

## Statusartikel

# Lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation mod depression

Poul Erik Buchholtz

Translational Neuropsychiatry Unit, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V06250521. doi: 10.61409/V06250521

**HOVEDBUDSKABER**

- Lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af højre præfrontale cortex har på et svagere evidensgrundlag en antidepressiv effekt på niveau med højfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af venstre præfrontale cortex.
- Metoden har med sin fordelagtige bivirkningsprofil potentiale til en mere fremtrædende plads i depressionsbehandlingen.
- Der er behov for at styrke forskningen på området.

Repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS) er en noninvasiv antidepressiv behandlingsmetode, som i sit princip bygger på elektromagnetisk induktion og indebærer, at et afgrænset område af hjernen stimuleres elektrisk nonkonvulsivisk via et dynamisk varierende magnetfelt.

En række randomiserede kliniske studier og metaanalyser indikerer, at rTMS af hjernens præfrontale cortex (PFC) har en klinisk betydende antidepressiv effekt på niveau med medikamentel antidepressiv behandling [1-4]. Metoden er generelt set forbundet med minimale bivirkninger begrænset til lokalt ubehag, og uden at der har kunnet påvises nogen tegn på svækkelse af de kognitive funktioner [5, 6].

Udviklingen af rTMS som antidepressiv behandlingsmetode har været baseret på to internationalt accepterede stimulusmodeller, hhv. højfrekvent (HF) rTMS af venstre PFC (HFVPFC) og lavfrekvent (LF) rTMS af højre PFC (LFHPFC), og man har med dette udgangspunkt været søgende i forhold til valg af den optimale stimulusmodel, både hvad angår antidepressiv effekt, bivirkninger og klinisk anvendelighed [6].

Langt hovedparten af den videnskabelige aktivitet har omfattet undersøgelser af den antidepressive effekt af HFVPFC [1, 2, 7, 8], på det seneste med særligt fokus på den tidsbesparende Theta-burst-model [9], mens interessen for alternativet, LFHPFC, har været begrænset. Dette til trods for, at flere klinisk randomiserede undersøgelser tyder på, at LFHPF er en [5, 10] effektmæssigt ligeværdig, mere patientvenlig og mindre ressourcekrævende stimulusmodel.

Der bringes på baggrund af den anførte problemstilling her en kort status til belysning af LFHPFC som antidepressiv behandlingsmetode.

Oversigten er baseret på RCT'er, som i et dobbeltblindet add-on-design sammenligner den antidepressive effekt af LFHPFC-rTMS med placebo eller antidepressiv medicin samt RCT-effektstudier af LFHPFC vs. HFVPFC-rTMS fra perioden 1999-2024. Undersøgelsen omfatter patienter med diagnosen let-moderat depression (DSM-IV/ICD-

10) i alderen 18-80 år og udtrykker behandlingseffekten ved brug af Hamiltons eller Montgomery & Åsbergs depressionsskala i remission (totalscore  $\leq 7-10$ ) og/eller respons ( $\geq 50\%$  reduktion i totalscore). Da der ud fra forventede værdier for remission og respons [1] (signifikansniveau = 0,05; statistiske styrke = 0,80) kræves mindst 20-30 patienter i de grupper, der sammenlignes, hvis undersøgelserne skal være statistisk konklusive, begrænser denne artikel sig til studier, som omfatter mindst 20 patienter i hver gruppe.

Da der er tale om relativt få studier, præsenteres med sigte på at styrke bredden i undersøgelsen resultaterne af relevante metaanalyser af randomiserede placebokontrollerede, dobbeltblindede undersøgelser af den antidepressive effekt af LFHPFC-rTMS vs. placebo og RCT-studier af LFHPFC- vs. HFVPFC-rTMS.

## Lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation versus placebo

*Pallanti et al.* publicerede i 2010 [11] et randomiseret dobbeltblindet studie (Tabel 1), som blev gennemført i et design, hvor blindingen både omfattede randomiseringsprocessen og behandlingen, der blev udført med dobbeltblindet spole. Resultatet, der viste statistisk signifikans til fordel for aktiv behandling, var derfor kun behæftet med bias i begrænset omfang. *Klein et al.*s og *Yang.s* studier [12, 13], der omfattede middelsvært deprimerede, besad med de anførte studiepopulationer begge en rimelig statistisk styrke, men de valgte placebomodeller medførte mulighed for bias på grund af ufuldstændig blinding. De i forhold til den korte behandlingstid relativt høje effektmål skal muligvis ses i lyset af, at undersøgelserne omfattede patienter, som ikke forudgående havde vist tegn på behandlingsresistens – en negativ prædiktør for behandlingseffekt. Det antidepressive potentiale af LFHPFC-rTMS underbygges af et samtidigt tjekkisk studie [3] samt et senere fransk multicenterstudie [4] (Tabel 2), som i et placebokontrolleret randomiseret dobbeltblindet design fandt LFHPFC-rTMS effektmæssigt ligeværdig med venlafaxin som monoterapi. Den markant svagere effekt af kombinationsbehandlingen giver anledning til undren, men fænomenet er senere registreret i forbindelse med behandling af LFHPFC-rTMS som add-on til ECT [14], og i øvrigt foreneligt med, at *Berlim et al.* [15] fandt højere responsrater efter monoterapi sammenlignet med add-on.

**TABEL 1** RTC'er af den antidepressive effekt af LFHPFC vs. placebo.

| Studie                             | rTMS/<br>placebo, n | Intensitet<br>af MT, % | Frekvens,<br>Hz | Stimuli,<br>total pr.<br>forløb, n | Behand-<br>lings-<br>dage, n | Placebo-<br>model,      | Behand-<br>lings-<br>resistens <sup>a</sup> | Behand-<br>lings-<br>model | Remission:<br>depressionsscore <sup>b</sup> /<br>placebo, % | Response:<br>depressionsscore <sup>b</sup> /<br>placebo, % |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Klein et al.</i> , 1999 [12]    | 36/34               | 110                    | 1               | 1.200                              | 10                           | 90 <sup>0c</sup>        | Nej                                         | Add-on                     | 46/19<br>p = 0,02<br>OR = 3,7<br>95% KI: 1,2; 9,9           | 49/25<br>p = 0,03<br>OR = 2,9<br>95% KI: 1,1; 7,9          |
| <i>Pallanti et al.</i> , 2010 [11] | 20/20               | 110                    | 1               | 6.300                              | 15                           | Blindspole <sup>d</sup> | Ja                                          | Add-on                     | 30/5<br>p = 0,03<br>OR = 8,2<br>95% KI: 0,9; 75,5           | 35/10<br>p = 0,03<br>OR = 4,8<br>95% KI: 0,9; 27,2         |
| <i>Yang et al.</i> , 2017 [13]     | 41/41               | 100                    | 1               | 12.000                             | 10                           | 45°/90° <sup>c</sup>    | Nej                                         | Add-on                     | -                                                           | 88/42<br>p = 0,03<br>OR = 10,2<br>95% KI: 3,3; 31,2        |

LFHPFC = lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af højre præfrontale cortex; MT = motorisk tærskelintensitet.

a) Manglende respons på behandling med to antidepressiva i sufficente doser og tidsrum.

b) Depressionsscorerne er enten udført med Hamilton Depression Rating Scale eller Montgomery & Åsbergs Depression Rating Scale.

c) Antal graders vinkling af spolen i forhold til kraniet.

d) Blindspole er en spole, der ser ud som og af patienten opleves som en stimulerende spole, men som er inaktiv.

**TABEL 2** Dobbeltblindede RTC'er af den antidepressive effekt af LFHPFC-rTMS sammenlignet med effekten af AD'et venlafaxin.

| Studie                            | Patienter, n                                            | Intensitet af MT, % | Frekvens, Hz | Stimuli, total pr. forløb, n | Session-varighed, min | Dage/sessioner, n | Placebo-model           | Behandlings-resistens | Remission: depressions-score <sup>a</sup> , %                                                                                                                  | Respons: depressions-score <sup>a</sup> , %                                                                                                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|--------------|------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bares <i>et al.</i> , 2009 [3]    | rTMS: 29<br>AD: 31                                      | 100                 | 1            | 24.000                       | 10                    | 20                | 90 <sup>ba</sup>        | Ja                    | rTMS: 19<br>AD: 23<br><br>p = 0,76<br>OR = 0,9<br>95% KI: 0,3; 3,1                                                                                             | rTMS: 33<br>AD: 39<br><br>p = 0,36<br>OR = 0,9<br>95% KI: 0,3; 2,4                                                                                            |
| Brunelin <i>et al.</i> , 2014 [4] | rTMS + AD: 55<br>Placebo + AD: 55<br>rTMS + placebo: 60 | 120                 | 1            | 5.400-<br>10.800             | 9                     | 15-30             | Blindspole <sup>b</sup> | Ja                    | a) rTMS + AD: 28<br>b) placebo + AD: 43<br>c) rTMS + placebo: 41<br>p = 0,59<br><br>a/b) OR = 0,7<br>95% KI: 0,2; 1,1<br><br>b/c) OR = 1,1<br>95% KI: 0,5; 2,3 | a) rTMS + AD: 54<br>b) placebo + AD: 60<br>c) rTMS + placebo: 59<br>p = 1,0<br><br>a/b) OR = 1,0<br>95% KI: 0,4; 1,8<br><br>b/c) OR = 1,1<br>95% KI: 0,5; 2,3 |

AD = antidepressivum; MT = motorisk tærskelintensitet; PFC = præfrontale cortex; LFHPFC-rTMS = Lavfrekvent højresidig præfrontal cortical repetitiv transkraniel magnetisk stimulation.

a) Vinklingen af spolen i forhold til kraniet, antal grader.

b) Blindspole er en spole, der ser ud som og af patienten opleves som en stimulerende spole, men som er inaktiv.

## Lavfrekvent versus højfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation

*Fitzgerald et al.* offentliggjorde i 2020 [16] (Tabel 3) resultatet af et klinisk kontrolleret randomiseret, delvis blindet multicenterstudie, som omfattede 300 behandlingsresistente deprimerede (ICD-10/DSM-IV) tilfældigt fordelt på fire parallelle grupper, som modtog hhv. 10 Hz-rTMS HFVPFC og 1 Hz-rTMS-LFHPFC i en standard- og intensivmodel (dvs. med højere impulstal). De fire grupper opnåede remissions- og respons hyppigheder på samme niveau (> 45%), fraset HFVPFC-standard, som lå markant lavere end HFVPFC-intensiv. Man fandt i øvrigt ingen sammenhæng mellem effekt og impulsload.

**TABEL 3** RTC'er af den antidepressive effekt af LFHPFC vs. HFVPFC.

| Studie                               | LFHPFC/HFVPFC, patienter, n | Intensitet af MT, % | Frekvens, Hz | LFHPFC/HFVPFC, stimuli, total pr. forløb, n                              | Session-varighed, min (HFVPFC/LFHPFC) | Dage/sessioner, n | Behandlings-resistens <sup>a</sup> | Behandlings-model | Remission: depressions-score <sup>a</sup> , %                                                                                                                                                      | Respons: depressions-score <sup>a</sup> , %                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Fitzgerald et al.</i> , 2003 [17] | 20/20                       | 100                 | 10/1         | 3.000/10.000                                                             | 9/9                                   | 20                | Ja                                 | Add-on            | -                                                                                                                                                                                                  | HFVPFC: 15%<br>LFHPFC: 20%<br>p = 0,6<br>OR = 0,7<br>95% KI: 0,1; 3,7                                                                                                                              |
| <i>Rossini et al.</i> , 2010 [18]    | 42/32                       | 100                 | 15/1         | 6.000/6.000                                                              | 10/9                                  | 10                | Ja                                 | Add-on            | -                                                                                                                                                                                                  | HFVPFC: 66%<br>LFHPFC: 57%<br>p = 0,5<br>OR = 1,6<br>95% KI: 0,6; 4,0                                                                                                                              |
| <i>Fitzgerald et al.</i> , 2020 [16] | 150/150                     | 120                 | 10/1         | Stand.: 24.000<br>intens.: 72.000/<br>stand.: 45.000<br>intens.: 112.500 | 20 + 60/<br>20 + 41                   | 20                | Ja                                 | Add-on            | a) HFVPFC stand.: 19<br>b) HFVPFC intens.: 32<br>p = 0,1<br><br>c) LFHPFC stand.: 26<br>d) LFHPFC intens.: 33<br>p = 0,37<br><br>Total<br>HFVPFC: 27<br>LFHPFC: 31<br>OR = 0,8<br>95% KI: 0,5; 1,4 | a) HFVPFC stand.: 53<br>b) HFVPFC intens.: 47<br>p = 0,5<br><br>c) LFHPFC stand.: 49<br>d) LFHPFC intens.: 48<br>p = 0,93<br><br>Total<br>HFVPFC: 49<br>LFHPFC: 49<br>OR = 1,0<br>95% KI: 0,6; 1,6 |

HFVPFC = højfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af venstre præfrontale cortex; intens. = intensivmodel; LFHPFC = lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation af højre præfrontale cortex; intens. = intensivmodel; MT = motorisk tærskelintensitet; stand. = standardmodel.

a) Manglende respons på behandling med ≥ 2 antidepressiva i sufficente doser og tidsrum.

b) Depressionsscorene er enten udført med Hamilton Depression Rating Scale eller Montgomery & Åsbergs Depression Rating Scale.

De projektmedarbejdere, som varetog behandlingen, var ikke blindet i forhold til behandlingsmodel, hvilket affødte en risiko for bias.

De to øvrige af de anførte studier [17, 18] blev gennemført i hhv. et delvist enkeltblindet og open-label-design med heraf følgende risiko for bias. De relativt lave responsrater i *Fitzgeralds* undersøgelse er bemærkelsesværdige, men kan måske ses i sammenhæng med graden af behandlingsresistens. Tilsvarende

afspejler de relativt høje effektmål i *Rossini et al.s* undersøgelse [18] sandsynligvis, at der var tale om et ambulant patientklientel, som kun havde udvist manglende respons på et enkelt medikamentelt behandlingsforløb.

## Metaanalyser

Metaanalyser af RCT-studier af den antidepressive effekt af rTMS er placeret i toppen af evidenspyramiden, men svækkes generelt set bl.a. af at omfatte små og inhomogene studiepopulationer, varierende valg af stimulusvariable, herunder kortvarige behandlingsforløb (få sessioner), samt bias grundet placebotekniske vanskeligheder. Med disse forbehold bekræfter *Berlim et al.s* og *Brunoni et al.s* metaanalyser (Tabel 4) [2, 15, 19, 20] resultatet af de anførte placebokontrollerede RCT-studier. Resultatet af *Mutz et al.s* metaanalyse fra 2018 [21] var foreneligt med de to øvrige, men indgår ikke i oversigten, da den kun omfattede tre placebokontrollerede studier af den antidepressive effekt af LFHPFC.

**TABEL 4** Metaanalyser af RCT'er om den antidepressive effekt af LFHPFC vs. placebo samt LFHPFC vs. HFVPFC.

| Studie                           | Design          | Studier, n | Patienter, n | Median-værdi for impulser, total, n | Median-værdi for sessions-varighed, min | Studier med $\geq 20$ pt. pr. gruppe, % | Studier m. intensitet $\geq 100\%$ MT, % | Behandlings-resistente studier <sup>a</sup> , % | Studier m. > 10 behandlings-sessioner, % | Remission: depressions-score <sup>b</sup> , %                       | Respons: depressions-score <sup>b</sup> , %                                    |
|----------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Berlim et al.</i> , 2013 [15] | LFHPFC/ placebo | 8          | 263          | 7.100                               | 11                                      | 38                                      | 88                                       | 88                                              | 38                                       | LFHPFC: 35<br>Placebo: 10<br>P < 0,0001<br>OR = 5,0<br>KI: 2,5; 9,8 | LFHPFC: 38<br>Placebo: 15<br>p = 0,007<br>OR = 3,4<br>KI: 1,9; 6,2             |
| <i>Brunoni et al.</i> , 2017 [2] | LFHPFC/ placebo | 12         | 437          | 6.800                               | Uoplyst                                 | 33                                      | 83                                       | 83                                              | 50                                       | -                                                                   | OR = 2,3<br>KI: 1,5; 3,7<br>OR = 0,92<br>KI: 0,6; 1,5                          |
|                                  | LFHPFC/ HFVPFC  | 10         | 353          | 12.00/22.600                        |                                         | 20                                      | 70                                       | 80                                              | 70                                       | -                                                                   |                                                                                |
| <i>Cao et al.</i> , 2018 [19]    | LFHPFC/ HFVPFC  | 12         | 361          | 7.200/18.000                        | 11/12                                   | 17                                      | 67                                       | 92                                              | 50                                       | LFHPFC: 16<br>HFVPFC: 22<br>p = 0,56<br>OR = 0,68<br>KI: 0,4; 1,1   | LFHPFC: 41<br>HFVPFC: 45<br>P = 0,5<br>OR = 0,85<br>KI: 0,6; 1,3               |
| <i>Berlow et al.</i> , 2020 [20] | LFHPFC/ HFVPFC  | 12         | 627          | 9.600/21.000                        | 11/14                                   | 33                                      | 69                                       | 92                                              | 54                                       | LFHPFC: 26<br>HFVPFC: 25<br>P = 0,05<br>OR = 1,0<br>KI: 0,7; 1,5    | LFHPFC: 45 <sup>c</sup><br>HFVPFC: 48<br>p = 0,02<br>OR = 0,89<br>KI: 0,7; 1,2 |

LFHPFC = lavfrekvent repetitiv transkranial magnetisk stimulation af højre præfrontale cortex; HFVPFC = højfrekvent repetitiv transkranial magnetisk stimulation af venstre præfrontale cortex; MT = motorisk tærskelintensitet.

a) Manglende respons på behandling med  $\geq 2$  antidepressiva i sufficente doser og tidsrum.

b) Depressionsscorene er enten udført med Hamilton Depression Rating Scale eller Montgomery & Åsbergs Depression Rating Scale.

c) Ækvivalenstest.

*Cao et al.s* og *Brunoni et al.s* metaanalyser [19, 2], der omfattede RCT'er af den antidepressive effekt af LFHPFC vs. HFVPFC-rTMS, fandt de to stimulusmodeller effektmæssigt ligeværdige. Resultaterne bekræftes af en senere metaanalyse af *Berlow et al.* [20], som med det dobbelte patienttal og dermed stærkere design blev gennemført et par år senere.

## Bivirkninger

LFHPFC-rTMS har sammenlignet med højfrekvent stimulation en mere optimal bivirknings- og sikkerhedsprofil [5, 6]. Metoden er forenelig med metodens dokumenterede antiepileptiske effekt [22] ledsaget af en lavere risiko for at udløse epileptiske anfald, og de enkelte behandlingssessioner medfører i mindre grad forbigående smerter, ubehag og efterfølgende hovedpine. Samtidig kræver LFHPFC-rTMS ikke nedkøling af spolen og kan derfor gennemføres med et mere simpelt og mindre omkostningstungt udstyr [10]. Metoden har i øvrigt været anvendt i klinisk eksperimentel sammenhæng i årtier, uden at der er publiceret meddelelser om kognitive forstyrrelser eller andre alvorlige langtidsfølger [6].

## Virkningsmekanisme

De grundlæggende mekanismer for rTMS' antidepressive effektkompleks er generelt set uafklarede [23-26]. Nyere forskning tyder på, at metoden udøver sin virkning via bl.a. glutaminerge og gammaaminobutyrate, dvs. GABAerge, dopaminerge og serotoninerge neuronale forbindelser mellem kortikale og subkortikale områder (det limbiske system, herunder hippocampus og gyrus cingularis) og er forbundet med ændringer i hjernens plasticitet, dvs. hjernens evne til livet igennem fortløbende at nydanne og reorganisere de synaptiske forbindelser i hjernen. Sammenhængen mellem neuroplasticitet og den antidepressive effekt er dog ikke entydig.

Prækliniske studier [27] har vist, at LF rTMS ( $\leq 1$  Hz) er ledsaget af langtidshæmning af den neuronale aktivitet (long-term depression), mens højfrekvent stimulation ( $\geq 5$  Hz) efterfølges af langtidsaktivering (long-term potentiation). Kliniske studier baseret på anvendelsen af billeddannende teknikker [25, 26] har i overensstemmelse med dette påvist, at HPVPFC og LFHPFC er ledsaget af hhv. en aktivering og hæmning af den regionale blodgennemstrømning og neuronale aktivitet, og at de to stimulusmodeller med dette udgangspunkt formentlig udøver deres antidepressive effekt på forskellig vis. Den kortikale hæmning samt antiepileptiske effekt (hæmmer amygdala-kindling), som ledsager ECT, genfindes som ledsagefænomen ved LF rTMS [22, 24].

## Diskussion

De relativt få RCT'er, som opfylder denne undersøgelses styrkekrav, indikerer hver for sig i varierende grad, at LFHPFC har en klinisk betydende antidepressiv effekt på niveau med HFVPFC. Det samlede evidensgrundlag svækkes imidlertid af en række forhold, herunder vekslende procentsatser for remission og respons, som bl.a. skal ses i lyset af, at undersøgelserne omfatter populationer med varierende grad af behandlingsresistens og valg af stimulusvariable. Dertil kommer, at studierne i lighed med mange HF-undersøgelser kan være biased på grund af placebotekniske vanskeligheder og heraf følgende ufuldstændig blinding. De senere år har brugen af dobbeltblindede spoler imidlertid bidraget til at modgå de placebotekniske udfordringer [6]. Risikoen for bias er til stede, men svær at bedømme ved sammenligning af to aktive stimulusmodeller – LF og HF rTMS. Resultatet af de anførte kliniske studier understøttes imidlertid af et præklinisk studie af *Pedersen et al.* [28], der qua sit design skønnes behæftet med bias i meget begrænset omfang.

En af de største udfordringer i klinisk rTMS-forskning er vores begrænsede viden om sammenhængen mellem kombinationen af stimulusvariable og antidepressiv effekt.

De officielt anbefalede stimulusmodeller har derfor hidtil stort set været empirisk fastlagte. Nyere undersøgelser af den komplekse sammenhæng mellem kombinationen af stimulusvariable og antidepressiv effekt [15, 29] har mod forventning ikke kunnet påvise en lineær sammenhæng mellem impulstal og effekt, men et terapeutisk »vindue« for LFHPFC-rTMS på 360-450 impulser/session (sv.t. 3-7 min), altså kortere end de officielt anbefalede [30]. Resultatet, der bryder med *Berlim et al.s* fund i 2013 [15], bør efterprøves, da der er tale om en variabel, som er af betydning, når valget står mellem effektmæssigt ligeværdige stimulusmodeller.

## Konklusion

Dansk Psykiatrisk Selskabs vejledning anbefaler på basis af eksisterende evidens, at anvendelsen af LFHPFC begrænses til udvalgte grupper (tredje valg) af deprimerede patienter [30]. Resultatet af denne statusundersøgelse tyder på, at metoden med henvisning til en mere patientvenlig bivirknings- og risikoprofil (også sammenlignet med farmakologisk behandling) har et uafdækket potentiale til en mere fremtrædende plads i depressionsbehandlingen. Der er med sigte på afklaring af dette behov for at styrke det samlede

evidensgrundlag, at der med de bedre placebotekniske muligheder gennemføres større placebokontrollerede blindede RCT'er af metodens antidepressive effekt, både som add-on og monoterapi af populationer med og uden tegn på behandlingsresistens. Der er behov for en afklaring af sammenhængen mellem effekt og valg af stimulusvariable samt afprøvning af LF accelererede logistisk velfungerende og mere patientvenlige stimulusmodeller.

Samtidig kalder de mange af de anførte ubesvarede spørgsmål om metodens virkningsmekanisme, herunder den observerede interferens med anden antidepressiv behandling på translationel præklinisk forskning, til belysning af disse forhold.

**Korrespondance** *Poul Erik Buchholtz*. E-mail: pebh@dadlnet.dk

**Antaget** 13. oktober 2025

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 19. januar 2026

**Interessekonflikter** ingen. Forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Denne er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2025;187:V06250521

**doi** 10.61409/V06250521

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

## SUMMARY

### Repetitive transcranial magnetic stimulation against depression

The antidepressant effect of high-frequency left prefrontal (HLPF) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is well-documented, while scientific interest in the more patient-friendly alternative, low-frequency right prefrontal (LRPF), has been limited. This review finds the antidepressant efficacy of LRPF rTMS equivalent to that of HLPF rTMS. Considering the more advantageous side-effect profile, LRPF is found to have the potential to take a more prominent place in the treatment of depression. In consequence, there is a need to strengthen research on the issue.

## REFERENCER

1. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(3):151-163. <https://doi.org/10.1503/jpn.180056>
2. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2):143-153. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
3. Bares M, Kopecek M, Novak T et al. Low-frequency (1 Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation compared with venlafaxine in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.032>
4. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B et al. The efficacy and safety of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul*. 2014;7(6):855-63. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>
5. Kaur M, Michael JA, Fitzgibbon MB et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation is better tolerated than



- high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy people: empirical evidence from a single-session study. *J Psychiatr Res.* 2019;113:79-82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.015>
6. Fitzgerald PB, George MS, Pridmore S. The evidence is in: repetitive transcranial magnetic stimulation is an effective, safe, and well-tolerated treatment for patients with major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2022;56(7):745-751. <https://doi.org/10.1177/00048674211043047>
  7. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):507-16. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
  8. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1208-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
  9. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10131):1683-1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
  10. Miron JP, Sheen J, Mansouri F et al. The role of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a call to increase the evidence base. *Brain Stimul.* 2020;13(5):1296-1297. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.013>
  11. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A et al. Unilateral low-frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience.* 2010;167(2):323-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.063>
  12. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(4):315-20. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.315>
  13. Yang H, Xiang H, Qin Q et al. A randomized controlled trial of right low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram in treatment of patients with first-episode depression in general hospitals. *J Psychiatry Brain Sci.* 2017;2(5):2. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20170016>
  14. Buchholtz PE, Ashkanian M, Hjerrild S et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits the antidepressant effect of electroconvulsive therapy: a pilot study. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(6):328-338. <https://doi.org/10.1017/neu.2020.28>
  15. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(4):543-51. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
  16. Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J et al. A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimul.* 2020;13(1):145-152. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.001>
  17. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(10):1002-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.1002>
  18. Rossini D, Lucca A, Magri L et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology.* 2010;62(2):91-7. <https://doi.org/10.1159/000315439>
  19. Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and remission rates following high-frequency versus low-frequency transcranial magnetic stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex for treating major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *Front Psychiatry.* 2018;9:413. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00413>
  20. Berlow YA, Zandavakili A, Philip NS. Low-frequency right-sided and high-frequency left-sided repetitive transcranial magnetic stimulation for depression: the evidence of equivalence. *Brain Stimul.* 2020;13(6):1793-1795. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.005>
  21. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of noninvasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Neurosci*

- Biobehav Rev. 2018;92:291-303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015>
22. Post RM, Speer AM, Weiss SRB, Li H. Seizure models: anticonvulsant effects of ECT and rTMS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24(8):1251-73. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(00\)00138-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00138-X)
23. Downar J, Siddiqi SH, Mitra A et al. Mechanisms of action of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2024;66:233-277. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2024\\_483](https://doi.org/10.1007/7854_2024_483)
24. Caparelli EC, Abulseoud OA, Gu H et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex engages the thalamus, striatum, and default mode network. *Front Neurosci*. 2022;16:997259. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.997259>
25. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM et al. Opposite effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48(12):1133-41. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01065-9)
26. Fitzgerald PB, Sriharan A, Daskalakis ZJ et al. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(5):488-92. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318151521c>
27. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT*. 1999;15(1):39-59. <https://doi.org/10.1097/00124509-199903000-00005>
28. Hesselberg ML, Wegener G, Buchholtz PE. Antidepressant efficacy of high- and low-frequency transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2016;314:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.037>
29. Oostra E, Jazdzzyk P, Vis V et al. More repetitive transcranial magnetic stimulation pulses or more sessions? The impact on treatment outcome for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2025;151(4):485-505. <https://doi.org/10.1111/acps.13768>
30. Barata PC, Pimenta S, Carmo AL et al. TMS-vejledning – Transkraniel magnetisk stimulation i psykiatri, 2025. <https://dpsnet.dk/tms-vejledning-2025/> (13. okt. 2025)