

特集 精神疾患の診断と治療 —最近の進歩—

経頭蓋磁気刺激 (TMS) の基礎と臨床

神奈川県立精神医療センター芹香病院, 昭和大学医学部精神医学講座

伊津野拓司

昭和大学医学部精神医学講座

岩波 明

はじめに

英国の Anthony Barker が 1985 年に経頭蓋磁気刺激法 (TMS) を用いて, 非侵襲的に中枢神経を刺激できることを報告したが¹⁾, 以後 TMS は, 中枢神経系の検査・治療の方法として様々な分野において実用化が進んだ. 神経内科領域では, パーキンソン病の治療に用いられるとともに²⁾, 神経伝導の検査目的で使用されている. リハビリテーションにおいては, 脳梗塞後の機能回復目的で実用化が試みられている³⁾. また, 慢性疼痛 (疼痛性障害) に対して効果を示したという報告もある⁴⁾. 精神科領域においては, 治療抵抗性うつ病に対して抗うつ効果があるという報告がみられるとともに, 統合失調症の幻聴が軽減したという研究も行われている⁵⁾. 本稿では, TMS の原理について概説するとともに, うつ病に対する TMS の臨床応用の現状について報告した.

TMS の原理

TMS は, 電磁誘導の法則 (Faraday の法則) に基づいている. コイルに電流が流れると磁場が生じる. コイルに流れる電流が変化すると磁束も変化する. 磁束変化の影響を受けた導体には電位差が生じ, 誘導電流が生じる. TMS の医療応用としては, 刺激コイルを頭皮上に置き, 短時間のうちに大きな電圧をかけ, 急速 (100 μ s 程度) に電流を流し, 変動磁場を生み出す. 変動磁場の影響を受けた大脳皮質は, 刺激コイルに流した電流とは逆向き (磁場の変化を打ち消す方向) の誘導電流 (渦電流) を生

じる. 脳細胞に直接的に電気刺激を行わず, 磁気刺激を用いる利点は, 頭蓋骨でのエネルギーの減衰がより少なく, 効率よく大脳皮質にエネルギーを伝達することができる点にある.

1. 刺激コイル

磁場変化を生むために用いられる刺激コイルには, 形状や種類の違いがある. 現在, 実用的に用いられているコイルは, 円形コイル, 8 の字コイル, ダブルコーンコイルの 3 種類があり, H コイルなどの刺激コイルも存在する. コイルの半径が大きいほど, より深部を刺激することが可能となる. 円形コイルは, 主に神経伝導検査に用いられる. 円形コイルでは, 脳の広い範囲を一度に刺激することになり, 局所的な刺激は困難である. 8 の字コイルは, 2 つの円形コイルが同一平面上で隣接している. 2 つの円形コイルにそれぞれ逆向きの電流を流すことによって, 接線部分での電流は同じ方向に流れ, 接線部分直下の電流は 2 倍となる. 接線部分以外の部位は, 2 つのコイルが作り出す磁場が互いに相殺するため, 誘導電流はほぼゼロとなるため, 脳の局所刺激が可能となる. 局所刺激の空間分解能は 5 ~ 10 mm, 刺激の深さは 1.5 ~ 2.0 cm と考えられている. ダブルコーンコイルは, 二つの円形コイルが 90 ~ 100 度の角度をつけて接している. 8 の字コイルよりも深部 (頭皮下 3 ~ 4 cm) を刺激できると考えられ, 下肢運動野刺激, 脳幹刺激や小脳刺激の際に用いられることが多い. H コイルとは, 平行に配置された多くの巻線によって誘発された電場を空間的に加重することで減衰を起こしにくくし, 頭皮下 5.5 cm 程度の深部脳組織を刺激可能とするが, 刺激の空間

分解能は低下する。海外の一部では実用化されているが、日本ではほとんど行われていない。

2. 刺激パターン

刺激のパターンは、単発磁気刺激法、2連発磁気刺激法、反復性磁気刺激法の3種類に大別される。単発TMSは、運動閾値（MT：Motor Threshold）、運動誘発電位（MEP：Motor Evoked Potential）を測定することが出来る。2連発TMSは2つの刺激を様々な刺激間隔で与えることによって、運動野の興奮性および抑制性の制御機構を調べることが可能である。また、運動野と他の脳部位との機能結合を調べることも可能である。反復性TMS（rTMS）では、刺激作用が時間的に加算され、刺激が終了した後も一定期間持続する長期的効果が誘導されることが明らかになり、治療への応用が期待されている。

3. 刺激頻度

刺激頻度に関しては、低頻度rTMSと高頻度rTMSに大別される。1 Hz以下の低頻度rTMSでは刺激部位の神経活動が抑制され、5 Hz以上の高頻度rTMSでは神経活動が促進される。元来の定義としては、低頻度は1 Hz未満で、1 Hz以上が高頻度であったが、実践においては1 Hzは低頻度とされることがほとんどであり、高頻度rTMSは5～20 Hzが慣例である⁶⁾。

4. 刺激部位の同定

刺激部位の同定方法には、体表解剖学に基づく方法、MEPに基づく方法、ナビゲーションを用いた方法などがある。現在、うつ病治療の刺激ポイントとして最も多く選択される部位である、前頭前野背外側面（DLPFC：Dorsolateral Prefrontal Cortex）を同定することを例に、同定方法について説明する。MEPに基づいて位置を同定する場合、まずmotor areaのhand pointを同定し、同定した位置から頭皮上を矢状断方向に5 cm前方の部位を刺激点としている。この方法は、慣習的に『5 cmルール』と呼ばれる。頭蓋の個人差があるため、『5 cmルール』では刺激部位のばらつきが生じる可能性がある。最近では、赤外線や超音波を用いたニューロナビゲーションシステムが用いられつつある。ナビゲーションシステムを用いると、TMSコイルの最大磁束が被験者の脳表面のどこに当たっているのかを、MRIの3次元再構成図上にシミュレートするので、個人差の問題を概ね解消することができる。

また、刺激の最中に刺激ポイントが標的的部位からずれたとしても、ナビゲーションに合わせて刺激位置の微調整を行うことも可能となる。DLPFCは、中前頭回を3等分した中心部分と定義される。

5. 新しいrTMS

低頻度rTMS、高頻度rTMSを従来式rTMS（conventional rTMS）と呼ぶの対し、新たな刺激方法（patterned rTMS）が開発されている。Patterned rTMSとして、Theta Burst Stimulation（TBS）、Quadro-Pulse Stimulation（QPS）などがある。TBSは、従来式rTMSよりも弱い刺激強度を用いて、50 Hzの高頻度パルス3連発をシータリズムで反復するrTMSである。TBSは従来式rTMSに比べて、より弱い刺激強度を用いて、より短い刺激時間で、より長い持続効果を得られると考えられている⁷⁾。QPSは、単相性パルスを発生させるrTMSである。刺激コイルに流す刺激電流の波形の違いとして、単相性パルス（monophasic）と2相性パルス（biphasic）がある。2相性パルスでは逆向きの電流をカットしないため、脳内で誘発される渦電流は2方向性となるため、単相性刺激よりも多様な神経細胞集団を刺激する。単相性パルスでは、脳内にて誘発される渦電流が一方向性であるため、より均一の神経細胞集団を刺激できる利点がある⁸⁾。

TMSによるうつ病治療

1. TMSの安全性

TMSによるうつ病治療は、現在、カナダ、米国、欧州、オーストラリアなどで認可され、うつ病治療の重要な選択肢として認知されつつあるが、わが国では保険診療として認められていない。TMSの広がりとともに、副作用、安全性についても検討が進められているが、他の治療法と比較して安全性が高いことが報告されている。

NIHが2009年に出したガイドライン⁹⁾によると、けいれん、躁転、頭痛、不快感、頸部痛、聴覚閾値の上昇などがTMSの副作用として報告されている。この中でけいれんが最も重篤な副作用であるが、その頻度はごくわずかである。けいれんの報告の中には失神・偽けいれん発作が疑われる症例も含まれる。一般に、高頻度rTMSの方が低頻度rTMSよりもけいれん誘発のリスクは高いとされる。米国では、2008年10月以降、約8000人のうつ病患者

に250000回以上のTMSを施行しているが、けいれん発作の報告は6件のみだった。

躁転に関して、実刺激とシャム（プラセボ）刺激において躁転率を比較すると、実刺激では0.84%、シャム刺激では0.73%という結果であり、rTMSと躁転の関連性は明らかではない。また、rTMS施行中の頭痛は28%、頭頂痛・不快感は39%であった。聴覚閾値の上昇に関しては、通常一過性であり、耳栓を使用することで防ぐことが可能である。死亡例については、これまでに報告はない。以上より、抗うつ薬療法、ECTなどと比較すると、TMSの安全性は極めて高いと言えるであろう。rTMSの絶対禁忌としては、脳動脈クリップ・人工内耳・ペースメーカーなどの体内埋め込み式医療機器が挙げられる。

2. TMSによるうつ病治療

うつ病に対するrTMSは、左背外側前頭前野に高頻度刺激を行う方法と、右背外側前頭前野に低頻度刺激を行う方法が一般的であるが、いずれもうつ病に対する効果を示す。これまでの研究においては、rTMSの抗うつ効果は薬物療法と同等か多少優れているものの、電気けいれん療法には及ばないと考えられている。けれども、rTMSの施行方法の改良によって最近の治療成績は改良されており、今後強力な選択肢となることが期待されている。

2007年、うつ病に対するrTMSの保険収載を目的として計画されたアメリカ、カナダ、オーストラリアの3国共同の多施設共同研究（計23施設）の結果が報告された¹⁰。この研究では、301名の薬物治療抵抗性うつ病患者が無投薬の状態でのrTMS群（n = 155）とシャム刺激群（n = 146）に割り振られた。刺激条件は、左DLPFCに対する高頻度（10 Hz）rTMSで、刺激強度は120% RMT、セッションごとのパルス数は3000、セッション回数は20～30回であった。4週間の抗うつ効果をrTMS群、シャム群で比較した結果、17項目、24項目のハミルトンうつ病評価尺度では、有意なrTMSの抗うつ効果が示された。一方、モンゴメリーアッシュバークうつ病評価尺度ではトレンドレベルに留まった（p = 0.057）。この結果、米国FDAは、薬物治療抵抗性のうつ病患者に対して薬物療法と同等のeffect sizeを示したこと、有害事象が少ないことなどを考慮して、2008年10月に薬物治療抵抗性の

うつ病に対してrTMSの治療的使用を承認した。

3. rTMSのRCT

この項では、rTMSの抗うつ効果に関する有効性・安全性に関する2つのレビューを紹介する。1つ目は高頻度rTMSの抗うつ効果を検証した29のRCTをまとめたレビュー¹¹、2つ目は低頻度rTMSの抗うつ効果を検証した8つのRCTをまとめたレビューである¹²。いずれの結果も、rTMSに有効な抗うつ効果がみられ、安全性が高い治療であることを示している。高頻度rTMSを施行したRCTのメタ解析においては、29のRCTにおいて、計1371名の被験者が対象となった。左DLPFCを刺激部位とし、高頻度rTMSを施行された群、シャム刺激を施行された群の間で、治療効果を比較検討した。rTMSの施行回数は平均13セッションであった。治療反応を示した割合は、rTMS群において29.3%であったのに対して、シャム刺激群では10.4%であった。うつ状態が寛解に至った割合は、rTMS群において18.6%、シャム刺激群においては5%であった。高頻度rTMSによる抗うつ効果について、治療反応・寛解のオッズ比はいずれも3.3であり、治療必要数（Number needed to treat, NNT）は治療反応において6、寛解においては8であった。治療脱落率については、高頻度rTMS群で7.5%、シャム刺激群では7.6%であり、両者に差を認めなかった。薬物治療抵抗性うつ病患者に限定したサンプル、薬物治療抵抗性ではない患者を含むサンプル間で効果の違いを検討した結果、違いは認めなかった。うつ病に対するrTMSの効果は、薬剤抵抗性とは関係が無いことが示唆された。rTMS治療を単独で行った群（monotherapy群）、薬物療法に追加して行った群（augmentation群）で治療効果の比較検討したが、両者に違いは認めなかった。さらに単極性うつ病患者、双極性障害うつ病相の患者で治療効果の比較検討したが、両者に違いは認めなかった。

うつ病患者を対象に低頻度rTMSを施行したRCTのメタ解析においては、8つのRCTにおいて、計263名の被験者が対象となった。右DLPFCを刺激部位とし、低頻度rTMSを施行された群、シャム刺激を施行された群の間で、治療効果を比較検討した。rTMSの施行回数は平均12.6セッションであった。治療反応を示した割合は、rTMS群におい

Table 1 RCT of high frequency rTMS

High frequency rTMS	participants		rTMS parameter					
	active rTMS	sham rTMS	frequency (Hz)	%MT	number of session	total pulses	treatment strategy	UD / BP
George <i>et al.</i> (1997)	7	5	20	80	10	8000	monotherapy	11 人 / 1 人 ¹⁷⁾
Berman <i>et al.</i> (2000)	10	10	20	80	10	8000	monotherapy	19 人 / 1 人 ¹⁸⁾
George <i>et al.</i> (2000)	20	10	5, 20	100	10	16000	monotherapy	21 人 / 9 人 ¹⁹⁾
Garcia-Toro <i>et al.</i> (2001)	18	17	20	90	10	12000	augmentation	35 人 / 0 人 ²⁰⁾
Boutros <i>et al.</i> (2002)	12	9	20	80	10	8000	augmentation	21 人 / 0 人 ²¹⁾
Padberg <i>et al.</i> (2002)	20	10	10	95	10	15000	augmentation	30 人 / 0 人 ²²⁾
Fitzgerald <i>et al.</i> (2003)	20	20	10	100	10	10000	augmentation	35 人 / 5 人 ²³⁾
Hoppner <i>et al.</i> (2003)	11	10	20	90	10	8000	augmentation	21 人 / 0 人 ²⁴⁾
Nahas <i>et al.</i> (2003)	11	12	5	110	10	16000	augmentation	0 人 / 23 人 ²⁵⁾
Holtzheimer <i>et al.</i> (2004)	7	8	10	110	10	16000	monotherapy	15 人 / 0 人 ²⁶⁾
Koerselman <i>et al.</i> (2004)	26	26	20	80	10	8000	augmentation	52 人 / 0 人 ²⁷⁾
Mosimann <i>et al.</i> (2004)	15	9	20	100	10	16000	augmentation	20 人 / 4 人 ²⁸⁾
Rossini <i>et al.</i> (2005)	37	17	15	100	10	6000	augmentation	37 人 / 17 人 ²⁹⁾
Su <i>et al.</i> (2005)	20	10	5, 20	100	10	16000	augmentation	25 人 / 5 人 ³⁰⁾
Avery <i>et al.</i> (2006)	35	33	10	110	15	24000	monotherapy	68 人 / 0 人 ³¹⁾
Anderson <i>et al.</i> (2007)	11	14	10	110	15	12000	augmentation	25 人 / 0 人 ³²⁾
Loo <i>et al.</i> (2007)	19	19	10	110	20	30000	augmentation	34 人 / 4 人 ³³⁾
O'Reardon <i>et al.</i> (2007)	155	146	10	120	30	90000	monotherapy	301 人 / 0 人 ¹⁰⁾
Stern <i>et al.</i> (2007)	10	15	10	110	10	16000	monotherapy	25 人 / 0 人 ³⁴⁾
Mogg <i>et al.</i> (2008)	29	30	10	110	10	10000	augmentation	58 人 / 1 人 ³⁵⁾
George <i>et al.</i> (2010)	92	98	10	120	15	45000	monotherapy	190 人 / 0 人 ³⁶⁾
Palliere-Martinot <i>et al.</i> (2010)	18	14	10	90	10	16000	augmentation	23 人 / 9 人 ³⁷⁾
Triggs <i>et al.</i> (2010)	18	7	5	100	10	20000	augmentation	25 人 / 0 人 ³⁸⁾
Zheng <i>et al.</i> (2010)	19	15	15	110	20	60000	augmentation	34 人 / 0 人 ³⁹⁾
Blumberger <i>et al.</i> (2012)	24	22	10	100	15	21750	augmentation	46 人 / 0 人 ⁴⁰⁾
Zhang <i>et al.</i> (2011)	14	14	10	110	20	30000	augmentation	28 人 / 0 人 ⁴¹⁾
Bakim <i>et al.</i> (in press)	23	12	20	80, 110	30	24000	augmentation	35 人 / 0 人 ⁴²⁾
Fitzgerald <i>et al.</i> (2012)	24	20	10	120	15	22500	augmentation	44 人 / 0 人 ⁴³⁾
Hernandez-Ribas <i>et al.</i> (2013)	10	11	15	100	15	22500	augmentation	15 人 / 6 人 ⁴⁴⁾

UD: unipolar depression, BP: bipolar depression

Table 2 RCT of low frequency rTMS

Low frequency rTMS	participants		rTMS parameter					
	active Left rTMS	sham rTMS	frequency (Hz)	%MT	number of session	total pulses	treatment strategy	UD / BP
Klein <i>et al.</i> (1999)	35	32	1	110	10	1200	augmentaion	54 人 / 13 人 ⁴⁵⁾
Fitzgerald <i>et al.</i> (2003)	20	20	1	100	10	3000	augmentaion	35 人 / 5 人 ⁴⁶⁾
Hoppner <i>et al.</i> (2003)	10	10	1	110	10	1200	augmentaion	19 人 / 1 人 ⁴⁷⁾
Kauffmann <i>et al.</i> (2004)	7	5	1	110	10	1200	augmentaion	12 人 / 0 人 ⁴⁸⁾
Januel <i>et al.</i> (2006)	11	16	1	90	16	1920	monotherapy	27 人 / 0 人 ⁴⁹⁾
Stern <i>et al.</i> (2007)	10	15	1	110	10	16000	monotherapy	25 人 / 0 人 ⁵⁰⁾
Pallanti <i>et al.</i> (2010)	20	20	1	110	15	6300	augmentaion	40 人 / 0 人 ⁵¹⁾
Aguirre <i>et al.</i> (2011)	19	15	1	110	20	24000	augmentaion	34 人 / 0 人 ⁵²⁾

UD: unipolar depression, BP: bipolar depression

ては38.2%であったのに対して、シャム刺激群では15.1%であった。うつ状態が寛解に至った割合は、rTMS群において34.6%であったのに対して、シャム刺激群では9.7%であった。低頻度rTMSによる抗うつ効果について、オッズ比は治療反応においては3.35、寛解においては4.76であった。NNTは、治療反応・寛解いずれも5であった。

現在、rTMSの臨床研究に関する指針としては臨床神経生理学会から安全使用の指針が示されている¹³⁾。既に保険収載されている国では、それぞれの国ごとにガイドラインが出されており、米国ではFDAのガイドライン¹⁴⁾、カナダではCANMATのガイドライン¹⁵⁾によってrTMSの治療指針が示されており、臨床で使用可能な内容になっている。rTMS以外の方法として、経頭蓋超音波(transcranial ultrasound, TUS)がneuromodulationに関与するという報告もあり¹⁶⁾、今後のさらなる実用化が期待される。

文 献

- 1) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-1107.
- 2) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13:1186-1202.
- 3) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. 2005;36:2681-2686.
- 4) O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47:309-326.
- 5) Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, et al. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008;53:577-586.
- 6) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117:847-858.
- 7) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45:201-206.
- 8) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, et al. Quadropulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:2672-2682.
- 9) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-2039.
- 10) O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1208-1216.
- 11) Berlim MT, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44:225-239.
- 12) Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:543-551.
- 13) 松本英之, 宇川義一. 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン. *臨神生*. 2011;39:34-45.
- 14) Food and Drug Administration, HHS. Medical devices; neurological devices; classification of repetitive transcranial magnetic stimulation system. Final rule. *Fed Regist*. 2011;76:44489-44491.
- 15) Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 2009;117:S44-S53.
- 16) Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study. *Brain Stimul*. 2013;6:409-415.
- 17) George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left pre-

- frontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1752-1756.
- 18) Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, *et al*. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000;47:332-337.
 - 19) George MS, Nahas Z, Molloy M, *et al*. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*. 2000;48:962-970.
 - 20) Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, *et al*. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord*. 2001;64:271-275.
 - 21) Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, *et al*. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2002;113:245-254.
 - 22) Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:638-645.
 - 23) Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, *et al*. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1002-1008.
 - 24) Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, *et al*. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:103-109.
 - 25) Nahas Z, Kozel FA, Li X, *et al*. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord*. 2003;5:40-47.
 - 26) Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Claypoole KH, *et al*. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*. 2004;19:24-30.
 - 27) Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, *et al*. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1323-1328.
 - 28) Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. 2004;126:123-133.
 - 29) Rossini D, Lucca A, Zanardi R, *et al*. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2005;137:1-10.
 - 30) Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:930-937.
 - 31) Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, *et al*. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59:187-194.
 - 32) Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, *et al*. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Br J Psychiatry*. 2007;190:533-534.
 - 33) Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, *et al*. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med*. 2007;37:341-349.
 - 34) Stern WM, Tormos JM, Press DZ, *et al*. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:179-186.
 - 35) Mogg A, Pluck G, Eranti SV, *et al*. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*. 2008;38:323-333.
 - 36) George MS, Lisanby SH, Avery D, *et al*. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:507-516.
 - 37) Palliere-Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D, *et al*. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:45-59.
 - 38) Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, *et al*. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized,

- sham-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2010;178:467-474.
- 39) Zheng H, Zhang L, Li L, *et al.* High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myoinositol in young patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:1189-1195.
- 40) Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, *et al.* A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13:423-435.
- 41) Zang XH, Wang LW, Wang JJ, *et al.* Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2011;23:17-24.
- 42) Bakim B, Uzun U, Karamustafalioglu K, *et al.* Combination of fast repetitive transcranial magnetic stimulation with antidepressant treatment in medication-resistant depression. *Bull Clin Psychopharmacol.* in press.
- 43) Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, *et al.* A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord.* 2012;139:193-198.
- 44) Hernandez-Rivas R, Deus J, Pujol J, *et al.* Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimul.* 2013;6:54-61.
- 45) Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, *et al.* Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:315-320.
- 46) Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, *et al.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1002-1008.
- 47) Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, *et al.* Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:103-109.
- 48) Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety.* 2004;19:59-62.
- 49) Januel D, Dumortier G, Verdon CM, *et al.* A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:126-130.
- 50) Stern WM, Tormos JM, Press DZ, *et al.* Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:179-186.
- 51) Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, *et al.* Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression?. *Neuroscience.* 2010;167:323-328.
- 52) Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, *et al.* Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord.* 2011;130:466-469.