4):224-232.
 12. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):537-51.
 13. Rihmer Z AJ. Mood disorders - Epidemiology. In: Sadock BJ SV, Ruiz P, editor. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 9th ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1645-1653.
 14. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312.
 15. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(3):166-176.
 16. KSH. [/www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0009.html](http://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0009.html). 2022.
 17. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-522.
 18. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-256.

19. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis.* 2013;52:24-37.
20. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological psychiatry.* 2008;63(4):398-405.
21. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V, Sacchetti S, Lembo F, Angiolillo A, Jovanovic N, Pisanti F, Tomaiuolo R, Monticelli A, Balazic J, Roy A, Marusic A, Cocozza S, Fusco A, Bruni CB, Castaldo G, Chiariotti L. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):258-267.
22. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-348.
23. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-389.
24. Bauer M, Severus E, Moller HJ, Young AH, Unipolar WTF. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiat Clin.* 2017;21(3):166-176.
25. Szekeres G BNK, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Németh_A FJ, editor. *A pszichiátria magyar kézikönyve. 5. átdolgozott és bővített kiadás ed.* Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt; 2015. p. 266-275.
26. de Diego-Adeliño J, Portella MJ, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Alvarez E, Pérez V. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *Journal of affective disorders.* 2010;120(1-3):221-225.
27. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Jr., Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational psychiatry.* 2019;9(1):127.
28. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular psychiatry.* 2011;16(4):383-406.

29. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013. p. 284-370
30. Rihmer ZM, Z_Pestality, P. Antidepresszívumok. In: A. FJN, editor. A pszichátria magyar kézikönyve. 5. átdolgozott és bővített ed. Budapest: Medicina Kiadó Zrt.; 2015. p. 488-501.
31. 2022. Available from: <https://ogyei.gov.hu/>.
32. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
33. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17-25.
34. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Muller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R, Grp CDW. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiat-Rev Can Psychiat*. 2016;61(9):540-560.
35. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
36. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh AB, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2021;55(1):7-117.
37. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016;61(1):29-43.
38. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe

- G. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-142.
39. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Zohar J, Fabbri C, Serretti A, Lanzenberger R, Dikeos D, Rujescu D, Kasper S. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(1):78-88.
40. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):595-602.
41. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder 2010.
42. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, Velyvis V, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV, Uher R, Grp CDW. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatr-Rev Can Psychiat*. 2016;61(9):524-539.
43. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in Adults: Treatment and Management. 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng22>.
44. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-1206.
45. Moshe I, Terhorst Y, Cuijpers P, Cristea I, Pulkki-Råback L, Sander L. Three Decades of Internet- and Computer-Based Interventions for the Treatment of Depression: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(3):e14860.
46. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):561-575.

47. Rasmussen K. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging (second edition). *J ect*. 2002;18(1):58-59.
48. Argyelan M, Lencz T, Kang S, Ali S, Masi PJ, Moyett E, Joanlanne A, Watson P, Sanghani S, Petrides G, Malhotra AK. ECT-induced cognitive side effects are associated with hippocampal enlargement. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):516.
49. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):576-587.
50. Avery D. Seasonal affective disorder: Treatment. 2019. UpToDate Waltham, MA.
51. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*. 2007;62(11):1208-1216.
52. Morvai S, Nagy A, Kovács A, Móre CE, Berecz R, Frecska E. UNANSWERED QUESTIONS IN THE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DEPRESSION. *Ideggyogy Sz*. 2016;69(1-2):4-11.
53. Elemery M, Kiss S, Dome P, Tombor L, Faludi G, Lazary J. [Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2019;21(4):179-186.
54. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, Cook IA, O'Reardon J, Husain MM, Wall C, Krystal AD, Sampson SM, Morales O, Nelson BG, Latoussakis V, George MS, Lisanby SH. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1).
55. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg

- F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528.
56. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício LV, Gordon P, Klein I, Rios RM, Razza LB, Loo C, Padberg F, Valiengo L. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(1):70-81.
57. Rowny SB LM. Brain Stimulation Methods. In: Sadock BJ SV, Ruiz P, editor. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2017.
58. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, Espil FM, Pannu J, Xiao X, Duvio D, Solvason HB, Hawkins J, Guerra A, Jo B, Raj KS, Phillips AL, Barmak F, Bishop JH, Coetzee JP, DeBattista C, Keller J, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2020;177(8):716-726.
59. Döme P, Faludi G, Eleméry M, Réthelyi J. [The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder: theoretical and practical considerations]. *Psychiatr Hung.* 2020;35(2):146-174.
60. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039.
61. Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex.* 2009;45(9):1035-1042.
62. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul.* 2012;5(3):287-296.
63. Németh VL, Csifcsák G, Kincses ZT, Janka Z, Must A. [THE THERAPUETIC USE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN MAJOR DEPRESSION]. *Ideggyogy Sz.* 2016;69(3-4):89-97.
64. Duan X, Yao G, Liu Z, Cui R, Yang W. Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation Treating on Post-stroke Depression. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:215.

65. Hannula H, Ilmoniemi RJ. Basic Principles of Navigated TMS. In: M. Krieg S, editor. *Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 3-29.
66. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-2206.
67. KI L, editor. *Transcranial magnetic stimulation therapy for treatment-resistant depression*. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2018.
68. Philip NS, Barredo J, Aiken E, Carpenter LL. Neuroimaging Mechanisms of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(3):211-222.
69. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1549-1560.
70. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016;9(3):336-346.
71. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
72. Ritsner MS. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes: Volume IV: Molecular Genetic and Genomic Markers*: Springer Science & Business Media; 2009.
73. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:102-111.
74. Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression. *J Clin Med*. 2020;9(12).

75. Gururajan A, Clarke G, Dinan T, Cryan J. Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;64.
76. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(1):11-38.
77. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(2):221-229.
78. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(6):467-475.
79. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:901-909.
80. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186.
81. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):664-675.
82. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):495-502.
83. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
84. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):764-785.
85. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, Schneider HG, Leonard BE, Berk M. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):372-377.
86. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(7):901-912.

87. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
88. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry.* 2009;65(9):732-741.
89. Kinney DK, Tanaka M. An evolutionary hypothesis of depression and its symptoms, adaptive value, and risk factors. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(8):561-567.
90. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biological psychiatry.* 2004;56(11):819-824.
91. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(4-5):891-909.
92. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):30-45.
93. Irwin M, Gillin JC. Impaired natural killer cell activity among depressed patients. *Psychiatry Res.* 1987;20(2):181-182.
94. Gałecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatria polska.* 2018;52(3):437-447.
95. Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub.* 2013;25 Suppl 2:S216-223.
96. Maes M, Carvalho AF. The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Depression and Bipolar Disorder. *Mol Neurobiol.* 2018;55(12):8885-8903.
97. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology.* 2013;67:304-317.
98. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):4195-4206.

99. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular psychiatry*. 2018;23(2):335-43.
100. Norden DM, McCarthy DO, Bicer S, Devine RD, Reiser PJ, Godbout JP, Wold LE. Ibuprofen ameliorates fatigue- and depressive-like behavior in tumor-bearing mice. *Life Sci*. 2015;143:65-70.
101. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1381-1391.
102. Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, Li XX, Zhang C, Xie SY, Wang PY. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PloS one*. 2013;8(5):e63648.
103. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;49:206-215.
104. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, Sherman C, Sun YR, Liu CS, Brunoni AR, Pigato G, Fernandes BS, Bortolato B, Husain MI, Dragioti E, Firth J, Cosco TD, Maes M, Berk M, Lanctôt KL, Vieta E, Pizzagalli DA, Smith L, Fusar-Poli P, Kurdyak PA, Fornaro M, Rehm J, Herrmann N. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Translational psychiatry*. 2020;10(1):152.
105. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597-606.
106. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(13):2589-2602.
107. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 2006;59(12):1116-1127.

108. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):289-297.
109. Turner CA, Akil H, Watson SJ, Evans SJ. The fibroblast growth factor system and mood disorders. *Biological psychiatry.* 2006;59(12):1128-1135.
110. Clark-Raymond A, Halaris A. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. *Journal of psychiatric research.* 2013;47(8):1080-1087.
111. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549-553.
112. Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Kojima M. Neurobiological actions by three distinct subtypes of brain-derived neurotrophic factor: Multi-ligand model of growth factor signaling. *Pharmacol Res.* 2016;105:93-98.
113. Vilar M, Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles. *Front Neurosci.* 2016;10:26.
114. Andreska T, Aufmkolk S, Sauer M, Blum R. High abundance of BDNF within glutamatergic presynapses of cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:107.
115. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, 3rd, Lafaille JJ, Hempstead BL, Littman DR, Gan WB. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell.* 2013;155(7):1596-1609.
116. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis.* 2017;97(Pt B):119-126.
117. Jovanovic JN, Thomas P, Kittler JT, Smart TG, Moss SJ. Brain-derived neurotrophic factor modulates fast synaptic inhibition by regulating GABA(A) receptor phosphorylation, activity, and cell-surface stability. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2004;24(2):522-530.
118. Carvalho AL, Caldeira MV, Santos SD, Duarte CB. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1(Suppl 1):S310-324.
119. Zagrebelsky M, Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt C:628-638.

120. Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological psychiatry*. 2021;90(2):128-36.
121. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, Kavalali ET, Monteggia LM. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 2011;475(7354):91-95.
122. Kavalali ET, Monteggia LM. Targeting Homeostatic Synaptic Plasticity for Treatment of Mood Disorders. *Neuron*. 2020;106(5):715-726.
123. Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde YA. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eNeuro*. 2018;5(2).
124. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):728-734.
125. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(8):3251-3261.
126. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(11):7539-7547.
127. Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, Friedman E, Quartarone A, Ghilardi MF. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(30):11044-11054.
128. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143-148.
129. Dunham JS, Deakin JF, Miyajima F, Payton A, Toro CT. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(14):1175-1184.

130. Ray MT, Shannon Weickert C, Webster MJ. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Translational psychiatry*. 2014;4(5):e389.
131. Schröter K, Brum M, Brunkhorst-Kanaan N, Tole F, Ziegler C, Domschke K, Reif A, Kittel-Schneider S. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(2):169-181.
132. Kohli MA, Salyakina D, Pfennig A, Lucae S, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, Hennings J, Bradley BB, Ressler KJ, Uhr M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):348-359.
133. Dwivedi Y, Rizavi HS, Zhang H, Mondal AC, Roberts RC, Conley RR, Pandey GN. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):319-328.
134. Kocabas NA, Antonijevic I, Faghel C, Forray C, Kasper S, Lecrubier Y, Linotte S, Massat I, Mendlewicz J, Noro M, Montgomery S, Oswald P, Snyder L, Zohar J, Souery D. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):1-10.
135. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-269.
136. Hing B, Sathyaputri L, Potash JB. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):143-167.
137. Zhao M, Chen L, Yang J, Han D, Fang D, Qiu X, Yang X, Qiao Z, Ma J, Wang L, Jiang S, Song X, Zhou J, Zhang J, Chen M, Qi D, Yang Y, Pan H. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *Journal of affective disorders*. 2018;227:226-235.

138. Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology*. 2006;187(1):56-59.
139. Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG, Tongiorgi E. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Sci Rep*. 2015;5:17989.
140. Zhao G, Zhang C, Chen J, Su Y, Zhou R, Wang F, Xia W, Huang J, Wang Z, Hu Y, Cao L, Guo X, Yuan C, Wang Y, Yi Z, Lu W, Wu Y, Wu Z, Hong W, Peng D, Fang Y. Ratio of mBDNF to proBDNF for Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder and Bipolar Depression. *Mol Neurobiol*. 2017;54(7):5573-5582.
141. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological psychiatry*. 2005;57(9):1068-1072.
142. Otrrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;38(3):258-268.
143. Nowacka MM, Obuchowicz E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. *Neuropeptides*. 2012;46(1):1-10.
144. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):440-449.
145. Breen EC. VEGF in biological control. *J Cell Biochem*. 2007;102(6):1358-67.
146. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:251-275.
147. Du Preez A, Onorato D, Eiben I, Musaelyan K, Egeland M, Zunszain PA, Fernandes C, Thuret S, Pariante CM. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2021;91:24-47.
148. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(11):4647-4652.

149. Greene J, Banasr M, Lee B, Warner-Schmidt J, Duman RS. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;34(11):2459-2468.
150. Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, Sakai K, Hattori K, Hidese S, Nakajima S, Chiba S, Yoshimura A, Fukuzato N, Kando M, Tatsumi M, Ogawa S, Ichinohe N, Kunugi H, Sohya K. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression. *Molecular psychiatry*. 2022.
151. Deyama S, Bang E, Kato T, Li XY, Duman RS. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor. *Biological psychiatry*. 2019;86(2):143-152.
152. Rigal A, Colle R, Asmar KE, Trabado S, Loeb E, Martin S, Choucha W, Gressier F, Costemale-Lacoste JF, de Larminat D, Deflesselle E, Fève B, Chanson P, Becquemont L, Verstuyft C, Corruble E. Lower plasma vascular endothelial growth factor A in major depressive disorder not normalized after antidepressant treatment: A case control study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(4):402-408.
153. Isung J, Mobarrez F, Nordstrom P, Asberg M, Jokinen J. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2012;13(6):468-473.
154. Pisoni A, Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Breen G, Hatch S, Hotopf M, Young AH, Cleare AJ. Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. *Front Psychiatry*. 2018;9:386.
155. Becerril-Villanueva E, Pérez-Sánchez G, Alvarez-Herrera S, Girón-Pérez MI, Arreola R, Cruz-Fuentes C, Palacios L, de la Peña FR, Pavón L. Alterations in the Levels of Growth Factors in Adolescents with Major Depressive Disorder: A Longitudinal Study during the Treatment with Fluoxetine. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9130868.
156. Halmai Z, Dome P, Dobos J, Gonda X, Szekely A, Sasvari-Szekely M, Faludi G, Lazary J. Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: results of a preliminary study. *Journal of affective disorders*. 2013;144(3):269-273.

157. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, Abate M, Giacopuzzi M, Maina G, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014;129(6):461-466.
158. Maffioletti E, Gennarelli M, Magri C, Bocchio-Chiavetto L, Bortolomasi M, Bonvicini C, Abate M, Trabucchi L, Ulivi S, Minelli A. Genetic determinants of circulating VEGF levels in major depressive disorder and electroconvulsive therapy response. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):593-599.
159. Ryan KM, McLoughlin DM. Vascular endothelial growth factor plasma levels in depression and following electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(8):839-848.
160. Kolshus E, Ryan KM, Blackshields G, Smyth P, Sheils O, McLoughlin DM. Peripheral blood microRNA and VEGFA mRNA changes following electroconvulsive therapy: implications for psychotic depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(6):594-606.
161. Kranaster L, Blennow K, Zetterberg H, Sartorius A. Reduced vascular endothelial growth factor levels in the cerebrospinal fluid in patients with treatment resistant major depression and the effects of electroconvulsive therapy-A pilot study. *Journal of affective disorders*. 2019;253:449-453.
162. Pu J, Liu Y, Gui S, Tian L, Xu S, Song X, Zhong X, Chen Y, Chen X, Yu Y, Liu L, Zhang H, Wang H, Zhou C, Zhao L, Xie P. Vascular endothelial growth factor in major depressive disorder, schizophrenia, and bipolar disorder: A network meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;292:113319.
163. Xie T, Stathopoulou MG, de Andrés F, Siest G, Murray H, Martin M, Cobaleda J, Delgado A, Lamont J, Peñas LE, A LL, Visvikis-Siest S. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Translational psychiatry*. 2017;7(3):e1055.
164. Fukuda AM, Hindley LE, Kang JWD, Tirrell E, Tyrka AR, Ayala A, Carpenter LL. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Neuroreport*. 2020;31(16):1121-1127.
165. Lazary J, Elemery M, Dome P, Kiss S, Gonda X, Tombor L, Pogany L, Becskerekki G, Toth B, Faludi G. Peripheral endocannabinoid serum level in association with

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder. *Sci Rep.* 2021;11(1):8867.

166. Elemery M, Kiss S, Dome P, Pogany L, Faludi G, Lazary J. Change of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Level and Reduction of Anhedonia Are Associated in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry.* 2022;13:806731.

167. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul.* 2009;2(1):50-54.

168. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389.

169. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry.* 1986;148:599-601.

170. Berk M, Malhi GS, Mitchell PB, Cahill CM, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, Tohen M. Scale matters: the need for a Bipolar Depression Rating Scale (BDRS). *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004(422):39-45.

171. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995;167(1):99-103.

172. Rzepa E, McCabe C. Anhedonia and depression severity dissociated by dmPFC resting-state functional connectivity in adolescents. *J Psychopharmacol.* 2018;32(10):1067-1074.

173. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160-168.

174. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-897.

175. Wong ML, Lau KNT, Espie CA, Luik AI, Kyle SD, Lau EYY. Psychometric properties of the Sleep Condition Indicator and Insomnia Severity Index in the evaluation of insomnia disorder. *Sleep Med.* 2017;33:76-81.

176. Lazary J. [Highlights of peripheral biomarkers in major depressive disorder: focus on HPA-axis, inflammation and neurotrophic factors]. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2018;20(4):125-130.

177. Rogers LM, Dhaher YY. Female sex hormones modulate the response to low-frequency rTMS in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2017;10(4):850-852.
178. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, Pascual-Leone A. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):930-934.
179. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:559-580.
180. Dandekar MP, Saxena A, Scaini G, Shin JH, Migut A, Giridharan VV, Zhou Y, Barichello T, Soares JC, Quevedo J, Fenoy AJ. Medial Forebrain Bundle Deep Brain Stimulation Reverses Anhedonic-Like Behavior in a Chronic Model of Depression: Importance of BDNF and Inflammatory Cytokines. *Mol Neurobiol.* 2019;56(6):4364-4380.
181. Wu C, Lu J, Lu S, Huang M, Xu Y. Increased ratio of mature BDNF to precursor-BDNF in patients with major depressive disorder with severe anhedonia. *Journal of psychiatric research.* 2020;126:92-97.
182. Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2015;16(2):114-122.
183. Spano MC, Lorusso M, Pettorruso M, Zoratto F, Di Giuda D, Martinotti G, di Giannantonio M. Anhedonia across borders: Transdiagnostic relevance of reward dysfunction for noninvasive brain stimulation endophenotypes. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(11):1229-1236.
184. Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D, Pascual-Leone A, George MS, Fox MD. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):435-446
185. Light SN, Bieliauskas LA, Taylor SF. Measuring change in anhedonia using the "Happy Faces" task pre- to post-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

- treatment to left dorsolateral prefrontal cortex in Major Depressive Disorder (MDD): relation to empathic happiness. *Translational psychiatry*. 2019;9(1):217.
186. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):439-445.
187. McMakin DL, Olino TM, Porta G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Ryan ND, Birmaher B, Shamseddeen W, Mayes T, Kennard B, Spirito A, Keller M, Lynch FL, Dickerson JF, Brent DA. Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(4):404-411.
188. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(3):211-217.
189. Terauchi A, Durlacher E, Pitino J, Umemori H. Neuronal fibroblast growth factor 22 signaling during development, but not in adults, is involved in anhedonia. *Neuroreport*. 2020;31(2):125-130.
190. Shi Y, Luan D, Song R, Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: A systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2020;41:40-51.

9. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Elemery Monika, Kiss Szilvia, Dome Peter, Pogany Laszlo, Faludi Gabor, Lazary Judit
Change of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Level and Reduction of Anhedonia Are Associated in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

FRONTIERS IN PSYCHIATRY 13 Paper: 806731, 8 p. (2022)

Lazary J, Elemery M, Dome P, Kiss S, Gonda X, Tombor L, Pogany L, Becskereki G, Toth B, Faludi G

2. Peripheral endocannabinoid serum level in association with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder

SCIENTIFIC REPORTS 11: 1 Paper: 8867, 11 p. (2021)

3. Döme Péter, Faludi Gábor, Eleméry Mónika, Réthelyi János

A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) használata a major depresszió kezelésében: elméleti és gyakorlati megfontolások [The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder: theoretical and practical considerations]

PSYCHIATRIA HUNGARICA 35: 2 pp. 146-174. (2020)

4. Elemery Monika, Kiss Szilvia, Dome Peter, Tombor Laszlo, Faludi Gabor, Lazary Judit

Bilaterális repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) akut hatásának vizsgálata terápia rezisztens major depresszióban szenvedők körében [Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 21: 4 pp. 179-186. (2019)

5. Elemery M, Kiss S, Gonda X, Dome P, Lazary J

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) mint potenciális biomarker major depresszióval összefüggésben [Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a potential biomarker in major depressive disorder]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 19: 4 pp. 183-188. (2017)

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Eleméry Mónika, Döme Péter

A depresszió és a cardiovascularis betegségek komorbiditásáról

MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 2017: 4 pp. 47-48. (2017)

Csala I, Elemery M, Martinovszky F, Dome P, Dome B, Faludi G, Sandor I, Gyorffy Z, Birkas E, Lazary J

Maternal bonding styles in smokers and non-smokers: a comparative study

ANNALS OF GENERAL PSYCHIATRY 15 Paper: 32, 7 p. (2016)

Lazary J, Elemery M, Csala I, Faludi, G

Egyénre szabott terápia: a gyógyszeripar rémálma? [Personalized medicine in psychiatry: Nightmare of the industry?]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 18: 3 pp. 137-142. (2016)

Szego A, Elemery M, Faludi G, Kovacs G

Sürgősségi pszichofarmakoterápia Magyarországon - előzetes adatok [Emergency psychopharmacotherapy in Hungary - preliminary data]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 16: 1 pp. 5-10. (2014)

Eleméry M, Döme P, Faludi G

Szkizofrén beteg primer polidipsziájának és ehhez társuló hiponatrémiának clozapin kezelése. Esettanulmány [Successful clozapine treatment of primary polydipsia associated with hyponatraemia in a schizophrenic patient. A case report]

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 9: 4 pp. 209-213. (2007)

10. Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatsorozat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK OTKA 131315 pályázati forrásból, valamint a Semmelweis Egyetem Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola támogatásával valósult meg.

Köszönöm szakmai segítségét, támogatását témavezetőmnek, dr. Lazáry Juditnak, aki kitartóan motivált a munkám során.

Köszönöm munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Réthelyi Jánosnak, hogy lehetővé tette, hogy kutatási feladatokkal is foglalkozzak és támogatta fokozatszerzésemet.

Köszönettel tartozom korábbi munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Faludi Gábornak, hogy támogatta a kutatási projekt kezdeményezését és rendelkezésre bocsátotta az rTMS készüléket a vizsgálathoz.

Köszönöm támogató hozzáállását Prof. Dr. Bereczki Dánielnek, a doktori iskola vezetőjének.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak és Dr. Fent Jánosnak a minták tárolásában nyújtott segítséget.

Köszönöm továbbá munkatársaimnak, Dr. Döme Péternek, Dr. Kiss Szilviának és Dr. Pogány Lászlónak a vizsgálatban való közreműködést.

Az önkéntes betegeknek köszönöm, hogy hozzájárultak a vizsgálatban való részvételhez.

Nem utolsó sorban hálás vagyok családomnak a támogatásért, kitartásért, amit a munkám során tanúsítottak felém.

Függelék

Biztonsági kérdőív

Páciens neve: _____

Életkora: _____ (év)

Kezesség: Bal Jobb Kétkezes

Nem: Ffi Nő

MINDEN ADATOT BIZALMASAN KEZELÜNK!

(1) Előfordult-e valaha rTMS kezeléshez társuló szövődmény? Ha igen, kérjük írja le. _____	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(2) Van-e epilepszia betegsége, vagy volt-e valaha epilepszia szerű rohama, rosszullete?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(3) Előfordult-e a családjában epilepszia, vagy epilepszia szerű roham?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(4) Volt-e valaha szótalálási eszméletvesztéssel járó rosszul léte? Ha igen, részletezze! _____	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(5) Volt-e valaha szélütése (stroke) ?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(6) Volt-e valaha súlyos koponya sérülése (esetleg eszméletvesztéssel járt-e)?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(7) Történt-e Önnél idegsebészeti beavatkozás (agy, illetve gerincvelőt érintő)?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(8) Rendelkezik-e bármely implantátummal, mint pl.: szívritmus szabályozó pacemaker, beültetett/hordozható cardioverter defibrillátor (ICD/WCD), nervus vagus stimulator (VNS), aneurizma klip, belsőfül implantatum, beültetett pumpa, mély agyi stimulator, agyi shunt, szív üregi implantatum, mágneses fog implantatum, ferromagneticus szem implantatum?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(9) Van-e bármely típusú fém a testében, mint pl.: repesz, golyó, töltény, sebészeti kapocs, fém tartalmú tintával készült arc tetoválás, hegesztés, vagy egyéb fémmunka során szerzett fémdarab?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(10) Visel-e infúziós pumpát, stentet, filtert, műbillentyűt, nyaki gerincében fém implantátumot, varratot vagy beültetett radioaktív eszközt?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(11) Szenved-e gyakori vagy súlyos fejfájástól?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(12) Van-e bármely agyhoz köthető betegsége (beleértve pszichiátriai betegséget is)?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(13) Volt-e valaha olyan betegsége, amely agyi károsodáshoz vezet?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(14) Van-e a hallásával bármi problémája (fülzúgás, fülsengés)?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(15) Szed-e rendszeresen bármely ideggyógyászati készítményt? Pl.: antidepressívumot, szorongáscsökkentőt, antiepileptikumot, vagy bármely, idegrendszerre ható gyógyszert? _____	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(16) Szed-e bármely drogot? Ha illegális szert fogyaszt, kérjük, ikszelje be, az "igen" választ megnevezni nem szükséges. Bizalmasan fogjuk kezelni az adatát és személyesen fogunk Önnel konzultálni, hogy milyen rizikót jelent a kezelésre nézve.	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem

(17) Terhesség fennáll-e?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(18) Az elmúlt 24 órában fogyasztott-e alkoholt?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(19) Zavartalanul aludt-e az elmúlt éjszaka?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem
(20) Részt vett-e az elmúlt 24 órában rTMS kezelésben?	<input type="checkbox"/> Igen	<input type="checkbox"/> Nem

Aláírás _____

Dátum _____

Transzkraniális Mágneses Stimuláció Mellékhatás Kérdőív

Ez a kérdőív a Transzkraniális Mágneses Stimuláció kellemetlen mellékhatásainak felmérésére szolgál. Fontos információt ad a kezelést végző szakemberek számára arról, hogy milyen kellemetlen hatásai vannak az Ön számára a kezelésnek. Kérem olvassa el a kérdéseket, és jelölje azt, amelyik leginkább önre vonatkozik. Egy kérdésre csak egy választ jelöljön, kérem olvassa végig a kérdésre adható összes választ, mielőtt bejelöli a leginkább megfelelőt. A kérdőív elsősorban tudományos, kutatási célokat szolgál.

1. A kezelés során érzett fejfájás erőssége:

0. Nem éreztem fejfájást.
1. Enyhe fájdalmat éreztem.
2. Közepesen erős fájdalmat éreztem.
3. Erős fájdalmat éreztem.
4. A fájdalom tűrhetetlen volt, a kezelést félbe kellett szakítani.

2. Fájdalomérzet a fejbőr tekercs alatti részén a kezelés során:

0. Nem éreztem fájdalmat a fejbőr tekercs alatti részén a kezelés során.
1. Enyhe fájdalmat éreztem a fejbőr tekercs alatti részén a kezelés során.
2. Közepesen erős fájdalmat éreztem a fejbőr tekercs alatti részén a kezelés során.
3. Erős fájdalmat éreztem a fejbőr tekercs alatti részén a kezelés során.
4. A fájdalom tűrhetetlen volt, a kezelést félbe kellett szakítani.

3. A kezelést követő fejfájás hossza:

0. Nem éreztem fejfájást a kezelés után.
1. Megközelítőleg két órán át éreztem fejfájást a kezelés után.
2. Megközelítőleg hat órán át éreztem fejfájást a kezelés után.
3. Megközelítőleg 12 órán át éreztem fejfájást a kezelés után.
4. Megközelítőleg 24 órán át éreztem fejfájást a kezelés után.

4. Fájdalomcsillapító gyógyszer adása:

0. Nem kellett el kérnem a fejfájás esetére felírt fájdalomcsillapítót.
1. El kellett kérnem a fejfájás esetére felírt fájdalomcsillapítót.

5. Fülészeti mellékhatások:

0. Nem lépett fel fülzúgás vagy átmenti halláscsökkenés a kezelés során.
1. Enyhe fokú fülzúgás vagy átmeneti halláscsökkenés lépett fel a kezelés során.
2. Erős fülzúgás vagy hosszan tartó halláscsökkenés lépett fel a kezelés során.
3. Tartós fülzúgás vagy halláscsökkenés lépett fel a kezelés során.

6. Émelygés vagy hányinger kezelés során és azt követően:

0. Nem lépett fel émelygés vagy hányinger kezelés során vagy azt követően
1. Enyhe fokú émelygés vagy hányinger lépett fel kezelés során vagy azt követően
2. Erős émelygés vagy hányinger lépett fel kezelés során vagy azt követően, de a vizsgálat folytatható volt.
3. Tűrhetetlen émelygés vagy hányinger lépett fel kezelés során vagy azt követően, a vizsgálatot félbe kellett szakítani.

Snaith-Hamilton Örömképesség Skála

A vizsgáloeljáráás: A Snaith-Hamilton Örömképesség Skála egy a vizsgált személy által kitöltött kérdőív, amely 14 kérdés segítségével az örömképesség négy területét tárja fel: érdeklődési kör/szabadidős tevékenységek, szociális interakciók, érzékeléssel kapcsolatos működés és evés/ivás.

Ezt a kérdőívet azzal a céllal alkották meg, hogy alkalmas legyen az Ön elmúlt napok során tapasztalt örömképességének megítélésére. Nagyon fontos valamennyi állítást figyelmesen elolvasni mielőtt Ön a megfelelő fokozat számát a mondat mellé írja, hogy mennyire érzi magára nézve érvényesnek az adott állítást.

1.Egyáltalán nem értek egyet 2. Nem értek egyet 3. Egyetértek 4.Teljes mértékben egyetértek

1. Élvezem a kedvenc televízió,- vagy rádióműsoromat.
2. Élvezem a családommal vagy közeli barátaimmal együtt töltött időt.
3. Örömet lelem a hobbimban illetve szabadidős tevékenységeimben.
4. Élvezni tudnám a kedvenc ételemet.
5. Élvezni tudnék egy meleg fürdőt vagy egy felfrissítő zuhanyt.
6. Örömet okozna a virágillat vagy a tengeri szellő illata vagy a frissen sült kenyér szaga.
7. Örömet okozna más emberek mosolygós arcát látni.
8. Örülnék annak, hogy jól nézek ki miután arra törekedtem, hogy javítsak a megjelenésemen.
9. Örömet okozna egy könyv, folyóirat vagy újság olvasása.
10. Örömmel tudnék elfogyasztani egy csésze teát, kávéét illetve a kedvenc italomat.
11. Apró dolgoknak is tudok örülni, pl. egy napsütéses nap, egy barát telefonhívása.
12. Élvezni tudnék egy szép tájat vagy kilátást.
13. Örömet okoz ha másoknak segíthetek.
14. Örömet okoz, ha másoktól dicséretet kapok.