Stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) en psychiatrie : situation actuelle et perspectives.

René BENADHIRA

Psychiatre des hôpitaux, Unité de recherche clinique de l'EPS Ville-Evrard, pôle 93G03
202, avenue Jean Jaurès 93330 Neuilly sur Marne

Résumé

D'abord outil non invasif d'investigation en neurophysiologie, la TMS a connu ses premières applications thérapeutiques au milieu des années 1990. Son principe thérapeutique repose sur ses propriétés neuromodulatrices sur l'excitabilité corticale avec un effet inhibiteur des fréquences inférieures à 1 Hz et excitateurs pour celles supérieures à 1Hz.

D'autres paramètres de stimulation sont à prendre en compte lors d'une cure de TMS : nombre total de séances, nombre de trains de stimuli, intervalle inter-trains, intensité de stimulation exprimée en pourcentage du seuil moteur (intensité minimale du champ magnétique nécessaire pour provoquer une réponse motrice du pouce controlatéral à l'aire motrice stimulée).

Les pathologies psychiatriques pour lesquelles la rTMS a montré une efficacité thérapeutique sont nombreuses : troubles de l'humeur et schizophrénie ont fait l'objet des travaux les plus nombreux et les plus prometteurs. En dehors du champ psychiatrique, il existe aussi des études en neurologie dans le domaine des pathologies neurodégénératives (démences, parkinson) notamment.

Il reste aujourd'hui à définir les protocoles de stimulation les plus efficaces en fonction des différentes pathologies, les profils de patients les plus susceptibles d'être répondeurs et d'élucider plus précisément les mécanismes neurophysiologiques à la base de ses mécanismes d'action.

INTRODUCTION

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) fait partie des thérapeutiques de stimulation cérébrale qui suscitent un regain d'intérêt actuellement en psychiatrie. Comme l'électroconvulsivothérapie (ECT), la plus ancienne mais dont la pratique de nos jours ne peut se concevoir sans recours à une anesthésie générale avec curarisation, et la stimulation du nerf

vague (VNS) qui nécessite l'implantation d'un stimulateur électrique sous-claviculaire gauche, la TMS est validée par les autorités sanitaires de certains pays (Canada, Israël et États-Unis pour la TMS). Cependant, par rapport à ces techniques, la TMS se distingue par son caractère non invasif, sa souplesse d'utilisation, la rareté et la bénignité de ses effets secondaires indésirables.

1. BASES DU MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action de la TMS repose sur le principe de l'induction mutuelle décrit par Michaël Faraday en 1831. Dans le cas de la TMS, un courant circulant dans une bobine de cuivre placée au-dessus du scalp induit un champ magnétique qui, après avoir traversé l'os du crâne et la dure-mère, produit un nouveau champ électrique à la surface du cortex qui va dépolariser des neurones de proche en proche avec libération de neuromédiateurs jusqu'à une profondeur estimée à 1,5 à 2,5 cm.

2. BREF RAPPEL HISTORIQUE

La TMS a d'abord été utilisée comme outil non invasif d'investigation neurophysiologique.

En 1985, Antony Barker et al. [1] ont démontré que l'on peut induire une réponse motrice par stimulation magnétique directe, mesurer le seuil moteur et le temps de conduction de l'influx nerveux, spécifiques à la topographie cérébrale stimulée. Ce n'est que fortuitement que son effet sur l'humeur a été mis en évidence par les neurologues qui l'utilisaient dans une visée exploratrice [2].

3. DONNÉES DE L'IMAGERIE DANS LA DÉPRESSION ET PRINCIPE THÉRAPEUTIQUE

Le principe thérapeutique de la rTMS repose sur ses propriétés neuromodulatrices sur l'excitabilité corticale avec un effet inhibiteur des fréquences lentes (inférieures à 1 Hz) et facilitateur des fréquences rapides (supérieures à 1 Hz). Or, les techniques d'imagerie cérébrale (SPECT, PET, IRMf) ont mis en évidence chez les patients déprimés une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches, du gyrus cingulaire antérieur et des ganglions de la base [3] ainsi qu'une diminution de volume de l'hippocampe, alors

qu'il existerait un hypermétabolisme préfrontal droit. Ces perturbations métaboliques pourraient être améliorées par un traitement antidépresseur. Au niveau électrophysiologique, ces différences se traduisent par une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit [4]. Les études se sont donc orientées dans deux directions pour le traitement de la dépression : utilisation de

hautes fréquences (facilitatrices) sur le CDLPF gauche, d'une part, ou de basses fréquences (inhibitrices) sur le CDLPF droit, d'autre part. De plus, la région du cortex dorsolatéral préfrontal facilement accessible par la TMS est connectée avec le système limbique (striatum, thalamus et cortex cingulaire antérieur) impliqué dans la régulation des émotions et de l'humeur. Enfin, les effets de la TMS sur le débit sanguin cérébral et le métabolisme cérébral du glucose vont dans le même sens que ceux observés après un traitement ATD médicamenteux ou après ECT [5].

4. rTMS DANS LA DÉPRESSION : QUESTIONS MÉTHODOLOGIQUES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Il existe désormais un nombre considérable d'études ayant évalué l'intérêt de la TMS dans la dépression. Cependant, en raison du probable effet placebo associé à ce type de nouveau traitement à haute technicité et impliquant des contacts réguliers avec une équipe de recherche spécialisée, seules les études contrôlées randomisées en double aveugle sont capables d'évaluer son efficacité avec un niveau de preuve suffisant. Dans le cas particulier de la TMS, ce type d'études présente plusieurs difficultés méthodologiques que nous allons brièvement exposer car elles sont d'une grande importance pour l'interprétation et la comparaison des résultats entre eux.

Tout d'abord, l'utilisation de vraies sondes placebo, d'apparence identique aux sondes actives mais ne délivrant pas de champ magnétique est relativement récente et ne concerne pas la majorité des études en double aveugle. Jusqu'à ces dernières années, la méthode de stimulation placebo consistait à placer la sonde active selon un angle de 45 à 90 degrés par rapport à l'inclinaison naturelle de la tête, de manière à ce que l'essentiel du champ magnétique ne pénètre pas à l'intérieur de la boîte crânienne. Mais comme l'ont fait remarquer de nombreux auteurs, une partie des stimulations, surtout à fréquences rapides, peuvent tout de même passer à travers la dure-mère et ainsi dépolariser quelques circuits neuronaux. Une deuxième question concerne le type d'études en double aveugle utilisées. En effet, dans les études dites en crossover, le patient est son propre témoin, ce qui implique qu'il ne puisse pas distinguer le traitement placebo du traitement actif et que l'effet du traitement actif soit limité dans le temps, ou en tout cas d'une durée connue. Or, dans le cas de la TMS, ces deux conditions ne sont pas réunies. En effet, la durée de l'effet de la rTMS reste inconnue, elle varie d'un individu à l'autre, voire d'un jour à l'autre, et est fortement influencée par la fréquence et les patterns d'excitabilité individuels. De plus, le patient peut deviner le type de traitement reçu en raison de la chaleur dégagée au niveau de la sonde et de possibles contractions des muscles peauciers du visage et de la mâchoire lors des stimulations actives. Cette différence de sensations perçues empêche d'affirmer un strict maintien des conditions en aveugle dans ces études, et peut, en partie, expliquer certains résultats négatifs d'études crossover qui doivent donc être évitées, au profit des études en groupes parallèles.

Dans ce paragraphe, nous présenterons les études en double aveugle, en distinguant les épisodes simples ou récurrents des dépressions résistantes.

4.1. ÉTUDES EN DOUBLE AVEUGLE

4.1.1 Épisode simple ou récurrent

- Phase aiguë ou études à court terme

Sur 11 études en double aveugle concernant des patients déprimés non résistants, quatre montrent une supériorité de la TMS active par rapport à la TMS placebo sur les scores à l'HDRS, mais seules deux études utilisent une véritable sonde placebo. Il s'agit d'une stimulation gauche dans sept études, droite dans deux [6,7] et bilatérale dans deux également. Les effectifs de patients sont très variés, de 10 à 130, avec des caractéristiques cliniques très diverses (dépression uni- ou bipolaires avec ou sans symptômes psychotiques), voire non spécifiées. Les paramètres de stimulation (fréquences, intensité, nombre total de stimuli) sont également très divers et les patients conservent leur traitement antidépresseur dans la plupart des études. Seules deux études [6,8] utilisent une vraie sonde placebo en groupes parallèles, et une seule étude a évalué avec un résultat positif l'effet spécifique de la rTMS sans traitement associé [6], rendant à l'avenir nécessaire le développement de telles études avec une durée suffisante de traitement.

-TMS d'entretien

Lorsque l'on reprend l'ensemble des études dans les phases aiguës, la moyenne de durée de traitement est de deux semaines dans 90 % des cas. Il existe uniquement trois études au-delà de deux semaines, n'excédant pas six semaines. Or, on sait que pour traiter la dépression, les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2007 et les guidelines de l'American Psychiatric Association (APA, 1993) préconisent un traitement de consolidation, voire d'entretien dans un certain nombre de cas.

4.1.2. TMS et dépression résistante

L'utilisation de la TMS a été étudiée le plus souvent dans le cadre de la dépression résistante probablement avec l'idée de la part des cliniciens de la substituer aux ECT (traitement de référence de la dépression). En effet, sa relative simplicité d'utilisation comparée aux ECT est un avantage qui explique en partie l'intérêt et l'attente des médecins à développer cette technique. Si on reprend les études en double aveugle publiées dans cette indication,

on peut les séparer en trois catégories principales selon les méthodologies employées. Études en double aveugle chez des patients déprimés résistants avec une sonde placebo dite positionnement (posée entre 45 et 90 degrés par rapport au site de stimulation), voire sur un autre site de stimulation. Elles sont au nombre de 21. Parmi ces études, certaines omettent de préciser la méthode placebo utilisée.

Une étude en double aveugle avec vraie sonde placebo chez des patients déprimés résistants traités par rTMS et antidépresseurs [9]. Une étude en double aveugle chez des patients déprimés résistants sans traitement médicamenteux associés avec une vraie sonde placebo [10].

La durée des études est en général de deux semaines (65 % des cas) avec une stimulation gauche haute fréquence dans 75 % des cas sur des populations non homogènes cliniquement (uni et bipolaires). Les effectifs plus faibles par rapport aux études ouvertes sont probablement le reflet de la difficulté à proposer et obtenir le consentement de patients pour accepter l'éventualité d'un traitement placebo.

4.2 Metaanalyses

Malgré les problèmes méthodologiques évoqués plus haut, neuf méta-analyses, dont huit positives, ont été publiées à ce jour sur l'effet de la TMS dans la dépression reprenant les études en double aveugle [11]. La conclusion de ces métaanalyses est en faveur de la rTMS ; son effet est significativement supérieur au placebo mais relativement limité à ce jour aux alentours de 20 à 30 % d'amélioration à l'échelle HDRS. Au total, la comparaison des études testant la rTMS dans les méta-analyses reste difficile en raison de la diversité des paramètres utilisés, dont nous ne connaissons à l'heure actuelle ni l'importance spécifique ni la combinaison optimale permettant d'atteindre la meilleure efficacité thérapeutique. La dernière étude d'O'Reardon souligne l'importance du choix de l'échelle mais également des critères de sélection de la population traitée.

5. Manie

Dans la manie, les paramètres de stimulation sont inverses de ceux de la dépression, avec l'utilisation de hautes fréquences sur le CDLPF droit. Dans une étude contrôlée, Grisaru et al. 1998 [12] ont montré un effet antimaniaque de la rTMS hautes fréquences sur le cortex dorsolatéral préfrontal droit. Dans une étude ouverte en 2004, Michael et Erfurth [13] ont traité neuf patients maniaques également sur le cortex préfrontal droit et ont relevé une réduction significative des symptômes à la Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMAS) après quatre semaines de traitement. En 2004 également, Saba et al. [14], dans une étude ouverte sur huit patients avec traitement médicamenteux, ont montré un bénéfice de l'adjonction pendant 14 jours de la rTMS, mesuré par une diminution significative des scores de manie à la Mania Assessment Scale (MAS). Cependant, la méthodologie de ces études (ouvertes, maintien du traitement médicamenteux) et le faible effectif des échantillons nécessitent d'interpréter ces résultats avec précaution. Au total, l'indication thérapeutique de la TMS dans la manie reste largement à développer.

Si la TMS, comme les ECT, a un effet sur la dépression et sur la manie, la question de sa capacité à prévenir les rechutes en traitement d'entretien peut se poser. Li et al. [15] ont traité sept patients déprimés bipolaires par TMS avec des sessions d'entretiens pendant un an sans observer de virage maniaque, ce qui pourrait suggérer un effet stabilisateur de l'humeur.

En conclusion, les effets de la TMS sur la manie restent controversés, mais son usage en sessions d'entretiens dans le traitement de la maladie bipolaire devra faire l'objet de futures recherches.

6. rTMS et hallucinations dans la schizophrénie

Après l'étude d'Hoffman et al. en 1999 [16] objectivant une efficacité significative de la rTMS appliquée sur le cortex temporopariétal gauche à une fréquence de 1 Hz, plusieurs études ont été publiées sur ce sujet. Dix études randomisées en double insu publiées depuis 2005 ont été recensées, la plupart confirmant le résultat d'Hoffman. Une méta-analyse récente [17] analysant les résultats des sept études randomisées contrôlées portant sur 189 patients a objectivé une efficacité modérée de la rTMS basse fréquence appliquée sur le cortex temporopariétal sur les hallucinations auditives dans la schizophrénie. Ces résultats corroborent les résultats publiés par l'équipe de Pascual-Leone en 2009 [18].

7. rTMS et symptômes négatifs de la schizophrénie

Malgré des résultats contradictoires, plusieurs études contrôlées et randomisées en double insu ont mis en évidence un bénéfice thérapeutique de la rTMS haute fréquence appliquée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Dlabac-de Lange [19], dans une récente méta-analyse (2010), confirme ce résultat en précisant que les protocoles les plus efficaces seraient ceux utilisant la rTMS à une fréquence de 10 Hz sur une durée de traitement relativement longue (15 séances).

Notons qu'un essai multicentrique appliquant ces recommandations est en cours en Allemagne [20].

8. QUESTIONS ET PERSPECTIVES

Bien qu'il existe dans la littérature des guidelines de bonne pratique de la rTMS [21,22], l'outil TMS reste encore largement à découvrir et demeure encore à l'heure actuelle un outil de recherche aussi bien dans les

investigations cliniques que fondamentales. Si nous reprenons les paramètres utilisés dans les études depuis 1995, il apparaît qu'une intensité supérieure à 110 % du seuil moteur, une durée de traitement d'au moins quatre semaines et un nombre minimum de stimuli supérieur à 1200 stimuli au niveau du cortex DLPFG avec une fréquence rapide favoriseraient une meilleure réponse des patients déprimés. Cependant, ces données restent empiriques et nécessitent des études pour être confirmées. Enfin, de nouveaux types de protocole type « thétaburst » semblent donner de bons résultats et méritent d'être explorés.

8.1. Nouvelle variante de la rTMS : la Theta Burst stimulation.

Huang et al. en 2005 [23] ont présenté une nouvelle technique de rTMS appelée theta burst stimulation (TBS), qui aurait des effets plus robustes, plus durables sur la modulation synaptique que les protocoles de rTMS classiques, et avec un temps d'application beaucoup plus court. Cette technique consiste à donner des rafales de stimulations magnétiques transcrâniennes à très haute fréquence (50 Hz), avec une intensité à 80 % du seuil moteur. Elle présente deux principales variantes :

- la cTBS ou la TBS continue qui aurait les mêmes propriétés neuroinhibitrices que la rTMS basse fréquence.
- l'iTBS ou la TBS intermittente qui aurait les mêmes propriétés neuro-excitatrices que la rTMS haute fréquence.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées par rapport aux mécanismes d'action de la TBS. Cette dernière impliquerait la potentialisation et la dépression à long terme (LTP, LTD) en modulant les systèmes glutamatergiques et gabaérgiques. Elle interviendrait également en modulant l'expression génétique du brain-derived neurotrophic factor (BDNF), c-fos et zif 268 [24].

Les rares premiers travaux effectués en neurophysiologie et en cognition [25,26,27,28] ont rapporté que cette technique aurait des effets similaires à la rTMS sur le plan de la tolérance et de la sûreté d'utilisation, avec une absence d'effets indésirables significatifs.

Actuellement, seuls des cas reports sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité de la TBS dans le traitement de la schizophrénie. Ainsi, Bor et al. en 2009 [29] ont rapporté le cas d'un patient présentant une schizophrénie résistante avec essentiellement des symptômes négatifs, qui s'est amélioré après 20 séances de traitement par iTBS ciblant le cortex frontal dorsolatéral gauche. Sidhouni et al. [30], en 2010, ont rapporté une amélioration chez un patient présentant des hallucinations auditives résistantes après 20 séances de traitement par cTBS sur la région temporopariétale gauche. Poulet et al. ont rapporté un résultat similaire en 2009 [31]. Récemment, et avec un protocole original, Demirtas-Tatlidede et al. (2010) ont rapporté une amélioration clinique globale chez huit patients présentant une schizophrénie résistante après dix séances de traitement par iTBS appliquée sur le cervelet [32].

8.2. Rythme et nombre de séances

De façon consensuelle, le nombre des séances est passé de dix (sur deux semaines) en moyenne, à 20 séances (sur un mois) en traitement curatif dans le cadre de la dépression aiguë ou récurrente et résistante. Dans certains cas particuliers (dépression des sujets âgés), il est suggéré une durée plus longue de traitement. Le protocole pour les séances dites d'entretien reste encore très flou, mais deux approches semblent se dessiner :

- soit une nouvelle cure de TMS dès les premiers signes de rechute ;
- soit, comme pour les ECT, des séances d'entretien à un rythme préétabli en fonction de l'expérience du clinicien et de l'histoire clinique du patient.

8.3. Latéralisation

L'efficacité droite faible fréquence et gauche haute fréquence semble équivalente d'après les données des études. Fitzgerald (2006) [33] a démontré la supériorité d'une stimulation simultanée droite et gauche chez des patients déprimés comparée à un traitement placebo. La stimulation à droite, moins étudiée, mériterait d'être plus largement développée car si l'efficacité est équivalente [33], elle permet un gain de temps et une diminution du risque théorique d'épilepsie.

8.4. Intérêt de la neuronavigation

La neuronavigation consiste à repérer, à partir d'une reconstitution en trois dimensions d'une IRM cérébrale anatomique, la zone cible à stimuler sur le cerveau du patient. Cette technique, pour l'instant utilisée uniquement dans des protocoles de recherche, permet un repérage très précis, tenant compte des variations anatomiques interindividuelles, mais nécessite un matériel aujourd'hui très coûteux. Le bénéfice thérapeutique qu'apporterait la neuronavigation n'est pas encore démontré et nécessite des études complémentaires.

8.5. Durée de l'effet thérapeutique après l'arrêt d'un traitement curatif

Très peu d'études se sont intéressées à la durée de l'effet de la TMS après un traitement par rTMS [8], ce qui nécessite des études de suivi à long terme après une cure de rTMS chez des patients répondeurs ou en rémission.

8.6. Effets secondaires de la rTMS à long terme

L'innocuité de la rTMS à court et moyen termes est reconnue [34], mais il n'existe pas de données sur l'impact de la rTMS à long terme au-delà de trois mois.

8.7. Peut-on définir un profil de patients répondeurs ?

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus international pour situer la place de la TMS dans un algorithme du traitement de la dépression. Cependant, à partir de l'ensemble de la littérature sur le sujet, Wassermann en 1996 [21], et plus récemment Brakemeier et al. en 2008 [35], ont proposé des guidelines d'où l'on peut retenir les facteurs prédictifs suivant de bonnes réponses à un traitement par TMS dans la dépression :

- absence de caractéristique psychotique ;
- ralentissement marqué et symptômes somatiques (réveils précoces, anorexie, amélioration en fin de journée) ;
- dépression résistante de forme peu sévère ;
- durée d'évolution courte de l'épisode suggérant de ne pas trop tarder pour proposer une cure de TMS.

Les sujets âgés ou les patients n'ayant pas répondu à une cure d'ECT seraient en revanche de mauvais répondeurs à la TMS.

8.8. Place de la rTMS dans l'arsenal thérapeutique dans les troubles de l'humeur

Selon Georges et Belmaker (2007) [36], la place de la TMS dans la dépression pourrait se situer en fonction de l'inefficacité du traitement ou de la tolérance, selon l'algorithme suivant :

- 1/ Antidépresseurs (ATD) ;
- 2/ puis combinaison d'ATD ;
- 3/ TMS ;
- 4/ ECT ;
- 5/ VNS (vague nerve stimulation) ;
- 6/ DBS (deep brain stimulation).

Mais cet algorithme, en fonction des progrès de la technique rTMS, peut être amené à évoluer dans le futur.

9. CONCLUSION

La rTMS est un outil prometteur et innovant en psychiatrie, car c'est une nouvelle technique de stimulation cérébrale non invasive. Les données des méta-analyses, bien qu'en majorité positives, donnent des résultats cliniques actuellement moyens pour la dépression résistante, ce qui peut en partie s'expliquer par la variabilité des paramètres utilisés, rendant difficile la comparaison des études entre elles. Il faut toutefois noter ce paradoxe du nombre important d'études traitant la dépression résistante alors que l'importance et la durée de l'effet thérapeutique dans la dépression simple ou récurrente ne sont toujours pas connues avec certitude. Dans le futur, les paramètres de stimulation optimaux ainsi que le profil des patients répondeurs restent donc à définir à l'aide d'études multicentriques avec des paramètres de stimulation standardisés. La question de la place de l'imagerie se pose également : est-elle indispensable pour améliorer de façon significative l'efficacité clinique de la rTMS dans le cadre de la dépression ?

Il semble nécessaire de développer les études de recherche fondamentale pour comprendre le mécanisme d'action de la rTMS et ainsi améliorer son efficacité. Enfin, une fois son efficacité établie de façon rigoureuse scientifiquement, la TMS devra probablement dans le futur combiner la définition de paramètres standardisés de stimulation pour une pathologie donnée et une adaptation individuelle de ces paramètres, pour une utilisation aussi bien curative d'un épisode aigu que prophylactique de prévention des rechutes.

REFERENCES

- [1] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
- [2] Bickford. et al. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: Response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987;20:110-6.
- [3] Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:899-905.
- [4] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
- [5] Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001;158:305-8.
- [6] Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatidis L, Saba G, Cabaret W, 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;30:126–30.
- [7] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A double blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315–20.
- [8] Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:162–6.
- [9] Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002;113:245–54.
- [10] O'Reardon JP, Brent Solvason H, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial 6. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208–16.
- [11] Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin* 2006;36: 157–83.
- [12] Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker H. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropharmacol* 1998;4:287–8.
- [13] Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004;78:253–7.
- [14] Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, et al. Repetitive TMS as an add-on therapy in the treatment of mania: A case series of 8 patients. *Psychiatry Res* 2004;128:199–202.
- [15] Li X, Nahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS. Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 2004;20:98–100.
- [16] Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices”. *Biol Psychiatry* 1999;46:130–2.
- [17] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71:873–84.
- [18] Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11–24.
- [19] Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411–8.
- [20] Cordes J, Falkai P, Guse B, Hasan A, Schneider-Axmann T, Arends M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of a sham-controlled, randomized multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:S189–97.
- [21] Wassermann E. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggest guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;108:1–16.
- [22] Wassermann E, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367–77.
- [23] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
- [24] Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schoenfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr* 2010;22:294–306.
- [25] Bor J, Brunelin J, Rivet A, D'Amato T, Poulet E, Saoud M, et al. Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;111:196–7.
- [26] Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;124:91–100.
- [27] Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2009;65:778–84.
- [28] Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188–91.
- [29] Bor J, Brunelin J, Rivet A, D'Amato T, Poulet E, Saoud M, et al. Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;111:196–7.

- [30] Sidhoumi D, Braha S, Bouaziz N, Brunelin J, Benadhira R, Januel D. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug-resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability: a case study. *Clin Neurophysiol* 2010;121:802.
- [31] Poulet E, Brunelin J, Ben Makhoul W, D'Amato T, Saoud M. A case report of cTBS for the treatment of auditory hallucinations in a patient with schizophrenia. *Brain Stimul* 2009;2:118–9.
- [32] Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;124:91–100.
- [33] Fitzgerald PB. A randomised controlled trial of sequential bilateral rTMS for treatment resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88–94.
- [34] O'Reardon JP, Brent Solvason H, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial 6. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208–16.
- [35] Brakemeier EV, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *J Affect Disord* 2008;108:59–70.
- [36] Georges MS, Belmaker RH. Epilogue for the clinicians. In: *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. 2007. p. 25764.