

Repetitiv transkraniel magnetisk stimulation til depressionsbehandling

Poul Erik Buchholtz

STATUSARTIKEL

Afdelingen for
Depression og Angst,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:VI0180699

Repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS) bygger i principippet på elektromagnetisk induktion og indebærer, at hjernevævet noninvasivt udsættes for en strømpåvirkning via et dynamisk varierende magnetfelt. De seneste 10-20 års forskning indikerer, at rTMS af hjernens frontallapper har en ikke ubetydelig antidepressiv virkning.

En række videnskabelige originalarbejder og metaanalyser har inden for de seneste år bidraget til at underbygge den videnskabelige evidens for metodens antidepressive virkning. rTMS er godkendt til behandling af medikamentelt behandlingsresistente depressioner i USA, Canada, Australien samt EU og indgår i dag som en del af depressionsbehandlingen i en række europæiske lande. På Aarhus Universitetshospital har man i en årrække anvendt rTMS i forskningsmæssig sammenhæng og har siden 2015 som det første danske psykiatriske center kunnet tilbyde rTMS som supplement til anden antidepressiv behandling til udvalgte patientgrupper. Vi bringer i det følgende med reference til en tidligere artikel om emnet [1] en opdateret oversigt og status til belysning af evidensgrundlaget for anvendelsen af rTMS som metode i depressionsbehandlingen.

TEKNISK BESKRIVELSE

I forbindelse med rTMS udvikles der via en strømførende spole et magnetfelt vinkelret på hjernens over-

flade. Feltet inducerer svage elektriske strømme, som påvirker signaloverførelsen mellem nervecellerne i hjernebarkens øverste lag og bevirket via interneurale forbindelser ændringer i subkortikale områder (det limbiske system), som indgår i depressionens sygdomsmekanisme. Lavfrekvent (LF) stimulation (≤ 1 Hz) har vist sig at dæmpe og højfrekvent (HF) (≥ 5 Hz) at aktivere nervecellernes aktivitet. Sammenhængen mellem valg af stimulusvariable, herunder stimulusfrekvens og klinisk effekt er ikke endeligt afklaret, men den antidepressive effekt har vist sig at være associeret med HF-stimulation af venstre og LF-stimulation af højre præfrontale cortex.

Den motoriske tærskelintensitet er et internationalt anerkendt mål for hjernens individuelle følsomhed og defineres som den svagste impuls, som ved unilateral stimulation af den motoriske cortex er i stand til at aktivere m. abductor pollicis brevis på den modsatte hånd.

rTMS ledsages til forskel fra elektrochokterapi (ECT) ikke af epileptiske kramper og gennemføres uden bedøvelse med den vågne patient i siddende stilling (**Figur 1**). Apparaturet omfatter en computerstyrret strømgenerator og en spole, som gør det muligt at afgrænse stimulusfeltet til et område af størrelsesordenen $1-2\text{ cm}^2$ i en dybde af et par cm fra overfladen af cortex. Et standardforløb omfatter ca. 20 daglige behandlinger af 15-30 min varighed. Man er nået langt i udviklingen af stimulusmodeller, hvilket gør det muligt at opnå samme effekt på færre behandlingsdage, og ressourceforbruget skal i øvrigt ses i forhold til, at der ofte er tale om medikamentelt behandlingsresistente patienter, hvor alternativet i mange tilfælde ville være ECT, der kræver anæstesi og lægelig tilstedeværelse. rTMS-apparaturet koster 300.000-400.000 kr.

BIVIRKNINGER

rTMS har været anvendt i klinisk eksperimentel sammenhæng i 20-30 år, uden at man har kunnet påvise følger i form af kognitive forstyrrelser eller andre alvorlige bivirkninger [2-4]. Den væsentligste gene er fornemmelsen af lokalt ubehag i forbindelse med behandlingen i form af trækninger i ansigtsmuskulaturen og oplevelsen af stød, som er positivt korreleret til impulsfrekvensen og -intensiteten. Let tensionshovedpine ef-

HOVEDBUDSKABER

- Høj- og lavfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS) af den præfrontale cortex har en antidepressiv effekt, der er på niveau med effekten af antidepressiv medicinsk behandling, og et potentiale for behandling af medikamentelt behandlingsrefraktær depression.
- Metoden har få og lette bivirkninger.
- rTMS ses som et relevant supplement til anden antidepressiv behandling som led i behandlingen af medikamentelt behandlingsresistente depressioner eller som eneste behandling hos patienter, som enten ikke tåler eller ikke ønsker medikamentel behandling eller elektrochokterapi.

ter behandlingen er almindeligt forekommende. rTMS har i sjældne tilfælde udløst kramper ved HF-stimulation af patienter, som var særligt disponerede f.eks. pga. en organisk hjernelidelse. Kramper er ikke set ved LF-rTMS, der generelt set har den mest skånsomme bivirkningsprofil.

ANTIDEPRESSIV EFFEKT

Den antidepressive effekt af rTMS er belyst i en række randomiserede, kontrollerede studier (RCT), hvor man i et dobbeltblindet design har sammenlignet den antidepressive effekt af rTMS med placebo eller antidepressiv medicin (**Tabel 1** og **Tabel 2**). I undersøgelserne, der er publiceret i perioden 2000-2017, anvendte man alene HF-stimulation af venstre dorsolaterale præfrontale cortex (DPFC) eller LF-stimulation af højre DPFC (internationalt godkendte stimulusmodeller) og udtrykte behandlingseffekten ved brug af Hamiltons eller Montgommery & Åsbergs depressionsskala i remission (totalscore ≤ 7 eller 10) og/eller respons ($\geq 50\%$ reduktion i totalscore). Undersøgelser, hvor man sammenligner aktiv behandling med placebo, vil erfaringsmæssigt kræve mindst 20-30 patienter i hver gruppe for at være statistisk konklusiv. Derfor begrænses de udvalgte undersøgelser til studier med mindst 20 patienter i hver gruppe.

Herudover præsenteres resultatet af et antal metaanalyser (**Tabel 3**) baseret på randomiserede, placebo-kontrollerede, blindede studier (inkl. studierne i Tabel 1) af den antidepressive effekt af de samme to stimulusmodeller. De anførte metaanalyser omfatter studier af varierende kvalitet. De kan derfor ikke stå alene som evidensgrundlag, men medtages for at styrke bredden i undersøgelsen. Søgestrategien kan rekvrireres hos forfatteren.

I 12 af de 15 inkluderede RCT'er anvendte man HF-stimulation af venstre DLPC, i to anvendte man LF-stimulation af højre DLPC, og i et studie sammenlignede man begge stimulusmodeller med placebo (Tabel 1). I alle undersøgelser frasret tre fandt man, at den antidepressive effekt af rTMS var signifikant bedre end placebo. I 13 af studierne blev rTMS administreret som tillæg til antidepressiv medicinsk behandling, og otte undersøgelser omfattede studiepopulationer, som tidligere havde udvist behandlingsresistens defineret som manglende respons på behandling med mindst to antidepressiva (i et studie kun et antidepressivum) i sufficient dosis og behandlingstid. Undersøgelsen viste lavere remissions- og responsrater i studier, hvori der indgik medikamentelt behandlingsresistente patienter. LF-stimulation af højre DLPC adskilte sig effektmæssigt ikke fra HF-stimulation af venstre DLPC.

I de 11 udvalgte metaanalyser omfattede de enkelte analyser fra 217 til 1.659 patienter. Analyserne bekræftede resultaterne af de inkluderede originalstudier,

FIGUR 1

Transkraniel magnetisk stimulation, behandlingssituation.



men generelt set fandt man en lavere antidepressiv effekt. Hovedparten af analyserne omfattede studier, der var karakteriseret ved en overvægt af medikamentelt behandlingsresistente patienter, små studiepopulationer (< 20 i hver gruppe) og få behandlingssessioner (≤ 10 sessioner).

DISKUSSION

I hovedparten af de udvalgte studier anvendte man HF-stimulation af venstre DLPC [2-12], og opnåede i 75% af undersøgelserne en antidepressiv effekt, som var statistisk signifikant bedre end placebo. I de få studier [13-15], som er medtaget i denne artikel, vedrørende LF-rTMS af højre DLPC fandt man samstemmende med andre undersøgelser [16, 17, 27], at de to stimulusmodeller havde en antidepressiv effekt på samme niveau, og at LF-stimulation havde en mere skånsom bivirkningsprofil end HF-stimulation [2, 12]. Effektmålene udtrykt i remissions- og responshyppighed lå generelt set på niveau med effektmålene for antidepressiv medikamentel behandling [16, 17, 27]. De lavere remissions- og responsrater i studier med patienter, der forudgående ikke havde responderet på mindst 1-2 medicinske behandlingsforløb, tydede i lighed med tidligere undersøgelser på behandlingsresistens som en negativ prædiktor for antidepressiv effekt [28].

Der er tale om studier, som opfylder en række videnskabelige kvalitetskrav. Fordelingen af patienter ud fra et tilfældighedsprincip bidrager til at sikre mod en ujævn fordeling af faktorer, som kan påvirke behandlingsresultatet og dermed føre til fejtolkninger. Flere studier svækkes imidlertid af placeboekniske udfordringer og varierende grad af blinding. Brugen af blindspler, som er identiske med aktive spoler, hvad angår

udseende og ledsagende sanseindtryk, men ikke producerer noget magnetfelt, har i de senere år begrænset risikoen for bias pga. insufficient blinding.

Enkelte studier fortjener særlig omtale. Et amerikansk placebokontrolleret multicenterstudie [4] blev gennemført med total blinding i alle led og omfattede patienter, som havde responderet utilfredsstillende på mindst et enkelt forudgående medikamentelt behandlingsforsøg. I rTMS-gruppen opnåede 16% remission og 25% respons ved måling af depressionsgraden med Hamiltons depressionsskala. De tilsvarende værdier i

placebogruppen var henholdsvis 9% og 14%. Den forholdsvis begrænsede effektforskelse skal ses i lyset af, at undersøgelsen omfattede medikamentelt behandlingsresistente patienter. USA's Food and Drug Administration godkendte på baggrund af undersøgelsens resultater i 2008 HF-rTMS af venstre DLPFC til behandling af patienter med unipolar depression.

Resultatet udfordres af et samtidigt tysk multicenterstudie af *Herwig et al* [10], som fandt, at rTMS og placebo var ligeværdige med hensyn til antidepressiv effekt. Resultatet skal ses i lyset af den anvendte place-

 **TABEL 1**

Klinisk kontrollerede, randomiserede, dobbeltblindede studier af den antidepressive effekt af repetitiv transkraniel magnetisk stimulation sammenlignet med placebo.

Reference	Patienter, rTMS/ placebo, n		Stimulus område	Intensitet af MT, %	Frekvens, Hz	Stimuli pr. forløb, totalt, n	Behandlingsdage, n	Blindspole-model	Behandlingsresistens ^a	Behandlingsmodel	Patientandele, Ham-D/MADRS, %	
	i remission	med respons										
Rumi <i>et al</i> , 2005 [2]	22/24	Venstre PFC	120	5	25.000	20	Blindspole	Nej	Add-on	rTMS: 54** Placebo: 12	rTMS: 95** Placebo: 46	
Avery <i>et al</i> , 2006 [3]	35/33	Venstre PFC	110	10	24.000	15	90°	Ja	Add-on	rTMS: 20* Placebo: 3	rTMS: 31** Placebo: 6	
O'Reardon <i>et al</i> , 2007 [4]	155/146	Venstre PFC	110/120	10	90.000	30	Blindspole	Ja ^b	Monoterapi	rTMS: 15* Placebo: 8	rTMS: 25* Placebo: 14	
George <i>et al</i> , 2010 [5]	92/98	Venstre PFC	120	10	45.000	15	Blindspole	Ja	Monoterapi	rTMS: 14* Placebo: 5	rTMS: 15* Placebo: 5	
Ray <i>et al</i> , 2011 [6]	20/20	Venstre PFC	90	10	12.000	10	45°	-	Add-on	rTMS: 75** Placebo: 10	-	
Huang <i>et al</i> , 2012 [7]	28/28	Venstre PFC	90	10	8.000	10	90°	Nej	Add-on	rTMS: 39	rTMS: 46 Placebo: 29	
Wang <i>et al</i> , 2017 [8]	22/21	Venstre PFC	80	10	16.000	20	Blindspole	Nej	Add-on	rTMS: 68** Placebo: 38	rTMS: 96* Placebo: 71	
Theleritis <i>et al</i> , 2017 [9]	52/44	Venstre PFC	100	20	24.000/ 48.000	15	90°	Ja	50% add-on	rTMS: 25*** Placebo: 0	rTMS: 59*** Placebo: 3	
Herwig <i>et al</i> , 2002 [10]	62/65	Venstre PFC	110	10	30.000	15	45°	Ja	Add-on	-	rTMS: 31 Placebo: 31	
Blumberger <i>et al</i> , 2012 [11]	24/22	Venstre PFC	100/120	10	21.750	15	90°	Ja	Add-on	rTMS: 5 Placebo: 5	rTMS: 5 Placebo: 10	
Mogg <i>et al</i> , 2008 [12]	29/30	Venstre PFC	110	10	10.000	10	Blindspole	Ja	Add-on	rTMS: 25* Placebo: 1	-	
Klein <i>et al</i> , 1999 [13]	36/34	Højre PFC	110	1	1.200	10	90°	Nej	Add-on	rTMS: 46* Placebo: 19	rTMS: 49* Placebo: 25	
Pallanti <i>et al</i> , 2010 [14]	20/20	Højre PFC	110	1	6.300	15	Blindspole	Ja	Add-on	rTMS: 30* Placebo: 5	rTMS: 35* Placebo: 10	
Fitzgerald <i>et al</i> , 2003 [15]	20/20	Venstre/ højre PFC	100	10/1	10.000/ 30.000	10	45°	Ja	Add-on	-	rTMS-HF: 14* rTMS-LF: 15 Placebo: 1	

Ham-D = Hamilton Depression Rating Scale-score; HF = højfrekvent; LF = lavfrekvent; MADRS = Montgomery & Åsberg Depression Rating Scale-score; MT = motorisk tærskelintensitet; PFC = præfrontal cortex; rTMS = repetitiv transkraniel magnetisk stimulation.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

a) Manglende respons på behandling med ≥ 2 antidepressivum I-sufficiente doser og tilstrækkelig tid.

b) Manglende respons på behandling med ≥ 1 antidepressivum I-sufficiente doser og tilstrækkelig tid.

TABEL 2

Randomiserede, dobbeltblindede studier af den antidepressive effekt af repetitiv transkraniel magnetisk stimulation sammenlignet med venlafaxin.

Reference	Patienter, n	Sti-mulus-område	Intensitet af MT, %	Frekvens, Hz	Behandlings-forløb, n	Behandlings-dage, n	Blindmodel	Behandlings-resistens	Patientandele, Ham-D/MADRS, %	
									i remission	med respons
Bares <i>et al</i> , 2009 [16]	rTMS: 29 Venlafaxin: 31	Højre PFC	100	1	24.000	20	90°	Ja	rTMS: 19 Venlafaxin: 23	rTMS: 33 Venlafaxin: 39
Brunelin <i>et al</i> , 2014 [17]	rTMS + venlafaxin: 55 Placebo + venlafaxin: 55 rTMS + placebo: 60	Højre PFC	120	1	5.400-10.800	15-30	Blindspole	Ja	rTMS + venlafaxin: 28 Sham + venlafaxin: 43 rTMS + placebo: 41	rTMS + venlafaxin: 54 Sham + venlafaxin: 60 rTMS + placebo: 59

Ham-D = Hamilton Depression Rating Scale-score; MADRS = Montgomery & Åsberg Depression Rating Scale-score; MT = motorisk tærskelintensitet; PFC = præfrontal cortex; rTMS = repetitiv transkraniel magnetisk stimulation; sham = placebo.

TABEL 3

Metaanalysen af klinisk kontrollerede, randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser af den antidepressive effekt af repetitiv transkraniel magnetisk stimulation sammenlignet med placebo.

Reference	Studier (patienter), n	Andel af studier med > 20 patienter pr. gruppe, %	Studier med PFC, HF venstre/ LF højre, n	Andel af studier, stimulusmodel, stimulustypen, intensitet > 100% af MT, %	Studier omfattende behandlingsresistente, %	Andel af studier ≤ 2 ugers behandling, %	Effekt		p-værdi
							rTMS vs. placebo Evaluering		
Martin <i>et al</i> , 2003 [18]	12 (217)	14	13/1	33	50	100	rTMS > placebo Små populationer, kort behandlingsvarighed Studier af lav kvalitet - inkonklusiv		< 0,05
Lam <i>et al</i> , 2008 [19]	24 (1.092)	42	24/0	67	100	79	rTMS > placebo Små remissions- og responsyppigheder, små populationer Korte behandlingsvarigheder - ikke sikkert konklusiv		< 0,05
Schutter, 2009 [20]	30 (1.164)	27	30/0	27	57	83	rTMS > placebo Evidens for en effekt på niveau med antidepressiv medicin Metoden sikker		< 0,0001
Berlim <i>et al</i> , 2013 [21]	8 (263)	38	0/8	88	88	63	rTMS > placebo LF rTMS's effekt på niveau med HF og antidepressiv medicin LF har en mere skånsom bivirkningsprofil end HF rTMS		< 0,0001
Berlim <i>et al</i> , 2014 [22]	29 (1.371)	28	29/0	72	62	62	HF rTMS > placebo Evidens for en klinisk relevant antidepressiv effekt Få, acceptable bivirkninger		< 0,0001
Health Quality Ontario, 2016 [23]	23 (1.156)	-	23/0	70	74	35	HF rTMS > placebo Evidens for en statistisk signifikant men kortvarig antidepressiv effekt		< 0,001
Wei <i>et al</i> , 2017 [24]	29 (1.659)	69	24/5	58	0	28	rTMS > placebo Evidens for en statistisk signifikant antidepressiv effekt men med stor spredning mellem studierne		< 0,001
Mutz <i>et al</i> , 2018 [25]	38 (1.510)	24	35/3	66	71	50	rTMS > placebo Evidens for antidepressiv effekt af HF og LF rTMS		< 0,001
EUnetHTA, 2017 [26]	25 (1.180)	48	25/0	80	64	68	HF rTMS > placebo Metoden sikker og veltolereret Statistisk signifikant Antidepressiv effekt, på grænsen til at være klinisk betydende		0,0003

HF = højfrekvent; LF = lavfrekvent; MT = motorisk tærskelintensitet; PFC = præfrontal cortex; rTMS = repetitiv transkraniel magnetisk stimulation.

bomodel, som med blot 45 graders vinkling af spolen gav mulighed for stimulation af hjernen i placebogruppen. Herudover vil en evt. antidepressiv effekt af den medikamentelle behandling, som blev indledt parallelt med projektbehandlingen kunne udviske en evt. effektforskell yderligere. Siden har man i to andre studier [7, 11] fundet en effekt af rTMS på placeboniveau. Begge studier svækkes imidlertid af at omfatte forløb med få behandlingssessioner.

Pallanti et al [14] publicerede i 2010 et randomiseret, dobbeltblindet studie, hvor de sammenlignede LF højresidig præfrontal rTMS med placebo. I undersøgelsen indgik 20 behandlingsrefraktære patienter med moderat-svær depression i hver gruppe. Efter 15 sessioner opnåede 30% remission og 35% respons på aktiv behandling mod hhv. 5% og 10% i placebogruppen. Forskellen var statistisk signifikant. Det antidepressive potentiale af LF-rTMS underbygges af såvel et tjekkisk studie [16] fra 2009 som en senere fransk multicenterundersøgelse [17], hvor man sammenlignede den antidepressive effekt af LF højresidig præfrontal rTMS med venlafaxin i et randomiseret kontrolleret dobbeltblindet design. I begge studier fandt man, at behandling med LF-rTMS og venlafaxin effektmæssigt var ligeværdige (Tabel 2).

rTMS kræver til forskel fra ECT ikke universel anæstesi og er ikke ledsaget af indprentningssvækkelse, men metoden har generelt set et svagere antidepressivt potentiale [29].

Der er ikke videnskabeligt belæg for, at uni- og bipolar depression adskiller sig fra hinanden med hensyn til den antidepressive effekt af rTMS [27]. Spørgsmålet er dog ikke endeligt aklaret. Behandlingseffektens varighed er omdiskuteret. Nyere studier tyder på, at den antidepressive effekt holder sig i længere tid, måske op til måneder [30], men at effekten på medikamentelt behandlingsrefraktær depression oftest er af kortere varighed [2].

Metaanalyserne (Tabel 3) bekræfter resultaterne af de anførte originalstudier, men man når generelt set frem til en lavere antidepressive effekt [18-26]. I to omfattende metanalyser [23, 26] af HF-rTMS fandt man således, at responsratern på HF-rTMS var ca. dobbelt så høj som på placebo, men på grænsen til at være klinisk betydningsfuld. Resultatet skal ses i lyset af, at undersøgelserne omfattede patienter med medikamentelt behandlingsrefraktær depression, hvilket er en negativ prædiktor [26] for antidepressiv effekt, og at hovedparten af studierne omfattede ≤ 10 sessioner, hvilket erfaringmæssigt begrænser mulighederne for at opnå terapeutisk effekt ved behandlingsrefraktær depression.

KONKLUSION

Hovedkonklusionen af denne gennemgang er, at såvel HF-stimulation af venstre som LF-stimulation af højre

DLPC har en antidepressiv effekt, der er på niveau med effekten af antidepressiv medicin, og har et dokumenteret potentiale for behandlingen af medikamentelt behandlingsrefraktær depression. I betragtning af dette og metodens meget skånsomme bivirkningsprofil har rTMS sin naturlige plads i behandlingen af behandlingsrefraktære depressioner som supplement til anden antidepressiv behandling eller som eneste behandling hos patienter, der ikke tåler/ønsker medikamentel behandling eller ECT.

SUMMARY

Poul Erik Buchholtz:

Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression
Ugeskr Læger 2019;181:V10180699

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has appeared as a new non-invasive antidepressant method, which implies non-convulsive focal stimulation of the brain through a time-varying magnetic field. Research indicates, that rTMS of the prefrontal cortex has a significant antidepressant effect and is associated with minimal side effects. The method has been approved by the Food and Drug Administration in USA and a couple of other countries for the treatment of drug-resistant depressions. The present status on the issue confirms the outcome of previous research and recommends the method as an additional option in the treatment of depression.

KORRESPONDANCE: Poul Erik Buchholtz,
E-mail: pebh@dadlnet.dk/poulhans@rm.dk

ANTAGET: 16. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hansen PEB. Repetitive transkraniel magentisk stimulation. Ugeskr Læger 2000;162:2310-13.
2. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. Biol Psychiatry 2005;57:162-6.
3. Avery DH, Fawaz W, Russo J et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. Biol Psychiatry 2006;59:187-94.
4. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry 2007;62:1208-16.
5. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2010;67:507-16.
6. Ray S, Nizamis SH, Akhtar S et al. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study. J Affect Disord 2011;128:153-9.
7. Huang ML, Luo BY, Hu JB et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double blind, randomized, sham-controlled trial. Aust N Z J Psychiatry 2012;46:257-64.
8. Wang YM, Li N, Yang LL et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder. Psychiatry Res 2017;254:18-23.
9. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T et al. Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial. J ECT 2017;33:190-7.

10. Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J et al. Antidepressant effects of transcranial magnetic stimulation: randomized multicentre trial. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70:520-30.
11. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:423-35.
12. Mogg A, Pluck G, Eranti SV et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38:323-33.
13. Klein E, Kreinen 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;56:315-20.
14. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 2010;167:323-8.
15. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1002-8.
16. Bares M, Kopecek M, Novak T et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine in the treatment of resistant depression: a double blind, single-centre, and randomized study. *J Affect Disord* 2009;118:94-100.
17. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7:855-63.
18. Martin JL, Barbanjo MJ, Schlaepfer TE et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
19. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008;53:621-31.
20. 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* 2009;39:65-75.
21. Berlim TM, van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta analysis of randomized, double blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:543-51.
22. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S et al. Response, remission and dropout rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating depression: a systematic review and meta-analysis of randomized double blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014;44:225-39.
23. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16:1-66.
24. Wei Y, Zhu J, Pan S et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29:328-42.
25. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR et al. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:291-303.
26. European Network for Health Technology Assessment. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. EUneHTA 2017;vers 4:30.
27. 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;62:91-7.
28. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:641-54.
29. Hansen PEB, Ravnkilde B, Videbech P et al. Low frequency rTMS inferior to ECT in treating depression. *J ECT* 2011;27:26-32.
30. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A et al. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12:119-28.