

Transzkraniális mágneses stimuláció depresszióban

Faludi Gábor és Lazáry Judit

A transzkraniális mágneses stimuláció (TMS) egy noninvazív neuromodulációs eljárás, mely az agykéreg adott területére lokalizálva erős pulzáló mágneses teret hoz létre, depolarizálja a neuronokat és a keletkezett akciós potenciálok neurotranszmitterek szinaptikus felszabadulásához vezet. Ismételt ingerlésre frekvenciafüggő módon nő vagy csökken a neuronok ingerelhetősége, mely terápiás potenciált jelent.

Barker A. munkatársaival 1985-ben Sheffield-ben alkalmazták először TMS –t a motoros kéreg felett és regisztrálták az ellenoldali kéz izomrángásait, bizonyítva, hogy a kísérleti személyben diszkomfort okozása nélkül lehetséges a központi idegrendszer transzkraniális ingerlése. 1990-es évek közepén az NIH-ben George M használta depresszió kezelésre az első, emberi agy non-invazív ingerlésére alkalmas transzkraniális mágneses stimulátort (TMS).

2008-ban az USA Élelmiszer és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatala (FDA) engedélyezte az első TMS készüléket gyógyszerre nem reagáló unipoláris major depressziós betegek kezelésére. Ez a lépés különböző okok miatt fontos áttörés volt a depresszió terápiájában, mivel:

hatékony beavatkozás, ellentétben az ECT-vel nem igényel anesztéziát, társadalmilag nem elutasított , nem okoz kognitív mellékhatásokat, nem okoz súlynövekedést, sem szexuális diszfunkciót és a gyógyszeres kezeléssel ellentétben a páciens terápiás nyomonkövethetősége egyértelmű.

Elméleti alapok

A TMS eljárás Michael Faraday által 1831-ben leírt elektromágneses indukció jelenségén alapul, mely szerint az időben változó mágneses tér elektromos feszültséget indukál. Ez a mágneses tér gyengítetlenül halad tovább a koponyán és az agyhártyákon keresztül az agyba, ahol megváltoztatja annak elektromos környezetét. Az eszközben található egy pulzusgenerátor, mely váltóáramú feszültséget hoz létre. Ez a létrehozott áramerősség vezetődik át a ferromágneses tulajdonságú tekercsen. A létrehozott mágneses mező erőssége 1,5-3 Tesla közötti érték. Az agyban indukált elektromos impulzus tipusos esetben rövid ideig, kb 200microsec alatt éri el maximumát majd megszűnik. A generált mágneses tér megfelel egy első generációs MR készülék által előállított mágnes térerőnek, azonban ez nem fókuszált, betölti a teret, szemben a fókuszált TMS mágneses terével, mely a tekercstől néhány cm-re már nem számottevő.

A TMS kezelés primér célja az agyi aktivitás behatárolt lokalizációban való megváltoztatása, depolarizáció, akciós potenciál generálása és neurotranszmisszió

felszabadítása. A tekercs alatti agyterületek véráramlása és metabolizmusa szintén megnő.

A TMS kezelés szekunder célja a kérgi neuroncsoportok és a velük kapcsolatban lévő agyterületek aktivitásváltozásainak indukciója, mely magatartás-érzelmi változásban érzékelhető, mérhető.

Ez az úgynevezett neuromodulációs mechanizmus, mely szinaptikus –primer -és axonalis – szekunder - hatásokban írható le.

A TMS a kortex excitátoros és inhibitoros neuronjaiban egyaránt kiválthat akciós potenciált. Nagy frekvenciájú (10-20Hz) TMS-s a bal oldali DLPFC feletti területen befolyásolhatja a hangulatszabályozásért , szorongásért felelős mezolimbikus kört, a jobb oldali DLPFC feletti alacsony frekvenciájú (1Hz) ingerléssel pedig szelektíven stimuláljuk – hiperpolarizáljuk - a gátló neuronokat (amigdalaris kör). Adatok vannak arra, hogy a bal oldali DLPFC nagyfrekvenciás ingerlése fokozza a dopaminerg jelátvitelt az anterior cingularis cortex (ACC) medioorbitalis frontalis cortexben (OFC) és az azonos oldali striatumban, fokozza a BDNF expressziót, DLPFC-ben növeli az 5-HT_{2a} receptorok denzitását, ugyanezt a hippocampusban csökkenti.

Ingerlés és tekercs típusok

Alkalmazni lehet önálló ún. „single pulse” impulzusokat, két izolált , egymásután adott „paired pulse” impulzusokat és repetitív ingersorozatokat. A depresszió kezelésére leginkább az utóbbit alkalmazzuk, a single pulse módot a motoros kéreg lokalizálására és a küszöb kimérésére valamint műtétek előtt a nyelvi működésekért felelős területek meghatározására használjuk. A „theta-burst” ingerlés is egyre elterjedtebb beavatkozás, mely mp-ként 5x 3db 50Hz-es ingerlést jelent, mely az agyi theta ritmusnak felel meg.

Az első tekercstípus 8-15 cm átmérőjű körkörös tekercs volt, melynek centrumában az intenzitás minimális, tehát nem fókuszálható. A mai klinikai gyakorlatban a pillangó vagy 8-as alakú tekercsset használják, melyben gerjesztett mágneses tér maximuma a 2 tekercs érintkezési pontjánál van, lehetővé téve a fokális stimulációt. Az ingerelt kéregrészt 2-3 cm² nagyságú és a fejbőrtől számítva 1-3cm mély, de az ingerelt terület mérete függ az intenzitástól , ezért javasolják a kimért motoros küszöb (MT) értékének 120%-val végezni a kezeléseket. A harmadik tekercstípus a „Hesed-Coil”, vagy H tekercs, mely három dimenziós és mágneses terével mélyebbre -5-6cm-re – képes hatolni, de kevésbé fókuszált a hatás. A negyedik típus a „duble cone” tekercs , mely 8-as alakú, de nem egy síkban helyezkednek el és hasonlóan a H tekercshez mélyebb területekre képesek hatolni, de fókuszáltabb hatással. Az FDA jelenleg a pillangótekercs és a H-tekercs használatát hagyta jóvá.

Lokalizálás, intenzitás, időtartam

Az rTMS kezelés első lépése a motoros küszöb MT (Motor Threshold) meghatározása, melyhez a „single pulse” üzemódot használjuk. Motoros kortex feletti

ingerléssel megállapítjuk, hogy mi a legalacsonyabb intenzitású inger amivel legalább 5- 10 ingerlésből 3-5-ször kiváltható az ellenoldali musculus abductor pollicis brevis vagy másik kézizom kontrakciója. A motoros kéreg lokalizációját úgy állapítjuk meg, hogy mérőszalaggal bejelöljük a nasion-inion és a preaurikuláris pontok közti távolságok felezőpontjait a koponyán ami a vertexet jelöli. A vertexen áthaladó teljes preaurikuláris távolság 20%-át kiszámolva ezt az értéket vertextől jobbra és balra lemérjük, bejelöljük. Ez a terület a motoros kéreg, melynek 5 másodpercenkénti 1 ingerlését végezzük. Az ellenoldali említett kézizom kontrakcióját szabad szemmel vagy EMG-vel regisztráljuk és rögzítjük az intenzitás értékét.

A major depresszió TMS kezelésének célja a DLPFC stimulálása. Ennek a célpontnak azonosítására háromféle módszert ismerünk.

A „centiméter szabály” szerint a már kimért motoros kéregtől parasagittalisan 5,5-6 cm-el anterior irányba van a DLPFC stimuláció helye. A pontatlan lokalizáció csökkenti a kezelés hatékonyságát, növeli a mellékhatások (szemkörüli fájdalom, facialis , trigeminus diszkomfort, fogfájás).

A neuronavigáció a stimuláció helymeghatározásának legpontosabb módszere, mely MRI vizsgálatot, a tekercs térbeli helyzetét érzékelő sztereotaxiás szenzorok alkalmazását igényli. Drága és időigényes eljárás, ebben jártas személyzetet igényel, ennél fogva inkább csak kutatásban használják, a mindennapi gyakorlatban nemigen. Korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy a neuronavigációval nyert nagyobb anatómiai pontosság növeli a kezelés hatékonyságát.

Közel a neuronavigációval azonos pontossággal képes kimérni a DLPFC helyét az ún. Beam F3 módszer: nasion-inion távolságot és a jobb és bal oldali preauricularis távolságot bejelöljük, meghatározva ezzel a vertexet. Ezt követően lemérjük a fejkörfogatot a szemöldök és az inion magasságában. A három lemért szakaszt beírjuk a <https://www.clinicalresearcher.org/software.htm> ingyenes szoftverbe, ami egy X és Y értéket fog adni, majd centiméterrel a középvonaltól balra lemérjük az X értéket, ezt összekötjük a vertex-el és ezen vonalon a vertextől számítva az Y értéknek megfelelő távolságot jelöljük meg a páciens koponyáján. Ez a pont felel meg az F3-nak (EEG skalp) vagy másképpen a DLPFC stimulációs helyének (jobb oldalon ez az F4).

A motoros küszöb (MT) meghatározása és a tekercs pozicionálása a TMS kezelés kiemelt fontosságú lépései, ezeket a kezelőorvosnak kell végezni.

A klinikai gyakorlatban a bal DLPFC pillangótekerccsel végzett 10Hz-es stimuláció terjedt el és ennek hatékonyságára van a legtöbb bizonyíték, de hatékonynak tartják a jobb oldali DLPFC alacsony frekvenciás – 1 Hz-es – ingerlését is, akár egymást követően, bilaterális kezelés formájában. A H-tekerccsel történő 18Hz-es, 2 mp-ig történő ingerlések – ülésenként 2000 impulzus a bal oldali DLPFC-re – szintén jóváhagyott kezelés. A másodpercenként 5-ször 50 Hz-es triplettel , 8 másodperc szünettel, ülésenként 600 impulzussal, intenzitás az MT 120%-ával végzett „théta burst” kezelés nem kevésbé hatékony az említett lokalizációban. Az utóbbi kezelési forma előnye, hogy a beavatkozás sokkal rövidebb ideig tart.

A kezelési protokollok között terápiás hatékonysági különbségeket egyelőre nem tártak fel a vizsgálatok.

Szükséges, hogy a mágneses tér elég erős legyen olyan elektromos mező indukálására, mely képes depolarizálni a neuronokat. A klinikai rutin gyakorlatban a depresszió kezelésére elfogadott általános stimulus intenzitás a páciens kimért motoros küszöbének (MT) 120%-a.

A leggyakrabban használt stimulus frekvencia 10 Hz. A TMS kezelés típusosan négyszer-hatszor 5 nap hetente (hétfőtől péntekig), egy-egy kezelés (session) átlagosan 25-40 percig tart. Elfogadott, hogy 30 ülésből álló, egyenként 3000 vagy több impulzus szükséges a maximális terápiás hatás eléréséhez. Az említett protokoll a pácienseknek komoly logisztikai kihívást jelent, mivel a kezelés 4-6 héten át tartó mindennapos megjelenést, részvételt jelent, ezért felmerült az eddigieknél gyorsabb, rövidebb időtartamú TMS kezelési protokoll kidolgozása.

Mai álláspont szerint amennyiben 20 kezelés után nincs állapotjavulás kimondható a terápia rezisztencia. Az ilyen esetekben érdemes megpróbálni a stimuláció paramétereinek változtatását, például unilaterális helyett bilaterális vagy „théta burst” kezelési módszert alkalmazni.

Az ingerorozatok között időtartam (inter train interval, ITI) is fontos komponense a kezelésnek. Biztosítja, hogy a tekercs ne legyen folyamatosan aktív, védje a túlmelegedéstől, lehetővé váljon a kondenzátor újratöltése, csökkenjen az epilepsziás rohamprovokáció lehetősége. 10 Hz-es ingerlésnél 10-28 másodperc szünet, 1 Hz-es ingerlés szünet nélkül ajánlott.

Indikációk

Az FDA két pszichiátriai indikációban hagyta jóvá az rTMS kezelést, a terápia rezisztens major depresszióban (TRMD) és a kényszeres rögeszmés betegségben (OCD). Más kórképekben még további biztonságossági és hatékonysági adatokat vár a hatóság. Valószínűleg kezelhető lesz a bipoláris depresszió, a skizofrénia auditoros hallucinációi és egyes szorongásos zavarhoz társuló tünetcsoport.

Célcsoport lehet még az időskorú páciensek köre, tekintettel az antidepresszívumokra adott fokozott érzékenységükre (anticholinerg, kognitív, elektrolit - pl. hiponatremia –kedvezőtlen hatások, gyógyszeres polipragmázia). A gyermek és serdülőkorú populációban a gyógyszeres kezelés jólismerten problematikus, ezért is szükség van az alternatív, pl. rTMS terápiás beavatkozás lehetőségére, azonban jóminőségű, megbízható vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre.

Kik az rTMS beavatkozás kandidánsai, fontos kérdés. Negatív prediktor a terápia rezisztencia, a hosszabb depressziós epizód, súlyos pszichotikus epizód, vagy komorbid szorongás, időskor, ezekben az esetekben az ECT kezelés bizonyítottan kedvezőbb hatású.

Felmerül a féltekei dominancia, kezesség kérdése , vajon a jobb vagy balkezes depressziós páciensek reagálnak jobban az rTMS beavatkozásra. A legtöbb

vizsgálatból ugyanakkor kizárták a balkezeseket, vagy nem hasonlították össze a kezelés hatékonyságát a kezesség alapján. Jelenleg nem rendelkezünk olyan adatokkal, hogy a balkezes depressziós páciensek rTMS kezelését más paraméterekkel végezzük mint a jobbkezesekét.

Felkészítés az rTMS kezelésre

Abszolút kontraindikációnak tekintjük a kezelés helyéhez közel eső ferromágneses implantátumok – fej, nyak régió – jelenlétét, a tekercestől több mint 30 cm-re eső ferromágneses, pl. fogászati fémek (tömések, implantátumok, fogszabályozók) nem jelentenek kockázatot. A TMS mágneses mezője örvényáramot indukál, mely felforrósítja és elmozdíthatja a fémtartalmú tárgyakat (shönt, ékszer, hajcsat, tetoválásra használt ferromágneses festékek, stb).

Relatív kontraindikáció a kardiális pacemaker és a mélyagyi stimuláció (DBS), epilepszia –beleértve a családi anamnezisben előforduló rohamokat is -, görcsrohamra hajlamosító tényezők, alvásmegvonás, elektolit zavarok, túlzott alkohol fogyasztás vagy annak megvonása. Bizonyos gyógyszerek pl. TCA-k, bupropion, klopazin, antivirális szerek, benzodiazepinek, antiepileptikumok szintén befolyásolják, csökkentik a görcsküszöböt. Elkerülhető a görcsküszöb változása, ha a TMS kezelés alatt nem változtatunk a páciens gyógyszerelésén. Javasolt a strukturált kérdőív használata, mely az rTMS kezelés abszolút és relatív ellenjavallatairól tájékoztat () .

Mellékhatások

Különböző irodalmi adatok szerint 30 ezer kezelés során 1 epilepsziás rosszullét fordul elő, tehát 1000 beteg közül 1 . Mások arra hívják fel a figyelmet, hogy a TMS kezelés alatt a görcsrohamok incidenciája nagyjából azonos vagy kevesebb az antidepresszívum kezelés incidenciájával (bupropion 0,4 . %, venlafaxin 0,3%, fluoxetin 0,2%). A kezelés alatt észlelt kontralaterális izomrángások arra utalnak, hogy a motoros kéreg felé terjed az akciós potenciál, ami a generalizált roham fokozott prediktora. Ebben az esetben a kezelést le kell állítani. A rohamok mindig a kezelés alatt, tónusos-klónusos generalizált formában jelentkeztek és nem mentek át status epilepticus-ba. A rohamok túlnyomó többsége olyan személyeknél jelentkezett, akiknek kezelése nem a jóváhagyott protokoll szerint történt (pl. nagy frekvencia és rövid ITI idő). Az ismertetett esetek többségében a rohamok 1 percen belül spontán megszűntek.

Gyakori, kevésbé súlyos mellékhatás a fej és nyakfájdalom (20-40%), főleg a kezelés elején jelentkeznek. Előfordul még átmeneti halláscsökkenés (9 %) és tinnitusz, ezért javasolt fül dugó használata a kezelés alatt, mely az eredeti 120 decibel zajszintet 30%-al képes csökkenteni.

A n. trigeminus területén jelentkező fájdalom, könnyezés, fogfájás, szemkörüli izmok rángása nemritkán előforduló tünet.

Ritka jelenség a TMS kezelést kísérő szorongás miatt kialakuló ájulásérzés. Nem bizonyított a TMS kezeléssel kauzális kapcsolatban álló hipomániás fázisváltás bipoláris depressziós pácienseknél.

A TMS mellékhatásprofilját összehasonlítva a depresszió farmakoterápiája és ECT kezelése során kialakult mellékhatásokkal a TMS nem okoz sexuális diszfunkciót, testsúlynövekedést, kognitív zavart.

TMS , farmakoterápia és ECT kezelés összehasonlítása

Metaelemzésekben származó adatok szerint az antidepresszív kezelésre nem reagáló, de a szedést folytató páciensek az egyidejűleg alkalmazott rTMS kezelésre jól reagálnak. Egy másik metaanalízis szerint a szimultán kezdett rTMS-antidepresszívum kezelés hatékonyabb mint az ömagában adott AD terápia. Az adatok azt is mutatják, hogy egyidejű rTMS-AD kezelés nem fokozza az rTMS kezelés mellékhatásainak kockázatát, az eredmények egyelőre azt mutatják, hogy az rTMS kezelés hatékony mind a gyógyszermentes mind pedig a gyógyszerrel kezeltben. A pszichotrópok közül a benzodiazepinek és az antiepileptikumok rontják az rTMS kezelés antidepresszív hatását.

Súlyos, pszichotikus major depresszió kezelésében az ECT hatékonysága felülmúlja az rTMS-ét. A vizsgálatok azt mutatják, hogy azok a páciensek, akik ECT-re nem reagálnak, ők az rTMS-re sem fognak. Tolerálhatóság szempontjából, főleg a kognitív tüneteket tekintve az rTMS kezelést preferálják a páciensek az ECT-vel szemben.

Fenntartó kezelés

Amikor a páciens kedvezően reagál a TMS kezelésre kérdés következik, meddig tart a hatás ? 204 páciens bevonásával készült naturalisztikus tanulmány szerint 6 hónappal az akut kezelési szak után az átlag remisszió 4 hónap volt a fiatalabb páciensek körében és azoknál, akik hosszabb ideig kapták a kezelést. A páciensek 80 %-a pszichotrop kezelést is kapott. A többi tanulmány is hasonló eredményeket mutatott. A visszaesés kockázata hasonló az AD-al kezeltkéhez, ezért javasolható a sikeres rTMS kezelést követően a fenntartó terápia folytatása farmako és/vagy pszichoterápiával kísért újabb TMS sorozat adásával. Kétféle gyakorlat terjedt el a fenntartó kezelésben, az egyikben előre meghatározott időszakonként stimulálnak, a másik módszer szerint tünetrosszabbodás esetén alkalmazzák a beavatkozást. A klinikai TMS társaság (CTS) a kezelést azoknak ajánlja, akiknek aktuálisan fennáll rekurrens major depressziós epizódjuk van és vagy korábban TMS kezelésre jól reagáltak.

Összefoglalás

A pszichiátriai terápiában a neuromodulációs technikák jelentik a harmadik hullámot a majd egy évszázadon átívelő és domináló pszichoterápiás és farmakoterápiás időszak után. A TMS kezelés jól tűrhető, noninvazív neuromodulációs beavatkozás, mely biztonságos és hatékony, " A" szintű klinikai bizonyítékkal rendelkező antidepresszív kezelési forma. A jelenleg rendelkezésre álló készülékek értékes terápiás eszközei a pszichiátereknek szerte a világon. 15 kutató és fejlesztő év kellett ahhoz, hogy az első TMS készülék használatát az FDA jóváhagyja 2008-ban az

unipoláris major depresszió kezelésében. Azóta több jelentős , főleg angolszász és skandináv szakmai szervezet javasolja beilleszteni a hangulatbetegség kezelési irányelvébe az rTMS kezelést. A terápia költséghatékony azokban az esetekben, akik nem reagálnak kellőképpen a gyógyszeres vagy pszichoterápiára.

Továbbra is intenzív vizsgálatok folynak a módszer hatékonyságának és biztonságosságának , a frekvencia, lokalizáció, stimulusok számának optimalizálására. A fejlesztők egy része ugyanakkor teljesen új utakat keresnek, más mechanizmusok alapján működő készülékekkel kísérleteznek, pl. a „low-field magnetic stimulation” (LFMS) technika nem a neuron depolarizáción alapul vagy a szinkronizált TMS (sTMS) technika sem a jelenleg használt készülékek elvei szerint működik. Biomarker tanulmányok a kezelés kimenetelére keresik a választ, ki éri el valószínűleg a remissziót a konvencionális TMS-el vagy ki az, akinél alternatív anatómiai célt vagy más stimulációs paramétert kell alkalmazni. Az nagyon valószínű, hogy a közeljövőben a jelenlegi TMS készülékek mellett teljesen új fizikai elvek szerint felépített non-invasív agyi neuromodulációt kiváltani képes készülékek és terápiás ajánlások jelennek meg a klinikai gyakorlatban.

IRODALOM

BARKER AT, JALINOUS R, FREESTON IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985. 1. 1106-1107,

BERGERON S, BERMUDEZ RA: Transcranial Magnetic Stimulation and Psychotherapy. In: Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. Arlington, VA: 2018, American Psychiatric Association Publishing

W BEAM, JJ BORCKARDT, ST REEVES, MS GEORGE: An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*, 2009, 2,(1) 50-54

LEE JC, BLUMBERGER DM, FITZGERALD PB, DASKALAKIS ZJ, LEVINSON AJ: The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5846-52.

JANICAK PG, DOKUCU ME: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1549-60.

MILEV RV, GIACOBBE P, KENNEDY SH, BLUMBERGER DM, DASKALAKIS ZJ, DOWNAR J, ÉS MTSAI: 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: 561-75.

FITZGERALD PB, DASKALAKIS ZJ: A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2012; 5: 287-296.

BRUNONI AR, SAMPAIO-JUNIOR B, MOFFA AH, APARICIO LV, GORDON P, KLEIN I, ÉS MTSAL: Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Braz J Psychiatry* 2019; 41: 70-81.

ROTENBERG A, HORVATH JC, PASCUAL-LEONE A: *Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Humana Press, Springer Science+Business Media, 2014.

LANOCHA KI: Transcranial magnetic stimulation therapy for treatment-resistant depression. In: Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. Arlington, VA: 2018, American Psychiatric Association Publishing

PERERA T, GEORGE MS, GRAMMER G, JANICAK PG, PASCUAL-LEONE A, WIRECKI TS: The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016; 9: 336-346.

HOLTZHEIMER PE: Unipolar depression in adults: Indications, efficacy, and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS). In: Roy-Byrne PP, Solomon D, editors. *UpToDate*. UpToDate; Waltham, MA, USA. (Accessed on April, 18, 2019).
BEKKERS JM: Pyramidal neurons. *Curr Biol* 2011; 21: R975.

MCCLINTOCK SM, RETI IM, CARPENTER LL, MCDONALD WM, DUBIN M, TAYLOR SF, ÉS MTSAL: Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry* 2018; 79.

FITZGERALD PB, DASKALAKIS ZJ: *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders - A practical guide*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 2013.

TREVIZOL AP, BLUMBERGER DM: An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Pharmacol Ther* 2019.

SCHULZE L, FEFFER K, LOZANO C, GIACOBBE P, DASKALAKIS ZJ, BLUMBERGER DM, ÉS MTSAL: Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. *Brain Stimul* 2018; 11: 327-336.

MODIRROUSTA M, MEEK BP, WIKSTROM SL: Efficacy of twice-daily vs once-daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 309-316.

TAYLOR R, GALVEZ V, LOO C: Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2018; 26: 189-192.

JANICAK PG: Risk management issues in transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression. In: Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing, 2018.

KASTER TS, DOWNAR J, VILA-RODRIGUEZ F, THORPE KE, FEFFER K, NODA Y, ÉS MTSAL: Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 367-375.

SENOVA S, COTOVIO G, PASCUAL-LEONE A, OLIVEIRA-MAIA AJ: Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019; 12: 119-128.

HUNTER AM, MINZENBERG MJ, COOK IA, KRANTZ DE, LEVITT JG, ROTSTEIN NM, ÉS MTSAL: Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. *Brain Behav* 2019: e01275.