

大うつ病性障害の左背外側前頭前野への反復性高頻度経頭蓋  
磁気刺激法による定量脳波増強効果についての研究

野 田 賀 大

## 「論文タイトル」

大うつ病性障害の左背外側前頭前野への反復性高頻度経頭蓋磁気刺激法による定量脳波増強効果についての研究

所属 医学博士課程 脳神経医学専攻

指導教員名 笠井 清登 教授

申請者名 野田 賀大

## 「要旨」

本研究では薬物治療抵抗性の大うつ病性障害を対象に反復性高頻度経頭蓋磁気刺激法（rTMS）による定量脳波（qEEG）への影響及び臨床効果について調べた。うつ病患者 25 名に対して、計 10 回の rTMS セッションを左背外側前頭前野に施行した。その前後で安静覚醒閉眼脳波を計測し、パワースペクトラム解析を行った。rTMS による臨床効果はハミルトンうつ病評価尺度とウィスコンシンカードソーティングテストで評価した。前頭前野領域を対象とした qEEG パワー変化の分散分析では、rTMS 治療後にシータパワーの有意な増加を認めた。F3, Fz, F4 を対象とした相関分析では、F3/F4 のシータパワーの増高と認知機能改善との間に有意な臨床相関を認めた。本研究結果からは、うつ病に対する rTMS 治療により、長期増強様変化を反映した qEEG 変化が引き起こされている可能性が示唆された。

## 「序文」

本研究は、大うつ病性障害患者の背外側前頭前野に対する高頻度 rTMS が、定量脳波に与える影響を調べたものである。さらに rTMS 治療による臨床効果の発現と定量脳波の変化との間に関連性があるかどうかについて検討を試みた。

### 1. うつ病患者及び健常人に対する rTMS 研究

大うつ病性障害に対する rTMS 臨床研究では、特に薬物治療抵抗性うつ病を対象とした臨床研究が多く、世界中で既に 15 年以上研究がなされてきている。現在、rTMS は抗うつ薬による薬物療法と同等以上の抗うつ効果をもたらす治療法として確立されてきているが[1-13]、現在、その作用機序はまだ十分解明されておらず、さらなる研究が必要な状況である。

Pascual-Leone らによる、初期の多施設無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験[14]では、薬物治療抵抗性うつ病患者の左背外側前頭前野（Dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC）に対する高頻度 rTMS により、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton's Rating Scale for Depression; HAM-D）や自記式ベックうつ病調査票（Beck Depression Inventory; BDI）にて有意な改善効果が認められたと報告している。現時点では、うつ病に対する rTMS の効果発現の機序は、刺激部位への直接作用及び刺激関連部位に対する遠隔作用によって、うつ病の病的な神経ネットワークの可塑性が正常化し、結果的に、抗うつ効果がもたらされるものと考えられている[15, 16]。

そこで、rTMS の刺激期間を越えた持続的な臨床効果を発揮する為には、刺激された神経回路における生理機能が持続的に変化する必要があるが、そのような持続的な変化を引き起こす有力なメカニズムの1つに「シナプス可塑性」という性質が考えられている[17]。臨床研究においては、シナプス可塑性の集合的な相互作用によりもたらされる「神経可塑性」という概念がより重要であるが、神経可塑性とは use-dependent に神経の構造及び機能が持続的に変化することと定義され[18]、シナプス伝達効率の活動依存的変化を反映したものであると考えられている[19]。

さらに、うつ病患者に対するより基礎的な rTMS 研究では、DLPFC に対する高頻度 rTMS と低頻度 rTMS による影響を PET 所見の局所的脳代謝活動や臨床効果を指標にして調べた先行研究では、DLPFC に対する高頻度 rTMS は PET 所見上、持続的な部分的脳血流量の増加を認め、逆に低頻度 rTMS では持続的な部分的脳血流量の低下を認めたと報告している[20]。このように同部位に対する rTMS 刺激でも、高頻度刺激（1Hz 以上）か低頻度刺激（1Hz 未満）かにより脳内に発現される効果が異なり、高頻度刺激では刺激部位の機能を促進させる効果があるが、低頻度刺激では抑制することが知られている。さらに、SPECT を用いた脳画像研究では、うつ病患者に対する rTMS 治療で臨床症状と相関を示す SPECT 上の脳血流量 (regional cerebral blood flow; rCBF) の変化も報告されている[20, 21]。

一方、健常人を対象とした rTMS 研究では、rTMS をプローブとすることで、正常な脳機能を認知神経科学的に解析することを主目的としている。特に DLPFC に

対する rTMS 刺激は、LTP 誘導を介した神経可塑性的変化により様々なアウトカムをもたらす得る為、しばしば用いられている方法である。具体的には、標準的な心理検査における精神症状の改善効果や長期的な脳構造及び機能の変化（例えば、特定の脳部位の体積増加や脳代謝の増加など）あるいは電気生理学的所見の変化（例えば、高密度 EEG 上の変化、ERP 上の P50、negative mismatch negativity (NMN) など）をアウトカムとしたパラダイムで実験がなされてきている。

例えば、健常被験者の左 DLPFC に対する高頻度 rTMS 刺激により、ワーキングメモリー課題や注意制御機能を評価する Stroop テストのパフォーマンスが強化されたという報告があり [22, 23]、さらに同じく健常人を対象とした rTMS-PET 研究では、左 DLPFC への高頻度 10Hz 刺激が、刺激側の前帯状皮質（BA 25/12, BA 32）と前頭眼窩野（BA 11）の内因性ドーパミン（DA）の放出量増加を引き起こし、右 DLPFC への高頻度 10Hz 刺激では DA 放出量の有意な変化は見られないといった知見が報告されている [24]。

このように、健常被験者の DLPFC を標的部位とした rTMS 研究は、認知課題によって様々な神経心理学的な機能を評価できる為、認知神経科学的なメカニズムを解明する手段として非常に有用な方法であると考えられる。

次に、rTMS の介入方法であるシングル rTMS セッションとマルチプル rTMS セッションの違いや特徴について説明する。

## 2. シングル rTMS セッションとマルチプル rTMS セッション

rTMS による介入研究は、大きく分けて健常人を対象とした生理学的研究と、うつ病をはじめとした患者を対象とした臨床研究とがある。健常人を対象に rTMS を施行する場合は、その目的が治療応用ではなく、生理学的メカニズムを解明することを目的としている為、倫理面および安全性確保の観点から、通常は 1 回セッションのみの限定的な rTMS プロトコルを用いることが多い。このような rTMS 介入方法をシングル rTMS セッションと呼ぶ。一方、うつ病患者を対象に rTMS を実施する場合は、臨床応用により重点が置かれることが多い為、出来るだけ治療効果が上がるように複数回のセッションによる積極的な rTMS プロトコルを採用することが多い。このような rTMS 介入方法をマルチプル rTMS セッションと呼ぶ。

このような背景から、健常人に対してはシングル rTMS セッションによる影響を EEG で評価する研究があるが、うつ病患者を対象としたシングルセッションによる rTMS-EEG 研究は現時点では報告されていない。その為、シングル rTMS セッションにおける健常者とうつ病患者の EEG 変化に関しては現状では比較することができない。この問題は今後の研究課題として残されている。

一方、マルチプル rTMS セッション介入による EEG 研究に関しては、安全性と倫理面の問題から、健常人に対しては現時点では実施されていないが、うつ病患者を対象とした先行研究は一報のみ存在する。それは Spronk らによる先行研究[25]であり、うつ病患者 8 名に対して左 DLPFC への高頻度 rTMS を約 21 セッション施行し、

その前後で定量脳波（quantitative EEG; qEEG）による評価をしている。同研究結果では rTMS 治療後に有意な qEEG 変化は認められなかったが、右半球において治療効果を反映したデルタパワーの増加傾向を認めたと報告している。但し、マルチプル rTMS セッション研究においても、先述した理由により、健常人とうつ病患者との比較検討はできないという問題がある。

健常人を対象としたシングルセッションによる rTMS-EEG 研究は比較的多数あるが[26-32]、その中でも注目すべき研究は Pascual-Leone らによるものである。彼らはシングル rTMS セッション後に MEP あるいは EEG 上、数分から 1 時間程度持続する変化を報告しており、これを後効果 (aftereffect) と呼んでいる[33]。この aftereffect は、シングル rTMS セッション後に発現する一過性の行動変化に相応する形で誘導され消失することが知られている為、aftereffect は単なる電位変化ではなく短期的可塑性を反映した所見なのではないかと考えられている[33]。

しかしながら、マルチプル rTMS セッションにより引き起こされる電気生理学的変化に関しては、先行研究では殆ど調べられてない為、after effect 以外の変化があるのかも、まだよく分かっていない。その為、マルチプル rTMS セッション後の EEG 変化を評価していくことは、研究上意義があるものと考えられる。さらに、その EEG 変化がマルチプル rTMS セッション後の行動変化とどのような関係を示すかを調べていくことは、神経可塑性の観点からも非常に重要であると考えられる。

次に、rTMS の主な刺激部位である M1 と DLPFC の特徴について説明する。

### 3. rTMS 刺激部位 : M1 と DLPFC

rTMS と EEG を組み合わせた先行研究において、運動野 (M1) への rTMS 刺激によるものは、[表 1] に示すように、健常者を対象としたシングルセッションによるものが殆どである[26, 27, 30-32]。一方、背外側前頭前野 (DLPFC) への rTMS 刺激によるものは、[表 2] に示すように、少数の健常者を対象としたシングルセッションによるもの[28, 29]と、うつ病患者を対象としたマルチプルセッションによるものが 1 つのみある[25]。ここで、rTMS-EEG 研究の中で、M1 を刺激部位とした先行研究を [表 1] に、DLPFC を刺激部位とした先行研究を [表 2] に示す。

[表 1] 健常者対象の運動野を刺激部位とした rTMS-EEG 研究

Authors Number & Subjects	TMS- Protocol	Outcome measures	Timing of EEG	EEG-aftereffect	Duration of aftereffects
<b>Van Der Werf and Paus (2006)</b>	12, healthy 0.6Hz/15min M1,PM/ 90%RMT/ 540pulses	TMS- induced response	Before and after TMS	~60% amplitude decrease, reduction in induced theta activity	Approximately 40 min, or not studied longer
<b>Brignani et al. (2008)</b>	6, healthy 1Hz/10min M1/ 110%MT/ 600pulses	EEG power (rest)	During TMS	max 82% focal, cumulative increase in alpha power	Not assessed
<b>Fuggetta et al. (2008)</b>	11, healthy 5Hz/20×4s trains: 30s ITI M1/ 80-100%MT/ 400 pulses	EEG power and coheren (rest)	During TMS	~30-40% focal incr/decr in alpha and beta power/coherence	Not assessed

<b>Esser et al. (2006)</b>	7, healthy	5Hz/5×6×10s trains: 5s ITI M1/ 90%RMT/ 1500 pulses	TMS-induced response	Before and after TMS	~60% amplitude Increase	Approximately 10 min, or not studied longer
----------------------------	------------	---	----------------------	----------------------	-------------------------	---

[表 2] 健常者及びうつ病患者対象の DLPFPC を刺激部位とした rTMS-EEG 研究

<b>Authors</b>	<b>Number &amp; Subjects</b>	<b>TMS- Protocol</b>	<b>Outcome measures</b>	<b>Timing of EEG</b>	<b>EEG-aftereffect</b>	<b>Duration of aftereffects</b>
<b>Okamua et al. (2001)</b>	32, healthy	10Hz/2×3s train: 300s ITI Frontal/ 100%MT, 60 pulses	spectral power (rest)	Before and after TMS	change in peak frequency and power (~10%, many frequencies)	Approximately 5min, or not studied longer
<b>Schutter et al. (2001)</b>	12, healthy	1Hz/1×20 min DLPFPC/ 130%MT, 1200 pulses	spectral power (rest)	After TMS and sham	increase in prefrontal theta power	Approximately 1h, or not studied longer
<b>Griskova et al. (2007)</b>	18, healthy	10Hz/100×2s train: 10s ITI DLPFPC/ 110%MT, 2000 pulses	spectral power (rest)	Before and after TMS	~400% increase in delta power	Approximately 10min, or not studied longer
<b>Spronk et al. (2001)</b>	8, depression	10Hz/20×5s train :40s ITI DLPFPC/ 100%MT, 15000~21000 pulses	spectral power (rest)	Before and after TMS	increase in delta power at the right hemisphere	not reported in detail

ここでの問題は、DLPFPC を標的部位とした rTMS-EEG 研究では、健常人においてはシングルセッション介入後の EEG を評価しているが、うつ病患者においては

マルチプルセッション後に EEG 評価を行っている為、先行研究結果から両者の違いを比較することができないということである。このように、本研究と関連した問題点として、健常人とうつ病患者との間で、DLPFC に対する rTMS 介入後の EEG 変化が、シングルセッション及びマルチプルセッション後に、どのような差異として見られるかを比較検討していくことは、今後残された課題であると言える。但し、先述したように健常人に対するマルチプルセッション介入は実行可能性が低い為、実際上は両群におけるシングル rTMS セッション後の EEG 変化を比較検証していくことが現実的な課題であると考えられる。

次に、rTMS 効果の評価手段としての MEP/EEG の特長について説明する。

#### 4. rTMS 効果のモニター手段としての 電気生理学的検査

今日までヒトの脳の神経可塑性の変化を最も鋭敏かつ簡便に捉えうる方法として、筋電図 (electromyogram; EMG) や脳波 (electroencephalogram; EEG) 等の神経生理学的な方法論が用いられている[34-38]。その理由は、rTMS による刺激関連部位の可塑的变化を EMG 上の運動誘発電位 (MEP) あるいは EEG 上の TMS 誘発電位 (TMS-evoked potential; TEP) の増強効果 (potentiation) として評価できるからである [30, 31, 33, 39, 40]。

先述した「神経可塑性」の背景にある重要なメカニズムとして、電気生理学的な長期増強 (Long-term potentiation; LTP) がある。LTP はシナプス可塑性の研究に

において最もよく調べられている性質であり、シナプス伝達効率の持続的な増強効果のことを指す。シナプス伝達効率の強さは、本来的には電気刺激に対する興奮性後シナプス電位（excitatory postsynaptic potentials; EPSPs）により測定されるものであるが、ヒトを対象とした臨床研究においては、筋電図（Motor evoked potential; MEP）や脳波（Electroencephalography; EEG）等の電気生理学的検査によって、集合的 EPSPs を反映した所見を検出することで間接的に LTP 様変化を評価している[34, 35, 41]。

うつ病のような精神疾患における機能改善を考えた場合、刺激対象部位は高次認知機能と関連した DLPFC を標的とすることが合理的であり、実際に現在までの先行研究によって、うつ病の DLPFC に対する rTMS で一定の治療効果が確認されている。M1 に対する刺激効果を考える場合には、EMG でモニターすべきであるが、DLPFC 刺激の作用機序を考える場合には、計測手段は EEG ということになる。また PET/SPECT によって rTMS 効果を評価する場合には、脳神経活動の一次情報である電気生理学的変化を直接捉えるわけではない為、LTP を反映した神経可塑的变化に関する評価は難しいという問題がある。したがって、DLPFC を刺激部位とした rTMS 効果を間接的に評価するモニター手段としては、その簡便性及び実行可能性の観点からも EEG は優れた計測方法であると考えられる。

最後に、本研究の導入へ向けて rTMS-EEG 研究の現況について説明する。

## 5. 本研究への導入

このように、rTMS は健常者の認知神経科学的な探索の道具としてだけでなく、精神神経疾患における神経生理学的な病態メカニズムを解明する為の手段としても非常に有用な方法である。しかしながら、近年、rTMS は様々な疾患に対して積極的に臨床応用されてきているが、疾患に対する rTMS の病態改善のメカニズムはまだ十分には解明されていない。特にうつ病に対しては、今まで数多くの rTMS 臨床研究がなされてきているが、うつ病の病態改善のメカニズムに関して電気生理学的観点から調べている研究は殆どない。また rTMS 治療的介入による脳波変化と臨床症状の変化との関連性について十分に評価・検討している研究も殆どない状況である。そのような背景の中で、本研究では、大うつ病性障害に対する rTMS 治療の電気生理学的メカニズムの一端を解明することを目標に据えて研究を実施した。

特に本研究では、うつ病患者の DLPFC に対するマルチプル rTMS セッション介入後の EEG 変化における各周波数の変化パターンやその持続期間及び rTMS 前後の臨床症状変化との関連性について、先行研究では詳細には調べられていないという問題点がある為、それらの問題点を解決することを期待して rTMS 臨床研究を行うこととした。

## 「目的」

大うつ病性障害に対する治療効果が臨床的に示されている rTMS プロトコルが、電気生理学的にどのような脳内メカニズムの変化を引き起こしているのか、またその変化のどの成分が、rTMS 治療による臨床効果と関係しているのかを明らかにすることを本研究の目的とした。具体的には、うつ病に対する rTMS 治療は、刺激部位および刺激関連部位の病的な神経ネットワークをニューロモジュレートすることにより治療効果を発揮すると言われているが、その背景にある重要なメカニズムである神経可塑性の変化が定量脳波および行動にどのように反映され、それらが実際にどのように関連しているのか調べることを目的とした。さらにうつ病に対する rTMS の治療効果は、臨床的には数日から数週間に亘って持続する為、その効果発現の背景にある神経可塑性の変化は、それに相応した期間持続しているものと想定されるが[25]、実際に rTMS 治療によって誘導された神経可塑性変化を反映した定量脳波上の変化が、rTMS 刺激から数時間後にも持続して見られるのかどうかを調べることも目的とした。

## 「方法」

### 【研究被験者】

25名の薬物治療抵抗性うつ病の患者（男性17名、女性8名）がオープンラベルのrTMS臨床研究に参加した。大うつ病性障害うつ病エピソードの診断は、操作的診断基準（ICD-10）に基づいて行われ、さらに臨床研究参加時点での精神科構造化面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I）により確認された。薬物治療抵抗性うつ病とは、2種類以上の抗うつ薬を1か月以上投与しても反応せず、うつ状態が改善しない（Hamilton's Rating Scale for Depression; HAM-D 21-item version  $\geq$  8点）ケースと定義した。本臨床研究には、神経疾患、てんかん、物質乱用、頭部外傷の既往、体内埋め込み式医療機器、妊娠等の除外基準を満たす被験者のみが参加した。[表3]に被験者の臨床疫学データを示す。

[表3] 被験者の臨床疫学データ

Population (N = 25)	Major depressive disorder
Age (y), Gender M/F	44.6 $\pm$ 10.7(y), 17/8
Age of Onset (y)	37.0 $\pm$ 11.7
Duration of disease (y)	7.6 $\pm$ 3.6
RMT (%)	78.2 $\pm$ 9.4 MSO (N = 22)
TMS intensity (%)	76.9 $\pm$ 6.8 MSO (N = 25)
% RMT	97.8 $\pm$ 5.9 (N = 22)
Baseline – HAMD	14.2 $\pm$ 6.5
Two week – HAMD	6.4 $\pm$ 4.5

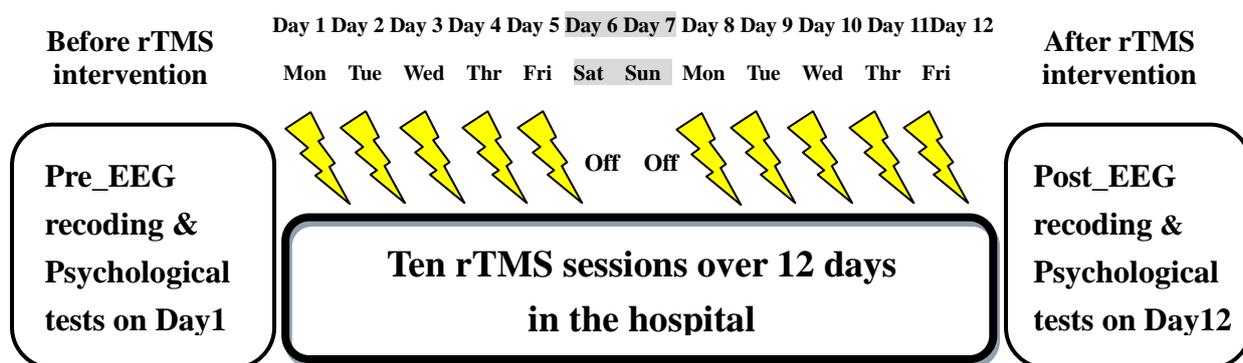
RMT = resting motor threshold; HAM-D = Hamilton's Depression Rating Scale;

MSO = maximal stimulator output; The data represent means  $\pm$  standard deviation (S.D.)

本研究はヘルシンキ宣言に従い、全ての被験者に研究内容に関して書面による説明を行い、被験者から研究参加への同意を得て実施された。本研究計画は、神奈川県立精神医療センター倫理審査委員会にて承認を受け実施された。

### 【研究デザイン】

本研究はオープンラベルスタディであり、研究デザインの概要を [図 1] に示す。本研究では、被験者に 12 日間の臨床研究入院をしてもらい、rTMS セッションを 1 日 1 回、月曜日から金曜日にかけて 2 週間行い、計 10 回の rTMS セッションを実施した。臨床研究入院期間中は、rTMS 治療以外の影響を極力除外する為に、薬物治療の変更は行わず、精神療法、心理療法、作業療法等も一切行わなかった。また研究入院中は、環境の変化による影響を低減させる為に、原則として外出・外泊は控えて頂いた。



[図 1] 研究デザインのシェーマ

### 【被験者の薬物治療】

被験者の臨床研究入院中の薬物治療データを [表 4] に示す。薬物治療内容は、臨床研究入院に入る少なくとも 1 週間前には固定し、臨床研究退院後の外来まで変更しなかった。被験者の抗うつ薬平均内服量は、imipramine 換算で  $192 \pm 122$  mg/day, 抗精神病薬平均内服量は、chlorpromazine 換算で  $67 \pm 108$  mg/day, ベンゾジアゼピン平均内服量は、diazepam 換算で  $10.2 \pm 8.6$  mg/day であった。

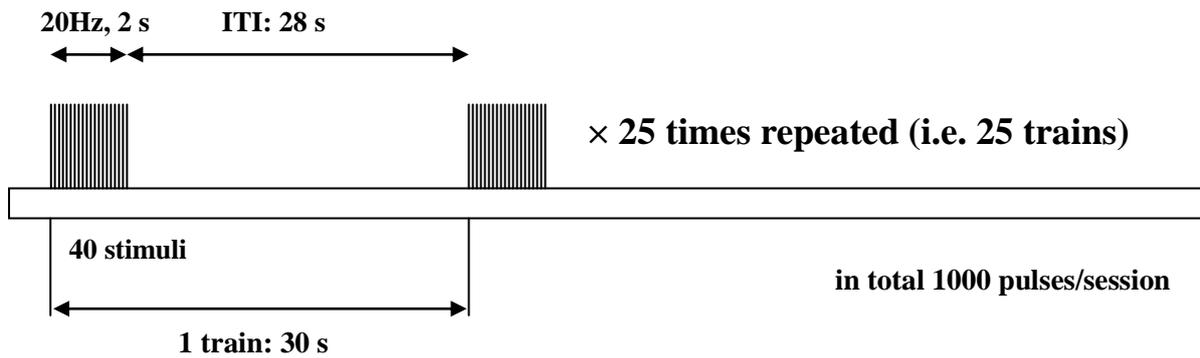
[表 4] 被験者の薬物情報

Medication	Equivalent dose (mg/day)
<b>Antidepressants</b>	$192 \pm 122$ ( <i>Imipramine-E.D.</i> )
<b>Antipsychotics</b>	$67 \pm 108$ ( <i>Chlorpromazine-E.D.</i> )
<b>Benzodiazepines</b>	$10.2 \pm 8.6$ ( <i>Diazepam-E.D.</i> )

E.D. = equivalent dose

### 【rTMS 刺激プロトコル】

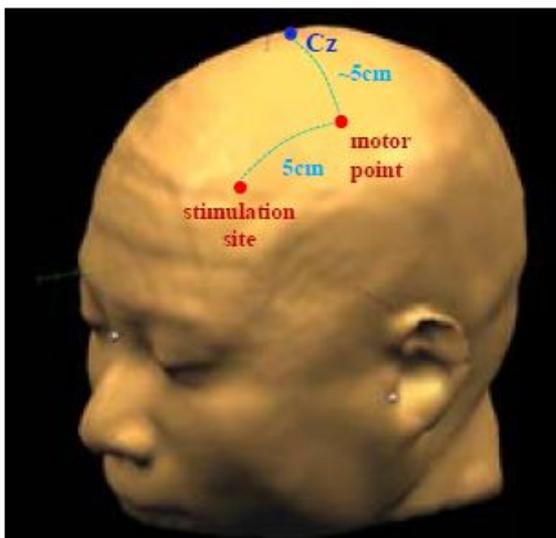
rTMS の刺激プロトコルは、磁気刺激法に関する国際ワークショップで定められた安全性ガイドライン[42]を遵守した形で設定した。本研究では rTMS を 20Hz, 2sec 間による 40 stimuli を 1 train とし、train 間の interval (inter-train interval; ITI) を 28sec に設定して、1 セッションで計 25 trains 繰り返すプロトコルとした。したがって 1 回の rTMS セッションで 1000 パルス/日、計 10 回の rTMS 治療で合計 10,000 パルスの TMS 刺激とした。本研究の rTMS 刺激プロトコルを [図 2] に示す。



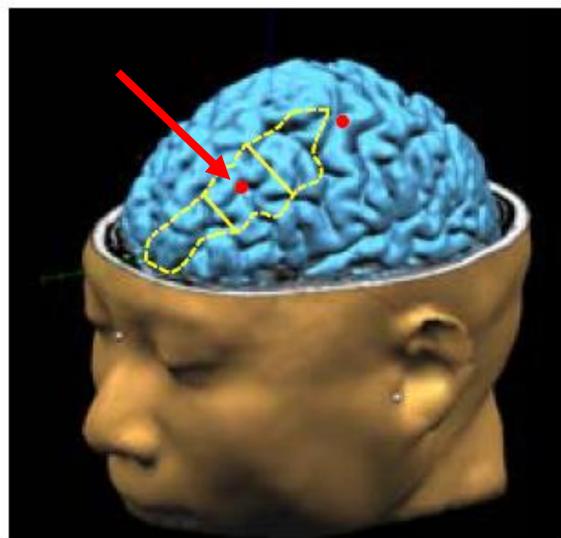
〔図 2〕 rTMS 刺激プロトコルのシェーマ

【rTMS 刺激部位のナビゲーション】

rTMS の刺激部位は、左 DLPFC の中前頭回中央部とし、臨床研究入院前に撮像した各被験者の頭部 MRI 情報から 3 次元再構成したディスプレイ上の脳画像 (Brain Voyager TMS Neuronavigator, Brain Innovation, The Netherlands) を元に、超音波によるニューロナビゲーションシステム (Zebris Medical GmbH, Germany) を用いて、研究実施者が rTMS 刺激部位をリアルタイムに同定した。ナビゲーション画像を [図 3] に示す。



Conventional "5cm" Rule



Real-time Neuronavigation

〔図 3〕 左図は従来法の 5 cm ルールによる刺激部位の同定方法である。まず Cz から lateral 方向 5 cm の点が motor point に相当し、そこから anterior 方向 5 cm の点が古典的な左 DLPFC の刺激部位とされる。しかしながら、従来法では、頭蓋骨の形状が人種、性別、個人によって異なる為、被験者毎に脳表上の正確な刺激部位を同定するのは困難である。一方、右図のリアルタイムニューロナビゲーションでは、まず各被験者の頭部 MRI 情報に基づいて 3 次元画像を再構成し、その脳画像上に赤矢印で示した標的部位を設定する。被験者の顔面 3 箇所と刺激コイルの表面 5 箇所の相対的位置座標を digitize することで、超音波ガイドによるリアルタイムナビゲーションが可能となる為、刺激中のコイルのずれに対してもすぐに補正できるようになっている。

### 【rTMS 装置と手順】

rTMS の装置は、Magstim Rapid system (The Magstim Company Ltd, UK) を用いた。この装置により出力される磁気刺激パルスは、パルス幅が 250  $\mu$ s の二相性の波形である。rTMS には直径 70 mm の空冷式 8 の字コイルを使用した。rTMS 刺激に際して、誘導電流が左 DLPFC 上を矢状断の posteroanterior 方向に流れるように、コイルのハンドルをミッドラインと平行に真後ろに向けた。さらにコイルの接地面が頭蓋円に対して接線方向を取るように角度を前後左右で調整した。運動閾値 (MT) は、安静時の右短母指外転筋 (abductor digiti minimi; ADM) から記録した。ADM からの最適な運動誘発電位 (motor-evoked potential; MEP) を検出する為に、超音波によるニューロナビゲーションシステムを用いて、左運動野の ADM に相当する部位 (hot spot) を 0.5 cm 刻みでグリッドを描く様にコイルを移動させながら同定した。その後、同部位 (hot spot) にコイルを固定し、刺激強度を少しずつ調整しながら、TMS による 10 回のテスト刺激のうち、EMG 上 50 $\mu$ V を越えた ADM の MEP が 5 回誘発される刺激強度を同定し、その値を各被験者の RMT と定義した。

## 【rTMS 刺激強度の設定】

rTMS の刺激強度は、各被験者の右短母指外転筋の安静時運動閾値（resting motor threshold; RMT）を指標にして調整した。理想的には全被験者に一定の%RMT 強度で刺激できることが望ましいが、現実的には大うつ病性障害患者である被験者全員に 100%RMT で刺激すると、被験者によっては刺激部位の疼痛に対する忍容性の問題が生じる為、通常、臨床的には被験者の痛みに対する忍容性に合わせ 80-110%RMT の範囲で刺激強度を調整することが多い。本研究では、[表 3] に示すように、%RMT は  $97.8 \pm 5.9\%$  であり、実際上の各被験者の RMT を指標にした rTMS の生物学的な刺激強度には大きな個人差は見られなかった。各被験者の具体的な TMS intensity, %RMT, RMT の平均値について [表 5] に示す。25 名中 3 人に関しては、RMT が 100%MSO（Maximal stimulator output）以上で計測できなかった為、%RMT は計算できなかった。それら 3 人の被験者の TMS intensity は、各被験者の忍容性に応じて出来るだけ高い値を採用した。

[表 5] 各被験者の安静時運動閾値（RMT）と TMS 刺激強度（Intensity）

	TMS intensity (%)	%RMT (Intensity/RMT)	RMT (%)
1	92.5	N/A	>100
2	82	N/A	>100
3	77	88	88.5
4	62.5	108	56
5	86	100	86
6	74	102	72.5
7	78.5	100	79
8	80	99	81.5

9	82.5	97	85
10	82.5	97	85
11	71.8	96	75.5
12	81.5	90	90.5
13	75	98	76.5
14	79.5	90	88
15	81	100	81
16	75.5	94	79.9
17	79	95	83.5
18	74	102	72.5
19	77.5	N/A	>100
20	77.5	103	75.5
21	73.7	84	88.5
22	63	108	58.5
23	71.5	100	71.5
24	80	101	79.5
25	65	100	65
<b>mean</b>	76.9	97.8	78.2
<b>S.D.</b>	6.8	5.9	9.4

#### 【評価方法】

rTMS 治療前後のデジタル脳波計測と臨床評価に関しては、次の手順で行った。

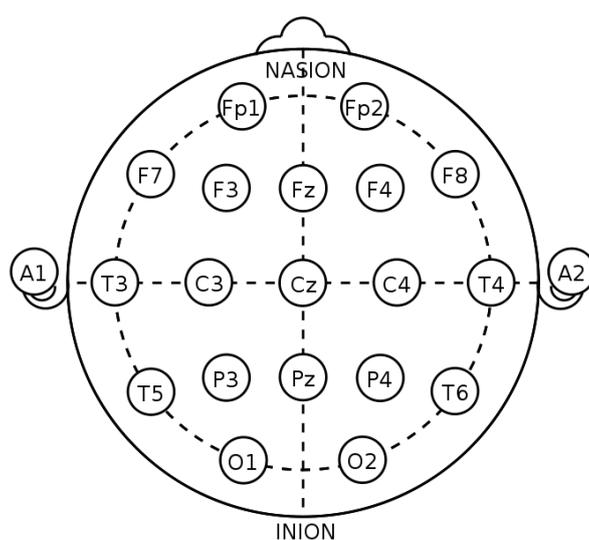
まず Pre\_EEG を rTMS 治療開始前に計測し、その後、ハミルトンうつ病評価尺度 21 項目版（Hamilton's Rating Scale for Depression; HAM-D 21-item version）と ウィスコンシンカードソーティングテスト（Wisconsin Card Sorting Test; WCST）による臨床評価を行い、rTMS 治療介入前のベースラインとした。Post\_EEG は rTMS 治療の 9 セッション目あるいは 10 セッション目終了後の約 3.5 時間後に行い、臨床評価は全て 10 セッション終了後の 1 時間以内に実施した。Post\_EEG の計測時点は被験者により異なる。

っていたが、その内訳は9セッション後が12名、10セッション後が13名であった。

本研究における臨床評価は、大うつ病性障害の程度を客観的に定量化する為にHAM-Dを用い、また遂行機能を担っているDLPFCをrTMSで刺激し、うつ状態により可逆的に低下している前頭葉機能の変化を評価する目的でWCSTを使用した。心理検査による臨床評価はrTMS治療に直接関与していない評価者が実施した。

### 【脳波計測】

EEG計測は、デジタル脳波計（Grass Technologies, West Warwick, RI）を使用し、rTMS治療開始前とrTMS治療終了前後のDay9ないしDay10に行った。EEG計測の記録電極は、国際10-20法〔図4〕に従い、脳波キャップを用いて19電極（Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, and O2）に留置した。アース電極はFpzとし、リファレンスは両耳朶のA1-A2電極を連結したものをを用いた。



〔図4〕 国際10-20法による電極配置

本デジタル脳波計のサンプリング周波数は 400Hz であり、EEG シグナルに対するバンドパスフィルターは 0.3-70Hz 帯域に設定した。頭皮-電極間の接触抵抗であるインピーダンスは 10 k $\Omega$  以下を保つようにした。EEG 計測は電磁波シールドされた脳波室内のベッド上に被験者に仰臥位になってもらい、安静覚醒閉眼状態で約 15 分間連続して記録した。2 回目の EEG 計測は、rTMS による EEG 上の長期的変化を調べる為に、9セッション目ないし 10セッション目の rTMS 終了後、約 2.5 - 4.5 h の間に実施した。

### 【脳波解析】

EEG データの解析は、EEGLAB (Swartz Center for Computational Neuroscience; SCCN, University of California at San Diego; UCSD) を用いて行い、解析者に被験者の臨床情報が分からないように EEG データをブラインド化して行った。EEG データ上の眼球運動 (EOG) や筋電図 (EMG) 等のアーチファクトは、臨床脳波読影に精通した検査者が目視で確認して EEGLAB 上で手動的に除外した。EEG 計測中の一過性の睡眠による徐波混入の可能性に関しては、2 人以上の検査者が目視により、EEG 記録上、波形として確認できるデルタ波やシータ波が見られないことを確認して否定した。臨床的にも rTMS 施行後に被験者の意識レベルが低下することは一切見られなかった。EEG データの解析に際し、EEG のリファレンスはデジタル脳波計で設定されているモニタージュ上の平均リファレンスを使用した。各被験者のアーチファクト除去後の 300 sec のエポックに対して、高速フーリエ変換 (fast Fourier transform; FFT) に

よるパワースペクトル解析を行い、各周波数帯域をデルタ帯域 (0.5–3.0 Hz)、シータ帯域 (4.0–7.0 Hz)、アルファ帯域 (8.0–13.0 Hz)、ベータ帯域 (14.0–30.0 Hz) と定義して、各バンドのスペクトルパワーを計算した。最終的にアーチファクトを除去したエポックの割合は、解析対象区間全体の  $8.4 \pm 2.2\%$  であった。各被験者の rTMS 治療に対する反応性を調べる為に、rTMS 治療介入前後の各バンド、各電極の EEG パワーの変化率を、次式  $(\text{post}_X - \text{pre}_X)/\text{pre}_X \times 100$  (X は各バンド、各電極の EEG パワー値) にて計算した。

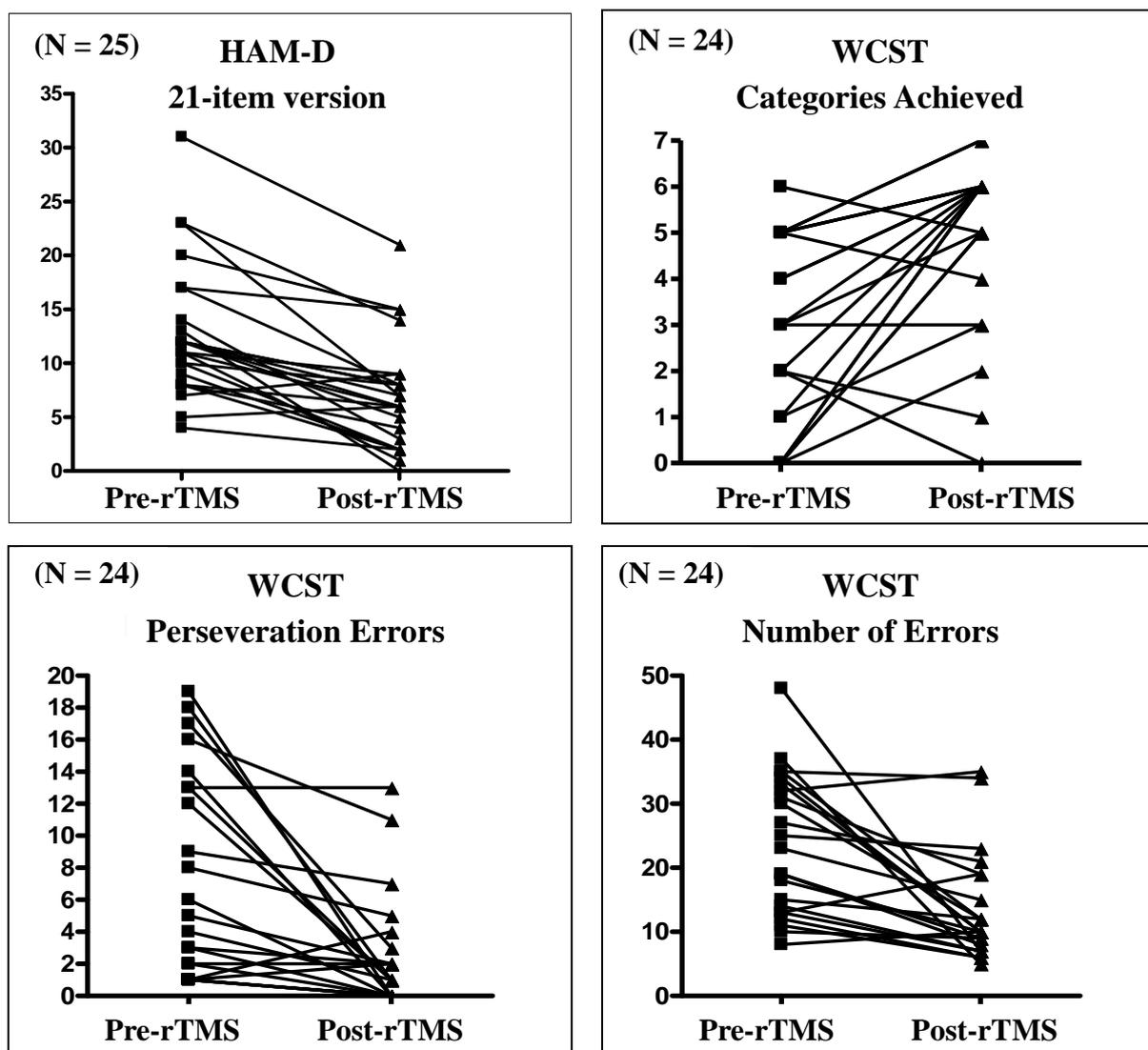
#### 【統計計画】

統計計画に関しては、まずミッドライン上の Fz, Cz, Pz を対象に、時間 (time)、電極部位 (site)、周波数帯域 (band) を被験者内要因とした反復測定 3 元配置分散分析 (3 way ANOVA) を行った。3 way ANOVA で統計学的に有意 ( $\alpha = 0.05$ ) な時間の主効果や交互作用が認められた場合、post hoc 解析や paired T テストを含めた 2 way ANOVA を行った。次に刺激部位である前頭前野に着目し、Fp1, Fp2, F7, F8, F3, Fz, F4 を含んだ time, site, band を被験者内要因とした 3 way ANOVA を行った。最後に、左 DLPFC への rTMS による直接及び間接効果としての EEG パワー変化と rTMS 治療前後での臨床所見の変化との間の相関の程度を調べる為[41, 43]に、F3, Fz, F4 を対象に Spearman の相関解析を行った。本相関解析では第 1 種の過誤を低減させる為に、 $\alpha = 0.01$  (two-tailed) を用いた。

## 「結果」

### 【臨床所見】

本研究における rTMS 治療前後の臨床症状の変化を [図 5] に示す。



[図 5] rTMS 治療前後の臨床症状スコア変化（縦軸；スコア，横軸；時間）

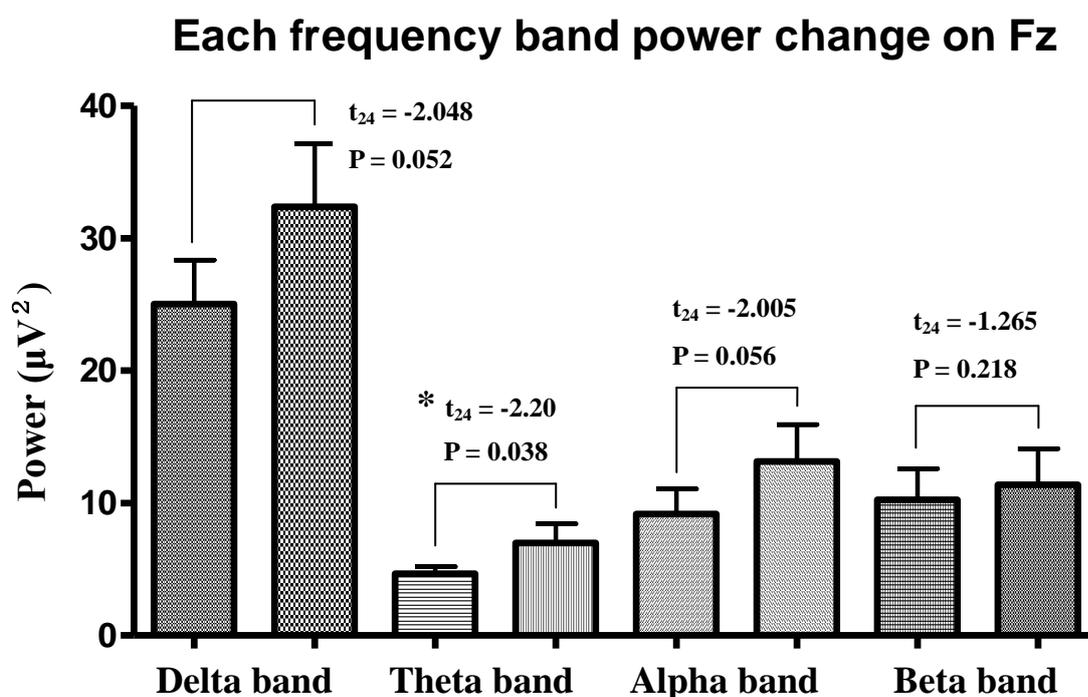
大うつ病性障害 25 名の HAM-D スコアは、 $14.2 \pm 6.5$  点から  $6.4 \pm 4.5$  点へと改善傾向を認めた。認知機能に関しては、WCST のカテゴリー達成数の変化が  $1.8 \pm 2.6$  ポイン

ト、保続回数の変化が $-4.5 \pm 6.6$  ポイント、エラー数の変化が $-9.4 \pm 12.1$  ポイントであり、各平均ポイントは改善傾向を示した。

### 【ANONA 所見】

ミッドライン 3 電極を対象とした 3 way ANOVA では、rTMS 治療介入効果を意味する時間の主効果 ( $F_{1,24} = 5.916, P = 0.023$ ) と時間と電極部位の有意な交互作用 ( $F_{2,48} = 3.761, P = 0.039$ ) を認めた。時間と周波数帯域の交互作用 ( $F_{3,72} = 2.722, P = 0.069$ ) は有意ではなく、トレンドレベルであった。3 way ANOVA で有意であった時間と電極部位の交互作用に関して、同部位 (Fz, Cz, Pz) の time と band を被験者内要因とした 2 way ANOVA を行った結果、Fz では時間の主効果 ( $F_{1,24} = 15.371, P = 0.001$ ; Sidak's correction 後も有意) を認めたが、時間と周波数帯域の交互作用 ( $F_{3,72} = 1.441, P = 0.238$ ) や時間と電極部位と周波数帯域の交互作用 ( $F_{6,144} = 0.985, P = 0.437$ ) は見られなかった。Cz では時間の主効果 ( $F_{1,24} = 0.899, P = 0.353$ ) は見られず、時間と周波数帯域の交互作用 ( $F_{3,72} = 0.705, P = 0.552$ ) も認めなかった。Pz では時間の主効果 ( $F_{1,24} = 2.973, P = 0.098$ ) は見られず、時間と周波数帯域の交互作用 ( $F_{3,72} = 1.566, P = 0.205$ ) も認めなかった。2 way ANOVA で時間の主効果を認めた Fz に関して、post hoc paired T テストを行い、rTMS 治療前後における各周波数帯域のパワーを比較した。その結果、シータ帯域 ( $t_{24} = -2.198, P = 0.038$ ) でパワーの有意な増高を示し、デルタ帯域 ( $t_{24} = -2.048, P = 0.052$ ) とアルファ帯域 ( $t_{24} = -2.005, P = 0.056$ ) では有意ではな

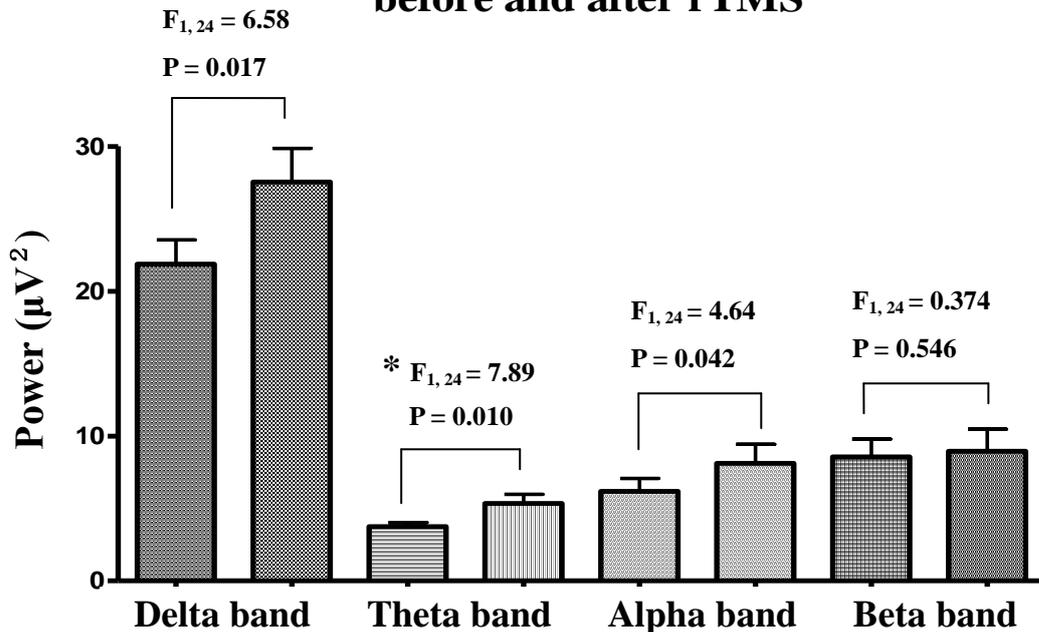
かったが増加傾向を認めた。ベータ帯域 ( $t_{24} = -1.265, P = 0.218$ ) では有意な変化は見られなかった。ミッドライン領域における post hoc 解析結果を [図 6] に示す。



[図 6] Fz における rTMS 治療介入前後での各周波数帯域のパワー変化

次に前頭前野領域 7 電極を含んだ 3 way ANOVA では、時間の主効果 ( $F_{1,24} = 9.502, P = 0.005$ ) と時間と周波数帯域の交互作用 ( $F_{3,72} = 3.873, P = 0.013$ ; Greenhouse-Geisser correction 後も  $P = 0.044$  で有意) を認めた。しかし時間と電極部位の交互作用 ( $F_{6,144} = 0.723, P = 0.632$ ) は見られなかった。したがって、前頭前野領域の EEG パワー変化は、部位特異性はないが周波数特異性があるという結果となった。前頭前野領域 (7 電極平均) における各周波数帯域のパワー変化を [図 7] に絶対表示で示す。

## Averaged prefrontal spectral power changes before and after rTMS



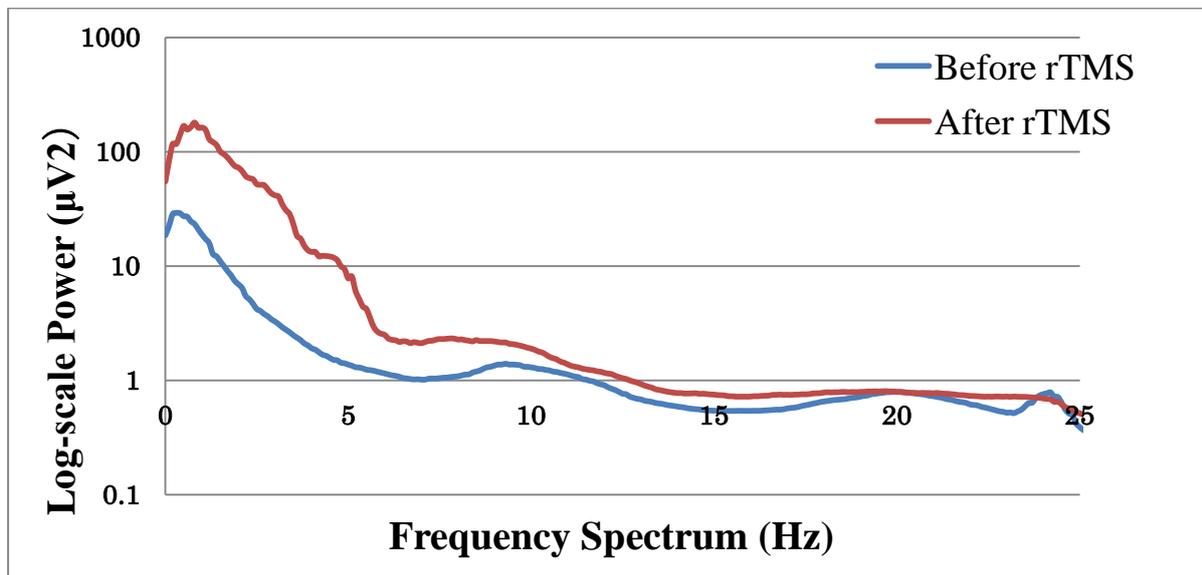
〔図 7〕 前頭前野領域（7 電極平均）における rTMS 治療介入前後での各周波数帯域の平均パワー変化（N = 25）

さらに時間と電極部位を被験者内要因とした 2 way ANOVA の結果は次のようになった。デルタ帯域では、時間の主効果（ $F_{1,24} = 6.575$ ,  $P = 0.017$ ; Sidak's correction では  $\alpha = 0.0127$  でトレンドレベル）を認め、時間と電極部位の交互作用（ $F_{6,144} = 0.333$ ,  $P = 0.919$ ）は見られなかった。シータ帯域では、時間の主効果（ $F_{1,24} = 7.885$ ,  $P = 0.010$ ; Sidak's correction 後も有意）を認めたが、時間と電極部位の交互作用（ $F_{6,144} = 0.224$ ,  $P = 1.387$ ）は見られなかった。アルファ帯域では、時間の主効果（ $F_{1,24} = 4.636$ ,  $P = 0.042$ ; Sidak's correction では  $\alpha = 0.0127$  でトレンドレベル）は認めたが、時間と電極部位の交互作用（ $F_{6,144} = 1.010$ ,  $P = 0.422$ ）は見られなかった。ベータ帯域では、時間の主効果（ $F_{1,24} = 0.374$ ,  $P = 0.546$ ）は認めず、時間と電極部位の交互作用（ $F_{6,144} = 0.950$ ,  $P =$

0.462) も見られなかった。

Post hoc 2 way ANOVA で rTMS 治療介入による時間の主効果を認めた各周波数帯域のパワー変化を、paired T テストで調べた結果、デルタパワーが平均 26%の増加、シータパワーが平均 43%の増加、アルファパワーが平均 31%の増加を示した。

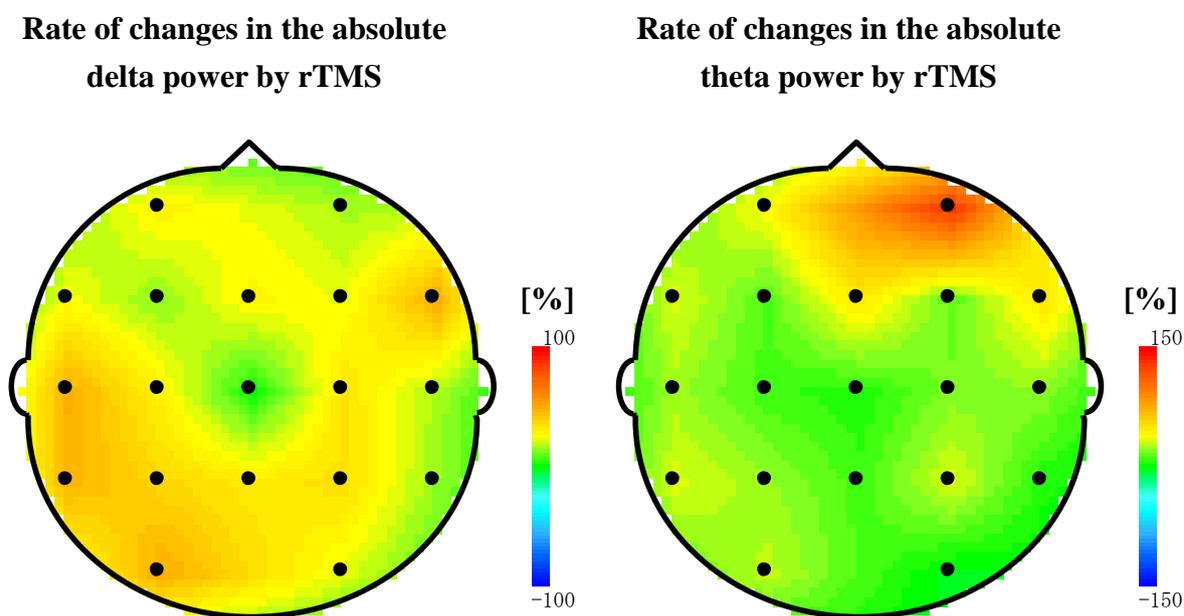
rTMS 治療介入前後の前頭前野領域 (7 電極平均) のパワースペクトル変化を Log-scale 表示で [図 8] に示す。



[図 8] 前頭前野領域 (7 電極平均) における rTMS 治療介入前後での平均パワースペクトル変化 (N = 25)。rTMS 治療介入前のパワースペクトルを青色で示し、rTMS 治療介入後のパワースペクトルを赤色で示す。rTMS 治療前後のパワースペクトルの変化(差分)に着目すると  $\delta$  帯域から low- $\alpha$  帯域にかけてパワーの増大が認められる。

次に前頭前野領域と対象とした ANOVA 解析結果より、シータパワーの変化に有意な所見を認め、デルタパワーの変化には比較的強い有意傾向を認めた為、それらの平均パワー変化率をトポグラフ表示すると [図 9] のようになる。左にデルタパ

ワー平均変化率[%]、右にシータパワー平均変化率[%]を示す。

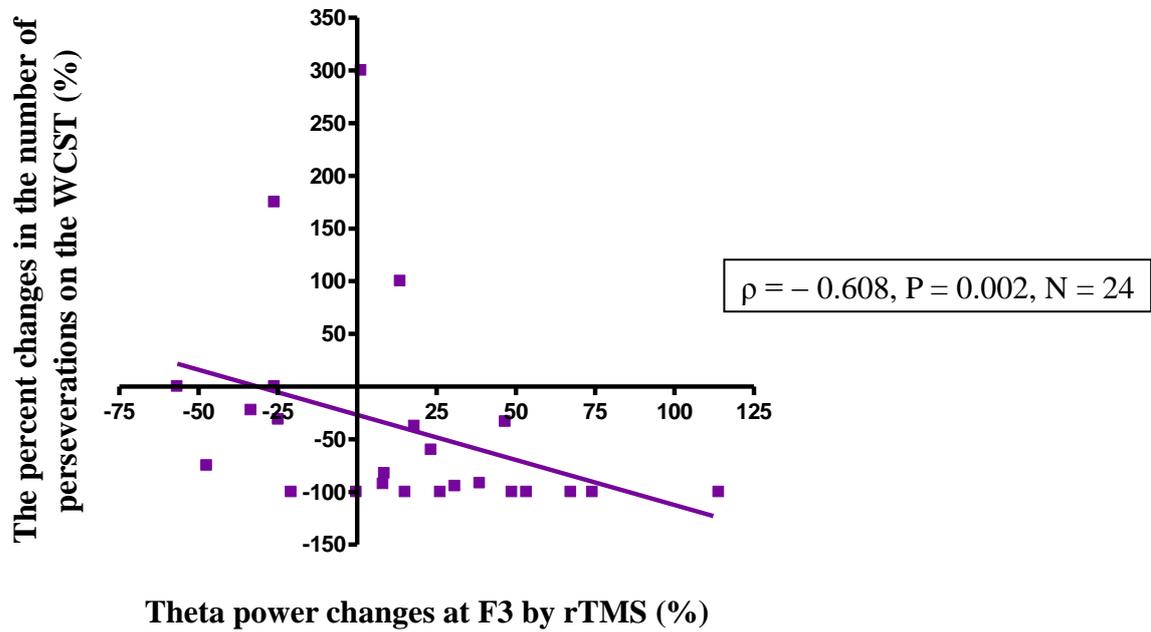


【図9】 rTMS 治療前後でのデルタパワー平均変化率[%]（左図）とシータパワー平均変化率[%]（右図）を表したトポグラフ（N=25）

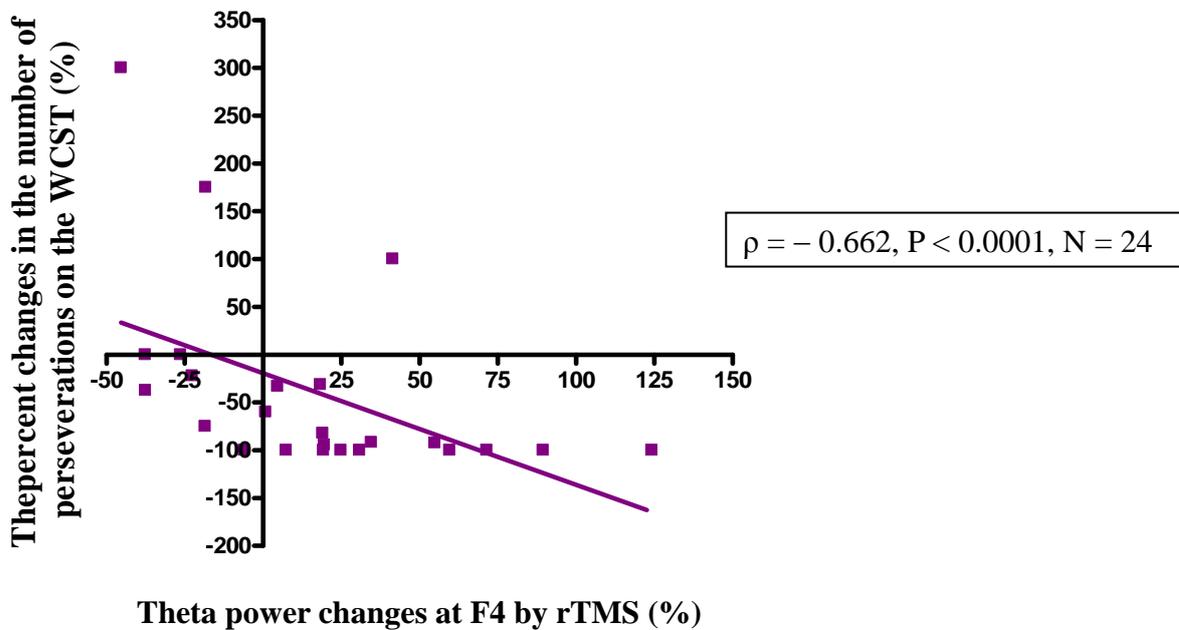
### 【臨床相関】

最後に、F3, Fz, F4 に着目して、rTMS 治療後、前頭前野で有意な qEEG パワー増加を示したシータパワーの変化率と各種臨床所見との間の相関解析を行った。これらの F3, Fz, F4 を解析対象とした理由は、F3 は rTMS の刺激部位である左 DLPFC の近傍にあり、さらに左 DLPFC への rTMS 刺激による間接効果は、脳梁を介して F4 近傍の右 DLPFC に伝播すると考えられているからである[41, 43]。Spearman の相関解析の結果、F3 ではシータパワーの増加と WCST における保続数の%変化率の増加との間に有意な逆相関 ( $\rho = -0.608, P = 0.002, N = 24$ ; 図 10) が認められ、F4 ではシータパワー増加と WCST の保続数の%変化率増加との間に有意な逆相関 ( $\rho = -0.662, P <$

0.0001, N = 24; 図 1 1) を認めた。



[図 1 0] F3 における rTMS 治療後のシータパワー増加の変化率と WCST 保続数の%変化率の改善との間に有意な相関が見られた。



[図 1 1] F4 における rTMS 治療後のシータパワー変化率の増加と WCST エラー数の%変化率の改善との間に有意な相関が見られた。

## 「考察」

本研究は、大うつ病性障害に対する反復性 rTMS 治療による EEG への影響を、qEEG 上の長期的効果として捉えた初めての報告である。本研究では主に 2 つの知見が得られた。1 つ目は、rTMS 治療後に解析対象の前頭前野領域でシータパワーの有意な増加が認められ、デルタパワーとアルファパワーの増加傾向が見られたということであり、2 つ目は、F3 のシータパワー増加率と WCST 保続数の改善率との間及び F4 のシータパワー増加率と WCST エラー数の改善率との間に有意な臨床相関を認めたとのことである。

以下、1. 類似先行研究、2. rTMS 治療後の qEEG の長期的変化、3. qEEG パワーの経時的変化を評価する為の追加研究、4. rTMS 治療による脳波変化と臨床相関、5. うつ病脳波について、6. rTMS 治療後の qEEG アルファパワー増加傾向、7. rTMS 治療後の qEEG シータパワー増加、8. rTMS 治療後の qEEG デルタパワー増加傾向、9. 本研究の限界、の順に考察を行う。

### 1. 類似先行研究

本研究方法と類似したものに Spronk らによる先行研究[31]があるが、その研究では、うつ病患者 8 名を対象に左 DLPFC に対する 10Hz の rTMS 治療（約 21 セッション）の前後で定量脳波（quantitative EEG; qEEG）や心理検査による行動変化を評

価している。同研究では rTMS 治療後に有意な qEEG 変化は認められなかったが、刺激部位対側の右前頭部において治療効果を反映したデルタパワーの増加傾向を認めたと報告している。行動変化に関しては、BDI 上、全症例 8 名が rTMS 治療 20 セッション以内に寛解に達し、10 セッション目と 15 セッション目の時点で既に BDI の点数は有意な減少を認めたと報告している。

Spronk らの研究[25]の問題点としては、rTMS 治療期間中に精神療法も併用している為、BDI 上の行動変化に rTMS 以外の治療効果が影響している可能性が否定できず、さらに BDI 自体が被験者による自記式評価スケールである為、被験者の主観により点数が大きく変化してしまうという点が挙げられる。また刺激部位の同定に関してナビゲーションシステムを用いていない為、正確に DLPFC を刺激できているかどうか不明である。また rTMS 治療前後における qEEG の評価時期についても詳細には記述されておらず不明である。さらに同研究では被験者数が 8 名とサンプルサイズが小さい為、統計学的精度の問題も挙げられる。

本研究では、Spronk らの問題点を克服すべく、うつ病被験者数を 25 名とし、rTMS 臨床研究期間中には交絡因子となり得る精神療法は併用しなかった。さらに行動変化の評価方法も客観的検査である HAM-D や WCST を採用した。また刺激部位の同定にはリアルタイムナビゲーションシステムを使用し、確実に DLPFC 上の標的部位を刺激できるようにした。したがって、本研究は Spronk らの方法[25]と比べ、rTMS の刺激方法とその行動変化の評価方法において、より正確な方法を採用しており、被

験者数に関しても統計学的により妥当なサンプルサイズで研究を実施しているという点に特長がある。

同研究[25]では、うつ病患者に対する rTMS 治療後に有意な qEEG 変化は認められなかったが、治療効果を反映した qEEG のデルタパワーの増加傾向を認めたと報告している。Spronk らの結果が本研究結果と一部異なっている背景には、サンプルサイズの問題や rTMS の刺激精度の問題および臨床評価方法の客観性の問題が強く関与している可能性が考えられる。

## 2. rTMS 治療後の qEEG の長期的変化

本研究結果における rTMS 治療介入後の前頭部シータパワーの増加は、rTMS 治療開始前の qEEG を基準として、rTMS の 9 セッション目または 10 セッション目終了後、平均 3.5 時間後に qEEG 変化を計測している為、先行研究のシングル rTMS セッション後に見られる qEEG 上の変化よりも、より長い経過時点における qEEG 変化を捉えている。その為、本研究における qEEG パワーの変化は、先行研究で報告されているシングル rTMS セッション後の後効果 (aftereffect) と比べ、脳波変化を引き起こしている rTMS 介入頻度 (総刺激パルス数) が相対的に多く、またパワー変化の測定時期も、Pascual-Leone らが後効果 (aftereffect) として主張している時期よりも、より後ろの時期に行っている[33]。したがって、本研究における rTMS 治療介入後の qEEG 変化では、従来の後効果 (aftereffect) とは異なる成分のパワー変化を見ている

可能性が考えられた。

さらに本研究で得られた長期的な qEEG パワーの変化は、マルチプル rTMS セッションによる総刺激パルス数の加算・重畳による蓄積効果[39]が関与している可能性が考えられた。その理由は、先行研究のシングル rTMS セッションにおける刺激プロトコルでは、総刺激パルス数が計 60～2000 パルスと比較的少ないが、本研究における刺激方法は計 10 回のマルチプル rTMS セッション介入で総刺激パルス数が計 10,000 パルスと非常に多い為、その総刺激パルス数の差異が蓄積効果として rTMS 治療介入後の長期的な qEEG パワー変化や臨床効果発現の有無や程度に関係している可能性が考えられるからである。

また実際の大うつ病性障害に対する rTMS 治療では、持続的な臨床効果が発現するのに、少なくとも複数回の rTMS セッションが必要であり[25]、そのことは rTMS による臨床効果発現に rTMS 刺激の一定の蓄積効果[40]が必要であることを示唆する。また rTMS 治療介入後の qEEG 変化が臨床症状の変化と関連した所見であるとすれば、長期的な qEEG 変化も複数回の rTMS セッションによる蓄積効果が関係している可能性は十分考えられる[25]。

さらに qEEG 変化の背景にある電気生理学的なメカニズムとして、神経可塑性を反映した長期増強効果である LTP が考慮されるが、LTP はその性質上、行動変化との機能相関を有する為、本研究における rTMS 介入後の臨床相関を伴った特定の qEEG パワーの増加は、長期的な LTP 様変化を示している可能性が考えられた[39, 40,

44, 45]。

しかしながら、今回の研究デザインでは、全 rTMS 介入後の EEG 計測を最終 rTMS 刺激から平均 3.5 時間後の時点でしか行っていない為、rTMS 治療終了後、数時間から数日後の、より長期的な経過時点での qEEG 変化及び臨床症状変化との関係性については評価できていない。したがって、今後の新たな研究では、rTMS 治療終了後、より長い経過時点での EEG 計測を行い評価していく必要がある。

### 3. qEEG パワーの経時的変化を評価する為の追加研究

本研究終了後、数例ではあるが、rTMS 治療後の qEEG パワーの経時的変化を評価する為に追加研究を実施した。追加研究では rTMS 治療終了から 30 分後、24 時間後、72 時間後に EEG 計測を行い、qEEG パワーの変化を評価した。

現時点での preliminary な結果では、qEEG パワーの変化の方向性は 3.5 時間後のパワー変化と同様、増加方向を示した。前頭前野領域 7 電極平均の各周波数帯域のパワー変化率は、それぞれ 30 分後 [N=2] では、デルタパワー 85% ( $25.8 \pm 14.9 \rightarrow 47.9 \pm 21.5[\mu V^2]$ )、シータパワー 150% ( $4.5 \pm 2.6 \rightarrow 11.2 \pm 11.4[\mu V^2]$ )、アルファパワー 43% ( $5.1 \pm 6.9 \rightarrow 7.3 \pm 7.4[\mu V^2]$ )、ベータパワー 34% ( $5.3 \pm 2.5 \rightarrow 7.2 \pm 4.2[\mu V^2]$ ) と増加傾向を示した。24 時間後 [N=2] では、デルタパワー 37% ( $21.9 \pm 15.0 \rightarrow 30.0 \pm 13.9[\mu V^2]$ )、シータパワー 148% ( $6.5 \pm 4.4 \rightarrow 16.1 \pm 16.4[\mu V^2]$ )、アルファパワー 40% ( $7.8 \pm 7.7 \rightarrow 10.9 \pm 10.3[\mu V^2]$ )、ベータパワー 5% ( $8.6 \pm 5.1 \rightarrow 8.1 \pm 4.5[\mu V^2]$ ) と概ね増加傾向を示した。

72 時間後 [N=1] では、デルタパワー59% ( $13.4 \pm 7.4 \rightarrow 21.3 \pm 3.2 [\mu V^2]$ ), シータパワー48% ( $5.0 \pm 3.2 \rightarrow 7.4 \pm 4.2 [\mu V^2]$ ), アルファパワー16% ( $8.0 \pm 8.1 \rightarrow 9.2 \pm 7.6 [\mu V^2]$ ), ベータパワー34% ( $7.7 \pm 11.8 \rightarrow 10.3 \pm 12.3 [\mu V^2]$ ) と増加傾向を示した。

現段階では被験者数が少ない為、統計学的に十分な検討はできないが、今回の追加研究では、rTMS 治療終了後の 30 分後から 72 時間後にかけてシータパワーを中心に各周波数帯域の増加傾向が見られた。また rTMS 治療終了後から 2 週間までの間に臨床症状が悪化したケースは現時点では認めておらず、臨床相関とまでは言えないが、治療効果と並行した qEEG 変化が引き起こされている可能性が示唆された。したがって、今回の追加研究による検討からは、rTMS 治療終了後の 30 分から 3 日間に亘り、qEEG パワーの中長期的な増強効果が持続している可能性が示唆された。今後はさらに被験者数を増やし、rTMS 治療介入後の各周波数帯域のパワー変化を経時的に評価し、臨床相関も含めた統計学的な解析を加えていく予定である。

#### 4. rTMS 治療による脳波変化と臨床相関

大うつ病性障害に対する高頻度刺激による rTMS 治療では、左 DLPFC を刺激することで、その間接効果が脳梁を介して対側の右 DLPFC にも影響を与える為、神経解剖学的には電極配置上 F3, Fz, F4 の 3 電極が関連性の高い部位と考えられる[41, 43]。そこで F3, Fz, F4 部位に着目して相関解析を行ったところ、F3 と F4 において qEEG パワーの増加と大うつ病性障害の臨床症状改善との間の部分的な臨床相関

が見られた。その為、少なくとも最終刺激後、約 3.5 時間時点の qEEG の長期的変化は機能相関を有している可能性が示唆された。

本研究結果で得られたうつ病に対する rTMS 治療後のシータパワーをはじめとした qEEG パワーの増加は、rTMS 治療による非特異的变化ではなく、むしろ部分的な臨床相関を伴った特異的变化である可能性が考えられた。但し、本研究では健常群あるいは他の病態群を対象とした rTMS-EEG 研究は行っていない為、これらの qEEG 変化がうつ病のみに特異的な所見であるかどうかは証明できなかった。

## 5. うつ病脳波について

先行研究[46]では、うつ病患者の EEG トポグラフィでは、全周波数帯域における脳波絶対パワーが低下しており、低解像度脳電磁波トモグラフィ (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography; LORETA) では、主にシータパワーとアルファパワーの低下が報告されている。その為、うつ病に対する rTMS 治療で、うつ状態が改善されれば、脳波パワーが相対的に増加する可能性は十分考えられる。

薬物脳波に関する先行研究[47]では、うつ病患者に対する paroxetine の長期投与によって、デルタパワーとシータパワーが増加すると報告しており、さらに、うつ病治療による脳波変化に関する先行研究[48]では、うつ症状の改善に伴った右前頭側頭部を中心としたデルタパワー、シータパワーの増加を報告しており、うつ病の病態改善メカニズムとの関連を示唆している。したがって、本研究結果の rTMS 治療後

の qEEG 変化、すなわちシータパワーの有意な増加およびデルタパワーとアルファパワーの増加傾向は、先行研究が示す結果と大きく矛盾しないものと考えられた。

rTMS によるうつ病患者の qEEG 変化は、健常被験者の qEEG 変化[47]と同じ方向を示した。しかし、うつ病患者では rTMS 介入前の qEEG パワーの baseline が、健常被験者のものと比べ相対的に低下している為[46]、rTMS 治療によりうつ病患者の病状が改善した場合、rTMS 介入後の qEEG パワーの増加率が、健常被験者における増加率と比べ、相対的に大きくなるものと考えられた。具体的には、健常被験者とうつ病患者の rTMS プロトコルは異なるが、健常被験者の場合、rTMS 介入により全周波数帯域において 10%程度の qEEG パワーの増加を示すが[49]、本研究におけるうつ病患者を対象とした rTMS 治療では、20~40%程度の qEEG パワーの増加を認めた。これらの qEEG 増加率の違いは、両群の rTMS 介入前の qEEG パワーの baseline が異なるということと、rTMS プロトコルが健常者ではシングル rTMS セッションである一方、うつ病患者ではマルチプル rTMS セッションであり、両群の総刺激パルス数が異なるということに起因していると考えられた。

## 6. rTMS 治療後の qEEG アルファパワー増加傾向

先行研究では、アルファパワーは暗算や短期記憶など内的な認知処理を行っているときに増大し、大脳皮質がアイドリング状態にあるときや、認知処理に直接関与していない皮質部位を抑制するときに活性化すると考えられてきた。しかし、最近

の知見では、アルファパワーは注意や意識のメカニズムにも直接関与していると言われており[50]、具体的には、内的注意や短期記憶の保持、心的イメージの形成や創造的思考など、外界からの感覚情報を抑制しながら内的な認知処理を行う過程において、前頭-頭頂葉にかけて広範囲にアルファパワーが増大するとされている[50-53]。

rTMS と EEG を組み合わせた先行研究では、健常被験者を対象とした M1 への 20Hz のシングル rTMS セッションにより、M1 の 30-40% のアルファパワー増加が報告されているが[27]、大うつ病性障害の左 DLPFC を対象としたマルチプル rTMS セッション後の前頭前野領域のアルファパワー増加は現時点では報告されておらず、本研究結果の rTMS 治療後のアルファパワーの増加傾向は比較的新しい所見であると考えられる。先行研究[54]では、大うつ病性障害を対象としたニューロフィードバックにより、臨床症状や認知機能の改善を伴った前頭前野のアルファパワーの増加を報告しており、その結果は本研究結果と整合性がある。

本研究結果の前頭前野のアルファパワー増加は、大うつ病性障害の DLPFC に対する rTMS 刺激によって刺激関連部位の神経可塑性が誘導され、その結果、抗うつ効果と部分的に関連したメカニズムとして発現されたのではないかと推測された。

## 7. rTMS 治療後の qEEG シータパワー増加

先行研究において前頭前野領域におけるシータパワーの増加は、学習の強化過程や探索的行動の際に認められ[55]、特に内側前頭前野及び前部帯状回由来の Fm-

theta 活動は、内的な集中や瞑想状態あるいは不安から解放された状態を反映している  
とされ、さらに記憶や情動の処理にも関与していると言われていた[56-60]。

rTMS-EEG による先行研究では健常被験者を対象とした DLPFC への 1Hz の  
シングル rTMS セッションによる、前頭前野のシータパワーの増加が報告されてい  
る[39]、大うつ病性障害の左 DLPFC を対象としたマルチプル rTMS セッション後の前  
頭前野領域のシータパワー増加は報告されておらず、本研究結果の rTMS 治療後のシ  
ータパワーの有意な増加は新しい所見である。

解剖学的に DLPFC は前帯状皮質 (Anterior cingulate cortex; ACC) と密な線維  
連絡があり[24, 57]、ACC はうつ病の重要な病座の 1 つとして知られている[61]、大  
うつ病性障害における DLPFC への rTMS は間接的に ACC に対しても遠隔効果を及ぼ  
すことで治療効果をもたらしている可能性がある[62]。ACC を中心とした前頭前野領  
域は生理学的に精神活動及び情動安定時に発現される Frontal midline theta (Fm-theta)  
activity の生成部位としても知られている[56-60]。

本研究の大うつ病性障害に対する DLPFC への rTMS は、ACC 領域にも遠隔  
効果を及ぼすことで Fm-theta activity をニューロモジュレートし、結果的に長期的な  
前頭前野シータパワーの増強効果を引き起こしている可能性が考えられた。さらに本  
研究では rTMS 治療介入後の F3, F4 のシータパワー増加と WCST の認知機能改善との  
間に有意な臨床相関を認めた為、rTMS 治療による ACC 領域の長期的な可塑的変化が  
Fm-theta activity の正常化ないし増強効果をもたらしたのではないかと考えられた。

## 8. rTMS 治療後の qEEG デルタパワー増加傾向

デルタパワーに関する先行研究では、デルタパワーは自律神経調節や代謝過程と関連があると言われており、脳活動の恒常性維持に関連している可能性が指摘されている。さらに最新の知見では、デルタパワーは動機づけ (motivation) とも関連があるとされており、特に空腹時や性的欲求時にデルタパワーの増加が見られるとされている。認知面では、外的注意や特徴抽出あるいは閾下知覚にも関係していると言われており[63]。したがって、デルタパワーの増加は、自律神経機能の正常化や意欲・関心の増大および本能的欲求の改善と関連している可能性がある。

rTMS-EEG による先行研究では健常被験者を対象とした左 DLPFC への 10Hz のシングル rTMS セッションによる、前頭前野のデルタパワーの有意な増加を報告しているが[21]、M1 への rTMS によるデルタパワー増加を報告している先行研究はないということは注目すべき点である[33]。その為、本研究結果の rTMS 治療後のデルタパワーの増加傾向は、前頭前野への rTMS 刺激に特異的な変化なのではないかと考えられた。さらに本研究では EEG の基礎律動の異常な徐波化や睡眠脳波による影響を除外する為に、検査者及び研究実施者は EEG 原波形データを目視にて慎重に精査し、解析対象区間に明らかなデルタ波がないことを確認した。

本研究では rTMS 治療後の qEEG デルタパワーの増加と有意な臨床相関を示す直接的な臨床所見は見られなかったが、EEG 計測を安静覚醒閉眼状態で行っており、デルタパワー増加の分布がトポグラフ上、広範に拡がっていたことから、大うつ病性

障害の左 DLPFC への rTMS 治療介入が背景律動の resting-state EEG をニューロモジュレートし、その結果、qEEG デルタパワーの増加が引き起こされたのではないかと考えられた。

うつ病に対する rTMS 治療介入により、全体の傾向として認知機能及び臨床症状の改善を認めていることから、背景律動の中でも、特に安静状態や認知課題非依存的な状態で活性化され、逆に外界刺激で不活性化される Default mode network (DMN) をニューロモジュレートし、その結果、DMN の Bold シグナルと密接に連動した EEG 低周波成分の増加を来したのではないかと考えられた[64-67]。その理由は、DMN は自己認知や内省あるいは社会認知や洞察などといった高次機能と関連した神経ネットワークである為[68-71]、DMN の活性化が認知機能や臨床症状の改善に関与している可能性が考えられたからである。つまり、DMN の活性化により、認知機能や自律神経機能に関連した覚醒時のデルタパワー (waking delta activity) の増強を引き起こし、間接的にうつ症状の改善に寄与したのではないかと考察した。

## 9. 本研究の限界

最後に、本研究の限界として、主な問題点と対応策について次に示す。

1つ目は、研究デザインがオープンラベルスタディであり、シャムコントロールがないという点である。この問題点に関しては、今後行う rTMS 臨床研究においては、プラセボ対照にシャム刺激群を設定したオフラベルのプラセボ対照パラレル試

験に研究デザインを改善することによって克服できるものと考えられる。現在、実際にプラセボ対照パラレル試験に関して研究計画を既に策定し、研究実施機関における倫理審査委員会での承認を得ている。今後新規プロトコルによる臨床研究の登録を行い、被験者のリクルートを開始していく予定である。

2つ目は、臨床研究期間中は大うつ病性障害に対する薬物治療内容を固定していた為、rTMSによるEEG変化に対する交絡要因とはならないものの、薬物治療自体がEEG変化への修飾要因となる可能性が十分あるという点である。この薬物治療併用の問題に関しては、現時点では、倫理的にも臨床的にも薬物を完全に中止することが困難である為、必要最低限の薬物治療に留めるよう工夫するしかないものと考えられる。具体的な薬物の影響としては、BenzodiazepineはGABA受容体を介して神経の興奮性を抑制してしまう為、安静時運動閾値(RMT)を上げてしまい、結果的にrTMSの伝達効率を下げる結果となり、Na<sup>+</sup> channel blockerであるValproate等も同様に神経の興奮性を抑制し、結果的にrTMS治療効果を低減させてしまう可能性がある。一方、抗うつ薬や抗精神病薬のrTMSに対する薬理的な影響はあまり知られていないが、rTMSによる臨床症状の変化を評価する際に、rTMS以外の修飾因子として作用する可能性は十分あり得る。理想的にはdrug freeであることが望ましいが、臨床的には難しい側面もある為、今後新たに行うrTMS臨床研究では薬物投与量のさらなる減薬調整を行うことで対処していきたいと考えている。

3つ目は、WCSTにはある程度の学習効果がある為、WCST施行の2回目以

降の結果に、その影響が生じ得るという点である。認知機能検査の評価方法に関しては、今後はより学習効果が生じにくいテストバッテリーを組むことである程度対処できるものと考えられる。

4つ目は、本研究では rTMS 治療介入前後の 2 時点でしか EEG 計測を行っていない為、rTMS 治療による EEG 上の経時的変化を詳細に評価できていないという点である。その為、今後はより多くの時点で、脳波計測を行うように研究計画を改善することで対処可能であると考えられる。

5つ目は、現時点では倫理的制約により、健常被験者を対象とした同条件でのマルチプル rTMS セッションを実施して EEG 変化を評価することが困難である為、大うつ病性障害患者群と健常被験者群との間の rTMS による長期的な EEG 変化に関して比較検討できていないという点である。健常被験者に対するマルチプル rTMS セッションによる介入研究に関しては、現時点では倫理的制約が大きい為、実行可能性は低いものと考えられるが、今後、健常者への研究実施も承認されれば、健常被験者に対するシングル rTMS セッションによる介入効果を調べ、うつ病患者の EEG 変化と比較検討していきたいと考えている。

## 「結語」

本研究では、大うつ病性障害患者を対象とした左 DLPFC へのマルチプル rTMS セッションによる治療介入によって、長期的な可塑的变化を反映した qEEG パワーの変化が引き起こされる可能性を示した。特に rTMS 治療後、数時間後に前頭前野領域で認められたシータパワーの有意な増加は、認知機能の改善と部分的な臨床相関を示し、rTMS による臨床症状改善のメカニズムに前頭前野のシータパワーの増加が関与している可能性が考えられた。また少なくとも rTMS 治療直後の前頭前野のシータパワーの相対的増加は、うつ病の臨床症状改善を示唆する定量脳波上の指標になり得るのではないかと考えられた。今後は、rTMS 治療介入後の前頭前野のシータパワーの増加がどれぐらいの期間持続し、その変化が臨床効果とどのように関係しているかを調べていくことが課題であると考えられる。その他、rTMS 治療後のアルファパワーやデルタパワーの増加傾向に関しても、先行研究の知見を参考にすると、認知機能をはじめとした精神機能改善との関連性が示唆された。

最後に、今後のさらなる rTMS-EEG 研究によって、神経可塑性を鍵とした病態メカニズムの解明、そして、その臨床応用としての診断的プローブあるいはニューロモジュレーションの可能性が期待されるものと考えられる。

## 「謝辞」

本論文は筆者が東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。同専攻精神医学教室の笠井清登教授には指導教官として、本研究実施の機会を与えて戴き、論文作成に際してもご指導を戴いた。ここに深謝の意を表す。神奈川県立精神医療センター芹香病院の中村元昭先生(博士)にはメンターとして、rTMS 臨床研究の立ち上げから論文作成まで終始、ご指導を戴いた。ここに深謝の意を表す。横浜市立大学大学院医学研究科精神医学教室の大学院生の佐伯隆史先生には共同研究者として、rTMS 臨床研究の遂行に全面的に協力して戴いた。ここに感謝の意を表す。本論文の学位審査においては、審査員の坂井克之先生、郭伸先生、川合謙介先生、湯本直人先生、緒方直史先生には大変有益なご討議とご助言を戴いた。この場を借りて心より深謝の意を表す。最後に大学院生活を陰ながら支えてくれた家族にも改めて感謝の意を表したい。

## 「引用文献」

1. 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*.;71(7):873-84, 2010 Jul. Epub 2010 Mar 9.
2. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand*.;116(3):174-81, 2007 Sep.
3. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*.;116(3):165-73, 2007 Sep.
4. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*.;53(9):621-31, 2008 Sep.
5. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*.;39(1):65-75, 2009 Jan. Epub 2008 Apr 30.
6. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*.;56(4):300-11, 1999 Apr.
7. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*.;182:480-91, 2003 Jun.
8. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*.;48(10):962-70, 2000 Nov 15.
9. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*.;163(1):88-94, 2006 Jan.
10. Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull*.;35(4):149-69, 2001 Autumn.
11. Paus T, Barrett J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci*.;29(4):268-79, 2004 Jul.
12. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, Gazzoli A, Gennarelli M, Pasqualetti P, Tura GB, Ventriglia M, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin Neurophysiol*.;116(5):1062-71,
13. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*.;219(1):2-13, 2009 Sep. Epub 2009 May 4.
14. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):233-7.

15. Barbas H. Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. *Adv Neurol.*;84:87-110, 2000.
16. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci.*;14(8):1405-11, 2001 Oct.
17. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.*;117(12):2584-96, 2006 Dec. Epub 2006 Aug 4.
18. Wassermann, E.M.; Epstein, C.; Ziemann, U.; Walsh, V.; Paus, T.; Lisanby, S.H.; *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press. pp. 13–23, 2008.
19. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.*;361(6407):31-9, 1993 Jan 7.
20. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry.*;48(12):1133-41, 2000 Dec 15.
21. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, Pascual-Leone A. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res.*;115(1-2):1-14, 2002 Aug 20.
22. Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, Ellsasser R, Stern Y, Lisanby SH. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. *Brain Res.*;1128(1):120-9, 2007 Jan 12. Epub 2006 Nov 20.
23. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res.*;169(2):279-82, 2006 Feb. Epub 2006 Jan 18.
24. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One.*;4(8):e6725, 2009 Aug 21.
25. Spronk D, Arns M, Bootsma A, van Ruth R, Fitzgerald PB. Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clin EEG Neurosci.*;39(3):118-24, 2008 Jul.
26. Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, Manganotti P. Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: a combined EEG and TMS study. *Hum Brain Mapp.*;29(1):1-13, 2008 Jan.
27. Veniero D, Brignani D, Thut G, Miniussi C. Alpha-generation as basic response-signature to transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the human resting motor cortex: A TMS/EEG co-registration study. *Psychophysiology*. 2011 May 4.
28. Schutter DJ, van Honk J, d'Alfonso AA, Postma A, de Haan EH. Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport.*;12(3):445-7, 2001 Mar 5.
29. Griskova I, Ruksenas O, Dapsys K, Herpertz S, Höppner J. The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neurosci Lett.*;419(2):162-7, 2007 May 29. Epub 2007 Apr 18.

30. Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol.*;86(4):1983-90, 2001 Oct.
31. Ilmoniemi RJ, Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.*;22(4):233-48, 2010 Jan. Epub 2009 Dec 10.
32. Fuggetta G, Fiaschi A, Manganotti P. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: a combined EEG and TMS study. *Neuroimage.*;27(4):896-908,2005 Oct 1.
33. Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr.*;22(4): 219-32, 2010 Jan. Epub 2009 Oct 28.
34. Ziemann U, Ilić TV, Jung P. Long-term potentiation (LTP)-like plasticity and learning in human motor cortex--investigations with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Suppl Clin Neurophysiol.*;59: 19-25, 2006.
35. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull.*;69(1):86-94, 2006 Mar 15. Epub 2005 Dec 1.
36. Miniussi C, Thut G. Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. *Brain Topogr.*;22(4):249-56, 2010 Jan. Epub 2009 Feb 25.
37. Taylor PC, Walsh V, Eimer M. Combining TMS and EEG to study cognitive function and cortico-cortico interactions. *Behav Brain Res.*;191(2):141-7, 2008 Aug 22. Epub 2008 Apr 1.
38. Komssi S, Kähkönen S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res Rev.*;52(1):183-92, 2006 Aug 30. Epub 2006 Mar 20.
39. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.*;148(1):1-16, 2003 Jan. Epub 2002 Nov 5.
40. Bäumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Münchau A. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage.*;20(1): 550-60, 2003 Sep.
41. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Näätänen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport.* 1997 Nov 10;8(16): 3537-40.
42. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*;108(1):1-16, 1998 Jan.
43. Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;27(5):488-92.
44. Shors TJ, Matzel LD. Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav Brain Sci.*;20(4):

- 597-614; discussion 614-55, 1997 Dec.
45. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.*;3(2):95-118, 2010 Apr. Epub 2009 Nov 24.
  46. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci.* 2010 Oct;41(4):203-10.
  47. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):241-9.
  48. Iznak AF, Iznak EV, Sorokin SA. Changes in EEG and reaction time in the treatment of apathic depression. [Article in Russian] *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(7):49-53.
  49. Okamura H, Jing H, Takigawa M. EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2001 Jul;18(4):318-25.
  50. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007 Apr; 30(4):150-8. Epub 2007 Feb 20.
  51. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol.* 2000 Dec 1;38(3):301-13.
  52. Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelier JH. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol.* 2003 Jan;47(1):65-74.
  53. Benedek M, Bergner S, Könen T, Fink A, Neubauer AC. EEG alpha synchronization is related to top-down processing in convergent and divergent thinking. *Neuropsychologia.* 2011 Oct;49(12): 3505-11. Epub 2011 Sep 10.
  54. Choi SW, Chi SE, Chung SY, Kim JW, Ahn CY, Kim HT. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. *Neuropsychobiology.*;63(1):43-51, 2011. Epub 2010 Nov 9.
  55. Cavanagh JF, Figueroa CM, Cohen MX, Frank MJ. Frontal Theta Reflects Uncertainty and Unexpectedness during Exploration and Exploitation. *Cereb Cortex.* 2011 Nov 25.
  56. Inouye T, Shinosaki K, Iyama A, Matsumoto Y, Toi S, Ishihara T. Potential flow of frontal midline theta activity during a mental task in the human electroencephalogram. *Neurosci Lett.* 1994 Mar 14; 169(1-2):145-8.
  57. Ishii R, Shinosaki K, Ukai S, Inouye T, Ishihara T, Yoshimine T, Hirabuki N, Asada H, Kihara T, Robinson SE, Takeda M. Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *Neuroreport.* 1999 Mar 17;10(4):675-9.
  58. Onton J, Delorme A, Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage.* 2005 Aug 15;27(2):341-56.
  59. Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y. Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol.* 2006 May;95(5):2987-3000. Epub 2006 Feb 8.
  60. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal "theta". *Prog Neurobiol.* 2008 Nov;86(3):156-85. Epub 2008 Sep 7.

61. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):183-206. Epub 2010 Sep 22.
62. Baeken C, De Raedt R, Van Hove C, Clerinx P, De Mey J, Bossuyt A. HF-rTMS treatment in medication-resistant melancholic depression: results from 18FDG-PET brain imaging. *CNS Spectr*. 2009 Aug;14(8):439-48.
63. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Jan;36(1):677-95. Epub 2011 Oct 14.
64. Northoff G, Qin P, Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review. *Trends Neurosci*.;33(6): 277-84, 2010 Jun. Epub 2010 Mar 11.
65. Laird AR, Eickhoff SB, Li K, Robin DA, Glahn DC, Fox PT. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci*.;29(46): 14496-505, 2009 Nov 18.
66. Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behav Neurol*.;24(1):55-65, 2011 Jan 1.
67. Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci*.;22(6):1112-23, 2010 Jun.
68. Chen AC, Feng W, Zhao H, Yin Y, Wang P. EEG default mode network in the human brain: spectral regional field powers. *Neuroimage*.;41(2):561-74, 2008 Jun. Epub 2008 Jan 15.
69. Harmony T, Fernández T, Silva J, Bernal J, Díaz-Comas L, Reyes A, Marosi E, Rodríguez M, Rodríguez M. EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks. *Int J Psychophysiol*.;24(1-2):161-71, 1996 Nov.
70. Dimitriadis SI, Laskaris NA, Tsirka V, Vourkas M, Micheloyannis S. What does delta band tell us about cognitive processes: a mental calculation study. *Neurosci Lett*.;483(1):11-5, 2010 Oct 8. Epub 2010 Jul 21.
71. Hlinka J, Alexakis C, Diukova A, Liddle PF, Auer DP. Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: an inter-subject analysis. *Neuroimage*.;53(1): 239-46, 2010 Oct 15. Epub 2010 Jun 9.