

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

**A nem invazív agystimuláció hatásának vizsgálata a
végrehajtó funkciókra egészséges és major
depressziós személyek esetén**

PhD Tézis

Holczer Adrienn

Témavezető:

Dr. Must Anita



Szeged

2023

A dolgozat alapját képző eredeti közlemények:

I. Holczer, A., Németh, V. L., Vékony, T., Kocsis, K., Király, A., Kincses, Zs. T., Vécsei, L., Klivényi, P., & Must, A. (2021) The Effects of Bilateral Theta-burst Stimulation on Executive Functions and Affective Symptoms in Major Depressive Disorder. *Neuroscience*, 461, 130-139. IF = 3.590

II. Kocsis, K.*, Holczer, A.*, Kazinczi, Cs., Boross, K, Horváth, R., Németh, V. L., Klivényi, P., Kincses, Zs. T., & Must, A. (2021) Voxel-based asymmetry of the regional gray matter over the inferior temporal gyrus correlates with depressive symptoms in medicated patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 317, p. 111378. *Neuroimaging*, 317, p. 111378.

III. Holczer, A.*, Vékony, T.*, Klivényi, P., & Must, A. (2023) Frontal two-electrode transcranial direct current stimulation protocols may not affect performance on a combined flanker Go/No-Go task. *Scientific Reports*, 13(1) IF = 4.996V

* = megosztott elsőszerezőség

A dolgozat alapját képző eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 11.079

I. BEVEZETŐ

A nem invazív agystimulációs (non-invasive brain stimulation, NIBS) eljárásokat sikeresen alkalmazzák gyógyszer-rezisztens major depresszió (major depressive disorder, MDD), obszesszív-kompulzív zavar, migrén, valamint nikotinfüggőség kezelésére. Nincs azonban konszenzus a NIBS kognícióra gyakorolt hatásával kapcsolatban az eredmények és a kutatási módszerek sokféleségéből fakadóan. Szisztematikus vizsgálatokra van szükség, melyek a széles körben használt eljárások kognitív hatásait kutatják, hogy a NIBS használatát kiterjeszthessük a kognitív domainre. A tézis célja a szakirodalmi ismeretekhez való hozzájárulás a dorsolaterális prefrontális kérget (DLPFC) célzó, konvencionális stimulációs paramétereket alkalmazó NIBS kognitív hatásainak feltárásával egészséges és MDD-vel diagnosztizált személyek esetén.

Két NIBS eljárás, a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció, valamint ennek rövid stimulációs idejű alternatívája, a théta-burst stimuláció ismétlődő mágneses impulzusokat hoz létre, mely elektromos áramot indukál a célterület alatti kérgi szövetekben (Cirillo és mtsai, 2017). MDD-ben ezen eljárások antidepresszív hatása bizonyított (Voigt, 2020). Továbbra is nyitott kérdés azonban, hogy a MDD alapvető tünetét képző, valamint a mindennapi tevékenységeket, életminőséget és érzelemszabályozást is befolyásoló (Kimbarow, 2019; Pizzagalli & Roberts, 2022), végrehajtó funkciót, figyelmet, memóriát, valamint pszichomotoros tempót érintő deficit modulálható-e a NIBS módszerekkel (Perini és mtsai, 2019).

Bizonyos NIBS eljárásokat kifejezetten az MDD-ben tapasztalható agyi elváltozásokra való tekintettel dolgoztak ki. Egy ilyen a bilaterális TBS – a jobb DLPFC gátló hatású, illetve a bal DLPFC serkentő hatású stimulációja –, melynek célja, hogy csökkentse a prefrontális területek jobb oldali lateralizációját MDD-ben. A bilaterális TBS antidepresszív hatása az unilaterális intermittáló (serkentő hatású) TBS-sel összehasonlítható mértékű (Blumberger és mtsai, 2022). Kevésbé vizsgált azonban a végrehajtó funkciókra gyakorolt hatása, annak ellenére, hogy a DLPFC szoros összefüggést mutat ezekkel a funkciókkal (Panikratova és mtsai, 2020). Kimutatták, hogy a kognitív funkciók érzékenyek lehetnek egyes kezelésekre, például az elektrokonvulzív terápiára (ECT), így fontos a potenciális pozitív eredmények mellett megvizsgálnunk az esetleges mellékhatásokat is.

MDD-ben megfigyelhető hogy a prefrontális kérgi területek egyensúlya felborul az egészséges személyekéhez képest, mely elsősorban a funkcionális mutatókban nyilvánul meg

(pl.: kérgi excitabilitás, aktiváció, anyagcsere és az alfa hullámaktivitás) (Greco és mtsai, 2021; Hecht, 2010). Jelen lehetnek ugyanakkor strukturális elváltozások, illetve a szürkeállományi térfogat aszimmetriája is (Liu és mtsai, 2016; Schmaal és mtsai, 2017). Ezek az eltérések összefügghetnek a funkcionális elváltozásokkal (Dai és mtsai, 2019), azonban a ROI (region of interest) alapú elemzések alacsonyabb téri felbontása, valamint a vizsgálati minták heterogenitása akadályozhatja a kisebb eltérések felismerését. Míg a frontális kérgi területek szürkeállományi aszimmetriája összefüggést mutatott a depressziós tünetekkel, nem vizsgálták korábban a kognitív érintettség kapcsolatát ezekkel az agyi eltérésekkel összefüggésben. Ez a megközelítés azonban alátámaszthatja a bilaterális stimulációs eljárások létjogosultságát, valamint hozzájárulhat új célterületek azonosításához.

Egy másik NIBS eljárást, a transzkraniális egyenáram ingerlést (transcranial direct current stimulation, tDCS) széles körben kutadják a motoros, affektív, valamint kognitív domainekben egyaránt. A tDCS során gyenge egyenáramot vezetünk az agyba a fejte rögzített elektródákon keresztül. melytől azt várjuk, hogy többek között hat a neuronok nyugalmi membránpotenciáljára (Cirillo és mtsai, 2017). A kognitív területek tekintetében a tDCS eredménye számos tényezőtől függ. Ide tartoznak a stimulációs paraméterek is. A hatás továbbá rendkívül változékony, olyannyira, hogy még a konvencionálisan elfogadott polaritásfüggő tDCS hatásokat (az anodális tDCS serkentő, a katodális tDCS gátló hatású) is megkérdőjelezték (Karuza és mtsai, 2016). Az interferencia kontroll valamint a válaszgátlás modulálása gyakori kognitív cél, hiszen mindkét folyamat összefügg a DLPFC-vel (Cieslik és mtsai, 2015; Steele és mtsai, 2013). Ezzel együtt azonban a fronto-mediális területek is bekapcsolódhatnak ezekbe a folyamatokba, ennek megfelelően pedig a fronto-mediális területeket is célozták már tDCS-sel (Cieslik és mtsai, 2015; Frings és mtsai, 2018). Meglepő módon a DLPFC-t, valamint a fronto-mediális területeket is célzó elektróda elrendezéseket korábban nem hasonlították még össze, holott ez segítséget nyújthatna az optimális stimulációs paraméterek felismerésében.

II. CÉLKITŰZÉS

A tézis fő célja a fent említett egyes felvetések vizsgálata a NIBS eljárások kognitív funkciókra (és ezen belül is a munkamemóriára, válaszgátlásra, valamint az interferencia kontrollra) gyakorolt hatásának szisztematikus összevetésével egészséges személyek, valamint MDD-vel diagnosztizált páciensek esetében. Vizsgáltuk továbbá a szürkeállományi

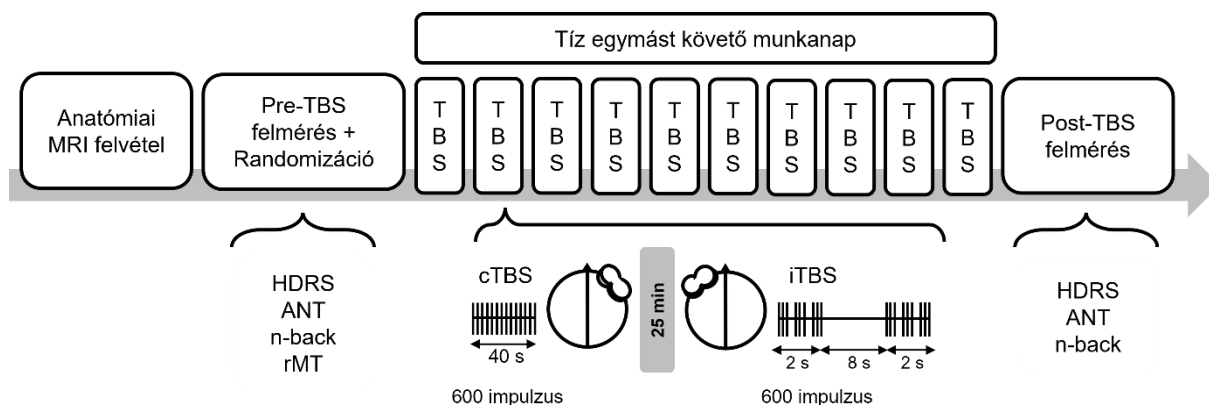
aszimmetriát MDD-ben, mely szerepet játszhat a depresszív tünetekben is. A céljainkat az alábbiak szerint lehet összefoglalni:

- Az **I. vizsgálat** a bizonyítottan antidepresszív hatású bilaterális TBS hatását vizsgálta a végrehajtó funkciók és a figyelem tekintetében MDD-ben.
- A **II. vizsgálat** a voxel alapú szürkeállományi aszimmetriát és ennek kapcsolatát vizsgálta a depressziós tünetekkel, valamint a végrehajtó funkciókkal MDD-ben.
- A **III. vizsgálat** két elektróda elrendezésben vizsgálta a tDCS hatását a DLPFC, valamint a fronto-mediális kéreg fölött az interferencia kontroll és a válaszgátlás tekintetében.

III. ANYAG ÉS MÓDSZER

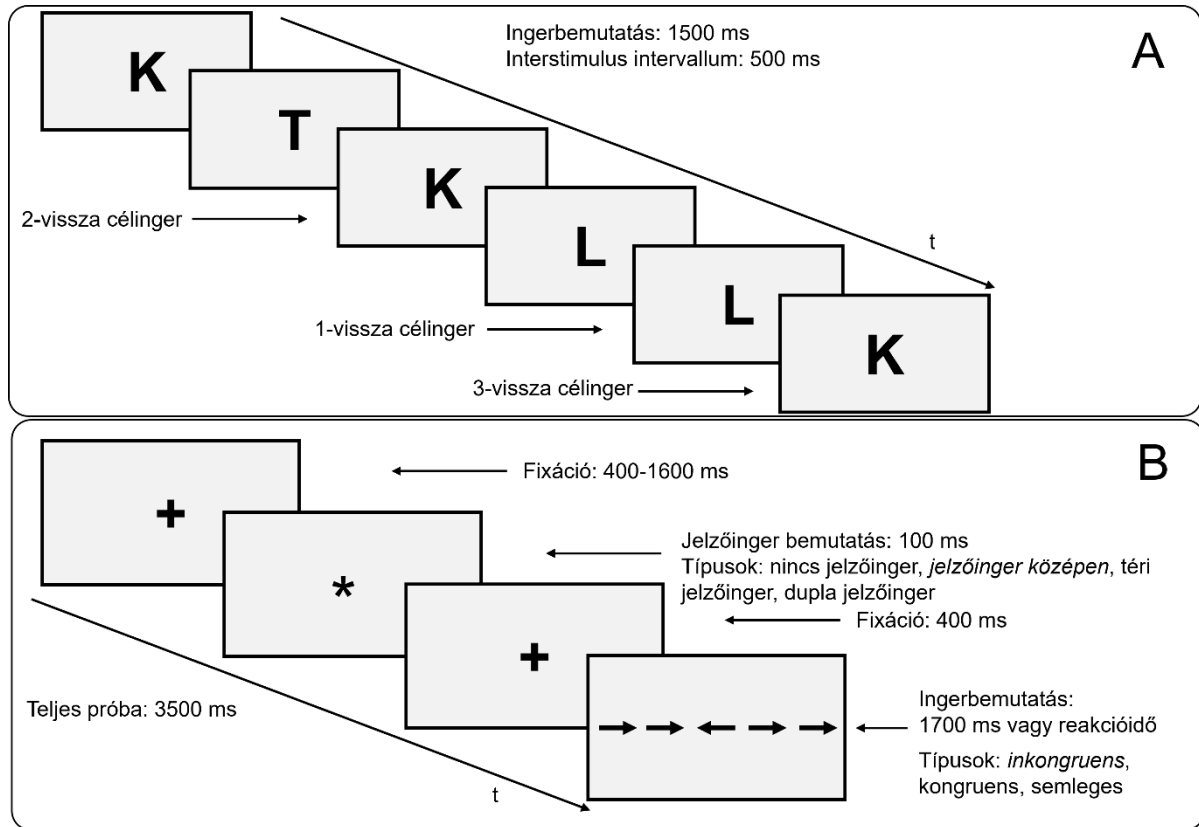
I. vizsgálat – Bilaterális TBS MDD-ben

Huszonöt, a Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) kritériumai alapján unipoláris major depresszióval diagnosztizált, stabil gyógyszerelésű páciens vett részt a vizsgálatban. A végső elemzés húsz fő adatait tartalmazta. A résztvevők random módon részesültek 10 alkalom verum vagy sham TBS-ben (1. ábra), illetve a vizsgálat megkezdése előtt és után felmértük kognitív és affektív állapotukat a 21 tételes Hamilton Depresszióskála (HDRS), a Figyelmi Hálózatok Teszt (ANT), valamint az n-vissza feladat három különböző szintjével (2. ábra). A depressziós tünetek változását a $HDRS_{pre-TBS} - HDRS_{post-TBS}$ értékek alapján számítottuk ki, melyet függetlenmintás t-próbával vizsgáltunk. A medián reakcióidőt, valamint a diszkriminációs indexeket pedig varianciaanalízissel elemeztük. Bayesiánus statisztikát használtunk a frequentista elemzés kiegészítéseként.



1 ábra. Az I. vizsgálat kísérleti elrendezése. Az aktív vagy sham TBS csoportba való randomizációt megelőzően a résztvevők anatómiai mágneses rezonancia vizsgálaton, baseline

felmérésen, valamint nyugalmi motoros küszöb mérésen vettek részt. A vizsgálati személyek tíz egymást követő munkanapon részesültek TBS kezelésben, melyet egy post-intervenciós felmérés követett. Az adott alkalom során végzett beavatkozások a kapcsos zárójel alatt láthatók. A TBS alkalmak minden alkalommal ugyanúgy zajlottak és a jobb DLPFC gátló hatású stimulációjából, valamint a bal DLPFC serkentő hatású stimulációjából álltak, melyeket 25 perc szünet választott el egymástól.



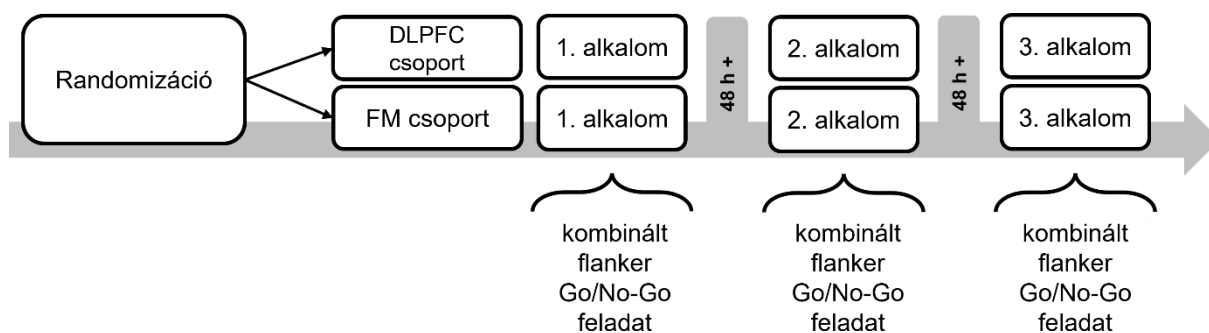
2 ábra. A I. vizsgálat kísérleti elrendezése. Az **A panelen** az n-vissza feladat látható. A résztvevők feladata az volt, hogy gombnyomással jelezzék, ha a megjelenő betű az eggyel (1-vissza), kettővel (2-vissza) vagy hárommal (3-vissza) azelőtt bemutatott betűvel. A **B panelen** az ANT feladat szerkezete látható. Ez egy jelzőíngeres flanker feladatnak felel meg, mely során a résztvevőknek a középső célíngerre kellett reagálniuk figyelmen kívül hagyva a körülötte lévő ingereket.

II. vizsgálat – Szürkeállományi aszimmetria MDD-ben

Tizenhét a DSM-IV alapján unipoláris MDD-vel diagnosztizált résztvevőt vontunk be a vizsgálatba. Minden résztvevőről háromdimenziós nagy felbontású T1 súlyozott felvételt készítettünk, valamint a depresszió súlyosságát és a végrehajtó funkciókat is felmértük. A voxel alapú szürkeállományi aszimmetriát a strukturális felvételekből egy részletes útmutató alapján számítottuk ki (Kurth és mtsai, 2015). Végezetül a kétirányú összefüggések tesztelésére a szignifikáns voxelek, illetve a kognitív és affektív értékek között egy általános lineáris modellt használtunk.

III. vizsgálat – a tDCS hatása egy kombinált flanker Go/No-Go feladatban

Negyven egészséges fiatal felnőtt vett részt a vizsgálatban, közülük végül harmincnycsok személy adatát elemeztük. A résztvevőket random módon soroltuk a DLPFC-t célzó konvencionális unilaterális elektróda elrendezésű, vagy a fronto-mediális területeket célzó elektróda elrendezésű csoportba. Minden résztvevő három alkalommal részesült tDCS-ben, anodális, katodális és sham stimulációban, melyek sorrendje véletlenszerű volt és köztük legalább 48 óra telt el (3. ábra). A stimuláció alatt a résztvevők egy kombinált flanker Go/No-Go feladatot teljesítettek. Ennek során a célingerként funkcionáló nyíl irányával megegyező gombot kellett lenyomniuk, miközben figyelmen kívül kellett hagyniuk a körülötte lévő ingereket, vagy visszatartani a válaszadást, amennyiben ‘×’ szimbólumok vették körül a célingert (4. ábra). A medián reakcióidő, illetve a pontosság vizsgálata varianciaanalízissel, illetve Bayesiánus statisztikával történt.

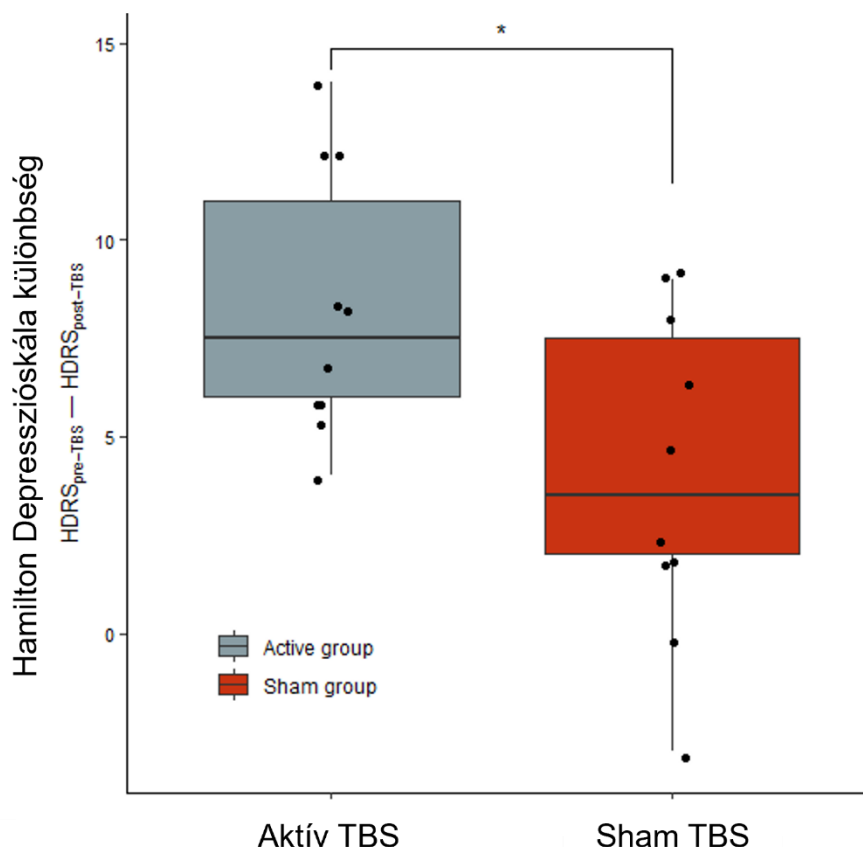


3 ábra. A III. vizsgálat kísérleti elrendezése. A résztvevőket véletlenszerűen két csoportba soroltuk az elektróda elrendezés alapján. A résztvevők anodális, katodális és sham stimulációban részesültek, melyek sorrendje véletlenszerű volt és köztük legalább 48 óra telt el. A tDCS alatt a résztvevők egy kombinált flanker Go/No-Go feladatot végeztek.

IV. EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁS

Az **I. vizsgálat** során sikerült replikálnunk, hogy a bilaterális TBS a sham TBS-hez viszonyítva jelentősen csökkenti a HDRS értékeket (Berlim és mtsai, 2017) (4. ábra). A korábbi ígéretes eredményekkel (Cheng és mtsai, 2016) ellentétben azonban nem tudtuk kimutatni a TBS hatását a munkamemóriára, figyelemre és az interferencia kontrollra. Mivel kimutatták, hogy a TBS hasonló stimulációs paraméterekkel képes agyi aktivitásbeli változásokat előidézni (Chung és mtsai, 2017) és modulálni a théta-gamma kapcsolást, ami különféle kognitív folyamatokban is szerepet játszik (Brooks és mtsai, 2020), nem zárhatjuk

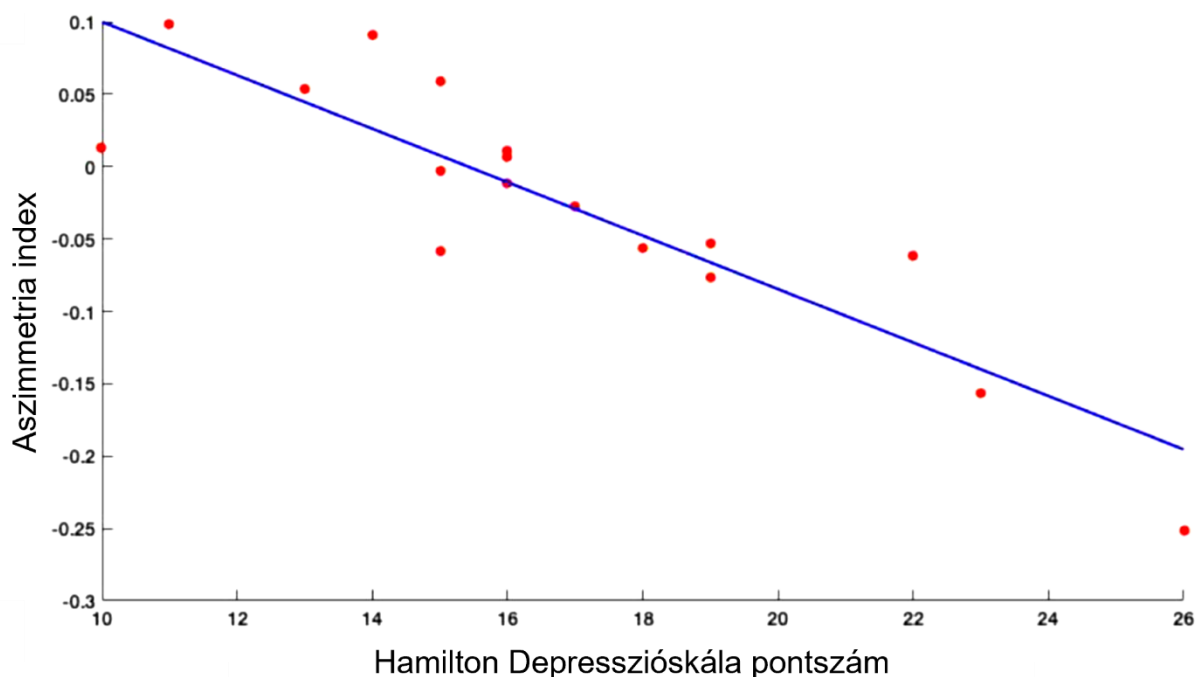
ki a lehetőségét a viselkedéses szinten nem kimutatható változásoknak. Ezzel összhangban eredményeink alapján a bilaterális TBS javíthatja a pszichomotoros tempót, ennek megállapításához azonban további megerősítés szükséges. Fontos megjegyezni, hogy nem találtunk arra utaló jelet, hogy a bilaterális TBS rontaná a kognitív teljesítményt. Ez az eredmény a TBS antidepresszív hatásával párosítva arra utalhat, hogy a NIBS egy jól tolerálható módszer a depressziós tünetek csökkentésére.



4 ábra Dobozdiagram a TBS antidepresszív hatásáról. A függőleges tengelyen a pre-TBS érték és a poszt-TBS érték különbsége látható. A vízszintes tengelyen az aktív és sham csoport látható. Az egyes adatpontokat is megjelenítettük. Holczer és mtsai (2021) 1. ábrájának színes verziója, lásd a Ph.D. tézis I. mellékletét.

A **II. vizsgálatban** használt voxel alapú módszerrel a bal homológ területhez képest alacsonyabb szürkeállományi térfogatot találtunk egy klaszternyi voxel esetében a jobb inferior temporalis kérgen belül. Az inferior temporalis kéreg érintettségét korábban már összefüggésbe hozták az MDD-vel, vagy MDD-s páciensek alcsoportjával (Peng és mtsai, 2016; Schmaal és mtsai, 2017). Az eredményeink továbbá arra utalnak, hogy a szignifikáns voxelek az inferior temporalis kérgen belül kapcsolatban állhatnak a depresszió súlyosságával a HDRS alapján (5. ábra). Korábbi tanulmányok összefüggést találtak az inferior temporalis kéreg térfogata (de nem az aszimmetriája) és a depressziós tünetek között (Li és mtsai, 2010). Az inferior temporalis kéreg a kiterjesztett az agy nyugalmi hálózatának részét képezi, mely

szerepet játszik a rumináció és a szelf referenciális folyamatok megvalósításában (Guo és mtsai, 2014).



5. ábra Az inferior temporális kérgen belüli szignifikáns voxelek (MNI152 standard tér koordináták: $x = 18$, $y = 55$, $z = 17$) aszimmetria index értékeinek és a depressziós tünetek korrelációja. Kocsis és mtsai (2021) ábrája, lásd a Ph.D. tézis II. mellékletét.

A **III. vizsgálat** során nem tudtuk replikálni azokat a korábbi eredményeket, melyek szerint a tDCS képes javítani a válaszgátlást és az interferencia kontrollt (pl.: Jeon & Han, 2012), valamint arra utaló bizonyítékot sem találtunk, hogy a fronto-mediális elrendezésben leadott stimulációnak lenne hatása ezekre a funkciókra. Sem az anodális, sem a katodális stimuláció esetén nem tudtunk teljesítménybeli változást kimutatni egyik csoportban sem, a sham kondícióban nyújtotthoz viszonyítva. Ezek az eredmények összhangban vannak azzal az iránnyal, mely azt állítja, hogy az a széleskörben elfogadott módszer, miszerint az egészséges fiatal felnőttek egy alkalommal történő tDCS kezelése – különösen úgy, hogy mindkét elektródát a koponya tájékon helyezzük el – nem feltétlenül ér el megbízható hatást a kognitív funkciók esetében (Westwood & Romani, 2017).

Összefoglalásul, az **I. és II. vizsgálat** eredményei nem támasztották alá, hogy a NIBS hatással lenne a végrehajtó funkciókra a vizsgált paraméterek esetében. Fontos kiemelni, hogy nem találtuk annak bizonyítékát, hogy a NIBS teljesítményromlással járna. Ez megerősíti a NIBS antidepresszív hatásának felhasználását MDD-ben és más neuropszichiátriai betegségekben. Ezenfelül a TBS potenciálisan javíthatja a pszichomotoros tempót MDD-ben, illetve megváltoztathatja a jelen vizsgálatokban nem mért, viselkedésesen nem manifesztálódó neurofiziológiai folyamatokat, ami ígéretes jövőbeli kutatási irányt kínál.

További vizsgálatok szükségesek, hogy megállapíthassuk, a hálózati szintű működést célzó NIBS hatása még kifejezettebb lehet-e. Érdekes vizsgálati irány lehet a bal DLPFC helyett a jobb oldali DLPFC ingerlése a válaszgátlás és az interferencia kontroll vizsgálatokor. Fontosnak tartjuk a jobb és bal féltekei stimuláció hatásának szisztematikus vizsgálatát, ahogy egy korábbi kutatásunkban eljártunk (Vékony és mtsai, 2018). A hatást ki nem mutató „null” eredmények növekvő száma, valamint saját eredményeink a NIBS végrehajtó funkciókra gyakorolt hatását tekintve süregetik a további módszertanilag jól megtervezett, alapos kutatásokat és egyes korábbi bevett gyakorlatok újragondolását.

V. ÖSSZEFOGLALÁS

A tézis alapját képező kutatások a következőkben járulnak hozzá a szakirodalomhoz:

- A tíz alkalmas bilaterális TBS MDD esetében nem eredményezett azonnali hatást a munkamemóriára, az interferenciakontrollra és a figyelem más aspektusaira, miközben csökkentette a depressziós tüneteket a sham stimulációhoz képest.
- Az inferior temporalis gyrus részt vehet az MDD pathomechanizmusában, mivel a terület szürkeállományi térfogatában aszimmetriát mutattunk ki, amely összefüggött a depresszió súlyosságával. Elsőként vizsgáltuk az inferior temporalis gyrus aszimmetriáját a munkamemória teljesítménnyel összefüggésben.
- Hangsúlyoztuk a bevett tDCS-gyakorlatok újragondolását, például a 2 mA erősségű tDCS egyetlen alkalommal történő használatát a konvencionális bal DLPFC elektróda elrendezésben egészséges fiatal felnőttek esetében, mivel, vizsgálatunk szerint sem a katodális, sem az anodális tDCS nem modulálta a válaszgátlást vagy az interferenciakontrollt. Elsőként hasonlítottuk össze a DLPFC-t célzó konvencionális elektróda elrendezést egy, a fronto-mediális kérgi területeket célzó elrendezéssel.

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte hálámát témavezetőmnek, Dr. Must Anitának a doktori tanulmányaim során nyújtott szakértelméért és bátorításáért. Hálás vagyok Vécsei László Professzor Úrnak, a Neurológiai Klinika korábbi tanszékvezetőjének a támogatásért. Hálás vagyok továbbá Klivényi Péter Professzor Úrnak, a Neurológiai Klinika tanszékvezetőjének, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy kutatásomat a Klinikán végezhessem. Szeretnék köszönetet mondani Dr. Jakab Katalinnak, a Neurorehabilitációs Osztály vezetőjének, és a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának klinikai dolgozóinak és kutatócsoportjának.

Hálás vagyok Vékony Teodórának és minden társszerzőmnek a projektjeinkben végzett munkájukért és mindazért a tudásért, amit megosztottak velem.

Szeretném kifejezni a hálámát a vőlegényemnek és édesanyámnak, valamint minden családtagomnak és barátomnak a türelmükért és támogatásukért.

Ezt a dolgozatot édesapámnak, Holczer Tibornak ajánlom, aki megtanított az önfejlesztés és a kitartás értékére, és azzá formált, aki ma vagyok. A szeretete és a belém vetett rendíthetetlen hite végigkísérte gyermekkoromat, a doktori tanulmányaimat, és örökké vezetni fog az életem során.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

- Berlim, M. T., McGirr, A., Rodrigues dos Santos, N., Tremblay, S., & Martins, R. (2017). Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, *90*, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
- Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Thorpe, K. E., McClintock, S. M., Konstantinou, G. N., Lee, H. H., Nestor, S. M., Noda, Y., Rajji, T. K., Trevizol, A. P., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2022). Effectiveness of Standard Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation vs Bilateral Theta Burst Stimulation in Older Adults With Depression: The FOUR-D Randomized Noninferiority Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *79*(11), 1065–1073. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2862>
- Brooks, H., Goodman, M. S., Bowie, C. R., Zomorodi, R., Blumberger, D. M., Butters, M. A., Daskalakis, Z. J., Fischer, C. E., Flint, A., Herrmann, N., Kumar, S., Mah, L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Voineskos, A. N., & Rajji, T. K. (2020). Theta–gamma coupling and ordering information: A stable brain–behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology*, *45*(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0759-z>
- Cheng, C.-M., Juan, C.-H., Chen, M.-H., Chang, C.-F., Lu, H. J., Su, T.-P., Lee, Y.-C., & Li, C.-T. (2016). Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *66*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.009>

- Chung, S. W., Lewis, B. P., Rogasch, N. C., Saeki, T., Thomson, R. H., Hoy, K. E., Bailey, N. W., & Fitzgerald, P. B. (2017). Demonstration of short-term plasticity in the dorsolateral prefrontal cortex with theta burst stimulation: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(7), 1117–1126. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.005>
- Cieslik, E. C., Mueller, V. I., Eickhoff, C. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2015). Three key regions for supervisory attentional control: Evidence from neuroimaging meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *0*, 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.003>
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K., & Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, *10*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
- Dai, L., Zhou, H., Xu, X., & Zuo, Z. (2019). Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: A literature review. *PeerJ*, *7*, e8170. <https://doi.org/10.7717/peerj.8170>
- Frings, C., Brinkmann, T., Friehs, M. A., & van Lipzig, T. (2018). Single session tDCS over the left DLPFC disrupts interference processing. *Brain and Cognition*, *120*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.11.005>
- Greco, C., Matarazzo, O., Cordasco, G., Vinciarelli, A., Callejas, Z., & Esposito, A. (2021). Discriminative Power of EEG-Based Biomarkers in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *IEEE Access*, *9*, 112850–112870. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3103047>
- Guo, W., Liu, F., Zhang, J., Zhang, Z., Yu, L., Liu, J., Chen, H., & Xiao, C. (2014). Abnormal Default-Mode Network Homogeneity in First-Episode, Drug-Naive Major Depressive Disorder. *PLoS ONE*, *9*(3), e91102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091102>

- Hecht, D. (2010). Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience Research*, 68(2), 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.06.013>
- Jeon, S. Y., & Han, S. J. (2012). Improvement of the Working Memory and Naming by Transcranial Direct Current Stimulation. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 36(5), 585–595. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.5.585>
- Karuza, E. A., Balewski, Z. Z., Hamilton, R. H., Medaglia, J. D., Tardiff, N., & Thompson-Schill, S. L. (2016). Mapping the Parameter Space of tDCS and Cognitive Control via Manipulation of Current Polarity and Intensity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00665>
- Kimbarow, M. L. (2019). *Cognitive Communication Disorders, Third Edition*. Plural Publishing.
- Kurth, F., Gaser, C., & Luders, E. (2015). A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). *Nature Protocols*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.014>
- Li, C.-T., Lin, C.-P., Chou, K.-H., Chen, I.-Y., Hsieh, J.-C., Wu, C.-L., Lin, W.-C., & Su, T.-P. (2010). Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: A voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 50(1), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.021>
- Liu, W., Mao, Y., Wei, D., Yang, J., Du, X., Xie, P., & Qiu, J. (2016). Structural Asymmetry of Dorsolateral Prefrontal Cortex Correlates with Depressive Symptoms: Evidence from Healthy Individuals and Patients with Major Depressive Disorder. *Neuroscience Bulletin*, 32(3), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0025-x>
- Panikratova, Y. R., Vlasova, R. M., Akhutina, T. V., Korneev, A. A., Sinitsyn, V. E., & Pechenkova, E. V. (2020). Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex

- contributes to different components of executive functions. *International Journal of Psychophysiology*, *151*, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013>
- Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., & Gong, Q. (2016). Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. *Journal of Affective Disorders*, *199*, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.001>
- Perini, G., Cotta Ramusino, M., Sinforiani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, *47*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>
- Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, *22*(6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
- Steele, V. R., Aharoni, E., Munro, G. E., Calhoun, V. D., Nyalakanti, P., Stevens, M. C., Pearlson, G., & Kiehl, K. A. (2013). A large scale (N=102) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, *256*, 529–536. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.001>

- Vékony, T., Németh, V. L., Holczer, A., Kocsis, K., Kincses, Z. T., Vécsei, L., & Must, A. (2018). Continuous theta-burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex inhibits improvement on a working memory task. *Scientific Reports*, 8(1), 14835. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33187-3>
- Voigt, J. (2020). Systematic review and meta-analysis comparing iTBS vs. TMS vs. Sham in randomized controlled trials. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 13(6), 1849. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.039>
- Westwood, S. J., & Romani, C. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulation of picture naming and word reading: A meta-analysis of single session tDCS applied to healthy participants. *Neuropsychologia*, 104, 234–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.031>