

# Διακρανιακή μαγνητική διέγερση

## Διαγνωστικές και θεραπευτικές ενδείξεις

### Ο ρόλος της στην κατάθλιψη



**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΟΥΜΑΚΗΣ**  
Νευρολόγος - Ψυχίατρος, Διευθυντής «Ευρωκλινικής» Αθηνών  
Αντιπρόεδρος ΕΕΛΙΑ

Πολλοί ασθενείς με μονοπολική μείζονα κατάθλιψη δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη αγωγή με φαρμακοθεραπεία και ψυχοθεραπεία [1,2] και είναι έτσι υποψήφιοι για μη επεμβατικές διαδικασίες νευροδιαμόρφωσης, συμπεριλαμβανομένης της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) και ηλεκτροσπασμοθεραπείας (ECT, electroconvulsive therapy) [3-5]. Αν και η ECT είναι περισσότερο αποτελεσματική από την επαναλαμβανόμενη TMS [6,7], οι ασθενείς μπορεί να προτιμούν την επαναλαμβανόμενη TMS επειδή είναι καλύτερα ανεκτή και σε αντίθεση με την ECT, η TMS δεν απαιτεί γενική αναισθησία και επαγωγή επιληπτικών σπασμών.

**Η** κατάθλιψη είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα των σύγχρονων κοινωνιών.

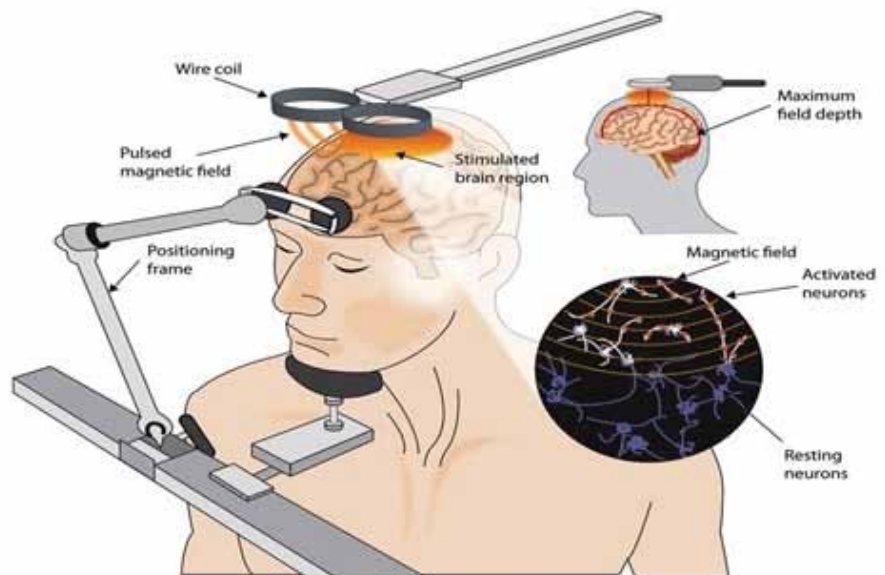
Οι στατιστικές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την Ευρώπη δείχνουν ότι κάθε έτος ο αριθμός των νέων ασθενών που πάσχουν από κατάθλιψη φτάνει στο 7% του γενικού πληθυσμού, ενώ αν συνυπολογισθούν και οι αγχώδεις διαταραχές το μέγεθος ανέρχεται στο 27%.

Σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες, εξάλλου, ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη, που δεν έχουν, δηλαδή, βελτιωθεί αρκετά ενώ έχουν ήδη δοκιμάσει δύο διαφορετικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα, ανέρχεται στο 2% του γενικού πληθυσμού.

#### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ TMS

Η επαναλαμβανόμενη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση συνίσταται στη χρήση ενός πηνίου που συνδέεται με ένα ταχέως μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό φορτίο δημιουργώντας ηλεκτρομαγνητισμό.

Το ηλεκτρομαγνητικό αυτό πηνίο



τοποθετείται επαναλαμβανόμενα πάνω στο κρανίο με αποτέλεσμα τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία να μεταβάλλουν τη λειτουργία των κυττάρων των στοχευμένων εγκεφαλικών περιοχών που εδράζονται κάτω από το κρανίο. Η κατασκευή του πηνίου (Εικ. 1) επιτρέπει τη στόχευση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών με μεγάλη ακρίβεια. Ο μηχανισμός δράσης της ε-

παναλαμβανόμενης TMS είναι άγνωστος. Μία υπόθεση είναι ότι η διέγερση διακριτών περιοχών του φλοιού μεταβάλλει την παθολογική δραστηριότητα εντός δικτύου περιοχών της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης και συνδέονται με τις στοχευμένες θέσεις διέγερσης του φλοιού [8,9]. Αυτό υποστηρίζεται από λειτουργικές

απεικονιστικές μελέτες που δείχνουν ότι η επαναλαμβανόμενη TMS μπορεί να αλλάξει τη δραστηριότητα περιοχών του εγκεφάλου που είναι απομακρυσμένες από τη θέση της διέγερσης [10-12].

Η επαναλαμβανόμενη TMS έχει πολλές μοριακές επιδράσεις συγκρίσιμες με την ECT, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης μετατροπής μονοαμινών και ομαλοποίησης του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης [13]. Σε μία νευροαπεικονιστική μελέτη καταθλιπτικών ασθενών, ανεπάρκεια σεροτονίνης στο προμετωπιαίο λοβό κατά την έναρξη ομαλοποιήθηκε μετά τη θεραπεία με επαναλαμβανόμενη TMS.

Η επίδραση της επαναλαμβανόμενης TMS φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με τη συχνότητα. Διέγερση υψηλής συχνότητας πιστεύεται ότι διεγείρει τους στοχευμένους νευρώνες (και συνήθως χρησιμοποιείται για να ενεργοποιήσει το αριστερό προμετωπιαίο φλοιό), ενώ η χαμηλής συχνότητας διέγερση φαίνεται να αναστέλλει τη δραστηριότητα του φλοιού

(και συνήθως κατευθύνεται στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό) [9]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, μια ανασκόπηση 66 μελετών καταθλιπτικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TMS που στόχευε το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό διαπίστωσε ότι η υψηλής συχνότητας TMS γενικά αύξησε τη τοπική εγκεφαλική ροή αίματος, ενώ η χαμηλής συχνότητας TMS μείωσε γενικά τη τοπική εγκεφαλική ροή αίματος [14].

### ΧΩΡΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Εφαρμόζεται στο ιατρείο και δεν απαιτείται νοσηλεία σε κλινική. Κατά τη θεραπεία, ο ασθενής είναι άνετα ξαπλωμένος στο κρεβάτι του ιατρείου. Δε λαμβάνει αναισθησία ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Ένα ηλεκτρομαγνητικό πηνίο τοποθετείται σε επαφή με το κρανίο, σε σημείο που επιλέγει ο γιατρός κατά την πρώτη συνεδρία, όπως φαίνεται στην εικόνα που ακολουθεί. Το πηνίο παραμένει στο ίδιο σημείο καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής συνεδρίας.

Η θεραπεία αποτελείται από ένα σύνολο ηλεκτρομαγνητικών παλμών χαμηλής έντασης και συγκεκριμένης συχνότητας, που δημιουργούνται από το πηνίο και ενεργοποιούν τα κατάλληλα κέντρα του εγκεφάλου, ώστε να αντιμετωπισθούν τα αρνητικά συναισθήματα και η κακή διάθεση, και να ενεργοποιηθούν τα θετικά συναισθήματα.

### ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Η πρώτη συνεδρία, κατά την οποία καθορίζονται οι παράμετροι της θεραπείας, διαρκεί περίπου μία ώρα. Κάθε επόμενη συνεδρία διαρκεί περίπου μισή ώρα.

Οι συνεδρίες γίνονται καθημερινά, τις εργασίμες ημέρες της εβδομάδας. Συνήθως απαιτούνται 15-30 συνεδρίες έως ώτου επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, και έτσι η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι τρεις έως έξι εβδομάδες.

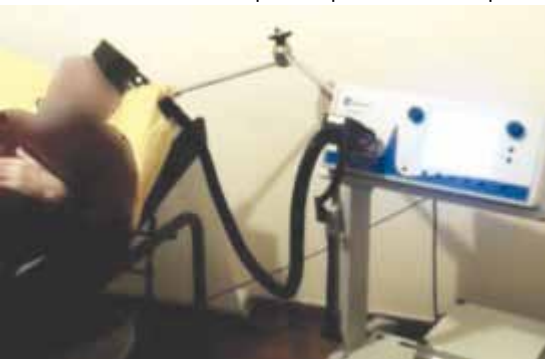
Πρόκειται για μη επώδυνη θεραπεία. Κάθε ηλεκτρομαγνητικός παλμός δίνει την αίσθηση μίας πολύ ελαφριάς και μικρής διάρκειας ηλεκτρικής εκκένωσης, που γίνεται αισθητή στο δέρμα του κρανίου. Μετά τους πρώτους λίγους παλμούς, ο θεραπευόμενος συνηθίζει τη διαδικασία και αισθάνεται άνετα, συνήθως δεν υπάρχει καμία δυσφορία.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες μετα-αναλύσεις, από τους ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη που βρίσκονταν ήδη υπό αντικαταθλιπτική αγωγή, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα, και οι οποίοι έλαβαν επιπλέον θεραπεία με TMS, 35-40% πέτυχαν πλήρη ύφεση. Επιπλέον το θεραπευτικό αποτέλεσμα της TMS έχει αντίστοιχη διάρκεια με αυτό άλλων παρεμβάσεων, όπως της ηλεκτροσπασμοθεραπείας, αφού περίπου 60% των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση αρχικά, συνέχισαν να βρίσκονται σε ύφεση τρεις μήνες μετά το τέλος των συνεδριών TMS.

### ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Πριν από τη θεραπεία με επαναλαμβανόμενη TMS, ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται για να επιβεβαιωθεί η πρωταρχική διάγνωση θεραπευτικής ανθεκτικής κατάθλιψης και κατά πόσον η παρέμβαση μπορεί να είναι ασφαλής. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει ένα ψυχιατρικό ιστορικό και εξέταση των νοητικών λειτουργιών, με έμφαση στα καταθλιπτικά συμπτώματα, τη διάρκεια του τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου, τους τύπους και πλήθος των αποτυχημένων θεραπειών κατά τη διάρκεια του παρόντος επεισοδίου, καθώς και τον αριθμό, διάρκεια και ιστορικό θεραπειών προηγούμενων καταθλιπτικών επεισοδίων. Επιπλέον, λαμβάνεται ένα γενικό ιατρικό ιστορικό, διενεργείται κλινική εξέταση, καθώς και παραγγέλλονται εργαστηριακές και νευροαπεικονιστικές



► εξετάσεις, σύμφωνα με τα ευρήματα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση [15-17]. Το ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να δίνει έμφαση στους παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις και σε προϋπάρχουσα νευρολογική νόσο (π.χ., επιληψία, ενδοκρανικές μάζες και αγγειακές ανωμαλίες).

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η επαναλαμβανόμενη διακρανική μαγνητική διέγερση (TMS) είναι ενδεδειγμένη για ασθενείς με μονοπολική μείζονα κατάθλιψη που έχουν αποτύχει με τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Σε πολλές μελέτες, οι ασθενείς έχουν αποτύχει με πολλαπλές αγωγές φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας, καθώς και με εφαρμογή ηλεκτροσπασμοθεραπείας [18], ενώ οι περισσότεροι έχουν υποστεί προηγούμενα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης [19]. Η χρήση επαναλαμβανόμενης TMS για τη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης είναι σύμφωνη με τις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία [3,4], το Καναδικό Δίκτυο για την διάθεση και θεραπεία άγχους [20], και το Βασιλικό Αυστραλιανό και Νέας Ζηλανδίας Κολλέγιο Ψυχιάτρων [21]. Επιπλέον, η TMS ενδείκνυται για ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη αγωγή με TMS [19].

### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Για τον έλεγχο ασθενών για αντενδείξεις στην εφαρμογή επαναλαμβανόμενης διακρανικής μαγνητικής διέγερσης (TMS), χορηγήθηκε ένα ερωτηματολόγιο με 13 ερωτήματα [22].

Η επαναλαμβανόμενη TMS αντενδείκνυται σε ασθενείς με [23-25]

- Αυξημένο κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις.
- Εμφυτευμένο μεταλλικό υλικό (π.χ., κλιπ σε ανεύρυσμα ή θραύσματα σφαίρας)
- Κοχλιακό εμφύτευμα
- Εμφυτευμένες ηλεκτρικές μικρο-

συσσκευές (π.χ. βηματοδότες, ενδοκαρδιακές γραμμές και αντλίες φαρμάκων)

Η επαναλαμβανόμενη TMS είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό επιληπτικών σπασμών, εάν η συχνότητα διέγερσης είναι χαμηλή ( $\leq 1$  παλμοί ανά δευτερόλεπτο) και το όριο της συσκευής παρακολουθείται για να εξασφαλιστεί ότι η ένταση της διέγερσης δεν υπερβαίνει το συνιστώμενο εύρος ασφάλειας [26]. Ωστόσο, οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενη TMS μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Για παράδειγμα, το καταθλιπτικό επεισόδιο δεν έχει ανταποκριθεί σε πολλαπλές (π.χ., έξι) φαρμακευτικές αγωγές, συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας και συνδυασμένης θεραπείας, καθώς και ψυχοθεραπείας και ηλεκτροσπασμοθεραπείας.

Τα ψυχωτικά χαρακτηριστικά (παραισθησίες και ψευδαισθήσεις) δεν είναι αντένδειξη για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης με επαναλαμβανόμενη TMS [27], αλλά οι περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αποκλείσει τους ψυχωτικούς ασθενείς [23,28-32].

### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η επαναλαμβανόμενη διακρανική μαγνητική διέγερση (TMS) είναι γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή [13,19,23,33]. Για παράδειγμα, σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη 301 ασθενών διαπιστώθηκε ότι η διακοπή της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ενεργούς και πλασματικής επαναλαμβανόμενης TMS (5 και 3 %) [23].

### ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ

Η πιο σοβαρή παρενέργεια της επαναλαμβανόμενης TMS είναι η γενικευμένη τονικοκλονική επιληπτική

κρίση [19,24,25]. Ωστόσο, ο κίνδυνος επιληψίας φαίνεται να είναι συγκρίσιμος με εκείνο για τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και οι επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν ίσως σε λιγότερο από 0,1 έως 0,5 τοις εκατό ασθενών όταν οι κατευθυντήριες γραμμές ασφάλειας σχετικά με τις παραμέτρους επιλογής και διέγερσης ασθενών τηρούνται [13,19,24]. Οι επιληπτικές κρίσεις που σημειώθηκαν ήταν αυτο-περιοριζόμενες, δεν απαιτούσαν κανένα φάρμακο, και δεν επαναλήφθηκαν.

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο επιληπτικών σπασμών περιλαμβάνουν:

- Ατομικούς παράγοντες ασθενών
- Ατομικό και οικογενειακό (γονέας, αδελφός, ή παιδί) ιστορικό επιληψίας
- Προϋπάρχουσα νευρολογική διαταραχή (π.χ., προηγούμενος τραυματισμός στο κεφάλι με απώλεια συνείδησης, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή συγγενής δυσπλασία του εγκεφάλου)
- Φάρμακα που μειώνουν τον ουδό επιληπτικών κρίσεων (π.χ., barbituric, διεγερτικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά και θεοφυλλίνη)
- Πρόσφατη διακοπή αλκοόλ, βενζοδιαζεπινών ή αντιεπιληπτικών
- Στέρηση ύπνου
- Παράμετροι επαναλαμβανόμενης διέγερσης TMS:
- Υψηλή συχνότητα
- Αυξημένη ένταση
- Μικρότερο διάστημα μεταξύ των εφαρμογών της μεθόδου

### ΆΛΛΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Υπομανία και μανία έχουν περιγραφεί σε τυχαίοποιημένες μελέτες [34] καθώς και αναφορές περιστατικών με μείζονα κατάθλιψη (μονοπολική και διπολική) που έλαβαν θεραπεία με επαναλαμβανόμενη TMS [35-38]. Ωστόσο, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή γιατί οι ασθενείς με διπολική μείζονα κατάθλιψη μπορούν

να παρουσιάσουν αυξημένη διάθεση σε περίπτωση απουσίας αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Μια ανασκόπηση συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων από 10 τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών (520 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη) που παρουσίασαν εναλλαγή διάθεσης σε μανία, διαπίστωσε ότι η εμφάνιση μανίας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ενεργούς επαναλαμβανόμενης TMS και πλασματικής θεραπείας (0,8 και 0,7 τοις εκατό) [34].

Η θεραπεία της μονοπολικής μείζονος κατάθλιψης με επαναλαμβανόμενη TMS δεν φαίνεται να αυξάνει τον αυτοκτονικό ιδεασμό ή συμπεριφορά [33]. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την ενεργό επαναλαμβανόμενη TMS με τη πλασματική θεραπεία σε 323 ασθενείς με μονοπολική μείζονα κατάθλιψη, δεν υπήρξαν αυτοκτονίες, ενώ παρουσιάστηκε αυτοτραυματισμός σε ένα ασθενή στην πλασματική ομάδα [23]. Επιπροσθέτως, αυξημένος αυτοκτονικός ιδεασμός παρουσιάστηκε σε 10 ασθενείς που έλαβαν πλασματική θεραπεία και σε 1 ασθενή στην ομάδα ενεργού θεραπείας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της επαναλαμβανόμενης TMS περιλαμβάνουν [24,25]:

- Πονοκέφαλο και πόνο του τριχωτού της κεφαλής– Μια ανασκόπηση από τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών με μείζονα κατάθλιψη διαπίστωσε ότι η συχνότητα της κεφαλαλγίας μεταξύ ενεργούς θεραπείας και πλασματικής θεραπείας ήταν 28 και 16 τοις εκατό, ενώ η συχνότητα πόνου του τριχωτού της κεφαλής με την ενεργό και πλασματική θεραπεία ήταν 39 και 15 τοις εκατό. Δεν έχουν αναφερθεί μικρανιές. Ο πονοκέφαλος και ο πόνος του τριχωτού της κεφαλής μπορεί να είναι πιο έκδηλοι όταν χρησιμοποιούνται υψηλότερες συχνότητες διέγερσης και ένταση. Η έγχυση τοπικής λιδοκαΐνης μπορεί να μειώσει τον πόνο του τριχωτού της κε-

φαλής [39]. Η μείωση της έντασης διέγερσης μπορεί να μειώσει την δυσφορία στο τριχωτό της κεφαλής, αλλά αυτό μπορεί επίσης να μειώσει και την αποτελεσματικότητα [40]. Έτσι, για ευαίσθητους ασθενείς, η δόση της TMS μπορεί να τιτλοδοτηθεί προς τα πάνω κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας [19]. Ο πονοκέφαλος και ο πόνος του τριχωτού της κεφαλής υποχωρούν γενικά τις πρώτες δύο εβδομάδες, παρόλο που ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αναλγητικά (π.χ., παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη) [19].

- Προσωρινή (<4 ώρες) αύξηση του ακουστικού ουδούς– Προκαλείται από επαναλαμβανόμενους κρότους που παράγονται καθώς το ρεύμα περνά μέσα από το διεγερτικό μαγνητικό πηνίο και μηχανικά το παραμορφώνουν. Η απώλεια ακοής εμποδίζεται με αφρώδεις ωτοασπίδες ή καλύμματα αυτιών προστασίας θορύβου [19].

Μια άλλη πιθανή παρενέργεια είναι η παρασυμπαθητική συγκοπή. Η αντιμετώπιση συνίσταται γενικά σε ενθάρρυνση [19].

Η ανεκτικότητα της επαναλαμβανόμενης TMS μπορεί να είναι καλύτερη με χαμηλότερες παραμέτρους διέγερσης σε σύγκριση με υψηλότερες παραμέτρους [33,41].

Η επαναλαμβανόμενη TMS σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη δεν προσβάλλει τις νοητικές λειτουργίες [23-25,33,42-44]. Αν και πολλές ανεξέλεγκτες μελέτες δείχνουν ότι η νευροψυχολογική λειτουργία μπορεί ενδεχομένως να βελτιωθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας, τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ της ενεργούς και πλασματικής θεραπείας [25,45].

Για τους κλινικούς ιατρούς που διαχειρίζονται τη διαδικασία για χρόνια, η ασφάλεια και οι μακροχρόνι-

ες δυσμενείς επιπτώσεις από την επαναλαμβανόμενη TMS δεν είναι γνωστές [24].

## Άλλες Εφαρμογές

Στην παρούσα φάση η θεραπεία με TMS έχει λάβει την έγκριση του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για τη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης. Ωστόσο, έχει δοκιμαστεί ερευνητικά με επιτυχία σε πολλές άλλες νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις, μεταξύ των οποίων οι ακόλουθες:

- Ακουστικές ψευδαισθήσεις που δεν ιόνται με φαρμακευτική αγωγή (σε πάσχοντες από ψυχωτικές διαταραχές/σχιζοφρένεια)
- Εμβοές
- Επιληψία
- Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή

## Βιβλιογραφία

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905.
2. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci* 2011; 34:1.
3. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, third edition. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (supplement):1.
4. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx> (Accessed on April 17, 2012).
5. 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 Suppl 1:S44.
6. Eranti S, Mogg A, Pluck G, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:73.
  7. Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation is not as effective as electroconvulsive therapy for major depression. *Evid Based Ment Health* 2007; 10:78.
  8. Mayberg, HS. Defining Neurocircuits in Depression: Insights from functional neuroimaging studies of diverse treatments. *Psychiatric Annals* 2006;36(4):258-266.
  9. Baeken C, De Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13:139.
  10. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2008; 58:29.
  11. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21:RC157.
  12. Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, et al. HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr* 2009; 14:439.
  13. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011; 168:356.
  14. Noda Y, Silverstein WK, Barr MS, et al. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. *Psychol Med* 2015; 45:3411.
  15. Freudenreich O, Nejad SH, Francis A, Fricchione GL. Psychosis, mania, and catatonia. In: *Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill*, Second Edition, Levenson JL (Ed), American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2011. p.219.
  16. Work Group on Psychiatric Evaluation, American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines. *Psychiatric evaluation of adults*. Second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006; 163:3.
  17. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Psychiatric Evaluation of Adults, Second Edition, 2006. [http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines\\_1.aspx](http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines_1.aspx) (Accessed on July 18, 2011).
  18. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:441.
  19. Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016; 9:336.
  20. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. 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; 61:561.
  21. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49:1087.
  22. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol* 2011; 122:1686.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:131.
  26. Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:e567.
  27. Ray S, Nizamie SH, Akhtar S, et al. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2011; 128:153.
  28. 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.
29. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:162.
  30. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, et al. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53:324.
  31. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled «add on» trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:320.
  32. Huang ML, Luo BY, Hu JB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:257.
  33. 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.
  34. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:119.
  35. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001; 49:468.
  36. Garcia-Toro M. Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression. *Br J Psychiatry* 1999; 175:491.
  37. Nedjat S, Folkerts HW. Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe. *J ECT* 1999; 15:166.
  38. Rachid F, Golaz J, Bondolfi G, Bertschy G. Induction of a mixed depressive episode during rTMS treatment in a patient with refractory major depression. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7:261.
  39. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. The use of topical lidocaine to reduce pain during repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *J ECT* 2011; 27:44.
  40. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2012; 5:287.
  41. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, et al. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1524.
  42. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001; 49:615.
  43. Martis B, Alam D, Dowd SM, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:1125.
  44. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:772.
  45. Moreines JL, McClintock SM, Holtzheimer PE. Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: a review. *Brain Stimul* 2011; 4:17.