

TMS-VEJLEDNING

TRANSKRANIEL MAGNETISK STIMULATION I PSYKIATRI

DANSK  PSYKIATRISK
SELSKAB

2025



PEDRO CABRAL BARATA

SÓNIA PIMENTA

ANA LISA CARMO

KLAUS MARTINY

POUL VIDEBECH

Forfattere

Pedro Cabral Barata

*Regionspsykiatrien Gødstrup
Faculty of Psychology & Neuroscience, Maastricht University*

Sónia Pimenta

Psykiatrisk Klinik 1, Regionspsykiatrien Randers

Ana Lisa Carmo

*Regionspsykiatrien Midt
Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital – Psykiatrien*

Klaus Martiny

*Psykiatrisk Center København
Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet*

Poul Videbech

*Psykiatrisk Center Glostrup
Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet*

Indholdsfortegnelse

LISTE OVER FORKORTELSER	6
RESUMÉ OG FORMÅL	9
QUICKGUIDE TIL ANBEFALINGER AF TMS-BEHANDLING I PSYKISKE LIDELSER	10
HISTORISK BAGGRUND	11
TEORETISK BAGGRUND OG VIRKNINGSMEKANISMER	15
TEORETISK BAGGRUND	15
<i>Enkelt-puls TMS</i>	16
<i>Paired-puls stimulering</i>	16
<i>Repetitiv TMS (rTMS)</i>	16
<i>Theta-burst stimulering (TBS)</i>	16
VIRKNINGSMEKANISMER	18
<i>Genetiske effekter</i>	18
<i>Neurotransmission</i>	19
<i>Synaptisk plasticitet</i>	20
<i>Inflammation og forebyggelse af neuronal død</i>	20
<i>Virkningsmekanismer ved depression</i>	21
INDIKATIONSOMRÅDER INDEN FOR PSYKIATRI	22
UNIPOLAR DEPRESSION	24
OBSESSIV-KOMPULSIV TILSTAND	30
BIPOLAR DEPRESSION	34
SKIZOFRENI	35
POSTTRAUMATISK BELASTNINGSREAKTION (PTSD)	36
TOBAKAFHÆNGIGHED	36
MISBRUGSLIDELSER (<i>PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE DISORDERS</i>)	37
ANDRE TILSTANDE	37
TOLERABILITET OG SIKKERHED	38
TOLERABILITET	38
KONTRAINDIKATIONER	39
RISIKOFAKTORER	41
OPMÆRKSOMHEDSPUNKTER	42
FORUNDERSØGELSER	44

IGANGVÆRENDE FARMAKOLOGISK BEHANDLING	46
PRAKTISK UDFØRELSE AF TMS-BEHANDLING VED DEPRESSION OG OCD	47
BEHANDLINGSINTENSITET OG STIMULERINGSSTED	47
<i>Beregning af behandlingsintensitet</i>	<i>47</i>
<i>Lokalisering af stimuleringsstedet.....</i>	<i>51</i>
STANDARD TMS-PROTOKOLLER TIL UNIPOLAR DEPRESSION	57
<i>iTBS (50 Hz) over v-DLPFC.....</i>	<i>57</i>
<i>Høj frekvens (10 Hz) rTMS over v-DLPFC</i>	<i>58</i>
<i>Lav frekvens (1 Hz) over h-DLPFC</i>	<i>58</i>
ACCELERERET TMS-PROTOKOL TIL UNIPOLAR DEPRESSION	59
ALTERNATIVE TMS-PROTOKOLLER TIL UNIPOLAR DEPRESSION	61
<i>Høj frekvens (10 Hz) over dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC)</i>	<i>61</i>
<i>Lav frekvens (1 Hz) over højre orbitofrontal cortex (h-OFC), som anvendt i Prentice et al. (2023)</i>	<i>62</i>
TMS-PROTOKOLLER TIL OCD	63
<i>Høj frekvens (20 Hz) over ACC/dmPFC</i>	<i>63</i>
TMS-SERIE	65
<i>Særlige betragtninger ved rTMS forløb i depressionsbehandling</i>	<i>67</i>
UDTRAPNING OG VEDLIGEHOLDELSSES-TMS	70
<i>Unipolar depression</i>	<i>70</i>
<i>Obsessiv-kompulsiv tilstand</i>	<i>70</i>
VALG AF APPARATER	72
APPARATER OG MÆRKER	72
GENERELT DESIGN OG KOMPONENTER	74
FORSKELLE I TMS-APPARATETS FUNKTIONER	75
KONKLUSION	78
TMS INTERNATIONALT	79
TMS I DANMARK	79
ORGANISERING AF TMS-ENHEDER I PSYKIATRISKE AFDELINGER	80
UDDANNELSE OG FAGLIG OPDATERING I TMS	81
ANBEFALEDE MINIMUMSKRAV TIL OPLÆRING OG FAGLIG OPDATERING TMS-PERSONALE	81
INFORMATION OM TMS TIL PATIENTER OG PÅRØRENDE	83
HVAD ER TMS?	84
HVLKE SYGDOMME KAN TMS BRUGES MOD?	84

HVORDAN FOREGÅR EN MAGNETSTIMULATIONSBEHANDLING?	84
EFFEKT AF BEHANDLINGEN	85
PLANLÆGNING AF BEHANDLINGEN	85
HVEM MØDER DU I TMS-ENHEDEN?	85
MULIGE BIVIRKNINGER VED MAGNETSTIMULATION	86
REFERENCER	87
BILAG.....	111

Liste over forkortelser

ACC / GCA: anterior cingulate cortex / gyrus cingularis anterior

ALAT: alanin-aminotransferase

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsyre

AR: Adverse Reactions

ASAT: aspartat-aminotransferase

aTBS: accelereret theta-burst stimulering

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

CE: Conformité Europeene

CI: konfidensinterval

CSTC: cortico-striatale-thalamo-corticale

cTBS: kontinuerlig theta-burst stimulering

DLPFC: dorsolateral præfrontal cortex

dmPFC: dorsomedial præfrontal cortexE

DPS: Dansk Psykiatrisk Selskab

dTMS: dyb TMS

dvs.: det vil sige

ECT: elektrokonvulsiv terapi

e.g.: exempli gratia

EMA: European Medicines Agency

FDA: U.S. Food and Drug Administration

f.eks.: for eksempel

fMRI: funktionel magnetisk resonans imaging

GABA: gamma-aminobutansyre

HAM-D17: Hamilton depressionsskala (17-item)

Hz: hertz

i.e.: id est

iTBS: intermitterende theta-burst stimulering

LTD: langtidsdepression

LTP: langtidspotentiering

KAT: kognitiv adfærdsterapi

MDI: Major Depression Inventory

MEP: motoriske evokerede potentialer

MRI: magnetisk resonans imaging

NMDA: N-Methyl-D-aspartat

OCD: obsessiv-kompulsiv tilstand/lidelse

OFC: orbitofrontal cortex

OR: odds ratio

PET: Positron Emissions Tomografi

PEth: fosfatidylethanol

PFC: præfrontal cortex

PTSD: posttraumatisk belastningsreaktion

RCT: randomiseret kontrolleret undersøgelse

rMT: resting motor threshold / hvilende motorisk tærskel

rTMS: repetitiv transkraniel magnetisk stimulation

SSRI: selektiv serotonin reuptake inhibitor / selektiv serotonin genoptagelseshæmmer

TBS: theta-burst stimulering

tDCS: transcranial Direct-Current Stimulation / transkraniel jævnstrømsstimulering

TMS: transkraniel magnetisk stimulation

TRD: treatment-resistant depression / behandlingsresistent unipolar depression

TSH: thyrotropin

vTMS: vedligeholdelses-TMS

YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

YMRS: Young Mania Rating Scale / Youngs skala for mani

Resumé og formål

Denne rapport, udarbejdet af en arbejdsgruppe udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, omhandler retningslinjer vedrørende anvendelse af transkraniel magnetisk stimulation (TMS).

Heri redegøres der for TMS' historisk og teoretisk baggrund, virkningsmekanismer, effektivitet, sikkerhed, indikationer og kontraindikationer, mm. Rapporten indeholder praktiske anvisninger, hvad angår udførelse af TMS, faglig oplæring og opdatering samt organisatorisk struktur af TMS-enheder. I teksten bliver der nævnt specifikke udstyr fra firmaet MagVenture®, da alle TMS-stimulatorer anvendte terapeutisk i det offentlige sundhedsvæsen i Danmark i 2023 var produceret af dette firma (Cabral Barata et al, 2024).

De psykiatriske lidelser, hvor der er tilstrækkelig evidens for anvendelsen af TMS, er moderat til svær unipolar depression og obsessiv-kompulsiv lidelse. Der er talrige igangværende studier vedrørende brug af TMS ved andre psykiske sygdomme, f.eks. bipolar lidelse, posttraumatisk belastningsreaktion og skizofreni, men der foreligger ikke endnu overbevisende data for, at TMS kan anbefales som standard behandling i disse patientpopulationer.

TMS er en skånsom behandlingsform med få og kortvarige bivirkninger, f.eks. hovedpine eller træthed. En behandlingsserie omfatter typisk 20-30 behandlinger, som gives en gang om dagen, fra mandag til fredag, i 4 til 6 uger. Behandlingerne varer fra 3 til 25 minutter og indebærer ikke narkose.

TMS-området udvikler sig hurtigt, og det betyder, at data og anbefalingerne i vejledningen på et tidspunkt bliver forældede, inden en ny vejledning kan udarbejdes. Læseren anbefales derfor at anvende den mest opdaterede evidensbaserede behandling. Anbefalingerne i dette dokument har karakter af faglig rådgivning og er ikke juridisk bindende. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Forfatterne, 15. januar 2025

Quickguide til anbefalinger af TMS-behandling i psykiske lidelser

Unipolar depression

rTMS anbefales mod moderat til svær TRD (*treatment-resistant depression*) uden psykotiske symptomer.

Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)

Dyb TMS kan overvejes som tillægsbehandling hos patienter med SSRI-resistent OCD af moderat til svær grad, hvor kombination med struktureret kognitiv adfærdsterapi ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Bipolar depression

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i bipolar lidelse. rTMS kan dog overvejes mod moderat til svær bipolar depression, efter andre behandlingsmuligheder med højere evidensniveau har vist insufficient effekt eller ikke kan tåles, herunder psykofarmaka og elektrokonvulsiv terapi.

Skizofreni

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i skizofreni. rTMS kan overvejes mod auditive hallucinationer eller negative symptomer af mindst moderat grad, hvor monoterapeutisk behandling med 2 forskellige antipsykotika og clozapin i tilstrækkelig dosis og tid samt god compliance ikke har vist sig effektive.

Historisk baggrund

De første forsøg med behandling af psykiske sygdomme med elektricitet stammer helt tilbage fra de tidlige år af 1800-tallet. Elektricitet blev særligt udforsket i slutningen af det 18. og begyndelsen af det 19. århundrede først og fremmest af Alessandro Volta (1745–1827), Luigi Galvani (1737–1798) og Giovanni Aldini (1762–1834). Voltas og Galvanis arbejder var afgørende for udviklingen af moderne forståelse af elektricitet og elektrofysiologi, oprindeligt beskrevet som "dyrisk elektricitet" eller galvanisme. Især Galvanis eksperimenter med muskelsammentrækninger i frøben i 1790'erne understøttede elegant ideen om indre elektrisk aktivitet i organismer og lagde grunden til fremtidig forskning og behandling. Gennem de tidlige år af 1800-tallet brugte Aldini en voltasøjle, som er et tidligt batteri bestående af vekslende skiver af zink og kobber i en elektrolytopløsning, til at stimulere musklerne hos menneskelige kadavere som en forlængelse af hypotesen om galvanisk respons fra musklerne.

Aldini prøvede at udnytte elektricitet til at behandle levende patienter. Han tilpassede en voltasøjle, sådan at patienter skulle placere sin ene hånd i bunden af søjlen, mens en ledning fra toppen af søjlen sluttedes til patientens kranium sv.t. parietallappen. Behandlingen var besværlig og dertil også ubehagelig for forsøgspersonerne. Aldini prøvede selv stimulationen, før han brugte den på andre forsøgspersoner, og af hans memoirer fremgår, at han selv fandt oplevelsen ubehagelig. Efter personligt at have verificeret enhedens sikkerhed rapporterede Aldini, at dette behandlingsværktøj blev brugt på en patient med melankoli i 1801 (Bolwig and Fink, 2009), og han rapporterede yderligere en vellykket behandling af parkinsonisme. I vore dage er teknikken blevet yderligere udforsket i form af transkraniel jævnstrømsstimulering (tDCS) til behandling af psykiatriske lidelser.

I 1938 blev ECT introduceret som en behandling for psykiatriske sygdomme af Ugo Cerletti og Lucio Bini i Rom. Forskellen på ECT og de andre former for stimulationsteknikker var dog, at målet med denne behandling var stimulation af hjerneaktivitet for at inducere et generaliseret krampeanfald. Yderligere forbedringer af ECT-teknikken, såsom brug af generel anæstesi, muskelrelaksans og modificerede bølgeformer af den elektriske stimulus, forbedrede sikkerheden og tolerabiliteten af ECT over tid. På trods af disse forbedringer har ECT praktiske begrænsninger, bl.a. behovet for

generel anæstesi og postoperativ overvågning samt naturligvis bivirkningerne ligesom forbigående amnesi.

Michael Faraday (1791–1867), James Clerk Maxwell (1831–1879) og ikke mindst HC Ørsted (1777–1851) udforskede den vigtige sammenhæng mellem elektricitet og magnetisme. Med udgangspunkt i elektromagnetisk induktion udviklede Anthony Barker og kolleger fra the Royal Hallamshire Hospital i Sheffield, den første TMS-enhed til forskningsformål, som de beskrev i Lancet i 1985 (Barker et al., 1985). Barker var optimistisk med hensyn til teknikkens fremtid og dens potentiale indenfor stimulation af cortikospinale baner mhp. klinisk undersøgelse ved forskellige neurologiske sygdomme. F.eks. kunne man undersøge nerveledningshastigheden ved at stimulere motorisk cortex og så måle hvornår den tilsvarende muskel kontraherede sig. I sin oprindelige publikation bemærkede Barker, at "magnetisk stimulation af cortex er særligt effektiv [sammenlignet med elektrisk stimulation] på grund af feltets evne til at passere gennem højresistensstrukturer", dvs. skalpen og kranieknoglerne uden modstand. Efterfølgende blev selve spolen, der leverer det fluktuerende elektriske felt videreudviklet. Den oprindelige spole var cirkulær, men senere er der udviklet 8-talsformede spoler og sidste skud på stammen er den såkaldte Hersed-spole (Roth et al., 2002), som kan stimulere dybt i hjernen. I en del år blev TMS således brugt som et værktøj til at undersøge patienter med neurologiske sygdomme.

Samtidig med Barkers arbejde forsøgte man i den biologiske revolution i psykiatrien i 1970'erne og 1980'erne at finde de neurale substrater for de psykiske sygdomme. Denne udvikling blev hjulpet på vej af udviklingen af computertomografi og funktionel magnetisk resonans imaging (fMRI), der gjorde det muligt for forskere at studere in vivo strukturelle og funktionelle forhold, hvor man tidligere kun have kunnet undersøge strukturen af afdødes hjerner. Omkring 1990 begyndte man at anvende TMS terapeutisk og ikke kun som en særlig undersøgelsesteknik. I første omgang overfor Parkinsons syge, men i midt 90'erne forsøgte Mark George og andre at anvende teknikken til behandling af depression og efterhånden kom flere og flere undersøgelser til, hvor man stimulerede den venstre dorsolateral præfrontal cortex (DLPCF) (George et al., 1997). Der er flere grunde til, at man valgte netop denne struktur. Et studie fra 1984 af Robinson og medarbejdere, viste ved undersøgelse af en relativt lille gruppe stroke patienter, at ødelæggelse af dette område særligt hyppigt resulterede i post-stroke depression (Robinson et al., 1984). Dette fund er senere blevet

omstridt, men andre studier har bestyrket interessen for denne struktur (Kimbrell et al., 1999; Pascual-Leone, 1994). DLPFC er således vigtig for eksekutive funktioner, særligt skift mellem opgaver, for regulering af opmærksomhed, og for planlægning samt arbejdshukommelse. Funktioner der ofte er kompromitteret ved depression. Desuden er DLPFCs rolle i behandlingen af følelser, især integrationen af følelser og kognition, blevet udforsket. Her er den tætte kobling til gyrus cinguli anterior (GCA) formentlig vigtig, og menes at tildele valens til følelser (det vil sige, hvor behagelig eller ubehagelig en følelse er). Nedsat aktivitet i DLPFC er fundet i flere PET-studier (Positron Emissions Tomografi-studier) hos patienter med depression (Mayberg et al., 1999).

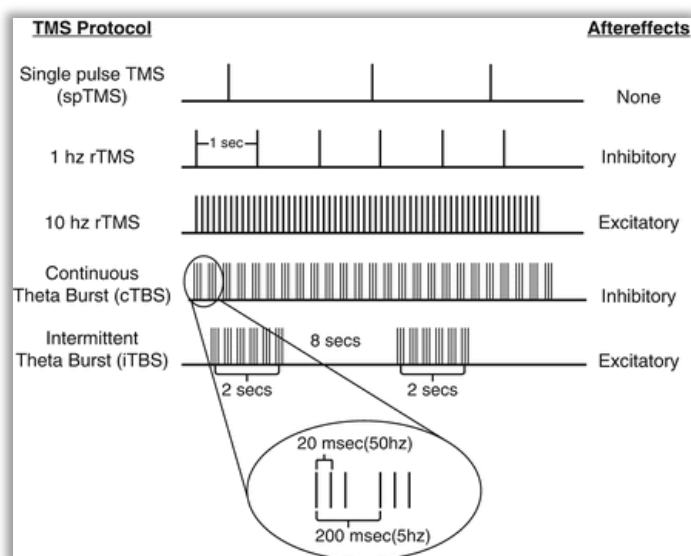
Disse overvejelser medførte, at man begyndte at stimulere netop venstre DLPFC med TMS hos deprimerede patienter, idet man forestillede sig, at stimulation af denne struktur kunne være en specifik behandling for depression, sandsynligvis involverende langtidspotentiering i kortikale neuroner og hæmning af GCA.

I 2008 blev TMS godkendt af Food and Drug Administration i USA på baggrund af en dobbeltblind randomiseret kontrolleret undersøgelse (RCT) omfattende 301 patienter med TRD (O'Reardon, 2007). Studiet er dog siden blevet kritiseret bl.a. fordi det havde det metodeproblem, som størstedelen af TMS-studier har, nemlig at de er umulige at lave blindede, fordi patienterne kan mærke om de bliver stimuleret eller ej. Stimulationen får nemlig tyggemuskulaturen til at trække sig sammen, fordi magnetfeltet også inducerer strøm i disse muskler. Dette kan man naturligvis mærke. Desuden blev TMS kritiseret for at være en meget besværlig behandling, fordi den krævede 4-6 ugers behandling dagligt i op til en time. Imidlertid er teknikken blevet videreudviklet siden disse forsøg. Stimulering-relaterede variable, herunder stimulusintensitet, frekvens, tid mellem stimulationer, varighed af stimuleringstog, antal tog og det samlede antal stimuli, er blevet modificeret for at forbedre behandlingsresponsen.

Sidste skud på stammen er den såkaldte theta-burst stimulation (TBS), hvor der gives meget højfrekvent stimulation i pulstog med indlagte korte pauser (se Figur 1 – Oversigt over TMS-protokoller). Det betyder dels at stimulationen af hjernen er mere effektiv, dels at behandlingstiden kan forkortes til få minutter. Der er således udført flere randomiserede undersøgelser af TBS overfor treatment-resistant depression (TRD), hvor teknikken er fundet effektiv (Blumberger, 2018; Kishi et

al., 2024b). For nylig udviklede en forskergruppe den såkaldte SAINT eller Stanford Neuromodulation Treatment-protokol, som bruger flere intermitterende TBS-behandlinger i løbet af dagen for at forkorte behandlingens varighed fra flere uger til kun 5 dage (Cole et al., 2020, 2022). I American Journal of Psychiatry publicerede de resultater, der viste at denne behandling var overlegen i forhold til sham-stimulation hos patienter med TRD. Disse resultater skal dog repliceres, men hvis de kan verificeres, er det et meget stort fremskridt, fordi behandlingsvarigheden er så kort.

Figur 1 – Oversigt over TMS-protokoller



Her, næsten 40 år efter udviklingen af den første TMS-prototype, er TMS anerkendt som et effektivt behandlingsværktøj til en række sygdomme, med FDA-godkendelse til behandling af depression (2008), cortical mapping (2009), behandling af migræne med aura (2013), behandling af obsessiv-kompulsiv lidelse (2017), rygestop (2020) og behandling af angst med komorbid svær depressiv lidelse (2021), med varierende enheder og stimuleringsparametre (Cohen et al., 2022). TMS er bedst undersøgt til behandling af depression; i en meta-analyse var odds ratio for behandlingsrespons 3.17 med venstre repetitiv TMS sammenlignet med sham-stimulation (Mutz et al. 2019). Selvom denne odds ratio er mindre dramatisk end den rapporterede odds ratio for respons på bilateral ECT i den samme undersøgelse (odds ratio = 8.91), er rTMS' fremtid ret lovende med mulighed for forbedring af teknikken og opnåelse af endnu højere effektivitet.

Teoretisk baggrund og virkningsmekanismer

Teoretisk baggrund

TMS er en ikke-invasiv hjernestimuleringsmetode (*Non-invasive Brain Stimulation*, NIBS), der som nævnt er baseret på Ørsteds og Faradays principper om elektromagnetisk induktion (George and Taylor, 2014; Rotenberg et al., 2014). Ørsteds lov siger, at en jævn elektrisk strøm gennem en ledning skaber et magnetfelt omkring sig. Faradays induktionslov er et kvantitativt forhold, der udtrykker, at et skiftende magnetfelt omvendt inducerer en spænding i et kredsløb, og at størrelsen af den elektromotoriske kraft er proportional med ændringshastigheden af den magnetiske flux (Di Lazzaro and Falato, 2020; Faraday, 1839; Lanocha, 2018). Ved TMS genereres en kortvarig elektrisk strøm i en kondensator, som overføres til en spole, der består af vindinger af kobbertråd (Di Lazzaro and Falato, 2020). Strømmen, der sendes til spolen, kan hurtigt tændes samt slukkes og derved generere et fluktuerende magnetfelt, når strømmen løber gennem spolens vindinger (Davey and Epstein 2000; Rotenberg et al., 2014). Magnetfeltet, som udbredes vinkelret på spolen, passerer gennem hovedbunden og kraniet uden begrænsninger. Hvis den elektriske strøm, der induceres af magnetfeltet, er stærk nok, ændres det elektriske potentiale i den neuronale membran, og der genereres et aktionspotentiale (Di Lazzaro and Falato, 2020; Eldaief et al., 2013; George and Taylor, 2014). Skabelse af et aktionspotentiale er dog ikke universel: det ses ved høj frekvens stimulation (>10 Hz) men ikke ved lav frekvens rTMS (1–5 Hz) (Moretti and Roger, 2022). Påvirkning af aktionspotentialer er kun én af forskellige virkningsmekanismer af rTMS.

Geometrien af det inducerede elektriske felt afhænger af forskellige faktorer, herunder formen af den magnetiske puls, orienteringen og spoletypen (Lefaucheur, 2019). Derfor er spoievalget afhængigt af stimuleringsmålet (Deng et al., 2014). Se ["Forskelle i TMS-apparatets funktioner"](#) for flere detaljer om de forskellige typer spoler.

Typisk placeres spolen vinkelret på den centrale cerebrale sulcus for at inducere en jævnstrøm i posterior-anterior retning (Di Lazzaro and Falato, 2020). Fordi magnetfeltets effekt, i henhold til princippet om elektromagnetisk induktion, falder eksponentielt som en funktion af afstanden, er TMS-stimulering normalt begrænset til de mere overfladiske lag i hjernen (Deng et al., 2013).

Enkelt-puls TMS

TMS-paradigmer med enkelt-puls består af stimulering af isolerede impulser til specifikke kortikale områder. Ud over at være diagnostisk nyttigt kan dette stimuleringsparadigme bruges til at finde tærskelværdien for kortikal aktivering (Rotenberg et al., 2014). Virkningerne af enkelte-pulser kan registreres ved hjælp af elektroencefalografi (TMS-evokerede potentialer), elektromyografi (motoriske evokerede potentialer, MEP) eller observeres med det blotte øje (hvilende motoriske tærskel eller *resting motor threshold*, rMT). Se ["Behandlingsintensitet og stimuleringssted"](#) for anvendelse af enkelt-puls TMS i klinisk praksis.

Paired-puls stimulering

Paired-puls TMS består af to på hinanden følgende impulser gennem den samme spole, leveret med et kort interstimulusinterval på få millisekunder eller et langt interstimulusinterval fra ti til hundredvis af millisekunder (Klomjai et al., 2015). Begge impulser påføres over det samme punkt på den dominerende hemisfære over den motoriske cortex med henblik på at udforske hæmmende eller exciterende intrakortikale netværk, alt afhængigt af den anvendte intensitet og interstimulusinterval (Di Lazzaro and Falato, 2020, Rotenberg et al., 2014). *Paired-puls* TMS kan ligeledes udforske inter-hemisfærisk hæmning, hvis det anvendes på samme sted i den motoriske cortex på modsatte hemisfærer (Ferber et al., 1992).

Repetitiv TMS (rTMS)

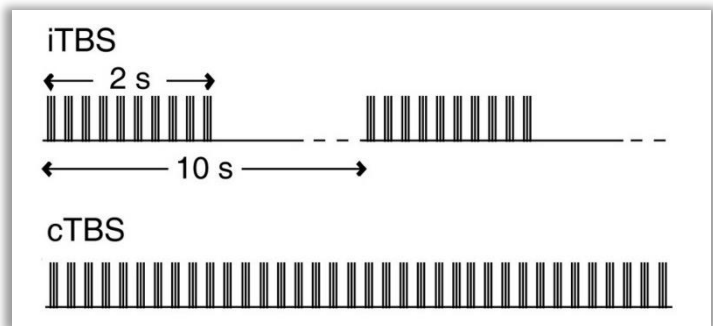
Mens enkelt-puls og *paired-puls* TMS bruges til at undersøge hjernens funktion, benyttes repetitiv TMS (rTMS) til at fremkalde ændringer i hjernens aktivitet, som kan vare ud over stimuleringsperioden (Klomjai et al., 2015). Denne evne til at modulere kortikal aktivitet ud over stimuleringsperioden har gjort rTMS til en behandlingsmetode for neurologiske og psykiatriske lidelser. Der er flere rTMS protokoller tilgængelige til klinisk brug.

Theta-burst stimulering (TBS)

Theta-burst stimulering (TBS) er en nyere form for rTMS-protokol, som består af 3 *bursts* af 50 Hz stimulering med et interval på 200 millisekunder mellem *bursts* (i.e., 3 *bursts* af 50 Hz givet på 5 Hz). TBS-mønsteret er baseret på hjernens naturlige theta-rytme, der forekommer i hippocampus

(Klomjai et al., 2015): selve betegnelsen "theta-burst" betyder høj frekvens *bursts* (50-200 Hz) med et theta rytme (3-8 Hz) (Huang et al., 2005). Forskellige mønstre af TBS giver forskellige effekter på den motoriske cortex' excitabilitet (Huang et al., 2005): når TBS gives i en intermitterende form (intermitterende TBS, iTBS) inducerer det langtidspotentiering; hvor en kontinuerlig form (kontinuerlig TBS, cTBS) er forbundet med langtidshæmning (Kirkovski et al., 2023). Se Figur 2 for illustrationer af iTBS

Figur 2 – Illustrationer af iTBS og cTBS stimulering

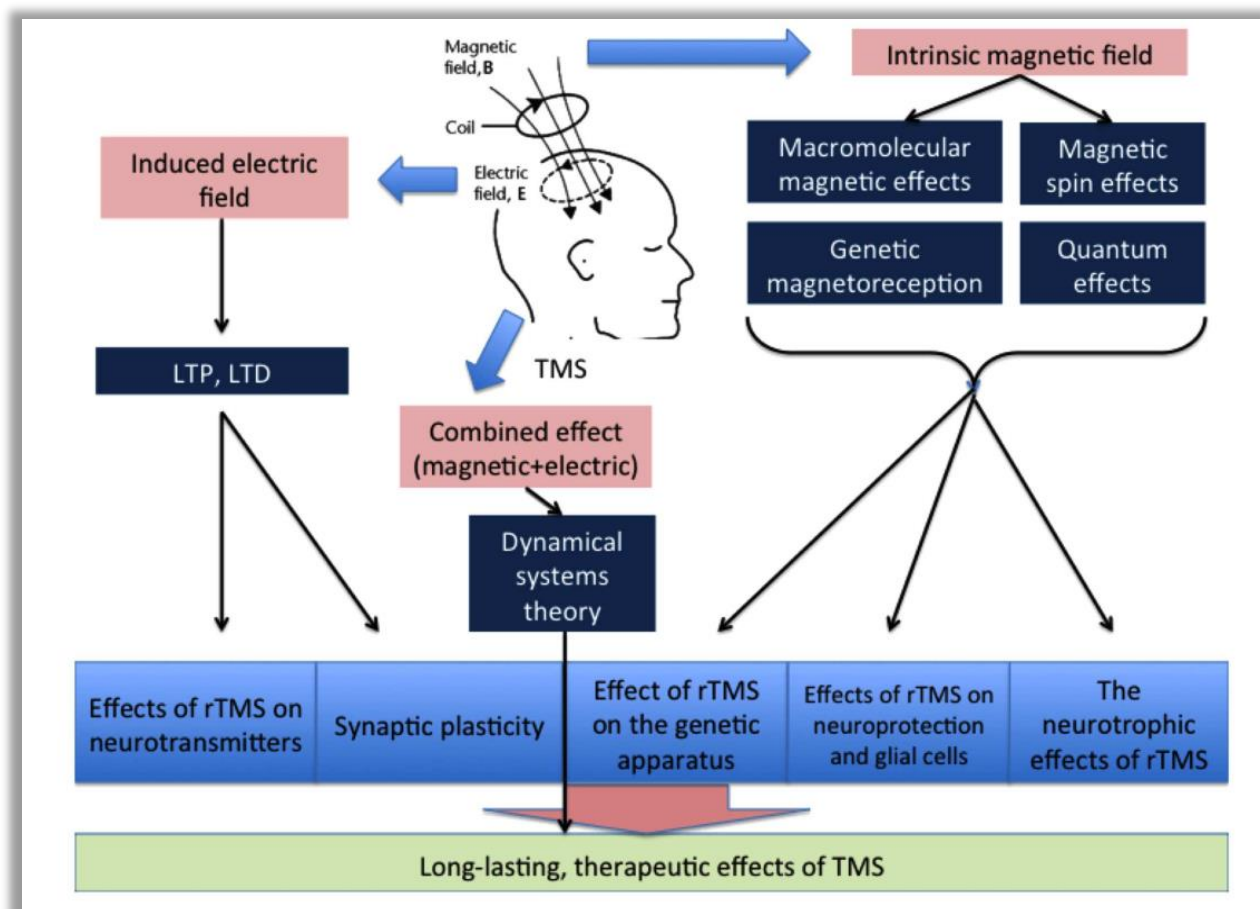


og cTBS stimulering og ["Indikationsområder inder for psykiatri"](#) samt ["Praktisk udførelse af TMS-behandling ved depression og OCD"](#) for klinisk anvendelse af rTMS/TBS.

Virkningsmekanismer

På trods af den udbredte brug af TMS og dens positive virkninger i behandlingen af en lang række neurologiske og psykiatriske lidelser er de nøjagtige underliggende mekanismer endnu ikke blevet belyst (Chervyakov et al., 2015). Overordnet sagt virker TMS på genetisk, molekylært, cellulært og systemisk niveau, hvor modulation af intern calciumsignalisering synes at være hovedmekanismen (Moretti and Roger, 2022). Se Figur 3 for et skema for TMS-behandling biologiske effekter.

Figur 3 - Generelt skema for påvirkningen af magnetiske og elektriske felter [tilpasset fra Chervyakov et al., 2015, under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>); LTP: langtidspotentiering; LTD: langtidsdepression]



Genetiske effekter

Talrige undersøgelser har vist, at TMS-pulser har indflydelse på genekspression og den sekundære produktion af en række enzymer. Disse virkninger ligger sandsynligvis til grund for de langvarige terapeutiske effekter af TMS (Simis et al., 2013).

Her nævnes nogle eksempler på genetiske effekter af TMS:

- Øget kortikal (Ji et al., 1998; Hausmann et al., 2000) og limbisk mRNA-ekspressionen af c-fos (Aydin-Abidin et al., 2008)
- Øget kortikal ekspression af zif268 ved iTBS og 10 Hz stimulation, men ikke ved 1 Hz (Aydin-Abidin et al., 2008)
- Nedregulering af astrocyt-relaterede gener relateret til inflammation, cytoskelet, plasticitet, og signalering (Clarke et al., 2021)

Ovenstående effekter kommer primært fra in vitro eksperimenter, hvorfor yderligere studier er nødvendige for at undersøge, hvordan rTMS kan påvirke neuron-glia-interaktioner og bygge bro mellem in vitro- og in vivo-eksperimenter (Moretti and Roger, 2022).

Neurotransmission

Fra et funktionelt synspunkt fremmer akut eksponering for TMS-strømmen aktiviteten af flere neurotransmittere, der er involveret i patofysiologien af forskellige neuropsykiatriske lidelser (herunder dopamin, glutamat, GABA og serotonin). Meget tyder dog på, at det er det dopaminerge system, der gennemgår den mest markante modulering, især når målet for stimuleringen er den frontale cortex (Ben Sachar et al., 1997; Keck et al., 2000; Medina and Kanno Túnez, 2013).

Da der er adskillige forbindelser mellem kortikale dopaminerge veje og andre hjerneområder, fremmer TMS stimulering en stigning i dopamins aktivitet i områder som nucleus accumbens og dorsal striatum (Strafella et al., 2003). Eksperimentelle studier udført på gnavere (Godlevskii and Kobolev, 2005), primater (Ohnishi et al., 2004), raske forsøgspersoner (Pogarell et al., 2007; Cho and Strafella, 2009) og patienter med Parkinsons sygdom (Bornke et al., 2004) tyder på, at i det mindste en del af de gavnlige virkninger af TMS, der er observeret ved en række neuropsykiatriske lidelser, kan være medieret af dopaminerg aktivering ved de mesolimbiske og mesostriatale baner (Keck et al., 2002; Medina and Túnez, 2013).

Derudover påvirker rTMS ekspressionsniveauerne af forskellige receptorer og andre neuromediatorer. Efter eksponering for rTMS ses en reduktion i antallet af β -adrenoreceptorer i den

frontale og cingulære cortex og en stigning i antallet af NMDA-receptorer i den ventromediale thalamus, amygdala og parietale cortex (Lisanby and Belmaker, 2000).

Synaptisk plasticitet

Det er bredt påvist i litteraturen, at rTMS' effekter fortsætter efter selve stimulationen er slut (George & Taylor, 2014). De fleste forfattere mener, at de langsigtede terapeutiske virkninger af rTMS (dage, uger eller endda måneder) skyldes processer af langtidspotentiering (LTP) og langtidsdepression (LTD) (Chervyakov et al., 2015; Hoogendam et al., 2010). LTP øger den synaptiske styrke på lang sigt og fremkaldes typisk af højfrekvent eller theta-burst-stimulering, mens LTD svækker den synaptiske styrke på lang sigt og fremkaldes af lavfrekvent stimulering (Bi and Poo, 1998; Duffau, 2006).

De molekulære mekanismer, der er involveret i de ændringer, der induceres af TMS, og mere præcist i induktionen af LTP, er afhængige af NMDA- og AMPA-receptorer, som tillader calcium at komme ind i det postsynaptiske neuron (Medina and Túnez, 2013) og den senere aktivering af second messenger-systemer. Induktionen af LTP er også forbundet med øget ekspression af gener, der koder for BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), som spiller en afgørende rolle i langsigtet plasticitet (Bramham et al., 1996; Morimoto et al., 1998). Effekten af TMS på ekspressionen og produktionen af BDNF (såvel som andre faktorer) fører således til den konklusion, at TMS udøver sine terapeutiske virkninger ved at konsolidere neuroplasticitet (Medina and Túnez, 2013). Virkningerne af TMS kan dog også have en bredere indvirkning på hjernens plasticitet og ikke være begrænset til det synaptiske niveau.

Undersøgelser udførte på patienter med depression har vist strukturelle ændringer fremkaldt af rTMS: større aksonal diameter og øget myelinisering samt fibertæthed i den hvide substans i venstre midterste frontale gyrus med højfrekvensprotokoller (Peng et al., 2012); og bilateral grå substans vækst i temporalapper og thalamus med lavfrekvent TMS (May et al., 2007).

Inflammation og forebyggelse af neuronal død

De ovennævnte strukturelle ændringer fremkaldte hos patienter med depression (May et al., 2007; Peng et al., 2012) ser ud til at være slutproduktet af TMS' effekter på neurogenese, synaptogenese,

angiogenese, gliogenese, øget celledyrrelse og cerebral blodgennemstrømning (Chervyakov et al., 2015). Flere undersøgelser af modeller for forbigående iskæmisk anfald og langvarig iskæmi har vist, at rTMS har en neuronal anti-apoptotisk effekt og samtidig modulerer blodgennemstrømningen og den cerebrale metabolisme (Chervyakov et al., 2015).

Desuden har TMS en gavnlig effekt på den cellulære mitokondriemetabolisme ved at forbedre energiproduktionen og den oxidative balance og dermed ikke kun modulere cellulære apoptosemekanismer og de transkriptionsfaktorer, der er involveret i reguleringen af dem, men også de fænomener, der er forbundet med produktionen af proinflammatoriske cytokiner (Medina and Túnez, 2013).

Virkningsmekanismer ved depression

Effekten af rTMS på depression er blevet undersøgt i flere studier ved at sammenligne hjerneaktivitet før og efter anvendelse af stimuleringsprotokollen. Resultaterne peger på en sammenhæng mellem depression og hypoexcitabilitet i venstre præfrontal cortex og/eller hyperexcitabilitet i højre præfrontal cortex (Fitzgerald and Daskalakis, 2022).

Billeddiagnostiske undersøgelser syntes at styrke dette fund ved depression ved at beskrive en potentiel dysregulering af kortikal aktivitet i den dorsolaterale præfrontale cortex med nedsat aktivitet i venstre side og øget aktivitet i højre side (Abou-Saleh, 1999; Baxter et al., 1989). Desuden har behandling med TMS ved depression vist tegn på at reducere disse dysreguleringer i kortikal aktivitet (Fitzgerald and Daskalakis, 2022; Kimbrell et al., 1999; Pascual-Leone, 1994).

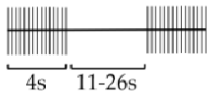
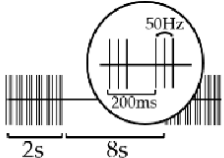
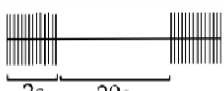
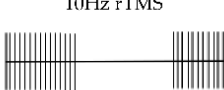
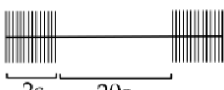
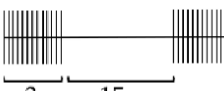
Det tyder dog på, at responsen på behandling med forskellige rTMS-protokoller ikke kun er knyttet til en simpel omfordeling af venstre-højre kortikal aktivitet, men også til ændringer i kortikal-subkortikal konnektivitet (Peng et al., 2012). Standard magnetisk resonans imaging (MRI) (Peng et al., 2012) samt *active-task* funktionel MRI (Fitzgerald et al., 2007) undersøgelser af TMS i depressionsbehandlingen har vist, at rTMS fremkalder både lokale og distale ændringer af hjerne-konnektiviteten.

Indikationsområder inden for psykiatri

Både U.S. Food and Drug Administration (FDA) og Conformité Européene (CE)-mærke (CE-mærke i henhold til EU-direktiv 93/42/EEC) har godkendt rTMS til anvendelse ved flere psykiatriske lidelser, herunder TRD, depression med komorbid angst og obsessiv-kompulsiv lidelse. I øvrigt har FDA godkendt rTMS til tobakafhængighed; og TMS-udstyr har fået CE-mærke til misbrugsbehandling. Tabel 1 giver et overblik over de rTMS protokoller/TMS-udstyr, som er FDA-godkendte til behandling af psykiatriske lidelser.

Derudover er internationale evidensbaserede anbefalinger fra kliniske eksperter også blevet publiceret med henblik på at understøtte den kliniske anvendelse af rTMS, baseret på den mest opdaterede kliniske evidens (Lefaucheur et al., 2020; McClintock et al., 2018; Trapp et al., 2025).

Tabel 1 – FDA-godkendte protokoller til behandling af psykiatriske lidelser – fra Cotovio et al., 2023; Creative Commons Attribution (CC BY) licens (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Disorder	Frequency	Ses. Pulses (Duration)	Schedule (No Ses.)	Target Region	Examples of TMS Manufacturers (Coils)
Major Depressive Episode	10Hz rTMS 	3000 (18' 48" to 37' 30")	1/d (20–30d)	L-DLPFC	NeuroStar 
				L-DLPFC	Magstim (e.g., HORIZON® Coils) 
				BL-DLPFC (L-DLPFC)	Brainsway (H1 coil) 
				L-DLPFC	Magventure (e.g., B65 coil) 
	Intermittent Theta Burst 	600 (3' 9")	1/d (20–30 d)	L-DLPFC	NeuroStar 
		18000 (9' 27")	Accelerated: 10/d (5 d)	L-DLPFC	Magstim 
					Magventure 
With Comorbid Anxiety	20Hz rTMS 	1980 (20' 12")	1st: 1/d (20 d) 2nd: 2/w (12 w)	BL-DLPFC (L-DLPFC)	Brainsway (H1 coil) 
	10Hz rTMS 	3000 (18' 48")	1st: 1/d (30 d) 2nd: ~2/w (3 w)	L-DLPFC	NeuroStar 
Obsessive Compulsive Disorder	20Hz rTMS 	2000 (18')	1/day (29 d)	ACC/mPFC	Brainsway (H7 coil) 
				ACC/mPFC	Magventure (DB-80 coil) 
Smoking Cessation	10Hz rTMS 	1800 (17' 48")	1st: 1/d (15d) 2nd: 1/w (3 w)	BL-IPFC BL-Insula	Brainsway (H4 coil) 

['-minutter; "-sekunder; ACC-anterior cingulate cortex; BL-bilateral; CE-Conformité Européenne; d-dage; DLPFC-dorsolateral præfrontal cortex; Hz-Hertz; L-venstre; IPFC-lateral præfrontal cortex; mPFC-medial præfrontal cortex; No-nummer; s-sekunder; Ses. - sessioner; w-uger]

Unipolar depression

rTMS er FDA-godkendt og CE-godkendt til behandling af *treatment-resistant depression* (TRD). FDA og European Medicines Agency (EMA) definerer TRD som manglende respons på to eller flere antidepressive regimer på trods af tilstrækkelig dosis og varighed samt god compliance (U.S. Food and Drug Administration, 2018a; European Medicines Agency, 2018).

Behandlingsrådet blev oprettet af Danske Regioner i 2021 med henblik på at målrette sundhedsvæsenets ressourcer til omkostningseffektive teknologier og indsatser. I en evalueringsrapport fra 2024 vedrørende TMS til depressionsbehandling, konkluderede Rådet, at rTMS har en klinisk relevant effekt og er omkostningseffektiv som tillæg til standardbehandling af patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression og gav en anbefaling for anvendelsen af behandlingsmetoden (Behandlingsrådet, 2024).

rTMS anbefales til behandling af TRD i flere kliniske retningslinjer (Hebel et al., 2022; Lam et al., 2024; McClintock et al., 2018; Trapp et al., 2025). Lefaucheur et al. (2020) evidensbaseret retningslinje anbefaler rTMS mod depression på Level A ("bestemt effektivt").

40-60% patienter med (ikke behandlingsresistent) unipolar depression opnår remission med rTMS behandling (Lefaucheur et al., 2020). En eksplorativ post-hoc analyse af O'Reardon et al. (2007)s RCT har fundet en effect size på 0.83 (CI 0.20–1.48) for aktiv vs. sham rTMS i forhold til ændring i depressive symptomer i patienter med ét mislykket antidepressivum (n=164), hvorimod effect size var 0.42 (CI 0.30-1.15) for aktiv vs. sham i gruppen med 2-4 mislykkede behandlingsforsøg med antidepressiva (n=137) (Lisanby et al., 2009). Disse resultater peger således på, at rTMS har større effekt hos patienter med mindre grad af eksisterende behandlingsresistens overfor antidepressiva. Et systematisk review af rTMS ved patienter med ikke behandlingsresistent depression (5 RCT, n=674; 5 observationelle studier; n=665) har konkluderet, at der findes evidens af høj kvalitet, som understøtter rTMS' kliniske effekt hos patienter med ≤ 1 mislykkede antidepressive behandlinger (Voigt et al., 2019).

Studierne THETA-DEP og THREE-D viste 15-32% remission og 33-49% respons hos patienter med TRD (Blumberger et al., 2018; Bulteau et al., 2022). En multicenter randomiseret kontrolleret

undersøgelse (n=82) demonstrerede, at rTMS var mere effektiv end antidepressivt skift ift. reducere af depressive symptomer ifølge Hamilton depressionsskala (17-item) (HAM-D17) i behandlingen af patienter med TRD af moderat grad (respons 37.5% vs. 14.6%, OR 3.5; remission 27.1% vs. 4.9%, OR 7.2) (Dalhuisen et al., 2024). Der findes flere RCT samt meta-analyser, som understøtter effekten af forskellige former for TMS-behandling mod TRD (Blumberger et al., 2018; Bulteau et al., 2022; Brunoni et al., 2017; Cao et al., 2018; Cole et al., 2022; Gaynes et al., 2014; Kishi et al., 2024b; Mutz et al., 2018; O'Reardon et al., 2007; Sehatzadeh et al., 2019; Voigt et al., 2021). Konklusionerne af metanalyserne er dog også, at der foreligger usikre blindingsprocedurer og metodologisk heterogenitet. Se Tabel 2 for uddybning af systematiske reviews og metaanalyser af TMS mod unipolar depression.

Tabel 2 – Uddybning og kvalitetsvurdering af metaanalyser om RCT af TMS-behandling af unipolar depression/major depression [AMSTAR: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – Shea et al., 2017; AMSTAR 2 rating af tillid til resultaterne: kritisk lav, lav, moderat or høj]

Studiet	Inkluderede studier (n)		Aktiv behandling (n)	Sham (n)	Odds ratio		RR / WMD	Konfidensinterval (95%)	AMSTAR 2 rating
Brunoni et al., 2017 [se studiet for resultater om andre protokoller, f.eks. bilateral eller dyb TMS]	Respons	81	4 233		HF	3.07	–	2.24 - 4.21	Moderat
					LF	2.37		1.52 - 3.68	
					TBS	2.54		1.07 - 6.05	
	Remission				HF	2.73	–	1.78 - 4.20	
					LF	2.70		1.51 - 4.82	
					TBS	3.37		0.52 - 22.05	
Gaynes et al., 2014	Respons	15	369	284	–		RR 3.38	2.24 - 5.10	Lav
	Remission	7	195	164	–		RR 5.07	2.50 - 10.30	

Kishi et al., 2024b [TBS mod depression; se studiet for resultater om andre protokoller]	Respons	23	960		–		iTBS (occipitallap)	RR 10.67	1.15 - 98.60	Lav
							iTBS	RR 2.00	1.28 - 3.13	
							cTBS + iTBS	RR 1.90	1.11 - 3.24	
							iTBS (occipitallap)	RR 2.67	0.08 - 86.59	
							iTBS	RR 2.16	1.01 - 4.62	
	Remission						cTBS + iTBS	RR 1.59	0.61 - 4.12	
Mutz et al., 2018 [se studiet for resultater om andre protokoller]	Respons	56	1598	1460	HF	3.75	–	2.44 - 5.75	Moderat	
					LF	7.44		2.06 - 26.83		
					iTBS	4.7		1.14 - 19.38		
	Remission				HF	2.52	–	1.62 - 3.89		
					LF	14.10		2.79 - 71.42		
					iTBS	6.22		0.28 - 136.90		

Sehatzadeh et al., 2019 [resultater for unilateral TMS; se studiet for oplysninger om bilateral TMS]	23		860	680	–	WMD 3.36	1.85 - 4.88	Moderat
Voigt et al., 2021 [TBS mod depression]	Respons	6	153	122	–	RR 2.4	1.27 - 4.55	Moderat
	Remission	1	39	17	–	<i>ingen statistisk signifikant forskel</i>	–	

[HF: high-frequency TMS; L-DLPFC: left dorsolateral prefrontal cortex; LF: low-frequency TMS; RR: relative risk; TBS: theta-burst stimulation; R-DLPFC: right dorsolateral prefrontal cortex; WMD: weighted mean difference]

Dansk Psykiatrisk Selskab Udvalg for ECT og Neurostimulation anbefaler, at TMS overvejes ved moderat til svær *treatment-resistant depression* (TRD) uden psykotiske symptomer hos voksne patienter. Som tidligere nævnt, definerer FDA og EMA TRD som manglende respons på to eller flere antidepressive regimer på trods af tilstrækkelig dosis og varighed samt god compliance (U.S. Food and Drug Administration, 2018a; European Medicines Agency, 2018). Anvendelsen af rTMS under denne anbefaling synes at være omkostningseffektiv (Fitzgibbon et al., 2020; Zemplényi et al., 2022; Behandlingsrådet, 2024).

I sjældne tilfælde kan det være relevant at anvende rTMS som monoterapi hos patienter med moderat til svært unipolar depression uden psykotiske symptomer, der på grund af usædvanlig bivirkningsfølsomhed ikke har kunnet tåle konventionelle antidepressiva i terapeutiske doser. Dette punkt er en konsensus-vurdering blandt vejledningsforfatterne.

Derimod er rTMS ikke egnet til behandling af patienter med svær depression med psykotiske symptomer, svær agitation, truende delir eller akut øget selvmordsrisiko (Trapp et al., 2025) – her er ECT en effektiv og hurtigvirkende behandling (Ren et al, 2014). ECT behandling er ligeledes mere effektiv end rTMS ved svær depression uden psykotiske symptomer (Mutz et al., 2019). Saelens et al. (2024) fandt desuden, at ECT var mere effektivt end rTMS ved TRD [OR for respons, ECT=12.86 (CI 4.07-40.63); rTMS=4.01 (CI 2.36-6.81)].

Behandlingseffektens varighed er omdiskuteret. Nyere studier, bl.a. et systematisk review og en metaanalyse fra Senova et al. (2019) på deprimerede patienter med både TRD og ikke-TRD viser, at den antidepressive effekt holder sig i længere tid, således at cirka 50% af patienterne ikke oplever recidiv inden for det første år: 66.5% uden recidiv efter 3 måneder; 52.9% efter 6; og 46.3% efter 12 måneder. Undersøgelsen viser desuden, at vedligeholdelses-rTMS (vTMS) ser ud til at reducere risikoen for recidiv, men der er ingen klar retningslinje for, hvilke typer patienter ville kunne profitere af vTMS, eller hvordan sådant et vedligeholdelsesforløb skal se ud (Senova et al., 2019; Wilson et al. 2022). Læs sektionen ["Udtrapning og vedligeholdelses-TMS \(vTMS\)"](#) for flere detaljer.

Obsessiv-kompulsiv tilstand

Den cortico-striatale-thalamo-cortical (CSTC) netværk ser ud til at have en væsentlig rolle i obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) sygdomsmekanisme (Brem et al., 2012; Stein et al., 2019), hvilket er understøttet af flere undersøgelser. De fleste rTMS protokoller for OCD har derfor dette CSTC-netværk som "target". Flere definerede mål for dette netværk, ligesom gyrus cingularis anterior (anterior cingulate cortex, ACC), ligger dybt i hjernen. Det gør det nødvendigt at anvende særlige TMS-spoler, ligesom H-spoler, som muliggør dybere stimulering i op til ca. 4 cm under kraniets overflade (vs. ≈ 1 cm ved figure-of-8 spoler) – dette kaldes dyb TMS (dTMS) (Tendler et al., 2016). Se "[Generelt design og komponenter](#)" under "Valg af apparater" for yderligere oplysninger om TMS spoler.

rTMS kombineret med eksponeringsterapi blev FDA-godkendt til behandling af OCD i 2018 (U.S. Food and Drug Administration, 2018b). I studiet der ligger til grund for godkendelsen (Carmi et al., 2019), blev 99 patienter med behandlingsresistent OCD på 11 centre rundt om i verden randomiserede til enten dTMS i det ACC og dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC) eller sham, dagligt i et seks ugers forløb. Forud for hver TMS-session (eller sham-session) blev deltagerne udsat for eksponeringsøvelser med henblik på at aktivere de hjerneområder, der er påvirket ved OCD (Carmi et al., 2019; Tendler et al., 2019). Resultaterne viste, at 38.1% af de patienter, som fik TMS-behandlingen, opnåede respons ($\geq 30\%$ symptomreduktion på Y-BOCS) vs. 11.1% i kontrolgruppen. 54.8% af TMS-patienterne oplevede $\geq 20\%$ reduktion af symptomerne vs. 26,7% i kontrolgruppen. På tværs af randomiserede kontrollerede forsøg har rTMS udviste en moderat terapeutisk effekt (Hedges' $g = 0.65$) på OCD-symptomernes sværhedsgrad og en 3 gange højere sandsynlighed for respons (relativ risiko = 3.15) sammenlignet med sham (Steuber and McGuire, 2023).

Suhas et al. (2023) undersøgte behandlingsstrategierne for voksne patienter med SSRI-resistent OCD i en metaanalyse. Studiet inkluderede 55 RCT, 19 behandlingsmuligheder og 2011 patienter. Forfatterne konkluderede, at dTMS, ondansetron, kognitivadfærdsterapi og aripiprazol kunne betragtes som førstelinjeinterventionstillæg for SSRI-resistent OCD (dvs., insufficient respons til ≥ 1 SSRI). Resultaterne var begrænset af studier med små antal forsøgspersoner og store konfidensintervaller – og skal derfor fortolkes forsigtigt.

En nylig omkostningseffektivitetsanalyse har sammenlignet dTMS med andre etablerede behandlingsmuligheder for behandlingsrefraktær OCD (Gregory et al. 2022). Studiet konkluderede, at dTMS kan udgøre et behandlingsalternativ som tillæg til antidepressiv behandling for SSRI-resistente patienter i de tilfælde, hvor kognitiv adfærdsterapi ikke er tilgængelig. Omkostningseffektivitetsanalysen konkluderede også, at dTMS overgik antipsykotika som tillæg til antidepressiv behandling.

dTMS ser ud til at være effektiv til behandling af OCD, selvom behandling med kognitiv adfærdsterapi (KAT) og flere antidepressiva ikke har vist sig effektiv (Roth et al, 2020). Dette kan muligvis forklares med, at dTMS har en anden type virkningsmekanisme end psykofarmaka og KAT, nemlig ved direkte modulation af det CSTC-kredsløb (Carmi et al., 2019).

Evidensniveauet for effekt af TMS ved OCD er lavere end ved unipolar depression, og Lefaucheurs evidensbaseret retningslinje anbefaler rTMS mod OCD på Level C (muligvis effektiv) (Lefaucheur, 2020). Selvom flere metanalyser har konkluderet, at rTMS er mere effektivt end sham til OCD-behandling, er evidensen for effekten begrænset af små studier, metodologisk heterogenitet og publikationsbias (Fitzsimmons et al., 2022; Liang et al., 2021; Steuber and McGuire, 2023; Vinod et al., 2024). Metaanalyserne nævner behov for flere og større RCT'er med højere grad af generaliserbarhed og mere effektiv blinding for at verificere effekten af specifikke protokoller. Se Tabel 3 for uddybning af studierne om TMS mod OCD.

Selvom MagVenture fraråder anvendelsen af dTMS mod OCD til patienter under 22 år og ældre end 68 år (MagVenture, 2021), synes dTMS at være sikker både hos mindreårige (Allen et al., 2017) og ældre patienter (Cappon et al., 2021; Roth et al., 2024).

Udvalget anbefaler, at dyb TMS overvejes som tillægsbehandling hos patienter med SSRI-resistent OCD (dvs., insufficient respons til ≥ 1 SSRI) af moderat til svær grad, hvor kombination med struktureret kognitiv adfærdsterapi ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Tabel 3 – Uddybning og kvalitetsvurdering af metaanalyser om RCT af TMS-behandling af OCD [AMSTAR: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – Shea et al., 2017; AMSTAR 2 rating af tillid til resultaterne: kritisk lav, lav, moderat or høj]

Studiet	Inkluderede studier (n)	Aktiv behandling (n)	Sham (n)	Type stimulation	Hedges' g RR WMD		Konfidensinterval (95%)	AMSTAR 2 rating
Fitzsimmons et al., 2022 [kun effektive protokollere beskrives; se studiet for andre]	15	368	294	Alle	g	0.502	0.296 – 0.708	Høj
	2	29	20	LF højre DLPFC	g	1.03	0.36 – 1.70	
	6	95	88	LF bilat preSMA	g	0.56	0.17 – 0.95	
	3	20	21	HF bilat DLPFC	g	0.90	0.34 – 1.47	
Liang et al., 2021 [kun effektive protokollere beskrives; se studiet for andre]	22	365	333	Alle	–		–	Lav
	4	57	48	LF DLPFC (venstre og højre pooled sammen)	WMD	6.34	2.12 – 10.42	
	6	95	88	LF bilat preSMA	WMD	4.18	0.83 – 7.62	
	9	124	120	HF DLPFC (venstre og højre pooled sammen)	WMD	3.75	1.04 – 6.81	

Steuber and McGuire, 2023	25	860		Alle	g	0.65	0.46 – 0.84	Lav
					RR (for respons)	3.15	2.13 – 4.68	
Vinod et al., 2024 [kun effektive protokollere beskrives; se studiet for andre]	33	589	498	Alle	–		–	Moderat
	4	151		LF højre DLPFC	g	0.82	0.31 – 1.32	
	10	345		LF/cTBS bilat preSMA	g	0.55	0.21 – 0.89	
	2	64		LF dmPFC/ACC	g	0.83	0.04 – 1.61	
	4	93		HF bilat DLPFC	g	0.93	0.30 – 1.56	
	2	135		HF dmPFC/ACC (FDA-godkendt)	g	0.83	0.17 – 1.49	

[ACC: anterior cingulate cortex; bilat: bilateral; DLPFC: dorsolateral præfrontal cortex; dmPFC: dorsomedial præfrontal cortex; HF: high-frequency TMS; LF: low-frequency TMS; RR: relative risk; SMA: pre-supplerende motoriske område; TBS: theta-burst stimulation; WMD: weighted mean difference]

Bipolar depression

Nuværende data vedrørende anvendelsen af rTMS hos patienter med bipolar depression er stadig begrænset.

10 Hz rTMS over venstre DLPFC og 1 Hz over højre DLPFC, men ikke iTBS, synes at være signifikant bedre end sham ved bipolar depression (Hsu et al., 2024). Små populationer, få antal studier, heterogenitet i undersøgelsesdesign, i rekrutterede patienter og kontrolgrupper, samt i rTMS-parametre og resultatmålinger, er blandt de mest betydningsfulde begrænsninger i de foreliggende studier vedr. anvendelse af TMS i bipolar lidelse (Hsu et al., 2024; Konstantinou et al., 2022). Der er behov for flere og større sham-kontrollerede studier for at verificere effekten (Hsu et al., 2024; Kishi et al., 2024a; Konstantinou, 2022) og for at anbefale en sådan neuromodulation som rutinebehandling af bipolar depression (Nguyen et al., 2021). Større kliniske forsøg er også nødvendige for at afgøre, om rTMS har effekt på maniske og blandede episoder, såvel som dets rolle i stemningsstabilisering og reduktion af selvmordsrisiko (Konstantinou, 2022).

Retningslinje fra International College of Neuropsychopharmacology (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, CINP) for bipolar depression nævner rTMS som en potentiel terapeutisk strategi for behandlingsresistent bipolar depression, og tildeler den en anbefalingsgrad på niveau 2 (Fountoulakis et al., 2020). Samme retningslinje nævner dog, at data omkring effekt af TMS mod bipolar depression er utilstrækkelig.

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i bipolar lidelse. rTMS kan dog overvejes mod moderat til svær bipolar depression, hvor behandlingsmuligheder med højere evidensniveau har haft insufficient effekt eller ikke kan tåles, inklusivt psykofarmaka (herunder quetiapin, lurasidone, lamotrigin, cariprazin, olanzapin-fluoxetin) (Yildiz et al., 2023) og elektrokonvulsiv terapi (Dierckx et al., 2012; Keramatian et al., 2023). For at reducere risikoen for manisk skift ved rTMS behandling af bipolare patienter anbefales det, at patienter beholder stemningsstabiliserende medicin i løbet af TMS-forløbet (Xia et al., 2008). I øvrigt, bør patienter monitoreres tæt for udvikling af maniske symptomer – klinisk monitorering kan suppleres med anvendelse af en symptomskala som, f.eks., Modificeret Bech-Rafaelsen Maniskala (MAS-M) eller Youngs skala for mani (YMRS).

Skizofreni

Der er blandet evidens for anvendelse af rTMS til behandling af positive symptomer ved skizofreni (Marzouk et al., 2020). Studierne har haft mest fokus på auditive hallucinationer og omfatter små populationer med stor heterogenitet (Lefaucher et al., 2020). Lavfrekvent rTMS over den venstre temporoparietal cortex ser ud til at have noget effekt mod auditive hallucinationer (Hoffman et al., 1999; Lefaucher et al., 2020).

rTMS er også blevet undersøgt som en behandlingsmulighed for negative symptomer ved skizofreni. Undersøgelserne peger på, at strukturelle og funktionelle forandringer i præfrontale kortikale cortex (PFC), såvel som deres påvirkede forbindelse med striatale regioner, kan være forbundet med negative symptomer ved skizofreni (Bègue I, et al., 2020; Howes, 2024; Shukla et al., 2019). Dette gør PFC til et potentielt mål for rTMS. En ny netværksmetaanalyse med 48 RCT og 2211 patienter, har konkluderet, at højfrekvente rTMS-protokoller over den venstre DLPFC ser ud til at forbedre de negative symptomer ved skizofreni (Tseng et al., 2022). En anden metaanalyse af 57 RCT og 2633 patienter viste statistisk signifikant effekt af TMS (Cohen's $d = 0.41$; CI: 0.26 – 0.56; $p < 0.001$), svarende til et *number needed to treat* på 5 (Lorentzen et al., 2022). rTMS > 1 Hz rettet mod venstre DLPFC var mest effektiv, men de optimale TMS-parametre kunne ikke fastslås. Forfatterne fra begge metanalyser påpegede dog, at de inkluderede studier var relativt små med heterogene tekniske procedurer, og at resultaterne skal være udgangspunktet for større RCTs med længere opfølgingsperioder med henblik på at undersøge sammenhængen effekten af rTMS på negative symptomer samt etablere de optimale behandlingsprotokoller.

Ekspertretningslinje fra Lefaucher et al. (2020) anbefaler rTMS mod hørelsesshallucinationer (lavfrekvens rTMS over den venstre temporoparietal cortex) samt mod negative symptomer (højfrekvens rTMS over den venstre DLPFC): begge protokoller kvalificeres med Level C evidensniveau (i.e., muligvis effektiv) (Lefaucher et al., 2020).

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i skizofreni. rTMS kan dog overvejes mod auditive hallucinationer eller negative symptomer af mindst moderat grad, hvor monoterapeutisk behandling med 2 forskellige antipsykotika og clozapin i tilstrækkelig dosis og tid samt god compliance ikke har vist sig effektive.

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)

rTMS har vist sig at være effektiv ved PTSD i nogle små RCT (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004), og i en systematisk review som fandt, at højfrekvent rTMS over den højre DLPFC kunne være effektiv (Cirillo et al., 2019). Ikke desto mindre, konkluderede en nylig Cochrane metaanalyse (13 RCT) med moderat til høj sikkerhed, at aktiv rTMS sandsynligvis ikke adskiller sig fra sham-stimulering med hensyn til PTSD-sværhedsgrad umiddelbart efter behandlingen (Brown et al., 2024). Analysen påpegede ligeledes stor studieheterogenitet ved eksisterende videnskabelige forsøg samt behov for yderligere studier, som kan undersøge remission, behandlingsrespons og sværhedsgrad af PTSD i forskellige tidspunktet efter behandlingen.

Anvendelse af TMS mod PTSD er i øjeblikket ikke godkendt af hverken FDA eller CE (Cotovio et al., 2023). De omfattende evidensbaserede rTMS guidelines fra Lefaucheur et al. (2020) anbefaler rTMS mod PTSD med Level C – ”muligvis effektiv”.

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i PTSD.

Tobakafhængighed

Nuværende data vedrørende anvendelsen af rTMS hos patienter med tobakafhængighed er stadig begrænset.

Bilateral stimulation over den laterale præfrontale cortex og insula med højfrekvent dTMS har i et studie fra Dinur-Klein et al. (2014) medført reduktion i tobakforbruget med en abstinensrate på 44% ved behandlingens afslutning, hvilket har ført til, at FDA har godkendt anvendelse af denne protokol til rygeafvænning – til gengæld mangler der stadig CE-certificering (Cotovio et al., 2023). Guidelines fra Lefaucheur et al. (2020) anbefaler højfrekvent rTMS over den venstre DLPFC til tobakafvænning på Level C – ”muligvis effektiv”.

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i tobakafhængighed.

Misbrugslidelser (*Psychoactive substance use disorders*)

Højfrekvens rTMS over den venstre DLPFC har fået CE-godkendelse til anvendelse mod "Psychoactive substance use disorders" på baggrund af et par studier, som har vist reduktion i kokainmisbrug Madeo et al., (2020) (retrospektivt observationsstudie af 284 ambulante patienter) og Terraneo et al., (2016) (RCT med 32 patienter).

Lefaucheur et al. (2020) anbefaler rTMS mod stofmisbrug som "muligvis effektiv".

Udvalget anbefaler ikke anvendelsen af rTMS som rutinebehandling i stofmisbrug.

Andre tilstande

TMS er blevet undersøgt til behandling af en række neurologiske lidelser, men er ikke godkendt af FDA (Cotovio et al., 2023). I den kliniske retningslinje fra Lefaucheur et al. (2020) anbefales rTMS mod:

- Alzheimers sygdom på Level C evidensniveau (i.e., muligvis effektiv).
- Motoriske symptomer i Parkinsons sygdom på Level B (sandsynlig effektiv)
- Depression i Parkinsons sygdom på Level B

Evidensniveauet for anvendelsen af rTMS ved andre psykiske lidelser, som f.eks. ADHD og autisme, er ringe (eller negativ), hvilket fører til manglende godkendelse fra de regulerende myndigheder og fravær af formelle anbefalinger i ekspertvejledningerne (Lefaucheur et al., 2020).

Tolerabilitet og sikkerhed

rTMS betragtes som en sikker behandling, dog med risiko for visse bivirkninger (Lefaucheur et al., 2020; McClintock et al., 2018; Trapp et al., 2025).

De første TMS-sikkerhedsretningslinjer blev publiceret af Wassermann (1996), og Rossi et al. (2009) publicerede derefter den anden sikkerhedsvejledning fra det tværfaglige konsensusmøde, der blev afholdt i Siena, Italien i 2008, på vegne af *International Federation for Clinical Neurophysiology*. Mere end 10 år efter denne retningslinje blev det publiceret en tredje opdateret sikkerhedsretningslinje i 2021 (Rossi et al., 2021).

Anbefalinger i denne vejledning vedrørende kontraindikationer, risikofaktorer og opmærksomhedspunkter er baseret på den nyeste og mest opdaterede internationale sikkerhedsretningslinje publiceret i 2021 (Rossi et al., 2021).

Anvendelse af rTMS i overensstemmelse med disse sikkerhedsretningslinjer er generelt sikker. Eventuelle kontraindikationer og risikofaktorer for rTMS bør screenes før start af rTMS ved anvendelse af en sikkerhedstjekliste (eksempel på sikkerhedstjeklisten vises i Bilag 1). Vurdering af kontraindikationer/risikofaktorer og henvisning til TMS behandling er en lægeopgave.

Ved tilstedeværelse af kontraindikationer/risikofaktorer (se nedenfor) bør TMS-ansvarlig overlæge kontaktes med henblik på vurdering af fordele/risici ved rTMS behandling. Der bør udvises stor forsigtighed, når rTMS skønnes indiceret hos patienter med samtidig tilstedeværelse af risikofaktorer som krampeanfald, og der skal tages stilling til, hvilken protokol vil være mest indiceret/sikker. Risiko-benefit-forhold bør omhyggeligt diskuteres i højrisikosituationer.

Tolerabilitet

rTMS er blevet godkendt eller frigivet til "sikkerhed og effektivitet" i forskellige terapeutiske indikationer af regulerende organer, såsom FDA (Lefaucheur et al., 2020). iTBS er specifikt blevet rapporteret i ekspertretningslinjer som "sikker" (Rossi, 2021). En metaanalytisk undersøgelse af neuromodulationsprocedurer ved TRD har ikke fundet nogen signifikant forskel i acceptabilitet

mellem rTMS og sham-kontroller (Li et al., 2021). Behandlingsoverholdelse af iTBS i randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCTs) er blevet rapporteret til at være 90% eller højere (Blumberger et al., 2018; Bulteau et al., 2022).

Forventede bivirkninger fra TMS er normalt milde og selvbegrænsende (Rossi et al., 2021). De mest almindelige bivirkninger er forbigående ubehag eller smerter i hovedet eller hovedbunden på eller i nærheden af det sted, hvor TMS-pulserne gives; dette ubehag kan brede sig til tilstødende områder af ansigtet, herunder steder omkring det ipsilaterale øje, øret, næsen og kæben (McClintock et al., 2018). THETA-DEP-studiet rapporterede asteni (6-13%) og hovedpine (3-17%) som de mest udbredte bivirkninger af moderat til svær intensitet (Bulteau et al., 2022). Der kan også forekomme klappen af tænderne på grund af kontraktioner i tyggemuskulaturen. Hvis dette udgør et problem, f.eks. på grund af tandstatus, kan en bideskinne anvendes.

Risikoen for kramper udløst af rTMS behandling er meget lav og opstår i forbindelse med behandlingen (Rossi et al., 2021). I et survey udført i perioden 2012-2016, der omfattede mere end 300.000 rTMS sessioner, var frekvensen af krampeanfald 1:60.000 behandlinger (Lerner et al., 2019).

Selvom rTMS-bivirkninger generelt er milde og tolereres godt af patienterne, er det vigtigt og anbefalelsesværdigt at overvåge deres forekomst og implementerer afhjælpende foranstaltninger ved behov (f.eks. brug af ørepropper, smertestillende medicin, reduktion af stimulusprocenten i forhold til rMT) (McClintock et al., 2018; Rossi et al., 2021).

Kontraindikationer

- **Implanteret elektronisk/medicinsk udstyr i hovedet eller inden for en bestemt afstand fra behandlingsspolen**, som kan påvirkes af det inducerede magnetiske felt (f.eks. cochlear-implantater eller pacemaker). Retningslinje fra Rossi et al. (2021) anbefaler **minimum 10 cm**; til gengæld anbefaler producenter af TMS-udstyr **minimum 30 cm** afstand mellem det implanterede udstyr og behandlingsspolen (Rossi and Lefaucheur, 2014; Trapp et al., 2025). Sådanne risici ser dog ikke ud til at gælde for en ny generation af cochlear-implantater udviklet

af MED-EL. Mandalà et al. udsatte to MED-EL-typer af cochlear-implantater med titaniumhus (Mi1000 Concerto og Mi1200 Synchrony) for enkeltpuls TMS, lav frekvens (1 Hz) og højfrekvent (10 Hz) rTMS (Mandalà et al., 2021). Interessant nok forblev cochlear-implantatet og alle dets elektroniske komponenter fuldt funktionsdygtige, selv når frekvensen, intensiteten og antallet af impulser oversteg sikkerhedsretningslinjerne for TMS hos mennesker (Rossi et al., 2009). Forfatterne konkluderede, at anvendelsen rTMS hos patienter med disse specifikke cochlear-implantater ikke indebar nogen risiko for elektroniske skader, afmagnetisering eller forskydninger, når den blev leveret gennem en fokal ottetalsspole (*figure-of-eight coil*), og hvis der blev anvendt bestemte værktøjer til at beskytte implantaterne mod det elektromagnetiske felt:

- En lille kobberplade over cochlear-implantatet for at afskærme det fra det elektromagnetiske felt genereret af TMS-spolen.
- En simpel køleplade grundet hurtigt i opvarmning af kobberpladen ved gentagen TMS-stimulation. Kølepladen er nødvendig for at undgå udskiftning af kobberpladen eller afbrydelser af behandlingen. I studiet blev en letvægts ABS-skål brugt til at omslutte kobberlaget.

- **Ledende ferromagnetiske eller andre magnetfølsomme metaller implanteret i hovedet eller inden 10 cm (ifølge Rossi et al., 2021) / 30 cm (ifølge producenter) af behandlingsspolen** (aneurismeklips, stents, fragmenter fra projektiler, metalsplinter, cerebrale shunts, m.m.), på grund af risiko for opvarmning eller bevægelse af materialet:

- Plastelektroder med lav ledningsevne er mindre tilbøjelige til at blive varme. Og radiale slidser, der forhindrer inducerede strømme, kan også reducere opvarmningen i elektroder og kranieplader.
- Kranieplader af titanium har tendens til at have lav opvarmning, da dette metal har lav ledningsevne, og pladerne er enten små i størrelse eller har radiale slidser. På samme måde viser titaniumstænger til rygmarvsimplantater ingen signifikant temperaturændring, når de bliver udsat for magnetisk stimulering.

- **Aktuelt misbrug/overforbrug af stoffer, herunder alkohol og benzodiazepiner**, på grund af øget risiko for krampeanfald ved indtag af stoffer (Brust, 2008) eller abstinens ved misbrug af alkohol eller benzodiazepiner (Tendler et al., 2018). En stabil brug af ordineret benzodiazepiner er ikke en kontraindikation for TMS-behandling. Patienter der ikke kan indgå en troværdig aftale om ikke at drikke alkohol under TMS-serie, bør ikke henvises til rTMS-behandling.
- **Moderate til svære elektrolytforstyrrelser** (P-natrium <129mmol/L eller > 150mmol/L) (P-kalium <3,0mmol/L eller > 6,0mmol/L), på grund af øget risiko for krampeanfald (Stultz et al., 2020). Blodprøven må højst være 3 måneder gamle, eller nyere hvis patientens somatiske tilstand tilsiger det (f.eks. patienter som er kendte med elektrolytforstyrrelser).

Risikofaktorer

Følgende tilstande kan øge risikoen for krampeanfald under TMS-behandling, og patienten kan derfor ikke henvises til TMS, uden at der først drøftes med TMS-ansvarlig overlæge, og risikovurdering dokumenteres:

- Epilepsi eller anamnese med krampeanfald.
- Andre somatiske hjernelidelser, f.eks.: hjerneinfarkt, hjerneblødning, hjernetumor, intrakraniell hypertension, tidligere svært hovedtraume, tidligere neurokirurgiske intervention.
- Andre risikofaktorer:
 - Søvnløshed nævnes som en risikofaktor ved TMS-behandling i Rossi et al. (2021), da søvn-mangel har længe været anerkendt som en udløsende faktor for epileptisk anfald (Kotagal and Yardi, 2008). Moderat mindre søvn (dvs. 2-3 timer mindre end gennemsnittet) synes dog ikke at øge sandsynligheden for anfald på gruppeniveau (Stirling et al., 2023). Det er total søvn-mangel, som har bedst forbindelse med øget risiko for epileptisk anfald, især ved patienter diagnosticerede med epilepsi (Kotagal and Yardi, 2008).
 - Immunosuppressiv behandling (f.eks. ciclosporin, tacrolimus eller andre som kan forårsage posterior reversibel leukoencefalopati-syndromet), dialyse, systemisk

infektion og feber kan ligeledes være forbundet øget risiko for epileptisk anfald ved TMS-behandling.

- Behandling med præparater, som kan påvirke krampetærsklen (f.eks. clozapin, bupropion). Risikoen er dog stadig lav (Rossi et al., 2021).
- Der anbefales passende screening og identifikation af ovennævnte risikofaktorer med efterfølgende implementering af passende sikkerhedstrin (f.eks. tæt klinisk overvågning af TMS-behandlingssessionen; oplæring af personale i håndtering af epileptisk anfald; administration af en lavfrekvens protokol; optimering af antiepileptisk medicin) (McClintock et al., 2018; Rossi et al., 2021).

Opmærksomhedspunkter

- Betydelige ændringer i patientens medicinske behandling under TMS-forløb bør undgås (f.eks. betydelig dosisændring, ophør eller opstart af nye præparater), da dette kan medføre ændringer i patientens motoriske tærskel og behandlingsintensitet. Dette er særligt vigtigt ift. præparater, der kan øge (f.eks. benzodiazepiner eller antiepileptika) eller sænke krampetærsklen (antipsykotika, især clozapin, og visse antidepressiva, især bupropion og tricycliske antidepressiva). Se venligst ["Igangværende farmakologisk behandling"](#) for flere detaljer.
- Indtag af alkohol eller andre rusmidler har også indflydelse på patientens motoriske tærskel og kan øge risiko for krampeanfald. Der frarådes alkohol indtagelse under hele TMS-forløbet, især i løbet af TMS-serie med daglige behandlinger. Ved patienter tidligere diagnosticerede med alkoholafhængighed eller alkohol skadelig brug, og hvis der er tvivl om patientens afholdenhed, kan det være indiceret at bestille fosfatidyletanol i blod (B-PEth) (Helander and Hansson, 2023).
- Særlig opmærksomhed på patienter, der er kendt med tinnitus og/eller hørenedsættelse. I sjældne tilfælde kan TMS forværre tinnitus/hørenedsættelse. Patienten tilbydes altid ørepropper ifm. TMS-behandling. Ved oplevelse af forværring af tinnitus/hørenedsættelse skal TMS-enheden informeres.

- Graviditet: TMS ser ud til at være effektiv og sikker til behandling af depression hos gravide kvinder, men der mangler stadig større studier til at etablere sikkerhed og effektivitet hos disse patienter (Cole et al, 2019; Lee et al, 2021), hvorfor DPS Udvalg for ECT og Neurostimulation ikke kan give en konkret anbefaling om anvendelsen af rTMS i denne patientgruppe.

Forundersøgelser

Det anbefales at udarbejde en pjece med information til patienter og pårørende, som kan udleveres forud for behandlingsstart, ideelt set sammen med indkaldelsen til første behandling. Det skal afklares, om patienten har overskud til at komme til de daglige behandlinger i rTMS serien, og hvordan dette kan arrangeres.

Derudover er det en klinisk erfaring, at pauser i behandlingen, som ved ferier, kan fremkalde tilbagefald ved begyndende effekt, og behandlingsserien skal derfor planlægges nøje for at undgå for lange pauser. Det anbefales, allerede før behandlingsstart, at sikre at der er relevant opfølgning af patienten efter afslutning på rTMS behandlingen. Dette er navnlig vigtigt for de patienter som er i omfattende psykofarmakologisk behandling.

Det anbefales at tjekke, om der foreligger normale screenings blodprøver som kreatinin, kalium, natrium, hæmoglobin, aspartat-aminotransferase (ASAT), albumin, thyrotropin (TSH), folat, vitamin B12, vitamin D, hæmoglobin A1c, lipidprofil, og elektrokardiogram, da patienter med TRD har en overhyppighed af somatisk, ofte ikke diagnosticeret sygdom, som kan være en udløsende eller vedligeholdende faktor for depression (Berk et al., 2023). Der bør kommunikeres med henvisende læge, hvis der konstateres ubehandlet somatisk sygdom, som kan have betydning for den depressive episode (f.eks. hypothyreose, anæmi). Ved patienter med OCD kan somatisk screening også være relevant, især hvad angår kardiometaboliske sygdomme (Holmberg et al., 2024).

Mistanke om alkohol og stofmisbrug kan også begrunde supplerende ASAT med alanin-aminotransferase (ALAT) og/eller gamma-glutamyltransferase (GGT), samt relevante stofrelaterede urin- eller blodprøver, mm. PEth-måling kan anvendes for at udelukke aktivt alkoholforbrug hos patienter tidligere kendt med alkohol overforbrug (Helander and Hansson, 2023). Der anbefales særlig opmærksomhed hos patienter med mistanke om alkohol og/eller stofmisbrug (f.eks. sikre at personalet er oplært i håndtering af epileptiske anfald) samt overvejelse af inhibitoriske protokoller som førstevalg (f.eks. 1Hz over højre DLPFC).

Der tjekkes for, at indikationen for rTMS behandling er opfyldt, at ingen kontraindikationer forefindes, og om der foreligger opmærksomhedspunkter for brugen af rTMS (se [Bilag 1 – TMS](#))

[sikkerhedstjekliste](#)). Depressionsdiagnosen bør naturligvis verificeres, enten ud fra eksisterende journalnotater fra henvisende læger eller ved at indkalde patienten til samtale i TMS-enhed.

Graden af behandlingsresistens bør måles med Maudsley skalaen (Fekadu et al., 2009, 2018). Se [Bilag 2 – Maudsley Staging Method](#).

Standardiserede symptomskalaer er et værdifuldt værktøj til at forbedre vurderingen af psykopatologiske symptomer med hensyn til validitet og pålidelighed (Möller, 2009), og kombinationen af interview baserede og selvrapporterende instrumenter er blevet anset for at være den optimale tilgang til at opnå den mest nøjagtige forudsigelse af den kliniske effekt (Uher et al., 2012). Derfor, bør depressionsgraden fastsættes med interview baseret depressionsskala [f.eks. Hamilton depressionsskala (17-item)] sammen med en selv vurderingsskala for depression [f.eks. Major Depression Inventory (MDI) eller selvrapporteret Hamilton depressionsskala (6-item)] mindst ved start, ved afslutning af akut serie, og ved afslutning af udtrapning/vedligeholdelsesbehandlingen. Ugentlige vurderinger med symptomskala kan være en fordel i klinisk praksis, da <20% forbedring allerede efter 2 uger har negativt prædiktive værdi af 82.6% for manglende respons, hvilket kan hjælpe fremskynde terapeutiske beslutninger (Feffer et al., 2018b). Tilsvarende vurdering af OCD sværhedsgraden og behandlingseffekten kan foretages ved Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), f.eks.

Bivirkninger bør registreres ved hver behandling (Rossi et al., 2021) og helst kvantitativt ved hjælp af skalaer, der er specifikke for TMS – f.eks. TMSens_Q (Giustiniani et al., 2022).

Hændelser med mulig relation til rTMS behandlingen (*Adverse Reactions, AR*) bør registreres i journalen (såsom hovedpine og tinnitus) (Rossi et al, 2021). Der kan med fordel bruges fraser i den elektroniske patient journal, hvor relevante elementer er fortrykt såsom behandlingsnummer, oplevelse af behandlingen, interview baseret depressionsskala og selv vurderingsskala, AR.

Igangværende farmakologisk behandling

Det bør afklares, hvem der har ansvaret for patientens farmakologiske behandling, mens rTMS behandlingen står på. Da rTMS behandlingen typisk strækker sig over 6 uger med 30 daglige behandlinger på hverdage, og ved effekt, i yderligere 12 uger, kan der være behov for plasmamonitorering af farmaka som tricycliske antidepressiva og litium og løbende vurdering af interaktioner, bivirkninger og adhærens.

Hvorvidt farmakologisk behandling kan øge risikoen for kramper ved TMS-behandling er uafklaret. I litteraturen anføres, at farmaka med kendt påvirkning af krampetærsklen såsom tricycliske antidepressiva (Detyniecki, 2022; Tallarico et al., 2023) eller clozapin (Williams and Park, 2015) kan være disponerende for kramper udløst af rTMS, men evidensen er usikker og risikoen sandsynligvis lav (Rossi et al., 2021).

Som hovedregel bør der ikke justeres i den igangværende psykofarmakologisk behandling af hensyn til beskyttelsen af krampetærsklen samt uvildig vurdering af den kliniske effekt af TMS-behandling. Generende medicinske bivirkninger accepteres dog som undtagelse; hvis der opstår behov for medicinske justeringer, bør det foregå i samarbejde med TMS-teamet, som også skal vurdere, om der skal måles ny *resting motor threshold* (rMT).

Praktisk udførelse af TMS-behandling ved depression og OCD

Følgende overordnet beskrivelse af den praktiske udførelse af TMS-behandling tager ikke højde for lokale vilkår hos de enkelte TMS-enheder. Det anbefales, at hver enhed udarbejder sin lokale arbejdsgang med de nødvendige tilpasninger.

Behandlingsintensitet og stimuleringssted

Før et TMS-behandlingsforløb påbegyndes, er det nødvendigt individuelt at fastsætte et sæt parametre, der overordnet omfatter:

1. Beregning af behandlingsintensitet
2. Lokalisering af stimuleringsstedet
3. Valg af TMS-protokol (næste subkapitel)

1. Beregning af behandlingsintensitet

Der er forskellige metoder til bestemmelse af behandlingsintensitet ved TMS-behandling. I denne TMS-vejledning anbefaler Udvalget, at stimulerings-/behandlingsintensitet beregnes visuelt ud fra intensiteten af den hvilende motoriske tærskel (*resting motor threshold* – rMT) ved den allerførste TMS-session. rMT er et internationalt anerkendt mål for individuel hjernefølsomhed og kan identificeres visuelt ifølge Rossini-Rothwell algoritme: den svageste impuls, der efter unilateral stimulering af den motoriske cortex er i stand til at aktivere en bestemt muskelgruppe i den modsatte side på 5 ud af 10 stimuleringer (Pridmore et al., 1998). Denne procedure anbefales i kliniske TMS-retningslinjer (McClintock et al., 2018) og anvendes ofte i rTMS-forskning (Turi et al., 2021).

Eksempel på en standardiseret procedure for undersøgelsen af kontralateral tommelfingers rMT

(Groppa et al., 2012; Fitzgerald and Daskalakis, 2022; Schutter DJ and van Honk J, 2006):

1. Forberedelse: patienten sidder i en behagelig stol og bliver bedt om at slappe af i den kontralaterale arm ved at placere den på benet.

2. Sæt en bomuldshue tilpasset TMS-behandling på patientens hoved. Dette forbedrer systematisering og nøjagtighed af både beregning af behandlingsintensitet og lokalisering af stimuleringsstedet

- Hvis hovedbundsbaseerede metoder anvendes til lokalisering af stimuleringsstedet, bør de relevante udmålinger foretages inden estimering af rMT af pragmatiske årsager (se næste subkapitel "[Lokalisering af stimuleringsstedet](#)" for flere detaljer)

3. Estimering af rMT:

- Placer figure-of-8-spole på et punkt over hovedbunden halvvejs i det mediale plan mellem vertex og øret. Spolens håndtag skal pege mod ryggen og danne en 45° vinkel til sagittalplanet.
- Placer din anden hånd forsigtigt – men fast – på den anden side af patientens hoved. Pas på ikke at trykke for hårdt med hånden eller at trykke for hårdt på spolen. Sørg for, at patienten er så afslappet som muligt, især i arme og hænder.
- Start rMT estimering ved 30% af behandlingsintensiteten med et interstimulusinterval på maksimalt 0.2 Hz (dvs., administration af impulser ikke hyppigere hver 5. sekund). Bevæg spolen rundt langsomt og påfør 1 eller 2 impulser på hvert sted. Det er vigtigt at starte med en lav intensitet for at få patienten til at slappe af ved stimulering, der sandsynligvis ikke vil forårsage ubehag, og for at gøre dem fortrolige med proceduren. Denne proces kan fremskyndes for patienter, som har fået rTMS før.
- Formålet med ovenstående er at finde det område, hvor stimulering med enkelte impulser med TMS-spolen aktiverer de kontralaterale håndmuskler (for det meste *abductor pollicis brevis* eller de første *dorsal interossei*; f.eks. kontralateral tommelfinger) ved en given stimulusintensitet på 5 ud af 10 stimuleringer.
- Hvis der ikke observeres nogen bevægelse/*twitch* i den kontralaterale hånd, så er rMT for den pågældende person højere end den aktuelle TMS-outputindstilling. Øg

derfor outputtet i trin på 5 %, og test responsen på et antal steder/skalpeplaceringer på hvert trin

- Når der observeres en hånd- og/eller håndledsbevægelse, er stimulusintensiteten tæt på rMT. Test responsen på en række områder og marker det sted på hovedbunden, som ser ud til at give den største motoriske respons.
4. Evaluering: Herefter stimuleres på punktet med gradvis nedsættelse af intensiteten i trin på 1% til 2%, indtil mindst 5 ud af 10 impulser fremkalder visuelt identificerbare trækninger. Tilstedeværelse af anden observatør kan overvejes med henblik på at øge pålideligheden.
5. Optimering: Efter det første kvalificerede gæt med den visuelle muskelbevægelsesmetode fortsættes rMT-estimeringen ved systematisk at lede efter et alternativt sted i hovedbunden, som overgår 50 % responskriteriet for den første MT-estimering (dvs. mindst 6 ud af 10 MEP'er eller muskelbevægelser).
- Det foretages ved at teste responsen på 2 eller 3 impulser over et imaginært gitter af punkter, der omgiver det sted, som er blevet markeret i slutningen af trin 3. Denne kortlægningsproces indebærer typisk:
 - i. At spolen flyttes i intervaller på 0,5-1 cm lateralt og medalt i forhold til det oprindelige markerede punkt for at bestemme det optimale stimuleringssted i det laterale/mediale plan.
 - ii. Når i. er gjort, flyttes spolen frem og tilbage i det ventrale/dorsale plan for at undersøge muligheden for yderligere optimering.
 - iii. Hvis den optimale position er blevet flyttet ii., gentages trin i. og ii., indtil der ikke kan findes steder, hvor der kan fremkaldes stærkere muskeltrækninger (ved >50 % af impulser) med samme behandlingsintensitet. Marker den optimerede placering.

Hvad skal man gøre, hvis det er svært at få en indledende motorisk respons? (Fitzgerald and Daskalakis, 2022)

Hvis der ikke observeres nogen respons, når man når mellem 60% og 70% af behandlingsintensiteten, kan man få patienten til at lave en tonisk sammentrækning i den relevante hånd; dette reducerer den intensitet, der kræves for at frembringe en motorisk respons, og vil hjælpe med at lokalisere stedet. Til en tonisk sammentrækning skal man bede patienten om at skubbe pegefingern mod tommelfingern (abduktionsbevægelse af fingern) og anvende en lille mængde spænding. Hvis man finder det hotspot, der giver en motorisk reaktion, skal man derefter sørge for at få patienten til at slappe af for at finde den faktiske tærskel.

Undersøgelsen af rMT i benet (dvs., rMT af den kontralaterale hallux) foregår ved stimulering af den mediale primære motoriske cortex med dobbelt-spole. Teknikken kan findes ses i en informativ video i Dunlop et al. (2015).

Udvalget anbefaler, at undersøgelsen af rMT for kontralateral tommelfinger begynder ved 30-35% af maskinens intensitet og 50-55% for rMT i benet (anbefalinger gældende for MagVenture® TMS-udstyr). Generelt anvendes der behandlingsintensitet af:

- 120% af rMT af den kontralateral tommelfinger ved TMS-behandling af depression over den dorsolaterale præfrontale cortex (DLPFC)
- 120% af rMT i benet ved TMS-behandling af depression over den dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC)
- 100% af rMT i benet ved TMS-behandling af OCD over den dmPFC.

Korrekt bestemmelse af rMT er afgørende for at sikre, at den leverede dosis rTMS er både sikker og effektiv (Bourla et al., 2023; McClintock et al 2018). Det er værd at bemærke, at rMT kan variere over tid på grund af en lang række faktorer, herunder ændringer i patientens fysiologiske tilstand og brug af samtidig medicin (Rossi et al., 2021). Derfor kan rutinemæssig revurdering af rMT være nødvendig for at opretholde optimal rTMS-behandlingsparametre gennem hele behandlingsforløbet (Bourla et al., 2023; Cotovio et al., 2021). Fordi rTMS kan variere dagligt ved

samme patient, har nogle forfattere anbefalet daglige til ugentlige revurderinger af rMT i løbet af TMS-forløb (Cotovio et al, 2021). Da daglige rMT revurderinger kan være vanskeligt at implementere i klinisk praksis, **Udvalget anbefaler**, at rMT revurderes i det mindst hver 14. dag – idealt hver uge.

2. Lokalisering af stimuleringsstedet

Efter rMT måling og beregning af behandlingsintensiteten er det vigtigt at sikre, at de elektromagnetiske impulser når de relevante hjerneområder for at optimere TMS-effektiviteten. Der findes flere metoder til at identificere de præcise hjerneområder, som skal stimuleres. Disse metoder kan typisk inddeles i to hovedgrupper: neuroradiologiske-baserede metoder og hovedbundsaserede metoder. **Udvalget anbefaler** hovedbundsaserede metoder.

Neuroradiologiske-baserede metoder anses for at være dyre og tidskrævende, men de er meget præcise, når det gælder om at ramme specifikke hjerneområder. Denne type metoder bruger (Modak and Fitzgerald, 2021; Roalf, et al., 2024):

1. MR-skanning af cerebrum (MRI) til at styre TMS-anvendelsen mere præcist
2. Elektroencefalografi (EEG) til at identificere unormal hjernebølgeaktivitet, så klinikere kan målrette områder af hjernen med atypiske elektriske mønstre
3. Individuelle hjernekonnektivitetskort (ofte afledt af funktionel MRI) til at styre TMS til regioner, der viser unormal funktionel konnektivitet
4. Funktionel MRI i hviletilstand (fMRI) til at identificere hjerneområder, der er funktionelt forbundet i hvile.

Standard hovedbundsaserede metoder er en mere anvendelig og omkostningseffektiv strategi for at finde hjernens behandlingsmål. De gør brug af enkle regler baseret på anatomiske pejlemærker på hovedbunden. Disse metoder er de mest udbredte i kliniske sammenhænge på grund af deres praktiske anvendelighed og lavere omkostninger. I skrivende stund er det stadig usikkert, om neuroradiologiske metoder er forbundet med højere antidepressiv effekt end de hovedbundsaserede (Wang et al., 2023).

Nedenfor beskrives de mest anvendte hovedbundsbaseerede metoder ifølge stimuleringssteder ofte valgt ved TMS-behandling af psykiske lidelser, såsom unipolar depression og OCD:

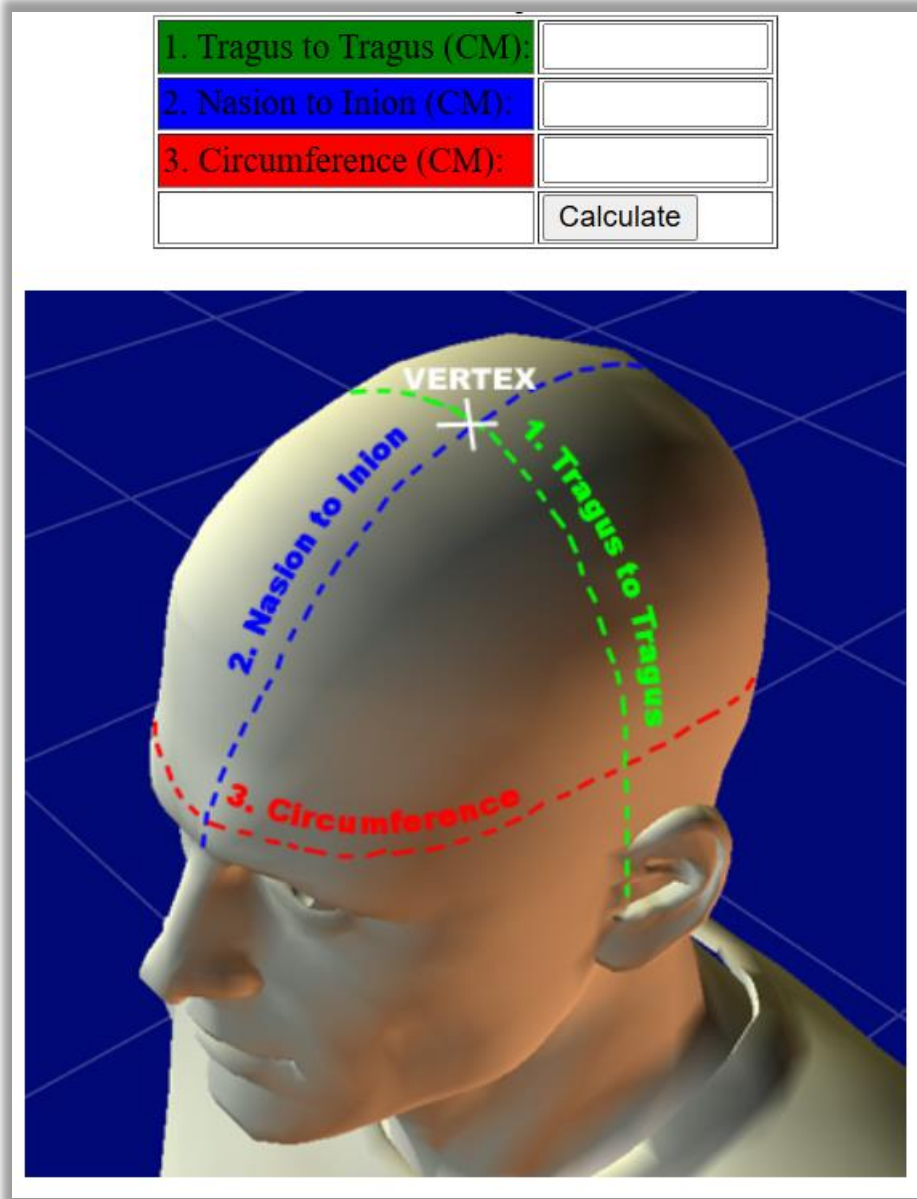
- Venstre dorsolaterale præfrontale cortex (v-DLPFC)
- Højre dorsolaterale præfrontale cortex (h-DLPFC)
- Dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC)
- Højre laterale orbitofrontal cortex (h-OFC)

Venstre dorsolaterale præfrontale cortex (v-DLPFC): Det er en almindelig region for TMS-behandlinger, især ved depression. Der er to strategier, som kan anvendes: "5-6 cm regler" og "Beam F3-metoden". Begge metoder kan anbefales, da de er hurtige, velundersøgte og lige effektive hovedbundsbaseerede metoder ved depressionsbehandling med rTMS (Trapp et al., 2023).

- 5-6 cm regler omfatter en 5 cm (Johnson et al., 2013), en 5.5 cm (McClintock et al., 2018) og en 6 cm regel (Fitzgerald et al., 2020): Disse er de mest populære og enkleste metoder til at ramme venstre-DLPFC. TMS-spolen placeres over den motoriske cortex, og når det motoriske hotspot-område er identificeret (dvs. når TMS fremkalder en motorisk bevægelse i den kontralaterale hånd), flyttes spolen 5, 5.5 eller 6 cm fremad langs det parasagittale plan – dette punkt menes at svare til venstre DLPFC.
- Beam F3-metoden (Beam et al., 2009) bruger det internationale 10-20 EEG-system til at identificere F3-placeringen på hovedbunden. Denne metode bruges i vid udstrækning i klinisk praksis til behandling af depression og anses for at være mere nøjagtig end 5.5 cm-reglen (Trapp et al., 2020) og udføres på følgende måde:
 1. Identificer nasion (fordybning mellem pande og næse) og inion (knoglefremspring på bagsiden af kraniet);
 2. Mål afstanden fra nasion til inion: denne måling foretages langs hovedbundens midtlinje.
 - Det mellemliggende punkt mellem disse to referencepunkter er markeret som Cz, der fungerer som referencepunkt (se næste punkt).

3. Mål afstanden fra tragus til tragus:
 - Skæringspunktet mellem den lodrette linje for denne måling og den vandrette linje for nasion-målingen er Cz-punktet.
4. Mål hovedomkredsen på det bredeste sted.
5. Beregn placeringen af F3:
 - Beam F3-metoden flytter normalt 20 % af nasion-inion-afstanden mod det venstre præ-aurikulære område og lidt fremad, hvilket markerer F3-positionen på hovedbunden.
 - Udvalget anbefaler anvendelsen af den *free online software* <https://clinicalresearcher.org/F3/> for at beregne placeringen – under (*F3*) *Distance from vertex (Y)*, både standard og *adjusted* (Mir-Moghtadaei A, 2015) værdier accepteres.
6. Marker F3-positionen: Når F3-positionen er blevet fundet, markeres den på huen. Se Figur 4 for en illustration af målingerne.

Figur 4 – Illustration af hovedbundens målinger ved anvendelse af Beam F3-metoden
(kilde: <https://clinicalresearcher.org/F3/>)

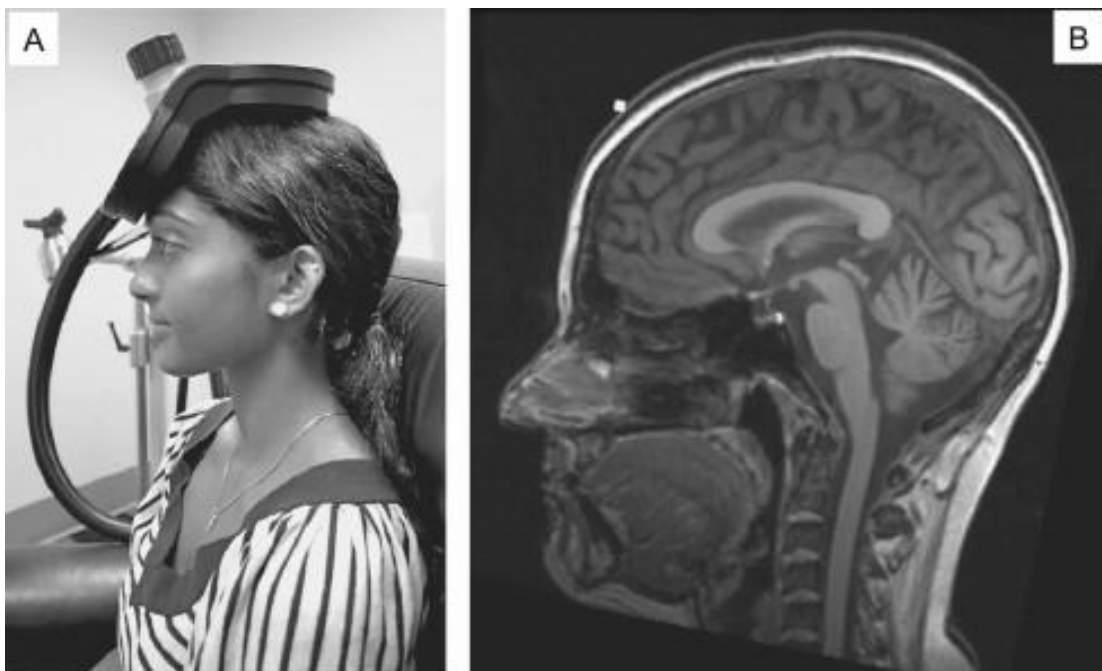


Højre dorsolaterale præfrontale cortex (h-DLPFC): Område, der normalt stimuleres med den lavfrekvente (1 Hz) rTMS-protokol. I dette tilfælde anvendes enten 6 cm reglen (Fitzgerald et al., 2020) eller Beam F4-metoden (som udføres på samme måde som Beam F3-metoden, men i den kontralaterale hemisfære).

Dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC): En nøgleregion i behandlingen af OCD og depression. Stimuleringsstedet, der svarer til dmPFC, kan lokaliseres ved følgende anvendelig strategi forslået af Mir-Moghtadaei et al. (2016):

1. Markere Cz på hætten: stedet, som ligger halvvejs mellem nasion og inion (50 % af afstanden).
2. Markere stimuleringsstedet på hætten ved at beregne 25,8 % af den samlede "nasion til inion" afstand, med udgangspunkt i nasion.
 - Eksempel: En patient med en afstand fra nasion til inion på 35 cm: så $35 \times 0,258 = 9,03$ cm. Behandlingsstedet er derfor placeret 9 cm fra nasionen langs midtlinjen. Se Figur 5.

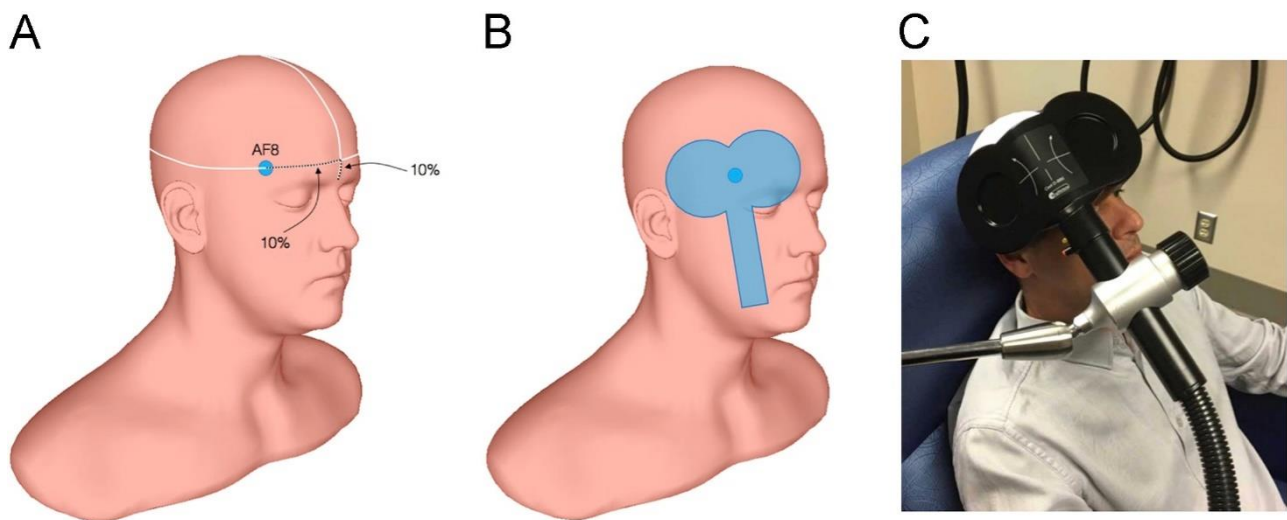
Figur 5 – Spoleplaceringsproceduren for dmPFC. Oversat fra Downar et al., 2014 (under CC BY-NC-ND 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



(A) Placering af TMS-spole til dmPFC-stimulering med orientering af strømflow for at opnå præferentiel stimulering af venstre hemisfære. I denne serie blev 3000 impulser af 10 Hz-stimulering ved 120% hvilemotorisk tærskel anvendt på venstre og derefter højre hemisfære ved hver session. (B) T1 anatomisk magnetisk resonansscanning med en lille hvid firkant, der angiver placeringen af spolens toppunkt hos en repræsentativ forsøgsperson. For at opnå dorsomedial præfrontal cortex-dækning blev spolen placeret på en hovedbundsplacering svarende til ~25% af nasion-inion-afstanden

Højre laterale orbitofrontale cortex (rOFC): Et hjerneområde, der for nylig er begyndt at dukke op som et mål af interesse for depression, og som kan overvejes til stimulering hos patienter, der ikke har reageret på traditionelle protokoller (Feffer et al., 2018a, Prentice et al., 2023; Tadayonnejad et al., 2023). Spoleplaceringsproceduren for rOFC kan ses i Figur 6.

Figur 6 – Spoleplaceringsproceduren for højre OFC-rTMS. Oversat fra Feffer, 2018 (under CC BY-NC-ND 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



(A) AF8-stimuleringsstedet blev placeret ved først at måle 10 % af nasion-til-inion-afstanden langs den sagittale midtlinje (svarende til 10-20 EEG-stedet FPz), efterfulgt af måling af 10 % af hovedomkredsen til højre. Denne placering svarer til AF8-stedet i 10-20 EEG-systemet. **(B)** Spoleorientering for OFC-rTMS blev vist med håndtag under spolen og strømgennemstrømning opad for at optimere feltorienteringen til stimulering af den horisontale hylde i OFC. **(C)** Illustrativt eksempel på spolepositionering til højre OFC-rTMS.

Efter rMT måling, beregning af behandlingsintensiteten og lokalisering af stimuleringsstedet placeres en magnetspole over det område af hjernen, der skal stimuleres. Patienten skal have en bomuldshue på, hvor området i den primære motoriske cortex og behandlingsstedet er markeret. Huen gør det lettere at lokalisere det primære motoriske område, når det er nødvendigt at genberegne rMT, samt den korrekte placering af magnetspolen for hver behandling.

Standard TMS-protokoller til unipolar depression

Udvalget anbefaler primært 3 TMS-protokoller til behandling af unipolar depression:

- **iTBS over venstre DLPFC (v-DLPFC)**
- **10 Hz rTMS over venstre-DLPFC (v-DLPFC)**
- **1 Hz over højre DLPFC (h-DLPFC)**

Ovenstående protokoller understøttes af væsentlig evidens fra RCTs, systematiske reviews og metaanalyser (Brunoni et al., 2017; Blumberger et al., 2018; Bulteau et al., 2022; Cao et al., 2018; Li et al., 2021, Voigt et al., 2021) og anbefales i kliniske retningslinjer (Lam et al., 2024; Lefaucheur et al., 2020; Trapp et al., 2025). Der henvises til kapitel "[Indikationsområder inden for psykiatri](#)" for flere detaljer om underliggende evidens. Alle undtagen 1 Hz-protokollen er FDA-godkendte (Cotovio et al., 2023). Danske TMS-enheder anvendte udelukkende ovenstående protokoller i 2023 (Cabral Barata et al., 2024).

Udvalget anbefaler, at enten iTBS eller 10 Hz rTMS over v-DLPFC overvejes som første valg – 1 Hz over h-DLPFC kan være den mest tilstrækkelig protokol for udvalgte patienter (f.eks. komorbid epilepsi) eller ved manglende tolerabilitet ved de andre to protokoller.

iTBS (50 Hz) over v-DLPFC

- **Eksempel på spole:** Cool B-70 (gældende for MagVenture® udstyr)
- **Impulsskema ("Tog"):** 2 sekunder *on*, 8 sekunder *off*
- **Stimuleringsintensitet:** Typisk 120 % af rMT
- **Sessionens varighed:** 3 minutter og 9 sekunder
- **Antal impulser:** 600 impulser per behandlingssession.
- **Skema:** 5 sessioner om ugen (mandag til fredag) i 4 til 6 uger (20-30 sessioner i alt).

Noter: iTBS er lige så effektiv som 10 Hz rTMS og kræver meget mindre tid per session, hvilket er mere omkostningseffektivt og forbedrer patienternes compliance (Blumberger, et al., 2018). 70% af danske TMS-enheder anvendte denne protokol i 2023 (Cabral Barata et al., 2024).

Høj frekvens (10 Hz) rTMS over v-DLPFC

- **Eksempel på spole:** Cool B-70
- **Impulsskema:** 4 sekunder *on*, 11 sekunder *off*
- **Stimuleringsintensitet:** Typisk 120 % af rMT
- **Sessionens varighed:** 18 minutter og 48 sekunder
- **Antal impulser:** 3.000 impulser per behandlingssession.
- **Skema:** 5 sessioner om ugen i 4 til 6 uger (20-30 sessioner i alt).

Noter: Mest anvendte protokol i Danmark i 2023 (Cabral Barata et al, 2024).

Lav frekvens (1 Hz) over h-DLPFC

- **Eksempel på spole:** Cool B-70
- **Impulsskema:** kontinuerlig rTMS i 25 minutter
- **Stimuleringsintensitet:** typisk 120 % af den rMT
- **Sessionens varighed:** 25 minutter
- **Antal impulser:** 1.500 impulser per behandlingssession.
- **Skema:** 5 sessioner om ugen i 4 til 6 uger (20-30 sessioner i alt).

Noter: 1 Hz på h-DLPFC rTMS er et passende alternativ til 10 Hz eller iTBS på v-DLPFC, da denne har højere sikkerheds- og toleranceprofil (Cao et al., 2018; Fitzgerald et al, 2020; Miron et al., 2020). Til dato har lavfrekvent rTMS vist sig at være bedre end placebo, og størstedelen af litteraturen tyder på lignende effekt som for højfrekvente protokoller (Berlow et. al., 2020). Desuden har denne type protokol fordele ved bedre toleranceprofil (Miron et al., 2020). Denne protokol blev anvendte i 50% af TMS-enheder i Danmark i 2023 (Cabral Barata et al, 2024).

Accelereret TMS-protokol til unipolar depression

En anden interessant protokol er Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy (SAINT) eller Stanford Neuromodulation Therapy (Cole et al., 2020, 2022), en form for accelereret TBS med neuronavigation ved unipolar depression, som reducerer behandlingstiden fra 4-6 uger til 5 dage. Denne protokol indebærer 10 daglige sessioner (med en pause på 50 minutter imellem) over 5 dage ved behandlingsstyrke af 90 % af rMT, og har vist lovende resultater med en kraftig reduktion af symptomer hos patienter med TRD i to små studier: en *open-label* med 22 patienter (Cole et al., 2020) og en RCT med 29 deltagere (Cole et al., 2022). SAINT blev godkendt af FDA i 2022, men er i øjeblikket ikke i brug i den danske offentlige psykiatriske praksis (Cabral Barata et al, 2024). Mulige forklaringer kan være den relative nylige godkendelse samt omkostningerne og ekspertisen forbundet med neuronavigationsudstyr.

Adgang til hurtigtvirkende accelererede TMS-protokoller, hos udvalgte patienter, for hvem længere standardprotokoller ikke er en mulighed (f.eks. lang rejseafstand mellem hjem og hospital), udvider den tilgængelige værktøjskasse af effektive TMS-behandlinger og adresserer en af de største praktiske forhindringer, som patienterne oplever: behandlingsvarigheden og hyppige besøg på klinikken (Cortright et al., 2024). SAINT protokol kan på den måde være relevant især hos indlagte patienter med TRD af moderat til svær grad uden psykotiske symptomer, som afviser ECT behandling.

Alligevel omfatter SAINT imidlertid fMRI-styret personlig målretning, og det er i øjeblikket stadig uklart, om dette aspekt af protokollen er nødvendig for at opnå de rapporterede kliniske effektstørrelser (Cole, 2022). Dette uafklarede spørgsmål har store praktiske og økonomiske konsekvenser, da træning og omkostninger forbundet med neuronavigation kan være udfordrende i offentlige psykiatriske afdelinger. Desuden kræver SAINT-protokollen samarbejde med den virksomhed, der kommercialiserer den specifikke algoritme til analyse af det konnektivitetsbaserede personlige behandlingsmål.

Der er i øvrigt en række ubesvarede spørgsmål angående SAINT: kræves der ti behandlinger om dagen, eller kan det forkortes til otte behandlinger for at overholde en otte timers arbejdsdag for en TMS-administrator? Hvor længe varer den kliniske effekt? Der mangler ligeledes data på

sammenligning af ovenstående dyr TMS-tilgang med de billigere standard TMS-protokoller (van Rooji et al., 2023). På nuværende tidspunkt er der behov for yderligere undersøgelser for at tilvejebringe yderligere uafhængig evidens for de aktuelt offentliggjorte kliniske SAINT-forsøg, så reproducerbarheden af MRI-måltretningsalgoritmen, gennemførligheden i klinisk praksis og varigheden af den kliniske respons kan evalueres (Trapp et al., 2025). Undersøgelser, der sammenligner SAINT-protokollen med andre FDA-godkendte rTMS-protokoller eller med modificerede accelererede protokoller (e.g. uden fMRI-måltretning), er nødvendige for at afklare den relative vægt af specifikke TMS-behandlingsparametre på den samlede sikkerhed og antidepressive effekt (Trapp et al., 2025). Et eksempel på disse behov er det igangværende COMPACT studie (Copenhagen Magnetic Personalized Accelerated Brain Circuit Trial), hvor en modificeret SAINT-protokol er under afprøvning i en randomiseret kontrolleret undersøgelse (Regions hovedstadens Psykiatri, 2024).

Udvalget anbefaler ikke SAINT-protokol som rutinebehandling ved depression. SAINT kan dog overvejes hos indlagte patienter med moderate til svære unipolar depression uden psykotiske symptomer, hvor standard TMS-protokoller og ECT ikke er en terapeutisk mulighed. Det er op til den enkelte afdeling at vurdere, om denne ny behandlingsstrategi skal implementeres lokalt eller ej.

Alternative TMS-protokoller til unipolar depression

Andre protokoller udover de ovenstående (iTBS, 10Hz og 1Hz), ligesom kontinuerlig TMS eller bilateral stimulering over den venstre og højre DLPFC, har også vist sig at være kliniske effektive, men har lavere niveau af evidens og mangler at blive godkendt af myndighederne (Cotovio et al., 2023; Lefacheur. et al., 2020).

Nedenunder beskrives der 2 TMS-protokoller, som kan muligvis være effektive for behandling af unipolar depression, som er refraktær overfor 10 Hz rTMS over v-DLPFC. Disse alternative protokoller kan bruges i tilfælde af manglende respons på et komplet rTMS forløb med en standard protokol over DLPFC (iTBS, lav frekvens eller høj frekvens). De understøttes primært af små positive *open-label* kliniske forsøg.

Høj frekvens (10 Hz) over dorsomedial præfrontal cortex (dmPFC)

- **Eksempel på spole:** Cool D-B80 (gældende for MagVenture® udstyr)
- **Impulsskema:** 5 sekunder *on*, 10 sekunder *off*
- **Stimuleringsintensitet:** 120 % af den rMT i benet (dvs., rMT af den kontralaterale hallux). rMT i benet findes ved visuel inspektion af den hvilemotoriske tærskel for den kontralateral halluxekstension (aktivering af *extensor hallucis longus*) ved stimulering af højre og venstre primære motoriske cortex, bestemt ved visuel inspektion i henhold til tidligere publicerede metoder (Schutter and Van Honk, 2006).
- **Sessionens varighed:** 30 minutter
- **Antal impulser:** 3000 impulser per behandlingssession, per hemisfære (6.000 i alt).
- **Skema:** 5 sessioner om ugen i 4 uger (20 sessioner i alt).

Noter: Ovenstående protokol har vist potentiale i flere små kliniske forsøg (Bakker et al., 2015; Downar et al., 2014; Dunlop et al, 2015; Schulze et al, 2016, 2018), men der er behov for velstyrkeberegnete RCTs for at videreudvikle og etablere denne lovende nye TMS-tilgang (Kreutzer et al., 2019).

Lav frekvens (1 Hz) over højre orbitofrontal cortex (h-OFC), som anvendt i Prentice et al. (2023)

- **Eksempel på spole:** Cool D-B80
- **Impulsskema:** kontinuerlig rTMS i 20 minutter
- **Stimuleringsintensitet:** 120 % af rMT
- **Sessionens varighed:** 20 minutter
- **Antal impulser:** 1200 impulser
- **Skema:** 5 sessioner om ugen i 4-6 uger.

Noter: 1 Hz over h-OFC er en alternativ protokol til behandling af depression og kan overvejes i tilfælde af manglende respons på et komplet forløb med rTMS med en traditionel protokol i DLPFC. Positive resultater ved forskellige *open-label* forsøg viser den kliniske potentiale af 1 HZ over h-OFC (Feffer et al., 2018a; Prentice et al., 2023). Der er dog behov for prospektive kontrollerede undersøgelser for systematisk at undersøge etablere effektiviteten og sikkerheden af denne behandlingsmulighed.

TMS-protokoller til OCD

Udvalget anbefaler anvendelse af den FDA-godkendte protokol for OCD: høj frekvens (20 Hz) stimulering af anterior cingulate cortex/dorsomedial præfrontal cortex (ACC/dmPFC). Protokollen skal kombineres med eksponeringsøvelser med henblik på at aktivere de hjerneområder, der er påvirket ved OCD.

Andre protokoller er blevet fundet mere effektive end sham i metanalyser af rTMS mod OCD. Konklusionerne er dog begrænset af små studier ($n \leq 60$), metodologiske heterogenitet og risiko for publicering bias, og forfatterne nævner behovet for større RCTs i området – se subkapitel "[Obsessiv-kompulsiv tilstand](#)" under "Indikationsområder inden for psykiatri" for flere detaljer.

Høj frekvens (20 Hz) over ACC/dmPFC

- **Eksempel på spole:** Cool D-B80 (gældende for MagVenture® udstyr)
- **Impulsskema:** 2 sekunder *on*, 20 sekunder *off*
- **Stimuleringsintensitet:** Typisk 100 % af rMT i benet. Det findes ved visuel inspektion af den hvilemotoriske tærskel for den kontralateral halluxekstension (aktivering af *extensor hallucis longus*) ved stimulering af højre og venstre primære motoriske cortex, bestemt ved visuel inspektion i henhold til tidligere publicerede metoder (Schutter and Van Honk, 2006).
- **Sessionens varighed:** 18 minutter
- **Antal impulser:** 2000 impulser per behandlingssession.
- **Skema:** 1 session om dagen (mandag til fredag) i 29 dage (cirka 6 uger).

Metoden for eksponeringsøvelse, som skal kombineres med ovenstående protokol (Carmi et al., 2019):

Der foretages en eksponeringsøvelse af 3-5 minutters varighed forud for hver TMS-session for at aktivere de relevante neurale netværk. Der tages udgangspunkt i en problem- og målliste udfærdiget ved opstartssamtalen for at identificere temaer for eksponeringen. Med baggrund heri træffes, ligeledes under opstartssamtalen, beslutning om det specifikke tema, der udfærdiges

eksponeringsplan for. I eksponeringsplanen undgår konkrete øvelser arrangeret efter sværhedsgrad på en skala gående fra 0 (ingen angst/uro) til 10 (sværest tænkelig angst/uro). Øvelserne dokumenteres efterfølgende i patientens journal en gang ugentlig.

Eksponering udføres af TMS-personale efter det ovenfor beskrevne mønster. Det tilstræbes, at øvelserne har en sværhedsgrad på mellem 4 og 7. Da der er en forventet bedring, tilrettes niveauet af forventet angst en gang ugentlig, når TMS-psykologen mødes med patienten. Når det tilsigtede niveau af angst/uro er opnået forud for TMS-behandlingen, bedes patienten fastholdetanker om den specifikke tvangstanke, mens TMS-behandlingen pågår. For at fastholde arousalniveauet påmindes patienten desuden efter 3-5 minutter i TMS-behandling om at tænke på eksponeringsøvelsen (f.eks. "husk at tænke på det dørhåndtag, du lige har rørt ved").

TMS-serie

Det er vigtigt at nævne, at både depression og OCD har veletablerede/FDA-godkendte TMS-protokoller, men behandlingens effektivitet afhænger ofte af individuelle karakteristika. I klinisk praksis skal protokollerne tilpasses patientens behov ved at justere stimuleringsintensiteten, frekvensen og antallet af sessioner. Anvendelse af en optrapning af stimuleringsintensiteten (*ramping* eller *ramp-up*) kan tilbydes for at mindske bivirkningerne (Fitzgerald and Daskalakis, 2022; Trapp et al., 2025). Et eksempel på *ramping* kan være, at den første behandlingssession starter ved 80 % af rMT med en stigning på 10 % per session, indtil man når den prædefinerede behandlingsstyrke.

Selvom det synes ønskeligt at opnå de maksimale foreskrevne intensiteter (typisk 120 % af rMT ved standard TMS-protokoller til depression), er virkningen af rTMS tydeligt synlige allerede ved 80% af rMT ved iTBS af venstre DLPFC (v-DLPFC) og ved 110% ved 10 Hz stimulering af samme område (Bulteau et al., 2022). Ved depressionsbehandling kan det være at foretrække, at en patient får et behandlingsforløb ved 80% (iTBS) eller 110% (10 Hz rTMS) af rMT end helt at droppe ud af behandlingen på grund af manglende tolerance over for højere stimulering. Det skyldes, at de eksisterende kliniske data ikke tyder på et lineært forhold mellem stimuleringsdosis og effekt (Fitzgerald and Daskalakis, 2022).

Ved første behandlingssession:

- Patientens hovedomkreds måles.
- Der tildeles en individuel hue for hver patient. Huen skal sættes så den er på linje med midtlinjen på patientens hoved set forfra og skal sidde godt fast. Afstanden fra inion til nasion og tragus til tragus måles og registreres.
- Der foretages derefter relevante målinger og markeringer af området i den primære motoriske cortex svarende til tommelfingeren kontralateralt til den hemisfære, hvor behandlingen skal administreres (i tilfælde af behandling for OCD, placeringen af det motoriske kortikale område i benene), sammen med markeringen af stimuleringsstedet.

- Derefter bestemmes den motoriske tærskel i hvile (rMT) og intensiteten af den behandling, som skal bruges i de efterfølgende sessioner, beregnes. Spolen skal orienteres 45 grader i forhold til midtlinjen, når den motoriske tærskel i hvile måles. Se "[Behandlingsintensitet og stimuleringssted](#)" for grundigere beskrivelse beregning af behandlingsintensitet og lokalisering af stimuleringsstedet.
- Patienten skal bære samme hue ved hver behandling, hvorfor den skal identificeres med patientens navn

Før hver session

- Der udfyldes et spørgeskema med sikkerhedsspørgsmål for at vurdere, om der er ændringer i den sædvanlige medicinering eller aktivt forbrug af alkohol/andre stoffer, samt udelukker andre faktorer, der kan forstyrre behandlingen.
- Den motoriske tærskel i hvile genberegnes hver (anden) uge, og en interviewer baseret skala (f.eks. HAM-D17 for depression; YBOCS for OCD) samt en selv-rating symptomskala (f.eks. MDI for depression) udføres ugentligt. Beregningen af motoriske tærskel kan også foregå efter behov, f.eks. ved medicinændringer.

Ved hver behandlingssession:

- Patienten sidder i en behagelig stol, huen er korrekt justeret på hovedet, og det sikres, at afstanden mellem nasion og huen svarer til den, der tidligere er noteret på huen.
- Ørepropper gives til patienten for at minimere indvirkningen af kliklyden fra apparatet.
- TMS-udstyr tændes. Behandlingsprotokol vælges på maskinen, og intensiteten af den behandling, der skal bruges, indstilles.
- Spolen vælges ifølge behandlingsprotokollen. Spolens integritet kontrolleres.
- Behandlingsstolen lænes tilbage, og patienten sikres en behagelig og afslappet stilling.
- Spolen placeres på det stimuleringssted, der er markeret på huen, og skal kun trykke let mod patientens hoved, der holdes stabilt ved hjælp af vakuumpuden, der støtter nakken.
- Spolen skal placeres tangentielt og i direkte kontakt med patientens hoved. Fra det øjeblik,

spolen er placeret, er det vigtigt at sikre, at den ikke længere bevæger sig under behandlingen.

- Patienten må gerne køre bil efter TMS-behandlingen, medmindre vedkommende oplever alvorlig træthed som en bivirkning.

Særlige betragtninger ved rTMS forløb i depressionsbehandling

I henhold til den tilgængelige evidens (Hutton et al., 2023, Razafsha, et al., 2023) bør et rTMS standardforløb til behandling af depression bestå af mindst 30 sessioner. Sessionerne administreres dagligt, 5 dage om ugen (typisk mandag til fredag) i 6 uger. Mellem den 25. og 30. behandling bør effektivitet evalueres.

I tilfælde af patienter der viser respons uden remission (>20 % reduktion i interviewer baseret eller selv-rating symptomskala samt klinisk indtryk på klinisk bedring), bør forlængelse af TMS-forløbet overvejes, indtil et plateau af symptomforbedring er nået, da studier viser en stærk sammenhæng mellem antallet af sessioner og omfanget af symptomreduktionen (Hutton et al., 2023). I nogle enkelte tilfælde kan et rTMS-serie (dvs., daglige TMS-behandlinger) komme op på et samlet antal sessioner på 72 sessioner (Razafsha, et al., 2023).

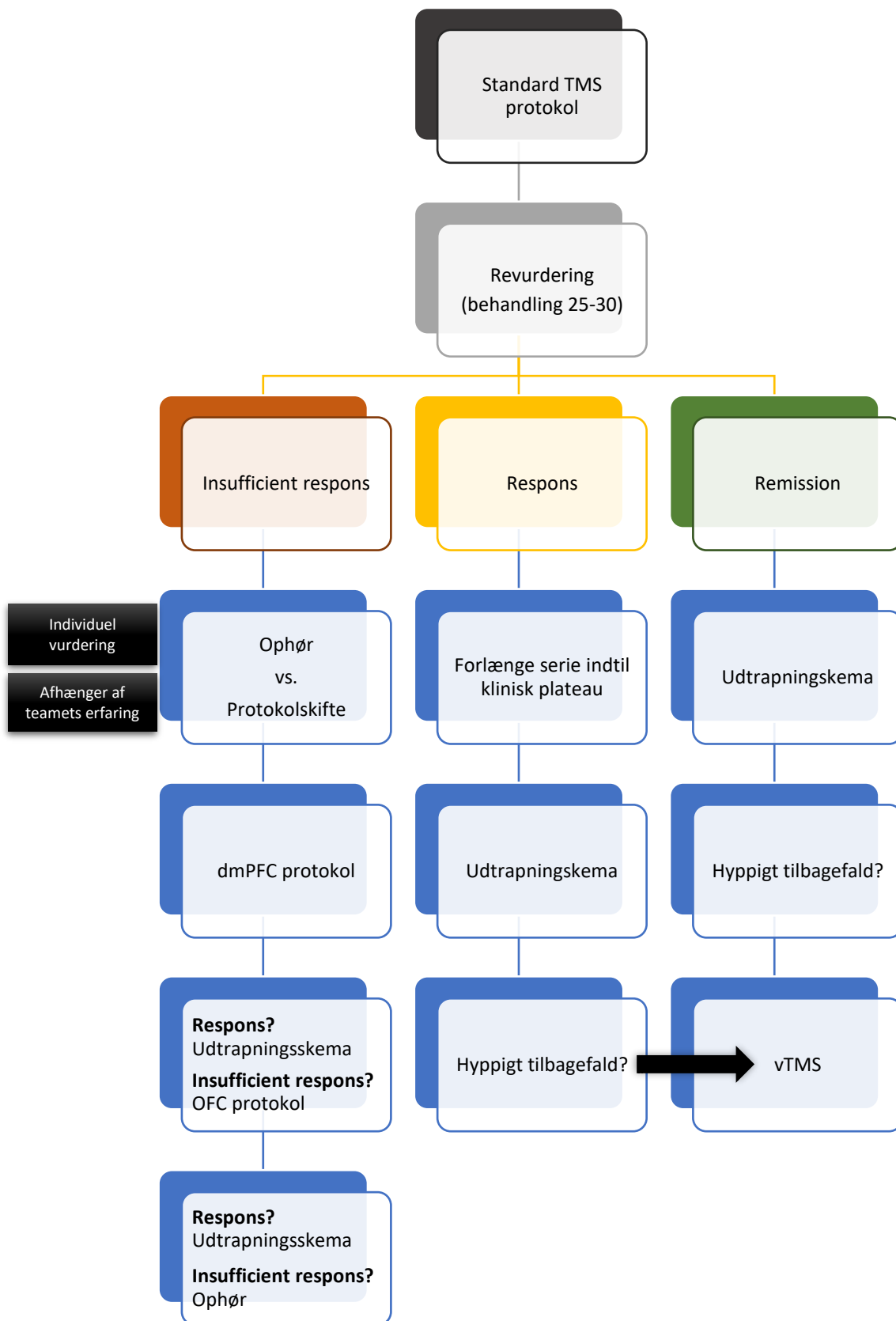
Hos patienter, der opnår fuld remission af symptomer (HAM-D17<7 samt klinisk indtryk) i løbet af standardbehandlingen på 6 uger, anbefales det at henvise til en defineret udtrapningsperiode (d'Andrea et al., 2023).

I det specifikke tilfælde med patienter, der ikke viser tilstrækkelig respons (≤ 20 % reduktion i hverken objektiv og/eller subjektiv symptomskala kontekstualiseret i det kliniske indtryk) efter 30 behandlingssessioner, kan man i prioriteret rækkefølge overveje at skifte til alternative TMS-protokoller: [10Hz over dmPFC](#) (Bakker et al., 2015; Downar et al., 2014; Dunlop et al, 2015; Schulze et al, 2016, 2018) eller [1Hz over h-OFC](#) (Prentice et al., 2023). Evidens for disse protokoller er begrænset til små positive *open-label* hos patienter med manglende respons på standard protokoller. På den måde reserveres anvendelsen af 10Hz over dmPFC og 1Hz over h-OFC til

patienter med unipolar depression refraktær til 1.valgs protokoller (iTBS eller 10 Hz rTMS over v-DLPFC; 1 Hz over h-DLPFC), og TMS-enheder med erfaring og kendskab til teknikkerne.

Se Figur 7 for en *flowchart* om rTMS behandlingstrin ved unipolar depression.

Figur 7 – Flowchart om rTMS behandlingstrin ved unipolar depression (Standard TMS-protokoller: iTBS eller 10 Hz rTMS over v-DLPFC som første valg; 1 Hz over h-DLPFC som alternativ for udvalgte patienter)



Udtrapning og vedligeholdelses-TMS

Unipolar depression

På trods af manglen på retningslinjer er det blevet foreslået, at vedligeholdelses-TMS (vTMS) forlænger de positive kliniske effekter af behandlingen og hjælper med at forebygge tilbagefald hos patienter med TRD, som har responderet på akut TMS-behandling (d'Andrea et al., 2023). vTMS anvendes normalt efter et vellykket akut forløb med rTMS og består af en løbende behandling med lavere administrationsfrekvens (d'Andrea et al., 2023), ganske tilsvarende ECT.

Hyppigheden af vTMS-sessioner kan variere mellem individuelle sessioner, der fordeles regelmæssigt over i alt 2 eller 3 måneder efter det akutte TMS-forløb (f.eks. ugentligt, hver anden uge, hver anden måned eller månedligt), eller korte perioder med daglig vTMS-behandling, kaldet *cluster* vTMS, der anvendes over 1, 2, 3, 9, 12 måneder eller endda flere år (Brem et al., 2020).

På trods af det meget heterogene design af de tilgængelige undersøgelser viser patienterne generelt moderate til betydelige fordele ved vTMS (sammenlignet med ingen behandling). Disse patienter kan opnå remission, som varer alt fra 3 måneder til op til 5 år. (Brem et al., 2020; Rachid, 2018).

Hos patienter med høj tilbagefaldsrate kan en mulig vTMS-protokol efter en nedtrapningsperiode med rTMS (f.eks. 2 gange om ugen i 2 uger, 1 gang om ugen i 4 uger, 1 gang hver anden uge i 4 uger) således bestå i at anvende 1 session hver anden eller tredje uge i flere måneder eller år (Benadhira et al., 2017; Brem et al., 2020).

Det skal dog nævnes, at der ikke fælles konsensus om vedligeholdende TMS-protokoller for unipolar depression på nuværende tidspunkt, og at der er stærkt behov for undersøgelser, der evaluerer den langsigtede effektivitet af vedligeholdelsesprotokoller (D'Andrea et al., 2023) eller den optimale farmakologiske profylakse mod recidiv (Trapp et al., 2025).

Obsessiv-kompulsiv tilstand

Der er behov for forskning, som undersøger konkrete protokoller for udtrapning eller vedligeholdelses af TMS-behandling efter et effektivt behandlingsforløb for OCD.

De fleste publicerede studier fokuserer på den akutte effekt og *target* optimering af TMS i OCD, snarere end på hvordan behandlingseffekten opretholdes over tid (Steuber and McGuire, 2023). Behandlingseffekter synes at varer mindst 4 uger efter sidste behandling (Perera et al., 2021), og follow-ups i RCT'er ligger mellem 1 og 12 uger (Perera et al., 2021; Steuber and McGuire, 2023). Der savnes derfor længere RCT'er samt andre longitudinelle studier, som kan undersøge holdbarheden af TMS-effekter i OCD efter et akut behandlingsforløb (Harmelech et al., 2022).

Valg af apparater

Apparater og mærker

Der findes adskillige kommercielle og ikke-kommercielle apparater til transkraniel magnetstimulation (TMS) på markedet i øjeblikket. Men efterhånden som interessen for anvendelsen af TMS i forskning og terapi stiger, forventes mange flere apparater at komme på markedet i de kommende år (Gutiérrez-Muto et al., 2023).

Alle eksisterende kommercielle TMS-apparater overholder internationalt anerkendte standarder for at sikre deres sikkerhed og kvalitet i forbindelse med medicinsk brug. Disse standarder regulerer forskellige aspekter af udstyrets design, fremstilling, testning og ydeevne. Overholdelse af internationale standarder er afgørende for at opnå godkendelse fra de kompetente myndigheder. I den europæiske union overholder apparaterne de juridiske rammer for CE-mærkning, mens FDA sikrer certificeringsprocedurerne i USA (Cotovio et al., 2023). Det skal dog nævnes, at FDA-godkendelse og CE-mærkning ikke er tilsvarende regulatoriske processer: i bund og grund fokuserer CE-mærkningsprocessen primært på sikkerhed, men også på fabrikantens skærpede forpligtelse med hensyn til udstyrspåstande, dvs. at sikre, at udstyret gør, hvad det hævder at gøre. FDA gør også dette, men har yderligere krav om at evaluere effektiviteten (Mishra, 2017). CE-mærkning plejer ikke at omhandle konkrete TMS-protokoller men lidelser, hvor TMS sikkert kan anvendes – hvorimod FDA godkender anvendelsen af specifikke protokoller i behandlingen af bestemte tilstande (Cotovio, 2023). På den måde, betyder tilstedeværelsen af CE-mærke på et bestemt udstyr ikke nødvendigvis, at udstyret er effektivt mod en sygdom (Mishra, 2017).

På nuværende tidspunkt er adskillige TMS-apparater blevet FDA-godkendt og/eller CE-mærket til forskellige terapeutiske anvendelser, især til behandling af depression og i mindre grad OCD og rygestop. Antallet af godkendte apparater og terapeutiske anvendelser forventes at stige i takt med, at flere apparater udvikles og godkendes til bredere terapeutiske anvendelser (Gutiérrez-Muto et al., 2023). I øjeblikket har mindst 8 TMS-apparater fået FDA-godkendelse til specifikke indikationer (Cohen et al., 2022). Praktisk talt er alt udstyr, som er FDA-godkendt i USA, også CE-mærket, men indikationsområdet i Europa er bredere. Der findes en oversigt og en *open access* online database, der opsummerer de vigtigste funktioner og anvendelser af tilgængelige kommercielle og ikke-

kommercielle TMS-apparater – <http://www.tmsbase.info> (Gutiérrez-Muto et al., 2023). Tabel 4 viser relevante CE-mærkede TMS-udstyr med tilsvarende FDA-godkendelser.

Tabel 4 – Opsummering af relevante CE-mærkede TMS-udstyr med tilsvarende FDA-godkendelser

Udstyr	FDA godkendelse	Fabrikant	Noter
NeuroStar Advanced Therapy System	MDD	Neuronetics	Første TMS-apparat godkendt af FDA til TRD
BrainsWay Deep TMS System	MDD	BrainsWay	Bruger H-spoleteknologi til dybere hjernestimulering
	OCD		
	<i>Smoking cessation</i>		
MagVenture TMS Therapy System	MDD	MagVenture	Tillader både traditionel TMS og aTBS.
	OCD		
	PSUD		
Magstim Horizon	MDD	Magstim	Tilbyder skræddersyede TMS-protokoller til klinisk brug og forskning
Nexstim NBT System	MDD	Nexstim	Inkorporerer neuronavigationssystem
CloudTMS System	MDD	Neurosoft	-
Apollo TMS System	MDD	Mag & More GmbH	Tilbyder en standard rTMS-behandlingsmulighed
Remed	MDD	Yiruide Medical Equipment	Tilbyder standard rTMS-protokoller

[aTBS: accelerated Theta Burst Stimulation; MDD: Major Depressive Disorder; OCD: obsessive-compulsive disorder; PSUD: Psychoactive substance use disorder, TRD: treatment-resistant depression]

Generelt design og komponenter

De tilgængelige TMS-apparater er relativt homogene med hensyn til generisk design og komponenter. Hvert apparat består af 1) en hovedenhed og 2) en stimulerende spole, som alle er designet til at fungere under høj spænding og høj strøm. Flere detaljer om design og komponenter af TMS-apparater kan findes i Gutiérrez et al. (2020), Gutiérrez-Muto et al. (2023) og Rotenberg et al. (2014).

1. **Hovedenheden** består af følgende komponenter:

- 1.1. Højspændingsforsyning/opladningssystem, som genererer den strøm, der bruges til at skabe magnetfeltet. Typisk spændinger i størrelsesordenen 2000V og i stand til at levere strømme på over 5000A.
- 1.2. En eller flere HV-kondensatorer, der fungerer som energilagringkondensatorer, der gør det muligt at generere, lagre og aflade flere energipulser hurtigt efter hinanden. Der kræves flere lagringkondensatorer til gentagne TMS-protokoller.
- 1.3. Energigenvindingskredsløb, der gør det muligt at genoplade hovedenheden efter afladning.
- 1.4. En strømafbryder, som regel en tyristor, der er i stand til at skifte store strømme over en kort periode. I dette tilfælde fungerer tyristoren som bro mellem kondensatoren og spolen og overfører 500 J mellem de to på mindre end 100 ms.
- 1.5. Pulsformskredsløb, der bruges til at generere enten monofasiske eller bifasiske pulser. Denne bølgeform afhænger af den designede effektelektroniske arkitektur baseret på IGBT, tyristorer eller dioder-tyristorer.
- 1.6. Et kølesystem med særlige flydende kølemedier, som bruges til at køle TMS-spolerne af.

2. **Stimuleringsspolen** består af en eller flere velisolerede spoler af kobbertråd (ofte indkapslet i et støbt plastikdæksel).

2.1. Når der går strøm gennem disse spoler, genereres der forskellige mønstre af magnetfelter, som igen genererer en strøm i den modsatte retning i enhver leder i nærheden.

2.2. Spoler kan placeres i en række forskellige former og størrelser. Den specifikke geometri af hver spole bestemmer formen, styrken og den overordnede fokalisering af det resulterende inducerede elektriske felt og dermed af hjernestimuleringen.

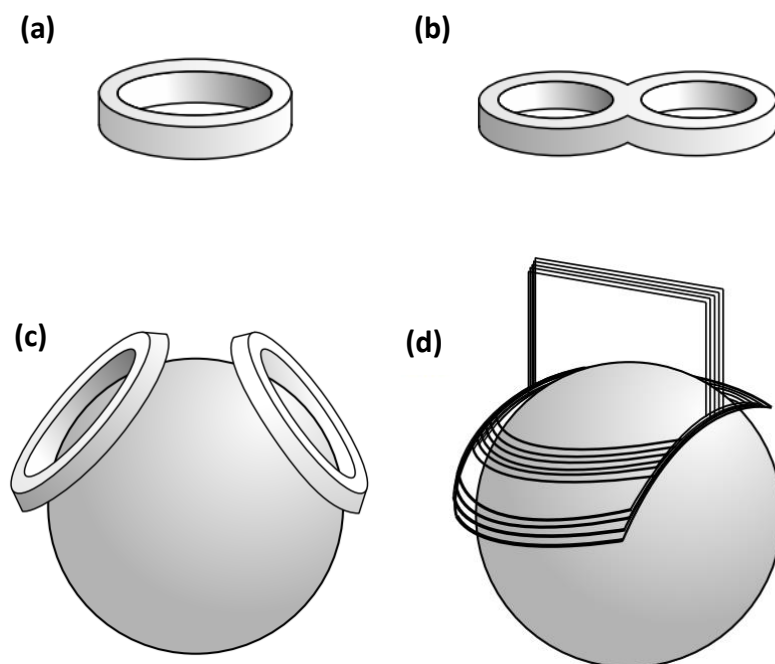
Forskelle i TMS-apparatets funktioner

Selvom de kommercielle TMS-apparater har et fælles generisk design, varierer de i mange nøgelfunktioner, herunder teknologi, spoledesign, stimuleringsdybde, frekvensprotokoller, målenøjagtighed og brugergrænseflader (Gutiérrez-Muto et al., 2023; Cook, 2018; Rotenberg et al. 2014). Her er de vigtigste primære forskelle mellem enhederne:

1. **Effektelektronik:** nogle enheder omfatter tyristorer og dioder, mens andre enheder omfatter nye effektkomponenter som IGBT'er eller MOSFET'er som følge af fremskridtene inden for halvlederteknologi.
2. **Bølgeform:** nogle enheder bruger monofasiske impulser, der kun genererer ensrettet spænding, mens andre bruger bifasiske impulser, der genererer fulde positive/negative spændingssvingninger.
3. **Spoledesign:** TMS-systemer tilbyder en bred vifte af spoler [flere detaljer om spoledesign kan findes i Ibrahim Gutiérrez et al. (2022)]. Se [Tabel 1](#) for billeder og Figur 8 for skematiske tegninger.
 - 3.1. Cirkulær eller rund spole: det ældste og enkleste TMS-spoledesign. Denne type spole giver en mere diffus stimulering, der dækker et bredere område og er nyttig til protokoller, der kræver enkelte impulser og perifer stimulering.

- 3.2. Figure-of-8-spole: det mest almindelige spoledesign. Denne type spole foretrækkes ofte til de fleste kliniske og akademiske anvendelser af TMS - herunder gentagen TMS. Giver en mere fokal stimulering, der er målrettet specifikke hjerneområder med præcision. Den kan opnå en rumlig opløsning på ca. 5 mm 3 af hjernens volumen (f.eks. Magstim, NeuroStar).
- 3.3. Kegleformet/dobbelt-spoler: målrettet dyb TMS. Er bl.a. blevet brugt til stimulation af dmPFC i behandlingen af TRD og OCD (f.eks. MagVenture).
- 3.4. H-spole: sigter mod at stimulere dybere hjernestrukturer, op til cirka 4 cm under den kortikale overflade, vs. op til 1 med figure-of-8-spole (Tendler et al., 2016). Denne øgede stimulationsdybde opnås grundet de mange viklinger i flere planer inden i H-spole-hjelmen. De magnetiske felter fra disse viklinger summeres og forbedrer den elektromagnetiske felts dybdepenetration uden behov for øget elektrisk intensitet. Selvom dyb stimulation også kan opnås med en stor cirkulær spole eller en dobbelt-spole, aftager deres elektromagnetiske felt hurtigere, og for at nå betydeligt dybe mål skal der anvendes meget højere intensiteter på overfladen (Pell et al., 2011; Roth et al., 2014); intensiteter, der kan være ubehagelige og potentielt usikre for patienten. Endelig stimulerer H-coils større områder, det vil sige cirka 17 cm³ hjernevæv med H1 spole sammenlignet med cirka 3 cm³ med konventionelle figure-of-8 spoler, når begge anvendes ved 120 % af motorisk tærskel. Er blevet brugt til behandling af TRD og OCD (f.eks. BrainsWay, MagVenture).
- 3.5. Valgfri sham-spoler: disse tilbyder hovedbund og lydstimulering uden effektiv stimulering af cortex, med næsten samme udseende som aktive spoler (Smith et al., 2018; Gordon et al., 2018).

Figur 8 – Skematiske tegninger af forskellige typer TMS-spoler (billede tilpasset fra Gutierrez et al, 2013 under CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)



(a) rund spole, (b) figure-of-8-spole, (c) kegleformet/dobbeltspole, (d) Heschl/H-spole

4. **Stimuleringsintensitet og -dybde:** Nogle apparater som NeuroStar tilbyder stimulering på overfladen, mens apparater som BrainsWays H-spole-teknologi trænger dybere ned i hjernen. Magnetfeltets intensitet varierer også fra apparat til apparat, typisk fra 0,5 til 3 Tesla, hvilket påvirker stimuleringens dybde og effektivitet.
5. **Målretningsfunktioner:** Nogle apparater integrerer neuronavigationssystemer for at forbedre præcisionen af spolepositionen og målnøjagtigheden (f.eks. Magstim Horizon eller Axilum Robotics TMS-Robot). Derimod kræver de fleste apparater manuel målretning af behandlingsstedet ved hjælp af standardkoordinater og visuel kortlægning.
6. **Brugergrænseflade og software:** nogle TMS-udstyr er forudindlæste med FDA-godkendte protokoller til depression (f.eks. NeuroStar), mens andre enheder giver brugerne mulighed for at ændre parametre som frekvens, intensitet og træningsvarighed til forskning og specialiserede behandlinger (f.eks. MagVenture og Magstim).

7. **Myndighedsgodkendelse og indikationer:** Nogle apparater er FDA-godkendt til depression (f.eks. NeuroStar, BrainsWay, MagVenture), mens andre primært bruges til forskning eller andre tilstande som OCD eller rygestop (BrainsWay). Se venligst "[Apparater og mærker](#)".
8. **Behandlingsvarighed og protokoller:** Nogle apparater er godkendt til at køre traditionel rTMS, hvilket kræver 37-40 minutter pr. session, typisk over 4-6 uger (NeuroStar). Andre apparater er godkendt til at køre accelererede protokoller som intermitterende Theta Burst Stimulation (iTBS)-protokoller, der varer 3 minutter pr. session (MagVenture og Magstim).
9. **Omkostninger og tilgængelighed:** Udstyr fra MagVenture og NeuroStar er mere overkommelige for klinikker, mens systemer som BrainsWay, der tilbyder dyb TMS, generelt er dyrere på grund af den avancerede teknologi. De langsigtede omkostninger omfatter ikke kun det oprindelige køb, men også vedligeholdelse, kalibrering og udskiftning af spoler. Både TMS-apparatet og stimuleringsspolerne har begrænset levetid. Den gennemsnitlige levetid for TMS-apparater varierer afhængigt af producenten og antallet af impulser, som systemet genererer. På samme måde har stimuleringsspolerne deres egen levetid afhængigt af antallet af udladninger.

Konklusion

De tilgængelige kommercielle TMS-apparater på markedet deler de grundlæggende design- og kerneelementer. Der er dog store forskelle mellem de kommercielle TMS-apparater med hensyn til spoledesign, stimuleringsdybde, frekvensprotokoller, målenøjagtighed, omkostninger, myndighedsgodkendelse og brugergrænseflader.

I sidste ende vælger klinikerne apparaterne ud fra behandlingsmål, de tilstande, der behandles, patientens behov og omkostningsovervejelser.

TMS internationalt

Interessen for TMS-behandling har vokset stærkt over de sidste årtier, et stigende antal lande implementerer det som en standardbehandling. Der findes TMS selskaber med mere end 1.000 medlemmer fra 45 forskellige lande (Clinical TMS Society, 2024). Forskning i TMS er ligeledes udbredt, og den kan findes i forskellige verdensdele, blandt andet i America (Cole, 2022), Europa (Bourla et al., 2020; Sierra et al., 2024) og Asien (Deng et al., 2020; Noda et al., 2023).

Ekman et al. (2023) har for nylig publiceret en registerbaseret undersøgelse om klinisk TMS-praksis i Sverige, som viser, stigende brug af denne form for neuromodulation i det skandinaviske land: antallet af svenske TMS-enheder steg fra 6 i 2017 til 17 i 2020. iTBS over v-DLPFC er den mest populære protokol i Sverige, og med den blev 695 patienter behandlet fra januar 2018 til juni 2021, hvilket svarer til et gennemsnit på 199 patienter om året. 18% (n=99) af de deprimerede patienter (n=542) behandlet med iTBS havde bipolar depression.

TMS i Danmark

Anvendelsen af rTMS i psykiatrien i Danmark begyndte i 1999, da en voksenpsykiatrisk afdeling indførte det i klinisk forskning og som tillægsbehandling til antidepressiv medicin til udvalgte patienter med unipolar depression.

En landsdækkende undersøgelse af offentlig TMS-praksis i psykiatrien i Danmark blev for nylig publiceret (Cabral Barata et al. 2024). Undersøgelsen viste, at 37% af afdelinger for voksenpsykiatri havde rTMS enheder, og at TMS var tilgængelig i 3 ud af 5 danske regioner. 383 patienter blev behandlet med TMS for psykiatriske lidelser i Danmark i 2023, hvor unipolar depression var den eneste indikation til behandling – *off-label* behandlinger blev ikke undersøgt. Forfatterne konkluderede også, at rTMS-praksis inkluderede udelukkende evidensbaserede protokoller og var i overensstemmelse med anbefalinger fra internationale ekspertretningslinjer.

Organisering af TMS-enheder i psykiatriske afdelinger

De internationale retningslinjer udstedt af *The International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN) anbefaler, at TMS-enheder inkluderer en læge med speciale i det relevante medicinske område, hvilket anses for nødvendigt for at sikre kvalificerede vurderinger af indikationen for behandling, ordination af den mest hensigtsmæssige TMS-protokol samt supervision af TMS-behandler for at opnå og opretholde en høj kvalitetsstandard (Fried et al., 2021).

Udvalget anbefaler, at TMS-enheder består af et fast team med:

- 1 TMS-ansvarlig speciallæge i psykiatri.
- ≥ 2 TMS-behandlere, fortrinsvis sygeplejersker.
- Det kan ligeledes være relevant at inkludere en yngre læge i TMS-teamet af både uddannelsesmæssige og organisatoriske årsager.

Tilstedeværelse af et fast team med engagerede medarbejdere er forbundet med opnåelse samt overholdelse af høj faglighed og ekspertise, organisatoriske kontinuitet samt faglig udvikling. Mulighed for udvikling af lokale initiativer men også kollaborativ og international TMS-forskning kan bidrage til opretholdelse af høj faglig standard og *status of the art* behandling. TMS-enheder bør udarbejde evidensbaserede lokale retningslinjer og beskrivelser af arbejdsprocedurer, som tager højde for de lokale vilkår og behov. Det anbefales, at der holdes regelmæssige teammøder (f.eks. hver måned) med henblik på at diskutere kliniske, videnskabelige og organisatoriske spørgsmål, mm.

rTMS er stadig ukendt i den brede offentlighed og er underudnyttet af psykiatere (Goldbloom and Gratzner, 2020). Manglende uddannelse eller forståelse af TMS blandt sundhedspersonale er en kendt barriere for behandling (Cortright et al., 2024). Implementering af regelmæssige kliniske sessioner om TMS samt undervisning i TMS til medicinstuderende på psykiatriske afdelinger kan hjælpe overkomme disse udfordringer. Etablering af et fagligt netværk mellem lægelige og sygeplejefaglige repræsentanter af forskellige enheder anbefales, som giver plads for erfaringsudveksling og skaber et forum for klinisk og videnskabelig udvikling.

Uddannelse og faglig opdatering i TMS

Anbefalede minimumskrav til oplæring og faglig opdatering TMS-personale

Forskellige TMS ekspertretningslinjer understreger vigtigheden af uddannelse og opnåelse af kompetencer hos de forskellige medlemmer af en TMS-enhed, herunder læger, sygeplejersker og andre relevante fagfolk (Fried et al., 2021; McClintock et al., 2018; Trapp et al., 2025). Ifølge *The International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN) bør en sådan uddannelse omfatte tre komponenter: teoretisk, praktisk og en observationsperiode.

Udvalget foreslår følgende uddannelsesprogram til TMS-personale:

- Teoretisk modul
 - Læsning af relevant litteratur om TMS og lokale procedurer
 - ≥ 1 times undervisning ved en TMS-ansvarlig overlæge
 - Deltagelse i et TMS-certificeringskursus; enten fra et psykiatrisk eller fra et neuromodulation selskab
- Praktisk erfaring og observationsperiode
 - Dækker både indførelse i TMS-apparatet, indføring vedr. logistik, journalføring, registrering af patient, procedurekoder, andre praktiske opgaver, mm.
 - Observation af ≥ 2 TMS-behandlinger, efterfulgt af udførelse og godkendelse af behandling under supervision af en certificeret fagperson:
 - ≥ 5 hovedbundsmålinger
 - ≥ 10 rMT-målinger
 - ≥ 5 iTBS-behandlinger
 - ≥ 5 lavfrekvente (1 HZ) behandlinger
 - Den erfarne kollega (TMS-ansvarlig læge eller TMS-behandlende sygeplejerske) observerer, vejleder og understøtter gennemførelsen af ovenstående behandlinger, som kun godkendes, når de udføres med tilfredsstillende kvalitet.

- Løbende uddannelse/opdatering
 - Ansvarlige speciallæge i psykiatri
 - Deltagelse i nyt certificeringskursus hvert 5. år
 - Deltagelse i ≥ 1 TMS-konference(r) hvert 2. år
 - Årlig genopfriskning om TMS praktiske opgaver – *hands-on* erfaring
 - Sygeplejersker og anden relevante sundhedspersonale
 - Årlig struktureret opdatering om TMS organiseret af TMS-ansvarlig speciallæge i psykiatri: en halv dag med teori og en halv dag med praktisk træning

Information om TMS til patienter og pårørende

Alle patienter og deres pårørende skal have fyldestgørende information om TMS af den ordinerende læge, før behandlingen iværksættes. Informationen skal formidles både mundtligt og skriftligt. Den læge som drøfter TMS med patienten kan ved den samme seance også formidle den mundtlige information. Patienten kan herefter få udleveret afdelingens skriftlige information om TMS. Patienten og evt. pårørende bør tilbydes en opfølgende samtale, hvor deres spørgsmål kan besvares.

En informationspjece omhandlende TMS bør indeholde:

- 1) Kort forklaring om TMS, virkningsmekanismer og indikationsområder
- 2) Effektiviteten af TMS
- 3) Bivirkninger ved TMS
- 4) Praktiske procedurer og forholdsregler
- 5) Omtale af forebyggende behandling

Man bør i pjecen berøre de hyppigste spørgsmål stillet omkring TMS (f.eks. "Hvordan foregår TMS?"; "Kan TMS skade hukommelsen og hjernen?", mv.). Det anbefales, at man i journalen noterer, at patienten har modtaget information mundtligt og skriftligt.

TMS-udvalget har udarbejdet følgende patientinformation, som er ment som inspiration til udformning af lignende pjecer lokalt, men den kan naturligvis også anvendes i sin nuværende form.

Hvad er TMS?

TMS er en meget sikker og effektiv behandlingsform ved visse former for svære psykiske lidelser, som vi har kendt til siden 1985.

Under behandlingen er man vågen og kan sidde og slappe af. Ved hjælp af en elektromagnetisk spole påvirker man hjernen med et pulserende magnetfelt. Dette fremkalder en svag strøm i hjernevævet. De seneste 20 års forskning har vist, at sådan gentagen stimulation af hjernen bl.a. har en antidepressiv effekt.

Til forskel fra behandling med ECT får man ikke et krampeanfald under magnetstimulation og behandlingen kræver ikke bedøvelse (fuld anæstesi).

Ved behandlingen stimuleres bestemte hjernecentre, som menes påvirket negativt, når man f.eks. har en depression eller har OCD (tvangstanker eller tvangshandlinger).

Hvilke sygdomme kan TMS bruges mod?

TMS er bedst udforsket overfor depression. Specielt depressioner, hvor der ikke har været effekt af medicinsk behandling.

Der findes også nogle resultater, der tyder på at behandlingen kan bruges til andre psykiatriske sygdomme, bl.a. OCD (tvangstanker og tvangshandlinger).

Hvordan foregår en magnetstimulationsbehandling?

Du er som nævnt vågen under behandlingen, hvor du sidder i en dertil indrettet stol. Under behandlingen placeres en magnetspole ud for det område i hjernen, som skal stimuleres.

Du vil under behandlingen have en bomuldshue på. Huen er med til at sikre, at magnetspolen sidder korrekt ved hver behandling. Under behandlingen bliver du tilbudt ørepropper som værn mod den støj (klikkende lyd), som apparatet udsender. En enkelt behandling med magnetstimulation varer

højest 25 minutter. Nogle typer behandling er af kortere varighed (iTBS). Antallet af behandlinger kan variere fra få dage til 6 uger bl.a. afhængigt af den teknik, man beslutter at anvende.

Effekt af behandlingen

Cirka to ud af tre patienter har effekt af behandlingen. Nogle vil kunne mærke effekt efter relativt få behandlinger, men andre mærker først effekt senere. Nogle patienter kan have gavn af forebyggende behandlinger.

Planlægning af behandlingen

Når det er blevet besluttet, at du skal have behandling med magnetstimulation, vil du modtage en skriftlig indkaldelse i din e-Boks.

I indkaldelsen finder du praktiske oplysninger om tid og sted for behandlingen. Du er velkommen til at medbringe en pårørende ved første behandling.

Inden du går hjem efter første behandling, har vi aftalt med dig, hvornår dine næste behandlinger foregår.

Du må under hele behandlingsforløbet indtage den medicin, du plejer at tage. Men sørg for at give din TMS-behandler besked, hvis du starter på ny medicin, eller hvis du får ændret dosis på nuværende medicin.

Du må gerne køre bil under TMS-forløbet, medmindre du oplever udtalt træthed.

Du må ikke drikke alkohol under TMS-serie med daglige behandlinger, da det kan øget risiko for kramper og forhindre den terapeutiske effekt.

Hvem møder du i TMS-enheden?

Du bliver behandlet af sundhedsfagligt personale. Afdelingen har certificerede TMS-behandlere og en TMS-ansvarlig læge.

Inden du starter i behandling, vil du få grundig information om, hvad der skal ske. Du får også mulighed for at stille spørgsmål.

Mulige bivirkninger ved magnetstimulation

Ofte er der kun få bivirkninger ved behandlingen. Nogle oplever slet ingen bivirkninger.

Du kan dog opleve, at det gør ondt og trækker i musklerne der, hvor magnetspolen er placeret. Dette er mest udtalt under de første behandlinger, derefter vænner de fleste sig til det.

Hvis man oplever ubehag ved behandlingen, kan der laves en individuel gradvis optrapning til den ønskede behandlingsintensitet.

Enkelte patienter får forbigående spændingshovedpine, som kan behandles med et mildt smertestillende middel, f.eks. paracetamol. Nogle oplever at være mere trætte under behandlingsforløbet. I yderst sjældne tilfælde kan der opstå kramper hos patienter, der er særligt disponerede, f.eks. fordi de lider af epilepsi eller anden sygdom.

Mange års forskning i metoden viser, at behandlingen ikke medfører langsigtede bivirkninger og ikke skader hjernevævet. I modsætning til ECT medfører TMS ikke påvirkning af hukommelsen.

Referencer

- Abou-Saleh MT, Al Suhaili AR, Karim L, Prais V, Hamdi E. Single photon emission tomography with 99m Tc-HMPAO in Arab patients with depression. *J Affect Disord*. 1999; 55(2–3): 115-23.
- Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Neurol*. 2017; 68:3-17.
- American Psychiatric Association. FDA Approves New Option to Treat Major Depression: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/pn.43.22.0002>; 2008 (tilgået den 28. oktober 2024).
- Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, Eysel UT, Benali A. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res*. 2008; 188(2): 249-61
- Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul*. 2015; 8(2): 208-15.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1(8437): 1106-7.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46(3): 243–50.
- Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*. 2009; 2(1): 50-4.
- Bègue I, Kaiser S, Kirschner M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia - Current developments and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 116: 74-88.

- Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 1999; 816: 78–83.
- Benadhira R, Thomas F, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS, Isaac C, et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res.* 2017; 258: 226-33.
- Berk M, Köhler-Forsberg O, Turner M, Penninx B, Wrobel A, Firth J, et al. Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management. *World Psychiatry.* 2023; 22(3): 366-87.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. 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(4):543-51.
- Berlow YA, Zandvakili 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): 1793–95.
- Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci.* 1998; 18(24): 10464-72.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 391, 1683–92. 2018.
- Boggio P, Rocha M, Oliveira M, Fecteau S, Cohen R, Campanhã C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 992–9.
- Bolwig T, Fink M. Electrotherapy for Melancholia: The Pioneering Contributions of Benjamin Franklin and Giovanni Aldini. *Journal of ECT.* 2009; 25(1): 15-8.

- Bornke C, Schulte T, Przuntek H, Muller T. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2004; Suppl(68): 61–7.
- Bourla A, Chaneac E, Poulet E, Haffen E, Ogorzelec L, Guinchard C, et al. Acceptability, attitudes and knowledge towards Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) among psychiatrists in France. *. Encephale* 2020; 46: 88–95.
- Bourla A, Mouchabac S, Lorimy L, Crette B, Millet B, Ferreri F. Variability in Motor Threshold during Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression: Neurophysiological Implications. *Brain Sci.* 2023; 13(9): 1246.
- Bramham CR, Southard T, Sarvey JM, Herkenham M, Brady LS. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J. Comp. Neurol.* 1996; 368(3): 371–82.
- Brem AK, Baelen C, Arns M, Brunoni AR, Filipčiči I, Ganho-Ávila A, et al. Depressive Disorders. In Dell'Osso B, Di Lorenzo, G, editors. *Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences.* Springer Cham. 2020. p. 63–78.
- Brem S, Hauser TU, Iannaccone R, Brandeis D, Drechsler R, Walitza S. Neuroimaging of cognitive brain function in paediatric obsessive compulsive disorder: a review of literature and preliminary meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2012; 119(11): 1425–48.
- Brown R, Cherian K, Jones K, Wickham R, Gomez R, Sahlem G. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;2.
- Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza L, Gattaz W, Daskalakis Z, 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): 143–152
- Brust JC. Seizures, illicit drugs, and ethanol. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8(4): 333–8

- Bulteau S, Laurin A, Morgane P, Fayet G, Thomas-Ollivier V, Deschamps T, et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: A randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimulation*. 2022; 15: 870-80.
- Cabral Barata P, Pimenta Alves S, Sack AT. TMS in the Kingdom of Denmark: an overview of current clinical practice. *Nord J Psychiatry*. 2024; 30: 1-11.
- Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry* 2018; 7: 413.
- Cappon D, den Boer T, Jordan C, Yu W, Metzger E, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression. *Ageing Res Rev*. 2022; 74: 101531.
- Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(11): 931-938.
- Clarke D, Beros J, Bates KA, Harvey AR, Tang AD, Rodger J. Low intensity repetitive magnetic stimulation reduces expression of genes related to inflammation and calcium signalling in cultured mouse cortical astrocytes. *Brain Stimul*. 2021; 14: 183–91
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9(303).
- 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*. 2009; 4(8): e6725.
- Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodon J, Kinrys G. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2019; 9(6): e01284.

Clinical TMS Society. <https://www.clinicaltmssociety.org/> (tilgået den 5. november 2024).

Cohen SL, Bikson, M, Badran BW, George MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. *Brain stimulation*. 2022; 15(1): 73-5.

Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 515–24.

Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022; 179(2): 132-41.

Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(8): 716-26.

Cole J, Bright K, Gagnon L, McGirr A. A systematic review of the safety and effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of peripartum depression. *J Psychiatr Res*. 2019; 115: 142-50.

Cook I. Current FDA-Cleared TMS Systems and Future Innovations in TMS Therapy. In: Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Association Publishing, Arlington, VA. 2018.

Cortright MK, Bluhm R, Achtyes ED, McCright AM, Cabrera LY. Perceived Barriers to Using Neurostimulation. *J ECT* 2024; 00:1–7.

Cotovio G, Oliveira-Maia AJ, Paul C, Viana FF, da Silva DR, Seybert C, et al. Day-to-day variability in motor threshold during rTMS treatment for depression: Clinical implications. *Brain Stimul*. 2021; 4: 1118–25.

- Cotovio G, Ventura F, Rodrigues da Silva D, Pereira P, Oliveira-Maia AJ. Regulatory Clearance and Approval of Therapeutic Protocols of Transcranial Magnetic Stimulation for Psychiatric Disorders. *Brain Sci.* 2023; 13: 1029.
- d'Andrea G, Mancusi G, Santovito MC, Marrangone C, Martino F, Santorelli M, et al. Investigating the Role of Maintenance TMS Protocols for Major Depression: Systematic Review and Future Perspectives for Personalized Interventions. *J Pers Med.* 2023; 13(4): 697.
- Dalhuisen I, van Oostrom I, Spijker J, Wijnen B, van Exel E, van Mierlo H, et al. rTMS as a Next Step in Antidepressant Nonresponders: A Randomized Comparison With Current Antidepressant Treatment Approaches. *Am J Psychiatry.* 2024; 181(9): 806-14.
- Davey K, Epstein CM. Magnetic stimulation coil and circuit design. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2000; 47(11): 1493-99.
- Deng J, Gong Y, Lin X, Bao Y, Sun H, Lu L. Knowledge and attitudes about transcranial magnetic stimulation among psychiatrists in China. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 1–8
- Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2014; 125(6): 1202-12.
- Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.* 2013; 6(1): 1–13.
- Detyniecki K. Do Psychotropic Drugs Cause Epileptic Seizures? A Review of the Available Evidence. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022; 55: 267-79.
- Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012; 14(2): 146-50.
- Di Lazzaro V and Falato E. Neurophysiological Bases and Mechanisms of Action of Transcranial Magnetic Stimulation. In Dell'Osso, B and Di Lorenzo G, editors. *Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences.* Springer Cham; 2020. p. 7-18.

- Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(9): 742-9.
- Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(3): 176-85.
- Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J. Clin. Neurosci*. 2006; 13: 885-97.
- Dunlop K, Gaprielian P, Blumberger D, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, Giacobbe P, et al. MRI-guided DMPFC-rTMS as a treatment for treatment-resistant major depressive disorder. *J Vis Exp* 2015;102: e53129.
- Ekman C, Popiolek K, Bodén R, Nordenskjöld A, Lundberg J. Outcome of transcranial magnetic intermittent theta-burst stimulation in the treatment of depression - A Swedish register-based study. *J Affect Disord* 2023; 15: 50–4.
- Eldaief MC, Press DZ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurol Clin Pract*. 2013; 3(6): 519-26.
- European Medicines Agency. Clinical Investigation of medicinal products in the treatment of depression – Scientific guideline. Amsterdam: European Medicines Agency, 2018.
- Faraday M. Experimental researches in electricity, vol 1. Bernard Quaritch; 1839.
- Feffer K, Fettes P, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. 1Hz rTMS of the right orbitofrontal cortex for major depression: Safety, tolerability and clinical outcomes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018a; 28(1): 109-17.

- Feffer K, Lee HH, Mansouri F, Giacobbe P, Vila-Rodriguez F, Kennedy SH, et al. Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression. *Brain Stimul.* 2018b; 11(1): 181-89
- Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry.* 2018; 18(1): 100.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(2): 177-84.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525–46.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ, editors. *rTMS Treatment for Depression. A Practical Guide.* (2nd Ed). Springer. 2022.
- Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C, et al. A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain stimulation.* 2020;13(1): 145-52.
- 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; 27(5): 488-92.
- Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Can J Psychiatry.* 2020; 65(3): 164-73
- Fitzsimmons SMDD, van der Werf YD, van Campen AD, Arns M, Sack AT, Hoogendoorn AW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022; 302: 302-12.

- Fried PJ, Santarnecchi E, Antal A, Bartres-faz D, Bestmann S, Carpenter LL, et al. Clinical Neurophysiology Training in the practice of noninvasive brain stimulation: Recommendations from an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 819–37.
- Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2014; 75: 477–89.
- George MS and Taylor JJ. Theoretical Basis for Transcranial Magnetic Stimulation. In Holtzheimer, PE and McDonald WM, editors. *A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press; 2014. p. 31-53.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood Improvement Following Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Depression: A Placebo-Controlled Crossover Trial. *American Journal of Psychiatry*. 1997; 154(12): 1752–6.
- Giustiniani A, Vallesi A, Oliveri M, Tarantino V, Ambrosini E, Bortoletto M, et al. A questionnaire to collect unintended effects of transcranial magnetic stimulation: A consensus based approach. *Clin Neurophysiol* 2022; 141: 101–8.
- Godlevskii LS, Kobolev EV. The effects of L-DOPA and transcranial magnetic stimulation on behavioral reactions in kindled rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2005; 35: 313–17.
- Goldbloom D, Gratzer D. Barriers to Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression: Beyond Cost Effectiveness. *Can J Psychiatry* 2020; 65: 193–5.
- Gordon PC, Desideri D, Belardinelli P, Zrenner C, Ziemann U. Comparison of cortical EEG responses to realistic sham versus real TMS of human motor cortex. *Brain stimulation*. 2018; 11(6): 1322–1330.
- Gregory ST, Goodman WK, Kay B, Riemann B, Storch EA. Cost-effectiveness analysis of deep transcranial magnetic stimulation relative to evidence-based strategies for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2022; 146: 50-4.

- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123(5): 858-82.
- Gutierrez MI; Poblete Naredo I, Mercado-Gutierrez JA, Toledo-Peral CL, QuinzanosFresnedo J, Yanez-Suarez O, et al. Devices and Technology in Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022; 12: 1218.
- Harmelech T, Tendler A, Arikan MK, Çetin HL, Esmeray MT, Ilhan R, et al. Long-term outcomes of a course of deep TMS for treatment-resistant OCD. *Brain Stimul.* 2022; 15(1): 226-28
- Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 76: 355–62.
- Hebel T, Grözinger M, Landgrebe M, Padberg F, Schecklmann M, Schlaepfer T, et al. Evidence and expert consensus based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2022; 23(5): 327-48.
- Helander A, Hansson T. The alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) – test performance and experiences from routine analysis and external quality assessment. *Scandinavian Scand J Clin Lab Invest.* 2023; 83(6): 424-31.
- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry.* 1999; 46(1): 130-2.
- Holmberg A, Martinsson L, Lidin M, Rück C, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L. General somatic health and lifestyle habits in individuals with obsessive- compulsive disorder: an international survey. *BMC Psychiatry.* 2024; 24(1): 98.
- Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010; 2: 95–118.

- Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nat Rev Neurol*. 2024; 20(1): 22-35.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017; 174(3): 216-29.
- Hsu CW, Chou PH, Brunoni AR, Hung KC, Tseng PT, Liang CS, et al. Comparing different non-invasive brain stimulation interventions for bipolar depression treatment: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 156. Epub 2023.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201–6.
- Hutton TM, Aaronson ST, Carpenter LL, Pages K, Krantz D, Lucas L, et al. Dosing transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder: Relations between number of treatment sessions and effectiveness in a large patient registry. *Brain Stimulation*. 2023; 16(5): 1510-21.
- Ji R-R, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 15635–40.
- Johnson KA, Baig M, Ramsey D, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, et al. Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul*. 2013; 6(2): 108-17.
- Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y. Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *J. Neurol. Sci.* 2004; 217: 73–81.
- Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur. J. Neurosci*. 2000; 12: 3713–20.

- Keck ME, Welt T, Muller MB, Erhardt A, Ohl F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*. 2002; 43: 101–9.
- Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2023; 21(4): 344-53.
- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(12): 1603–13.
- Kirkovski M, Donaldson PH, Do M, Speranza BE, Albein-Urios N, Oberman LM, et al. A systematic review of the neurobiological effects of theta-burst stimulation (TBS) as measured using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Brain Struct Funct*. 2023; 228(3-4): 717-49.
- Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, Matsuda Y, Kito S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2024a; 29: 39–42.
- Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, Matsuda Y, Wilkening J, et al. Theta burst stimulation for depression: a systematic review and network and pairwise meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2024b. Epub ahead of print.
- Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015; 58(4): 208-13.
- Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15(2): 42-9.
- Kreuzer PM, Downar J, de Ridder D, Schwarzbach J, Schecklmann M, Langguth B. A Comprehensive Review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS Utilizing a Double Cone Coil. *Neuromodulation*. 2019; 22(8): 851-66.

- Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes dir. *Can J Psychiatry* 2024; 1–47.
- Lanocha KI. Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. In Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation. Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Association Publishing; 2018. p. 1-24.
- Lee HJ, Kim SM, Kwon JY. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for peripartum depression: systematic review & meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 118.
- Lefaucheur JP. Handbook of Clinical Neurology. In Levin KH, Chauvel P, editors. *Transcranial magnetic stimulation*. Elsevier; 2019. p. 559-80.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetiv stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020; 131: 474-528.
- Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012-2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(8): 1409-16.
- Li Hao, Cui L, Li J, Liu Y, Chen Y. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*. 2021; 287: 115–24.
- Liang K, Li H, Bu X, Li X, Cao L, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 332.

- Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety*, 2000; 12: 178–87.
- Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(2): 522-34.
- Lorentzen R, Nguyen TD, McGirr A, Hieronymus F, Østergaard SD. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022; 8(1): 35.
- Konstantinou G, Hui J, Ortiz A, Kaster TS, Downar J, Blumberger DM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord*. 2022; 24(1): 10-26.
- Madeo G, Terraneo A, Cardullo S, Gómez Pérez LJ, Cellini N, Sarlo M, et al. Long-Term Outcome of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Large Cohort of Patients With Cocaine-Use Disorder: An Observational Study. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 158.
- MagVenture. MagVenture TMS Therapy® - for adjunctive treatment of OCD: instructions for use. Tonica Elektronik A/S. 2021.
- Mandalà M, Baldi TL, Neri F, Mencarelli L, Romanella S, Ulivelli M, et al. Feasibility of TMS in patients with new generation cochlear implants. *Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2021; 132: 723–9.
- Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychobiology*. 2020; 79(6): 384-96.
- May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb. Cortex*. 2007; 17(1): 205–10.

- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(5): 675-82.
- McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 35–48.
- McGirr A, Karmani S, Arsappa R, Berlim MT, Thirthalli J, Muralidharan K, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry*. 2016; 15(1): 85-6.
- Medina FJ, Túnez I. Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Reviews in the Neurosciences*. 2013; 24(5): 507-25.
- Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance Between BeamF3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stimul*. 2015; 8(5): 965-73.
- Mir-Moghtadaei A, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. Validation of a 25% Nasion-Inion Heuristic for Locating the Dorsomedial Prefrontal Cortex for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul*. 2016; 9(5): 793-5.
- Miron JP, Sheen J, Mansouri F, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F, Downar J. The role of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a call to increase the evidence base. *Brain Stimul*. 2020; 13(5): 1296–7.
- Mishra S. FDA, CE mark or something else? – Thinking fast and slow. *Indian Heart J*. 2017; 69(1):1-5.
- Modak A, Fitzgerald PB. Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: A systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2021; 22(9): 647–69.

- Moretti J, Rodger J. A little goes a long way: Neurobiological effects of low intensity rTMS and implications for mechanisms of rTMS. *Curr Res Neurobiol.* 2022; 3: 100033.
- Morimoto K, Sato K, Sato S, Yamada N, Hayabara T. Time-dependent changes in neurotrophic factor mRNA expression after kindling and long-term potentiation in rats. *Brain Res. Bull.* 1998; 45(6): 599–605.
- Möller HJ. Standardised rating scales in Psychiatry: Methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10: 6-26.
- Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive 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.
- Mutz J, Vipulananthan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2019; 364: l1079.
- Nguyen T, Hieronymus F, Lorentzen R, McGirr A, Østergaard S. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021; 15: 250–5.
- Noda Y, Fujii K, Tokura F, Nakajima S, Kitahata R. A Case Series of Continuous Theta Burst Stimulation Treatment for the Supplementary Motor Area Twice a Day in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Real World TMS Registry Study in Japan. *J Pers Med.* 2023; 13(5): 875.
- Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [11C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol. Psychiatry.* 2004; 55: 484-9.

- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major de-pression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007; 62: 1208-16.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wasserman E, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994; 117(4): 847–58.
- Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Progress in Neurobiology*. 2011; 93(1): 59–98.
- Peng, H., Zheng, H., Li, L., Liu, J., Zhang, Y., et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J. Affective Disord*. 2012; 136(3): 249–57.
- Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimulat*. 2016; 9(3): 336–46.
- Perera MPN, Mallawaarachchi S, Miljevic A, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis of Randomized, Sham-Controlled Trials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021; 6(10): 947-60.
- Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J. Psychiatr. Res*. 2006; 40: 307-14.
- Prentice A, Kolken Y, Tuttle C, Sack AT, Arns M, Vinne N. 1Hz right orbitofrontal TMS benefits depressed patients unresponsive to dorsolateral prefrontal cortex TMS. *Brain Stimul*. 2023; 16(6): 1572-5.

- Pridmore S, Fernandes-Filho JA, Nahas Z, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. J ECT. 1998; 14: 25-7
- Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: a review. Psychiatry Res. 2018; 262: 363–72.
- Razafsha M, Barbour T, Uribe S, Behforuzi H, Camprodon JA. Extension of transcranial magnetic stimulation treatment for depression in non-responders: Results of a naturalistic study. Journal of Psychiatric Research. 2023; 158: 314-8.
- Region Hovedstadens Psykiatri. Copenhagen Magnetic Personalized Accelerated Brain Circuit Trial (COMPACT): <https://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/forskning/forskningsprojekter/COMPACT/Sider/default.aspx>; 2024 (tilgået den 15. januar 2025)
- Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014; 51: 181–9.
- Roalf DR, Figue M, Oathes DJ. Elevating the field for applying neuroimaging to individual patients in psychiatry. Transl Psychiatry. 2024; 14: 87.
- Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. Stroke. 1984; 15(3): 510-7.
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurophysiol. 2021; 132(1): 269–306.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009; 120(12): 2008-39.

- Rossi S and Lefaucheur J-P. Safety of transcranial magnetic stimulation. In Holtzheimer P and McDonald W, editors. A clinical guide to transcranial magnetic stimulation. Oxford University Press; 2014. p. 32–51.
- Rotenberg A, Horvath JC and Pascual-Leone A. The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). Device and Foundational Techniques. In Rotenberg A, Horvath JC and Pascual-Leone A, editors. Transcranial Magnetic Stimulation. Humana Press; 2014. p. 3-14.
- Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol. 2007 ;24(1): 31–8.
- Roth Y, Barnea-Ygael N, Carmi L, Storch EA, Tendler A, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder is efficacious even in patients who failed multiple medications and CBT. Psychiatry Res. 2020; 290: 113179.
- Roth Y, Munasifi F, Harvey SA, Grammer G, Hanlon CA, Tendler A. Never Too Late: Safety and Efficacy of Deep TMS for Late-Life Depression. J Clin Med. 2024; 13(3): 816.
- Roth Y, Zangen A, Hallett M. A Coil Design for Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions. J Clin Neurophysiol. 2002; 19(4): 361-70.
- Saelens J, Gramser A, Watzal V, Zarate CA Jr, Lanzenberger R, Kraus C. Relative effectiveness of antidepressant treatments in treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychopharmacology. 2024.
- Schulze L, Feffer K, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, et al. Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. Brain Stimul. 2018; 11(2): 327-36.
- Schulze L, Wheeler S, McAndrews MP, Solomon CJ, Giacobbe P, Downar J. Cognitive safety of dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 1213–26.

- Schutter DJ, van Honk J. A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *J ECT*. 2006; 22(3): 176-8.
- Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, 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): 151–63.
- Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019; 12(1): 119-28.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008.
- Shukla DK, Chiappelli JJ, Sampath H, Kochunov P, Hare SM, et al. Aberrant Frontostriatal Connectivity in Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019; 45(5): 1051-59.
- Sierra P, Cañada Y, Benavent P, Sabater A, Ribes J, Livianos L, et al. Opinion, Use and Knowledge About Transcranial Magnetic Stimulation in Spain: A National Survey of Mental Health Professionals. *Psychiatr Q* 2024; 95: 271–85.
- Simis M, Adeyemo BO, Medeiros L F, Miraval F, Gagliardi RJ, Fregni F. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 2013; 24: 973–5.
- Smith JE, Peterchev AV. Electric field measurement of two commercial active/sham coils for transcranial magnetic stimulation. *Journal of neural engineering*. 2018; 15(5): 054001.
- Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, van den Heuvel OA, Simpson HB. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):52. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10(1): 79.

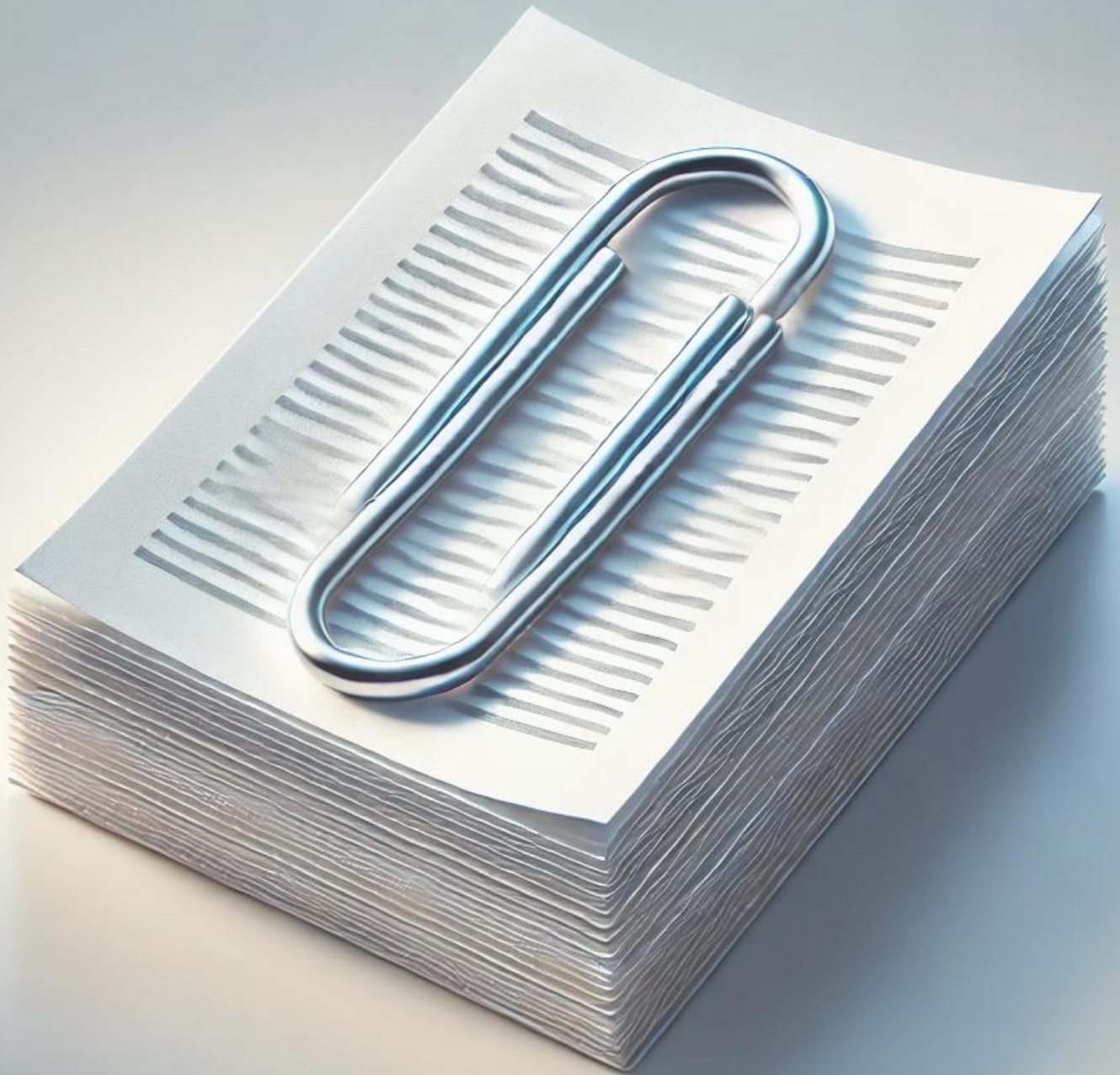
- Steuber ER, McGuire JF. A Meta-analysis of Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2023; 8(11): 1145-55.
- Stirling R, Hidajat CM, Grayden DB, D'Souza WJ, Naim-Feil J, Dell KL. Sleep and seizure risk in epilepsy: bed and wake times are more important than sleep duration. *Brain*. 2023; 146(7): 2803–13.
- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 2003; 126: 2609–15.
- Stultz D, Osbrun S, Burns T, Pawlowska-wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16: 2989–3000.
- Suhas S, Malo PK, Kumar V, Issac TG, Chithra NK, Bhaskarapillai B, et al. Treatment strategies for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Biol Psychiatry*. 2023; 24(2): 162-177
- Tallarico M, Pisano M, Leo A, Russo E, Citraro R, De Sarro G. Antidepressant Drugs for Seizures and Epilepsy: Where do we Stand? *Curr Neuropharmacol*. 2023; 21(8): 1691-713.
- Tadayonnejad R, Citrenbaum C, Ngo TDP, Corlier J, Wilke SA, Slan A, et al. Right lateral orbitofrontal cortex inhibitory transcranial magnetic stimulation for treatment of refractory mood and depression. *Brain Stimul* 2023; 16(5): 1374–6.
- Tendler A, Barnea Ygael N, Roth Y, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) - beyond depression. *Expert Rev Med Devices*. 2016; 13(10): 987-1000.
- Tendler A, Roth Y, Zange A. Rate of inadvertently induced seizures with deep repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2018; 11: 1410–4.
- Tendler A, Sisko E, Barnea-Ygael N, Zangen A, Storch EA. A Method to Provoke Obsessive Compulsive Symptoms for Basic Research and Clinical Interventions. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 814.

- Terraneo A, Leggio L, Saladini M, Ermani M, Bonci A, Gallimberti L. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(1): 37-44.
- Trapp NT, Bruss J, King Johnson M, Uitermarkt BD, Garrett L, Heinzerling A, et al. Reliability of targeting methods in TMS for depression: Beam F3 vs. 5.5 cm. *Brain Stimul*. 2020; 13(3): 578-81.
- Trapp NT, Pace BD, Neisewander B, Ten Eyck P, Boes AD. A randomized trial comparing beam F3 and 5.5 cm targeting in rTMS treatment of depression demonstrates similar effectiveness. *Brain Stimul*. 2023; 16(5): 1392-400.
- Trapp NT, Purgianto A, Taylor JJ, Singh MK, Oberman LM, Mickey BJ, et al. Consensus review and considerations on TMS to treat depression: A comprehensive update endorsed by the National Network of Depression Centers, the Clinical TMS Society, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol*. 2025; 170: 206-33.
- Tseng PT, Zeng BS, Hung CM, Liang CS, Stubbs B, Carvalho AF, et al. Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(8): 770-9.
- Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci*. 2021; 53(10): 3404-15.
- Uher R, Perlis RH, Placentino A, Dernovšek MZ, Henigsberg N, Mors O, et al. Self-report and clinician-rated measures of depression severity: Can one replace the other? *Depress Anxiety* 2012; 00: 1–7.
- U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Major depressive disorder: developing drugs for treatment. Silver Spring: U.S Food and Drug Administration, 2018a.

- U.S. Food and Drug Administration. FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>; 2018b (tilgået den 28. oktober 2024).
- van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Noah PS. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacol.* 2024; 49: 128–37.
- Vinod P, Thatikonda NS, Malo PK, Bhaskarapillai B, Arumugham SS, Janardhan Reddy YC. Comparative efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation protocols for obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2024; 94:103962.
- Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. A systematic literature review of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in nontreatment resistant patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 13.
- Voigt JD, Leuchter AF, Carpenter LL. Theta burst stimulation for the acute treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2021; 11.
- Wang S, Kong G, Wu G, Cui H, Qian Z, Xu L, et al. Comparing the efficacies of transcranial magnetic stimulation treatments using different targeting methods in major depressive disorder: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023; 13(12): e075525.
- 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.* 1998; 108(1): 1-16.
- Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol.* 2014; 125(1): 142-7.
- Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015; 29(2): 101-11.

- Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Cochran M, Stultz DJ, et al Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse prevention and rescue TMS. *Journal of Affective Disorders*. 2022; 296: 79-88.
- Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008; 11(1): 119–30.
- Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2023; 10(9): 693-705.
- Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S, Erdősi D, Boncz I, Tényi T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2022; 22(1): 437.

Bilag



Bilag 1 – Eksempel på TMS-sikkerhedstjekliste

TMS-sikkerhedstjekliste		JA	NEJ
1	Ferromagnetisk materiale eller implanteret elektronisk/medicinsk udstyr i hovedet, hals eller thorax		
	Metalklips, stents, plader eller skruer i hoved eller brysthule		
	Metalsplinter eller sprængstykker i hovedet eller brysthule		
	Ferromagnetiske kunstige hjerteklapper		
	Implantater/metalsplinter i øjnene		
	Cochlear implantat		
	Nervestimulatores: Deep Brain Stimulation (DBS) eller Vagus Nerve Stimulator (VNS)		
	Pacemaker		
	Andre former for ferromagnetisk materiale eller implantat		
	Udstyr:		
2	Aktuelt misbrug af alkohol, benzodiazepiner eller andre rusmidler		
3	Moderat til svær elektrolytforstyrrelse (blodprøver må højst være 3 måneder gamle) P-natrium <129 eller >150 mmol/L P-kalium <3.0 eller >6.0 mmol/L		
4	Patienten kan indgå en troværdig aftale om at ikke drikke alkohol under TMS-forløb		
5	Graviditet		
6	Somatiske hjernelidelser		
	Epilepsi eller anamnese med krampeanfald		
	Hjerneinfarkt/hjerneblødning		
	Hjernetumor/intrakraniel hypertension		
	Tidligere svært hovedtraume		
	Tidligere neurokirurgisk intervention		
	Andet:		
7	Psykotiske symptomer, akut øget selvmordsrisiko, svær agitation eller truende delir		

- **"JA-svar" til spørgsmål 1-3 eller "NEJ-svar" til spørgsmål 4:** TMS-behandling kan være **kontraindiceret**
- **"JA-svar" til spørgsmål 5-7:** kræver drøftelse med TMS-ansvarlig læge inden opstart af behandlingen

Bilag 2 – Maudsley Staging Method, dansk oversættelse [(tilpasset fra Fekadu et al., 2018 under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))]

Parametre/dimensioner	Kategorier	Point
Varighed	Akut (≤ 12 måneder)	1
	Subakut (13-24 måneder)	2
	Kronisk (> 24 måneder)	3
Sværhedsgrad (ved baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	Let	2
	Moderat	3
	Svær uden psykose	4
	Svær med psykose	5
Afprøvet behandlinger		
Antidepressiva	1-2 præparater	1
	3-4 præparater	2
	5-6 præparater	3
	7-10 præparater	4
	>10 præparater	5
Tillæg	Ikke afprøvet	0
	Afprøvet	1
ECT	Ikke afprøvet	0
	Afprøvet	1
Total (interval: 3–15)		___/15
Scorens kategorier	Mild	3–6
	Moderat	7–10
	Svær	11–15