UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

EFECTUL rTMS ASUPRA MIGRENEI COMORBIDE CU DEPRESIA

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. TUDOSE CĂTĂLINA

Student doctorand:
ZGARBURA ROBERT-CONSTANTIN

Anul 2026

CUPRINS

Introducere 4

I. Partea Generală 5

1. Migrena și Tulburarea Depresivă Majoră — considerații generale 5

1.1 Dimensiunea problemei, epidemiologie 5

1.2 Genetică și fiziopatologie 5

1.3 Diagnostic și tratament 6

2. Migrena comorbidă cu depresia 7

2.1 Genetică și neurobiologie 7

2.2 Psihopatologie și procesarea durerii 7

2.3 Implicații terapeutice și relevanță pentru neuromodulare 8

3. Terapia prin stimulare magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) 8

3.1–3.3 Principii fizice, mecanisme și protocoale 8

3.4 rTMS ca intervenție transdiagnostică 9

II. Contribuții Personale 10

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale 10

5. Metodologia generală a cercetării 10

6. Rezultatele cercetării 11

7. Review sistematic — rTMS în migrenă 13

8. Studiu observațional explorator — calitatea vieții după rTMS 14

9. Studiu longitudinal — traiectorii temporale după rTMS 15

10. Concluzii și contribuții personale 17

Bibliografie selectivă 19

Lista lucrărilor publicate 22

INTRODUCERE

Migrena și tulburarea depresivă majoră (TDM) sunt două dintre cele mai prevalente și mai dizabilitante afecțiuni neuro-psihiatrice la nivel mondial. Migrena afectează aproximativ 14–15% din populație, fiind a doua cauză de dizabilitate la nivel global, cu un impact preponderent asupra adulților tineri în decada de maximă productivitate profesională și personală. TDM reprezintă prima cauză de dizabilitate la nivel mondial, cu o prevalență de aproximativ 332 de milioane de persoane afectate, și urmează un parcurs cronic-recurent similar migrenei [1-3].

Coexistența celor două patologii este mai degrabă regulă decât excepție: relația lor bidirecțională este bine documentată genetic, neurobiologic și clinic, fiecare amplificând severitatea și dizabilitatea asociată celeilalte. Comorbiditatea migrenă–depresie creează un fenotip terapeutic dificil, în care tratamentele farmacologice convenționale aplicate separat generează interacțiuni medicamentoase, risc de cefalee de abuz și escaladare terapeutică cu raport beneficiu/risc nefavorabil[3,4].

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), în special protocolul de stimulare cu theta burst intermitent (iTBS) aplicat pe cortexul prefrontal dorsolateral stâng (DLPFC), a demonstrat eficacitate echivalentă cu monoterapia farmacologică sau psihoterapia cognitiv-comportamentală în tratamentul depresiei. Aceeași țintă corticală este implicată în modularea descendentă a durerii și în mecanismele de hiperexcitabilitate corticală proprii migrenei, oferind o bază neurobiologică solidă pentru utilizarea rTMS ca intervenție transdiagnostică în comorbiditatea migrenă–depresie.

Prezenta teză de doctorat explorează, pentru prima dată în contextul literaturii românești de specialitate, efectul unui protocol standardizat de iTBS pe DLPFC stâng asupra tabloului clinic complex al pacienților cu migrenă comorbidă cu depresie, prin trei demersuri complementare: un studiu prospectiv longitudinal cu N=52 pacienți, un studiu observațional explorator al predictorilor calității vieții și un review sistematic al eficacității rTMS în migrenă.

I. PARTEA GENERALĂ

1. MIGRENA ȘI TULBURAREA DEPRESIVĂ MAJORĂ — CONSIDERAȚII GENERALE

1.1 Dimensiunea problemei, epidemiologie

Migrena se situează pe locul al doilea în topul afecțiunilor dizabilitante la nivel mondial, conform datelor Global Burden of Disease (GBD). La nivel global, prevalența este de aproximativ 14–15%, cu o predominanță feminină (raport F:M ≈ 3:1) și cu vârful incidenței între 20 și 50 de ani. În România, datele GBD 1990–2016 estimează circa 3,17 milioane de persoane diagnosticate cu migrenă, cu o prevalență cuprinsă între 1,3% și 3,3% și 4,84 milioane de ani trăiți cu dizabilitate (YLD) [1-3].

Tulburarea depresivă majoră este prima cauză de dizabilitate la nivel mondial, cu o prevalență de aproximativ 332 milioane de persoane afectate (7% din femei, 5% din bărbați). Debutând frecvent la 20–30 de ani, depresia urmează un curs cronic-recurent: 50% din pacienți cu un prim episod vor dezvolta cel puțin un al doilea. În Europa, studiile EHIS raportează o prevalență anuală de 6,5% și o prevalență pe viață de 21% [3,4].

1.2 Genetică și fiziopatologie

Arhitectura genetică a migrenei este poligenică. Cel mai amplu GWAS publicat până în prezent (International Headache Genetics Consortium, 2022, N=102.084 cazuri) a identificat 123 de loci de risc, confirmând implicarea dual a variantelor neuronale (canale ionice, transmitere glutamatergică — CALCA/CALCB, HTR1F) și a variantelor vasculare (mușchi neted, tonus vascular). Studiile genetice de suprapunere au demonstrat că migrena fără aură partajează loci de risc cu TDM, explicând comorbiditatea frecventă a celor două afecțiuni [3].

Din punct de vedere fiziopatologic, migrena este guvernată de activarea aberantă a sistemului trigeminovascular, mediată de CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) și glutamat, de fenomenul de depresie corticală propagată (CSD) — substratul aurei — și de sensibilizarea centrală talamocorticală. TDM se caracterizează prin disfuncția circuitelor corticofrontale și fronto-limbice, cu reducerea activității DLPFC și hiperactivitate a

amigdalei, mecanisme ce se suprapun cu căile de modulare descendentă a durerii afectate în migrenă [4].

1.3 Diagnostic și tratament

Diagnosticul migrenei se stabilește pe criteriile ICHD-3 (migrena fără aură: ≥5 atacuri de 4–72 ore, durere unilaterală pulsatilă moderată/severă, greață/fotofobie/fonofobie; migrena cronică: ≥15 zile/lună cu cefalee timp de 3 luni, din care ≥8 cu caractere migrenoase). Diagnosticul TDM urmează criteriile DSM-5: ≥5 simptome din 9 (dispoziție depresivă, anhedonie, modificări ponderale, insomnii/hipersomnie, agitatei/lentoare psihomotorie, fatigabilitate, sentimente de vinovăție, deficit cognitiv, ideație suicidară) timp de ≥2 săptămâni, cu impact funcțional semnificativ [5,6].

Tratamentul migrenei cuprinde terapia abortivă (AINS, triptani, gepanți) și terapia profilactică (topiramat, valproat, propranolol, anticorpi monoclonali anti-CGRP: erenumab, fremanezumab, galcanezumab). Tratamentul TDM include antidepresive (SSRI, SNRI, triciclice), psihoterapie cognitiv-comportamentală și, în formele rezistente sau la anumiti pacienti, neuromodulare (rTMS, tDCS). Interacțiunile farmacologice în comorbiditate și riscul de cefalee de abuz medicamentos justifică interesul pentru soluții non-farmacologice integrate [7,8].

2. MIGRENA COMORBIDĂ CU DEPRESIA

Comorbiditatea migrenă–TDM este bidirecțională și are o bază genetică demonstrată: studii GWAS au identificat suprapuneri la nivelul genelor implicate în modularea durerii (EBF2) și în canalele de potasiu (KCN5K), sugerând că la un subset de pacienți migrena poate reprezenta o manifestare a TDM prin interferențe în procesarea centrală a durerii. Mecanismele neurobiologice comune includ disfuncția serotoninergică (5-HT), dopaminergică și noradrenergică, hiperactivarea axei hipotalamo-hipofizare, neuroinflamația cronică și anomalii ale legăturilor corticofrontale și fronto-limbice [9,10].

Din perspectivă psihopatologică, depresia amplifică procesarea maladaptivă a durerii prin catastrofizare, bias atențional față de stimuli nocivi și vicii de modulare condiționată a durerii (CPM deficitar). Somnul perturbat, ca mediator comun, perpetuează atât hiperexcitabilitatea corticală migrenoasă cât și neuroplasticitatea maladaptivă depresivă.

Aceste mecanisme suprapuse conferă un fundament solid intervențiilor de neuromodulare care adresează simultan ambele patologii printr-o singură țintă corticală.

3. TERAPIA PRIN rTMS — PRINCIPII ȘI APLICAȚII TRANSDIAGNOSTICE

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) utilizează câmpuri magnetice rapid variabile pentru a genera curenți electrici în cortexul cerebral subiacent, modulând excitabilitatea corticală în mod durabil prin mecanisme de tip potențare pe termen lung (LTP) și depresiune pe termen lung (LTD). rTMS de înaltă frecvență (≥5 Hz, în special 10–20 Hz) are efect facilitator, iar rTMS de joasă frecvență (≤1 Hz) are efect inhibitor [11].

Protocolul de stimulare cu theta burst intermitent (iTBS) — tren de 3 micropulsuri la 50 Hz, repetate la 5 Hz, 2 secunde de stimulare alternând cu 8 secunde de repaus — a demonstrat non-inferioritate față de rTMS convențional de 10 Hz în tratamentul TDM (studiul THREE-D, Lancet 2018), cu avantajul unui timp de ședință semnificativ mai scurt (3 minute față de 37 de minute). Ghidurile bazate pe dovezi (Lefaucheur et al., 2020) certifică rTMS de înaltă frecvență pe DLPFC stâng ca terapie de nivel A pentru depresia rezistentă la tratament [10].

DLPFC stâng a fost selectat ca țintă și pentru studiile rTMS în migrenă datorită proiecțiilor sale descendente la nivelul substanței cenușii periapeductale (PAG) și conexiunilor extinse cu rețelele talamo-corticale și fronto-limbice implicate în fiziopatologia migrenei. Revizia sistematică a studiilor controlate randomizate disponibile (prezentată în cap. 7) confirmă un beneficiu clinic preliminar al protocoalelor de înaltă frecvență pe DLPFC față de stimularea sham.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Ipoteza centrală a prezentei teze postulează că rTMS aplicată prin protocol iTBS pe DLPFC stâng exercită un efect terapeutic semnificativ și susținut în comorbiditatea migrenă–depresie, cu ameliorare multidimensională (simptomatologie afectivă, dizabilitate cefalalgică și calitate a vieții) și modulată de caracteristici clinice bazale cu valoare predictivă.

Obiectivul principal: caracterizarea evoluției longitudinale a simptomelor afective, a dizabilității secundare cefaleei și a calității vieții la pacienții cu migrenă comorbidă cu depresia tratați cu rTMS, precum și identificarea factorilor clinici predictori ai răspunsului terapeutic. Obiectivele secundare au inclus: (1) analiza evoluției psihopatologice (HAMD, BDI, HAMA, STAI); (2) analiza calității vieții generale (WHOQOL-BREF) și specifice migrenei (MSQ v2.1, HIT-6); (3) analiza dizabilității globale (Sheehan) și cefalalgice (MIDAS); (4) monitorizarea modificărilor de medicație; (5) identificarea predictorilor clinici independenți ai câștigului terapeutic.

Sub-ipoteza explorativă: ameliorarea parametrilor cefalalgici precede temporal ameliorarea simptomelor afective, conform unui model în cascadă al răspunsului clinic.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Studiul principal are un design longitudinal prospectiv cu un singur braț (one-arm), cu trei momente de evaluare: T0 (baseline), T1 (post-tratament, după prima cură de minimum 10 ședințe) și T2 (follow-up la 3 luni). Participanții (N=52) au fost înrolați consecutiv în perioada octombrie 2023 – martie 2026, din cadrul centrului medical ambulatoriu specializat în neuromodulare Inter Health Systems SRL. Studiul a obținut aprobarea comitetului local de etică (nr. 1/1 septembrie 2023) și a fost condus conform Declarației de la Helsinki.

Protocolul de stimulare: iTBS pe DLPFC stâng, aparatul MagVenture MagPro R20, intensitate 120% din pragul motor evocat (PME), 10–40 ședințe administrate zilnic (luni–vineri). Bateria de instrumente: HAMD, BDI, HAMA, BAI, STAI (domeniu afectiv); HIT-6, MIDAS (impact cefalalalgic) [12-19]; WHOQOL-BREF, MSQ v2.1 (calitate a vieții); Sheehan Disability Scale (dizabilitate funcțională globală). Analiza statistică: IBM SPSS 29 și

R 4.3; RM-ANOVA cu corecție Greenhouse-Geisser, comparații post-hoc Bonferroni, corelații Spearman, regresie liniară multiplă cu corecție BH-FDR, VIF pentru colinearitate (prag VIF>5).

Criteriile de includere: diagnostic de migrenă confirmat ICHD-3, vârstă ≥18 ani, capacitate de consimțământ informat. Criterii de excludere: contraindicații rTMS (epilepsie, implanturi metalice intracraniene, stimulator cardiac), tulburare psihotică activă sau episod maniacal curent.

6. REZULTATELE CERCETĂRII

Lotul (N=52) a cuprins 67,3% femei, vârstă medie 38,4±12,7 ani, 84,6% din mediu urban, 50% cu educație universitară, 73,1% angajați. Medicație antidepresivă concomitentă: 76,9%; medicație antipsihotică: 21,2%; psihoterapie: 26,9%; medicație specifică migrenei: 34,6%. Numărul median de ședințe rTMS: 10 (IQR 10–20).

Tabloul global al răspunsului terapeutic a evidențiat ameliorări semnificative la toate scalele, cu progresie de la T1 la T2, consistent cu mecanismele de neuroplasticitate sinaptică pe termen lung: HAM-A −33,6% la T1 și −66,1% la T2 (cea mai amplă reducere procentuală); BDI −36,6% la T1 și −58,3% la T2 (valoarea medie la T2: 8,8 puncte, sub pragul de remisiune de 10 puncte); HAM-D −36,7% la T1 și −54,2% la T2 (reducere medie 8,8 puncte, depășind MCID de 3–4 puncte); MIDAS −33,7% (T0→T1: 16,5→10,9, category IV→III); HIT-6 −28,2% (reducere de 13,3 puncte, depășind MCID de 2,3 puncte); MSQ +40,5% la T1 și +59,6% la T2; Sheehan −48,9% la T2; QOL-36 +44,4% la T2.

Reducerea consumului de medicație de urgență a reprezentat un beneficiu adițional important: utilizarea zilnică de benzodiazepine a scăzut de la 44,2% din pacienți la T0 la 5,8% la T2, iar frecvența medie a administrărilor de analgezice migrenoase de la 5,8 la 1,8 administrări/săptămână (51,9% din pacienți fără nicio administrare la T2).

Analiza pe subgrupuri a indicat un răspuns relativ uniform pe sexe, ușor mai pronunțat la grupa 40–59 ani (BDI: −43,4%), mai modest la vârstnici ≥60 ani (HAM-D: −25,7%), consistent cu modificările de conectivitate fronto-limbică asociate vârstei. Protocoalele consecutive (10 ședințe zilnice) au produs efecte mai pronunțate față de protocoalele distribuite în timp, probabil prin concentrarea mai mare a volumului de stimulare.

7. REVIEW SISTEMATIC — rTMS ÎN MIGRENĂ: REZULTATE CLINICE ȘI MECANISME NEUROBIOLOGICE [20]

Revizia sistematică a fost realizată conform ghidului PRISMA 2020, cu căutare în PubMed/MEDLINE, PsycNet și Ovid (Ovid MEDLINE + Ovid Embase) până în decembrie 2025. Din 61 de înregistrări identificate, 7 studii clinice randomizate controlate au îndeplinit criteriile de eligibilitate (populație adulți cu migrenă, intervenție rTMS, comparator sham), totalizând 301 participanți (range: 11–100 per studiu), publicate între 2004 și 2025.

Parametrii de stimulare au variat considerabil: frecvența de la 1 Hz la 20 Hz (majoritatea 10 Hz), intensitate 70–90% RMT, 600–1600 impulsuri/ședință, 3–23 ședințe; cinci studii au vizat DLPFC, unul cortexul frontal stâng, unul vertexul. Riscul de bias (RoB 2 Cochrane) a fost scăzut la un singur studiu (Song et al., 2025); restul au prezentat îngrijorări moderate sau risc crescut.

Concluziile reviziei sistematice: protocoalele de înaltă frecvență (10–20 Hz) pe DLPFC stâng sunt asociate cu reduceri semnificative ale frecvenței atacurilor de migrenă și ale intensității durerii (VAS) față de sham; protocolul de joasă frecvență pe vertex (Teepker et al., 2010) nu a demonstrat superioritate față de sham. Eterogenitatea metodologică marcată și profilele variate de risc de bias împiedică efectuarea unei meta-analize și formularea unor concluzii definitive; datele disponibile au caracter explorator. Review-ul reprezintă prima sinteză sistematică în context românesc care abordează explicit comorbiditatea psihiatrică ca moderator potențial al răspunsului la rTMS în migrenă.

8. STUDIU OBSERVAȚIONAL EXPLORATOR — COMORBIDITATE PSIHIATRICĂ, SARCINA CEFALALGICĂ ȘI CALITATEA VIEȚII DUPĂ rTMS [21]

Pe un subsot de N=32 pacienți (subset al lotului principal pentru care erau disponibile datele complete de calitate a vieții), studiul observațional explorator structurat conform listei STROBE a investigat ameliorarea calității vieții generice (WHOQOL-BREF) și specifice migrenei (Migraine-QoL/MSQ) după rTMS, precum și predictorii clinici independenți ai câștigului terapeutic.

Ambele scoruri de calitate a vieții au înregistrat îmbunătățiri cu magnitudini ale efectului mari: d Cohen=1,82 pentru Migraine-QoL (ΔMigraine-QoL mediu: 21,40±12,09) și d Cohen=1,76 pentru WHOQOL-BREF (ΔWHOQOL-BREF mediu: 13,28 puncte, IC 95%: [20,30; 30,33]). Analiza pe subgrupuri demografice și clinice nu a relevat diferențe semnificative în funcție de sex, mediu de rezidență, nivel de educație, status ocupațional sau relațional.

Regresia liniară multiplă (VIF<2, testul Durbin-Watson p=0,40) a identificat scorul bazal HIT-6 ca unic predictor independent semnificativ al ameliorării Migraine-QoL (B=0,510; SE=0,137; IC 95%: [0,228; 0,791]; p=0,001; η^2=0,335; R^2=0,514). Scorurile bazale HAMA și HAMD, precum și numărul de ședințe rTMS, nu au constituit predictori independenți semnificativi. Asocierea dintre medicația antipsihotică și ΔWHOQOL-BREF mai mare (p=0,026, n=7) are caracter strict explorator dat fiind dimensiunea extrem de redusă a subgrupului.

Analiza de corelații Spearman a arătat că pentru ΔWHOQOL-BREF singurul corelat semnificativ a fost numărul de ședințe rTMS (ρ=0,455; p=0,009), sugerând un efect doză-răspuns. Pentru ΔMigraine-QoL, corelații semnificative au fost găsite cu HIT-6 bazal (ρ=0,568; p=0,001) și HAMA bazal (ρ=0,434; p=0,013).

9. STUDIU LONGITUDINAL — TRAIECTORII TEMPORALE ALE EFECTULUI rTMS [22]

Pe lotul de N=32 cu date complete la T0, T1 și T2, studiul longitudinal a caracterizat traiectoriile temporale diferențiale ale efectelor rTMS pe domenii clinice multiple prin RM-ANOVA (cu corecție Greenhouse-Geisser pentru sfericitate violată, post-hoc Bonferroni).

Rezultatele RM-ANOVA au demonstrat efecte principale ale timpului semnificative și de magnitudine mare pentru toate scalele: HAMA F(2,62)=181,984, η^2p=0,835; HAMD F(1,43; 42,78)=96,997, η^2p=0,764 (GG); MSQ F(1,3; 40,34)=94,157, η^2p=0,752 (GG); HIT-6 d Cohen=1,61; MIDAS d Cohen=1,85.

Comparațiile post-hoc Bonferroni au confirmat că toate ameliorările T0→T1 și T0→T2 sunt semnificative (p<0,001), iar câștigul suplimentar T1→T2 este semnificativ pentru toate scalele (HAMD: Δ=1,861, p=0,002; HAMA: Δ=6,189, p<0,001; MSQ: Δ=-3,946, p=0,001).

Dispersia scorurilor a scăzut progresiv (DS MSQ: 15,9→11,7→9,6), atestând stabilizarea câștigurilor clinice.

Tiparele temporale observate sunt parțial consistente cu modelul în cascadă postulat: reducerile precoce ale impactului cefalalgic (HIT-6, MIDAS, detectabile la T1) au apărut concomitent — nu anterior — ameliorărilor afective, sugerând un efect terapeutic paralel mai curând decât secvențial. Absența evaluărilor HIT-6 și MIDAS la T2 limitează caracterizarea relațiilor longitudinale la distanță.

10. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

10.1 Concluzii

1. Ipoteza centrală a tezei — că protocolul iTBS pe DLPFC stâng exercită un efect terapeutic semnificativ și susținut în comorbiditatea migrenă–depresie — a primit confirmare empirică robustă. Toate scalele evaluate au înregistrat reduceri statistic semnificative și clinic relevante (depășind pragurile MCID raportate în literatură) la T1, cu amplificare la T2, consistent cu mecanismele de neuroplasticitate sinaptică (LTP) induse de neuromodulare.

2. Obiectivele secundare au fost atinse: (a) ameliorarea maximă a fost înregistrată pe componenta anxioasă (HAM-A −66,1% la T2), urmată de depresie (BDI −58,3%; HAM-D −54,2%), dizabilitate funcțională (Sheehan −48,9%) și calitate a vieții (MSQ +59,6%; WHOQOL-BREF +13,28 puncte); (b) dizabilitatea cefalalgică s-a redus semnificativ (MIDAS −33,7%; HIT-6 −28,2%); (c) consumul de medicație de urgență a scăzut dramatic (benzodiazepine zilnice: 44,2%→5,8%; analgezice migrenoase: 5,8→1,8 administrări/ săptămână).

3. HIT-6 bazal a fost identificat ca predictor independent semnificativ al ameliorării calității vieții specifice migrenei (B=0,510; p=0,001), iar numărul de ședințe rTMS ca predictor al ameliorării calității vieții generice (ρ=0,455; p=0,009), sugerând un efect doză-răspuns și importanța intervenției precoce.

4. Sub-ipoteza modelului în cascadă a primit suport parțial: ameliorarea cefalalgică și afectivă s-au produs concomitent la T1, nu secvențial, sugerând un efect terapeutic paralel care necesită investigații viitoare cu evaluări mai frecvente.

5. Review-ul sistematic a confirmat un beneficiu clinic preliminar al protocoalelor de înaltă frecvență pe DLPFC față de sham, cu limitări metodologice importante care impun studii randomizate riguroase.

10.2 Avantaje și dezavantaje tehnico-clinice

Principalul avantaj al protocolului propus este caracterul transdiagnostic: iTBS pe DLPFC stâng a produs ameliorări concomitente pe ambele patologii (migrenoasă și afectivă) fără augmentarea tratamentului farmacologic, fără risc de cefalee de abuz și cu un profil de tolerabilitate excelent (zero abandonuri odată inițiată intervenția). Designul cu un singur braț

(limitare principală) a fost adoptat din considerente de fezabilitate logistică în contextul clinic naturalistic, limitând capacitatea de a disocia efectul specific al rTMS de efectele nespecifice (expectativă terapeutică, efect placebo).

10.3 Direcții viitoare de cercetare

(1) Studiu clinic randomizat controlat cu sham, cu stratificare după severitatea comorbidității afective și follow-up de minimum 12 luni; (2) investigarea protocoalelor combinate (iTBS-DLPFC stâng + rTMS inhibitor 1 Hz pe cortexul occipital); (3) model predictiv multivariat integrand variabile clinice, neurofiziologice (SICI, CSP, PME) și de neuroimagistică funcțională; (4) ghid de practică clinică specific pentru neuromodularea în comorbiditatea migrenă–depresie.

10.4 Contribuții personale

1. Formularea ipotezei transdiagnostice originale și construirea unui cadru ipotetic unificat care postulează că ameliorarea este modulată de caracteristici clinice bazale identificabile, cu valoare predictivă individuală (cap. 4).

2. Designul metodologic al studiului longitudinal naturalistic: protocol de stimulare standardizat (iTBS, MagVenture MagPro R20, 120% PME), baterie comprehensivă de instrumente de evaluare multidimensională, recrutare consecutivă pe 3 ani (oct. 2023 – mar. 2026) (cap. 5).

3. Review sistematic PRISMA 2020 al eficacității rTMS în migrenă — prima sinteză sistematică în context românesc cu evaluarea explicită a comorbidității psihiatrice ca moderator al răspunsului (cap. 7).

4. Studiu observațional explorator (STROBE) care a identificat HIT-6 bazal ca predictor independent al ameliorării Migraine-QoL — contribuție cu implicații directe pentru selecția pacienților și personalizarea indicației (cap. 8).

5. Studiu longitudinal care descrie, pentru prima dată în literatura românească de specialitate, traiectoriile temporale diferențiale ale efectului rTMS în comorbiditate, cu demonstrarea unui efect terapeutic paralel (nu secvențial) și a stabilizării progresive a câștigurilor clinice (DS descrescător în timp) (cap. 9).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):954-976. doi:10.1016/S1474-4422(18)30322-3.

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

3. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat Genet. 2022;54(2):152-160. doi:10.1038/s41588-021-00990-0.

4. Yang Y, Zhao H, Heath SC, et al. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. Eur J Hum Genet. 2018;26(8):1202-1207. doi:10.1038/s41431-018-0150-2.

5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202.

6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: APA; 2013.

7. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002.

8. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10131):1683-1692. doi:10.1016/S0140-6736(18)30295-2.

9. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553-622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.

10. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(7):741-749. doi:10.1136/jnnp-2015-312233.

11. Seminowicz DA, Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. J Pain. 2017;18(9):1027-1035. doi:10.1016/j.jpain.2017.03.008.

12. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.

13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

14. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.

15. Jhingran P, Davis SM, LaVange LM, et al. MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire. Pharmacoeconomics. 1998;13(6):707-717. doi:10.2165/00019053-199813060-00008.

16. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Qual Life Res. 2003;12(8):963-974. doi:10.1023/A:1026119331193.

17. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, et al. Reliability of the Migraine Disability Assessment Score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia. 1999;19(2):107-114. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019002107.x.

18. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychol Med. 1998;28(3):551-558. doi:10.1017/S0033291798006667.

19. Leon AC, Olfson M, Portera L, et al. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. Int J Psychiatry Med. 1997;27(2):93-105. doi:10.2190/T8EM-C8YH-373N-1UWD.

20. Zgarbura R, Pavel A, Parliteanu OA, Sabri J, Tudose C. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in migraine with comorbid depression: a systematic review of clinical outcomes and neurobiological mechanisms. *[Journal/Preprint server]*. 2025; [volume(issue)]:[pages]. doi:[DOI].

21. Zgarbura R, Cristescu Rizea L, Pavel A, Tudose C. Psychiatric comorbidity, headache burden, and quality of life in adults with migraine undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an exploratory observational study. *Psychiatry Int*. 2026;7(2):84. doi:10.3390/psychiatryint7020084.

22. Zgarbura R, Pavel A, Parliteanu OA, Sabri J, Tudose C. Temporal changes in affective symptoms, headache burden, and quality of life following rTMS treatment in migraine: a longitudinal study. *Healthcare*. 2026;14:x. doi:10.3390/xxxxx.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE DE DOCTORAND

Articole publicate în reviste indexate ISI / Scopus

1.

Zgarbura RC, Cristescu Rizea L, Dinca M, Pavel A, Parliteanu OA, Sabri J, Tudose C. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Migraine: Clinical Outcomes and Neurobiological Mechanisms — A Systematic Review. *Neurol Int.* 2026;18(5):80. doi:10.3390/neurolint18050080

https://doi.org/10.3390/neurolint18050080

2.

Zgarbura R, Pavel A, Parliteanu OA, Sabri J, Tudose C. Temporal Changes in Affective Symptoms, Headache Burden, and Quality of Life Following rTMS Treatment in Migraine: A Longitudinal Study. *Healthcare.* 2026;14:x. doi:10.3390/xxxxx

https://doi.org/10.3390/xxxxx

3.

Zgarbura R, Pavel A, Parliteanu OA, Sabri J, Tudose C. Psychiatric Comorbidity, Headache Burden, and Quality of Life in Adults with Migraine Undergoing rTMS Treatment: An Exploratory Observational Study. *Healthcare.* 2026;14:x. doi:10.3390/xxxxx

https://doi.org/10.3390/xxxxx