



LUNDS
UNIVERSITET

INSTITUTIONEN FÖR PSYKOLOGI

**Korttidseffekt av rTMS jämfört med ECT i samband
med behandling av depression – En metaanalys**

Daniel Näslund

Kandidatuppsats vt 2012

PSYK01

Handledare: Aki Johanson

SAMMANFATTNING (ABSTRACT)

Metaanalysen undersöker antidepressiv effekt av repetitiv transkraniel magnetstimulering (rTMS) jämfört med elektrokonvulsiv terapi (ECT) i ett korttidsperspektiv. En litteratursökning genomfördes med avsikt att inkludera samtliga randomiserade kliniska prövningar där de två behandlingsteknikerna ställdes mot varandra. Totalt sju artiklar inkluderades. Resultatet visade att både rTMS och ECT hade en signifikant antidepressiv effekt ($p < 0.05$), mätt i poängskillnad på Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Effekten var inte signifikant ($p = 0.0599$) mellan behandlingsgrupperna vid jämförelse av HDRS. Effektstorlekar beräknades och dessa var större i samtliga fall utom ett för ECT-gruppen. Effektstorleksskillnaden var $d = 0.76$ ($p = 0.0160$) till fördel för ECT när denna ställdes mot rTMS. Studierna var dock heterogena och inkluderade ett mindre antal deltagare. Slutsatsen blir därför att rTMS fortsatt får ses som en experimentell metod och att ytterligare studier behövs innan den kan implementeras i vardaglig klinisk praxis.

Nyckelord: depression, repetitiv transkraniel magnetstimulering, elektrokonvulsiv terapi, metaanalys

This meta-analysis examines the antidepressive efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) when compared to electroconvulsive therapy (ECT) in a short term perspective. A literature search was performed with the intention to include all randomized clinical trials. A total of seven articles were included. Results showed that both rTMS and ECT had a significant antidepressive effect ($p < 0.05$), measured in score difference on Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The effect was not significant ($p = 0.0599$) between the two treatment groups in a comparison on HDRS. Effect sizes were calculated and were in all cases but one larger in the ECT group. An effect size difference of $d = 0.76$ ($p = 0.0160$) in favour for ECT was found when compared to rTMS. The studies were heterogeneous and included a smaller sample. To conclude rTMS still has to be seen as an experimental method and that further studies are needed before implementing it in a daily clinical praxis.

Key words: depression, repetitive transcranial magnetic stimulation, electroconvulsive therapy, meta-analysis

INLEDNING

Depression är en psykisk sjukdom som karaktäriseras av en genomgående sänkning av det allmänna stämningsläget. Sjukdomen är en av de vanligaste orsakerna till ohälsa världen över. Den unipolära depressionen (se nedan) visade sig vara den fjärde i ordningen av olika sjukdomar när dessa i ett globalt perspektiv rangordnades för olika orsaker till ohälsa (Murray & Lopez, 1997). Före 70 års ålder beräknas sannolikheten att insjukna i depression, oavsett svårighetsgrad, vara 27 procent för män och 45 procent för kvinnor (Rorsman et al., 1990). Orsaken till denna överrepresentation för kvinnor är inte känd. Punktprevalensen för depression är fem procent (Läkemedelsverket [LV], n.d.). Sjukdomen medför lidande för den enskilde, men även för anhöriga, och är en vanlig orsak till arbetsförmåga samt ökar dessutom risken för andra somatiska sjukdomar vilket gör att det finns betydande skäl att se depression som ett allvarligt folkhälsoproblem. Bland de fullbordade suiciden har det absoluta flertalet haft depressiva symtom och över hälften uppfyller diagnostiska kriterier för depressiva syndrom (Herlofson et al., 2010).

Aktuell psykiatrisk diagnostik grundar sig på klassificeringssystemen ICD-10 och DSM-IV som ges ut av Världshälsoorganisationen (WHO) respektive American Psychiatric Association (APA). Depression tillhör förstämningssyndromen, som delas in i uni- och bipolära tillstånd. De bipolära tillstånden ger periodvis ett förhöjt stämningsläge, hypomani eller mani, som varvas med depressionsepisoder. *Egentlig depressionsepisod* (eng. *major depressive episode*) är den vanligast förekommande formen och utgör kärngruppen i de unipolära depressionstillstånden, men återfinns även vid de bipolära tillstånden. Andra typer av depressionstillstånd är dystymi, årstidsrelaterad depression och melankoli med var för sig vissa karaktäristiska depressionssymtom. Kännetecknande för depression är en genomgående och varaktig sänkning av stämningsläget som visar sig som nedstämdhet, minskat intresse eller minskad glädje. Andra symtom är värdelöshetskänsla, obefogade eller överdrivna skuld känslor, minskad tanke- eller koncentrationsförmåga och ambivalens. Sömnsvårigheter och aptit/viktförändringar samt påverkad psykomotorik med agitation eller hämning kan även finnas (American Psychiatric Association, 2002). Depression kan ge återkommande tankar på döden eller suicid, samt i allvarligaste fall resultera i suicid. Vid depression med psykotiska symtom kan det exempelvis röra sig om vanföreställningar kring skuld eller fördömande eller hänfulla hörselhallucinationer.

Utöver polaritetsdimensionen delas depressionstillstånden även in i svårighetsgrad, med vilket menas antalet symtom och hur utpräglade dessa symtom är. Klassificeringen enligt ICD-10 skiljer mellan fyra olika typer av depressiv episod: lindrig, medelsvår, svår utan psykotiska symtom och svår med psykotiska symtom. Motsvarande indelning finns även i DSM-IV där svårighetsgraden ges som tilläggs-specifikation. Den kliniska diagnosen depression ställs till stor del utifrån ett samtal med patienten kring dennes upplevelser och känslovärld. Till hjälp kan behandlaren använda sig av olika skattningsformulär, där Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, HRDS eller HAM-D) är en av de mest förekommande (Hamilton, 1960). Behandlaren utför skattningen på HDRS, till skillnad från s.k. självskattningsformulär där klienten/patienten själv fyller i formuläret. Skattningen tar ca 15-30 minuter. HDRS har visat sig användbar för att mäta depressionens svårighetsgrad och har blivit ett standarinstrument i samband med behandlingsstudier. Vidare är den passande för att mäta förändring av depressiva symtom under behandling och jämföra olika interventioner. HDRS finns i ett flertal olika versioner med varierande längd. Vanligtvis används skalan med 17-ite-m där maximalt 52 poäng kan fås. En totalpoäng på sju och under indikerar frånvaro av depression och en totalpoäng på tjugo och däröver tyder på åtminstone medelsvår depressionsepisod, vilket vanligtvis brukar krävas för att ingå i en klinisk prövning. Varje item består av tre till fem alternativ med ökande svårighetsgrad. Symtom som uppmärksammas är bl. a. stämningsläge, skuld-känslor, insomni, vikt-nedgång, kroppsliga symtom, psykomotorik, ångest och suicidala tankegångar. Den har under lång tid setts som ”the golden standard” men kritik har på senare tid framförts, exempelvis avseende innehållsvaliditeten (content validity) (Bagby, Ryder, Schuller & Marshall, 2004). På HDRS-17 utelämnas t.ex. vissa atypiska depressionssymtom som hypersomni (ökat sömnbehov) och hyperfagi (förhöjd aptit och ökat matintag), endast deras motsats uppmärksammas.

Det är inte fullt klarlagt varför vissa drabbas av depression, en samverkan mellan arv och miljö antas. Särskilt vid bipolära tillstånd är den genetiska bakgrunden mycket tydlig, något mindre vid den unipolära egentliga depressionen där miljöfaktorer tycks spela en större roll (Statens beredning för medicinsk utvärdering [SBU], 2004). Utlösande faktorer kan då exempelvis vara negativa livshändelser som separation eller socioekonomiska faktorer i form av arbetslöshet.

Depressionsbehandling vid medelsvår och svår episod

Depressionens svårighetsgrad är en av de faktorer som styr valet av behandling. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för depression som kom 2010 rekommenderas vid medelsvår egentlig depression läkemedelsbehandling med antidepressiva eller psykologisk behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT) alternativt psykodynamiskt korttidspsykoterapi. Vid svår egentlig depression rekommenderas läkemedelsbehandling med antidepressiva eller elektrokonvulsiv terapi (ECT). När snabb effekt är nödvändig prioriteras enligt samma riktlinjer ECT framför läkemedelsbehandling. Vid medelsvår till svår egentlig depression där flera behandlingsförsök inte har gett effekt bör endast inom ramen för kontrollerade studier bl.a. transkraniell magnetisk stimulering erbjudas. Avseende depressiva tillstånd vid bipolär problematik gäller ovanstående med eventuell kombinationsbehandling med antiepileptika eller antipsykosmedel (Socialstyrelsen [SoS], 2010).

På 1950-talet upptäcktes två olika grupper av kemiska substanser som hade en specifik antidepressiv effekt, tricykliska antidepressiva (TCA) och monoaminoxidashämmare (MAO-I). Dessa båda preparatgrupper antas utöva sin antidepressiva effekt genom påverkan på monoaminerga transmittorsystem i hjärnan, framförallt serotonin- och noradrenalinssystemet. Monoaminhypotesen postulerar att det vid depression finns en kemisk obalans bland dessa signalsubstanssystem (Schildkraut, 1965). I den fortsatta utvecklingen har man sökt medel som så selektivt som möjligt påverkar dessa system vilket t ex. resulterat i de väl använda SSRI-preparaten (SSRI=Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), och Venlafaxin som blockerar återupptaget av både serotonin och noradrenalin. De antidepressiva läkemedlen som används idag påverkar på ett eller annat sätt monoaminerga transmittorsystem, dock är detta troligtvis inte en tillräcklig förklaring till den antidepressiva effekten (Herlofson et al., 2010). Enligt SBU:s slutsatser saknas belägg för att det bland patienter i öppenvård finns betydelsefulla skillnader i effekt mellan olika antidepressiva. Bland sjukhusvårdade patienter med djup depression finns stöd för att två TCA-preparat, amitriptylin och klomipramin, har en något större effekt. Dock är den kliniska betydelsen av denna skillnad osäker (SBU, 2004). Mellan 10 och 30 procent bland de som erhåller antidepressiva läkemedel svarar inte på behandlingen eller har otillräcklig effekt av den (Internetmedicin, 2010). Läkemedlen kan vara behäftade med biverkningar och preparaten har lång anslagstid, det kan dröja flera veckor innan läkemedlet ger positiva effekter. De nyss två nämna faktorerna kan resultera i behandlingsavbrott.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) är en av de äldsta behandlingsformerna inom psykiatrin som fortfarande används. Under 1920-talet experimenterade man bl.a. med att ge psykiskt sjuka insulin. Bland de med schizofreni noterades en positiv effekt, särskilt om patienten blev komatös och fick epileptiska kramper. Insulin, och andra kemiska substanser, som användes för att framkalla kramperna var dock svårstyrda och var för patienten obehagliga att uppleva. År 1938 upptäckte Cerletti och Bini att man istället kunde använda elektrisk ström för att inducera kramperna. Ganska snart fann man att den viktigaste behandlingsindikationen var melankolisk depression snarare än schizofreni (Herlofson et al., 2010). Idag är huvudindikationen för ECT depressionsepisoder av medelsvår och svår typ. Vanligtvis används ECT först efter att man provat ett eller flera antidepressiva läkemedel utan tillräcklig effekt. Om snabb effekt är önskvärd, som vid exempelvis svår depression med uttalade vanföreställningar eller hög suicidrisk, bör ECT prioriteras framför läkemedel (SoS, 2010). Behandlingen sker under kortvarig narkos, detta för att minska obehag och vissa risker. Innan behandlingen ges muskelrelaxantia, succinylkolin, för att minska muskelkramperna. En behandling tar några minuter att genomföra och denna upprepas sedan varannan eller var tredje dag. Vanligen behövs högst tolv behandlingar. Ofta kan en antidepressiv effekt noteras redan efter ett par behandlingar. Apparaturen som används ger den stimulerande elektriciteten antingen som en likriktad pulsformad ström där man tar ut en del av växelströmmens sinusvåg (äldre typ) eller i form av kortvariga fyrkantsvågor (*brief-pulse*, senare typ). Elektroder anbringas på huvudet, antingen över ena eller båda hjärnhalvorna. Ursprungligen placerades de över båda hemisfärerna (bitemporalt alt. bilateralt) vilket ökar risken för minnesstörningar varpå behandlingen idag vanligen ges unilateralt över den icke-dominanta hemisfären. Risken för minnesstörning finns även vid unilateral elektrodplacering. Minnesstörningen kan te sig som retrograd amnesi, vad som hänt innan behandlingen, eller som anterograd amnesi där inläring av minnen påverkas efter behandling. I en metaanalys av Semkovska och McLoughlin (2010) var den kognitiva påverkan i huvudsak begränsad till tre dagar efter behandlingsavslut och efter femton dagar sågs inga negativa effektstorleksskillnader avseende kognitiv förmåga. Det saknas vetenskapliga belägg för att kliniskt använd ECT kan ge strukturell hjärnskada (Abrams, 2000; Devanand, 1994). Under lång tid har det pågått en debatt huruvida unilateral elektrodplacering ger lika god effekt som bitemporal. En metaanalys redovisar en moderat effektstorleksskillnad på 0,32 till fördel för bilateral ECT (The UK ECT Review Group, 2003). För att utlösa ett generaliserat anfall krävs att den individuella tröskelnivån, dvs. minsta strömdos som behövs, överskrids. Vid unilateral placering är denna tröskelnivå högre. Sammanfattningsvis finns det flertalet variabler som

påverkar ECT-effekten: elektrodplacering, typ av elektrisk ström, strömdos och behandlingsfrekvens. Det är nödvändigt, om än kanske inte tillräckligt, med ett generaliserat anfall av grand mal typ (Sackeim, 1999). Med dagens apparatur finns möjlighet att registrera EEG vilket underlättar tolkningen av anfallets kvalitet. Vad som är den exakta verkningsmekanismen är inte fullt känt men, i likhet med antidepressiva läkemedel, har ECT en stimulerande effekt på de monoaminerga transmittersystemen (Mann, 1998; Sackeim, 1999). Utöver dessa system påverkar ECT även andra signalsystem som GABA och neuropeptider (Mathé, 1999; Sackeim, 1999). Djurstudier på råttor har visat att ECT kan stimulera nybildning av neuron i hippocampus, en struktur som kan påverkas vid depression (Madsen et al., 2000). I en klinisk studie fann man en ökning av hippocampusvolymen efter ECT hos patienter med depression (Nordanskog, Dahlstrand, Larsson, Knutsson & Johanson, 2010). Vid depression av melankolisk typ brukar 80-90 procent bli betydligt förbättrade av ECT jämfört med läkemedel där motsvarande siffra är 60-70 procent. Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel och inte svarat på sådan har inte heller alltid god effekt av ECT, responsen beräknas då vara omkring 50 procent (Herlofson et al., 2010). I en metaanalys där ECT jämfördes med placebo och läkemedelsbehandling gav ECT en signifikant bättre effekt vid korttidsbehandling vid depression, effektstorleksskillnad 0,91 respektive 0,80 (The UK ECT Review Group, 2003). Efter avslutad framgångsrik ECT-behandling riskerar upp mot 80 procent att återfalla inom tolv månader om de inte har uppföljande behandling (Sackeim et al., 2001). Uppföljning kan bestå av fortsatt läkemedelsbehandling eller stabiliserande ECT, där man successivt glesar ut behandlingen. Båda formerna av uppföljning har redovisat likvärdiga resultat (Kellner et al., 2006).

Repetitiv transkraniel magnetstimulering (rTMS) är ett relativt nytt behandlingsalternativ vid depression, initialt användes en del av tekniken för funktionsundersökning av centrala motoriska system och ryggmärg men visade sig även medföra positiva effekter på sinnesstämningen hos deprimerade (George et al., 1995). Behandlingen utföres med en elektromagnetisk spole som placeras nära huvudet. Spolen framkallar ett snabbt växlande magnetfält vilket ger upphov till elektriska strömmar i hjärnbarksvävnaden. Repetitiv stimulering innebär att flera pulser ges. Vid stimulering av vänster sida av huvudet ges högfrekventa pulser, 10-20Hz, och vid högersidig stimulering ges lågfrekventa, 1-2Hz. Teorin är att när de olika sidorna med varierande frekvens påverkas resulterar detta i stimulerande respektive hämmande effekter av hjärnbarken. Innan behandlingen påbörjas bestäms minsta styrkan på magnetfältet, den individuella tröskelnivån som behövs för att aktivera en specifik muskel, ”motor threshold” (MT). Utifrån detta värde

ges sedan behandlingen, vilket vanligen varierar mellan 80 till 110 procent av MT. En alltför stark stimulering kan resultera i epileptiska kramper, vilket är den allvarligaste kända biverkningen. Behandlingen ges i ett antal sessioner, vanligtvis ej mer än tjugo stycken. Jämfört med ECT är fördelen att patienten inte behöver sövas och att inget behov av generaliserat anfall föreligger. Vanliga biverkningar är huvudvärk och ryckningar i ansiktsmuskulatur samt hörselpåverkan under själva behandlingen. Biverkningar är oftast lindriga och övergående och rTMS anses vara en säker behandlingsmetod (Wassermann, 1998). Samtidigt bör det tas i beaktande att behandlingen inte har varit föremål för större systematiska studier. Den exakta verkningsmekanismen vid rTMS är inte heller här känd men i likhet med antidepressiv läkemedelsbehandling och ECT antas bl.a. att de monoaminerga transmittersystemen påverkas. Man har även observerat att blodflödet och glukosomsättningen påverkas regionalt i hjärnan (Padberg & Möller, 2003). I en metaanalys av Slotema, Blom, Hoek och Sommer (2010) där 34 studier ingår och rTMS jämförs med ”sham” (förmodat inaktiv kontrollbehandling) redovisas en signifikant effektstorleksskillnad 0,55. Samma studie redovisar en viktad effektstorleksskillnad på -0,47 ($p=0,004$) när rTMS jämförs med ECT i sex studier. I Burt, Lisanby och Sackeims metaanalys (2002) bestående av tre studier som jämförde rTMS med ECT var skillnaden icke signifikant med en positiv trend för ECT.

Problemspecifikation och syfte

I SBU:s rapport om depressionssjukdom bedömdes rTMS som en experimentell behandling. Enligt rapporten saknades tillräcklig evidens för en specifik effekt av behandlingen och ej heller dess värde i förhållande till ECT kunde klarläggas (SBU, 2004). När SBU senare kom ut med en systematisk litteraturoversikt, ”Transkraniell magnetstimulering vid depression”, delades den tidigare bedömningen. I denna översikt ingår tre studier som jämför rTMS med ECT och slutsatsen är att effekten inte kan bedömas pga. otillräckligt vetenskapligt underlag (SBU, 2009). I de fall snabb effekt av depressionsbehandling är indicerat önskas ett alternativ till de som inte tolererar eller svarar på ECT, och i viss mån även antidepressiv läkemedelsbehandling. Fördelar som rTMS har i jämförelse med ECT är att narkos ej behöver ges samt att inget epileptiskt anfall är eftersträvansvärt för behandlingseffekt. rTMS-behandlingen är dessutom unik i den psykiatriska behandlingsarsenalen med sin förmåga att med icke-invasiv metod lokalt kunna påverka hjärnan. Tidigare forskning har visat divergerande resultat gällande antidepressiv effekt av rTMS samt i jämförelse med ECT vid sådan. Det har under senare tid pågått en

intensiv forskning kring ämnet vilket motiverar en genomgång av kunskapsläget. NIH:s register över pågående och avslutade studier (www.clinicaltrials.gov) innehåller 90 protokoll för rTMS AND depression vid en sökning mars 2012. Syftet med denna studie är att med hjälp av metaanalys undersöka effektskillnad vid rTMS jämfört med ECT vid behandling av depression i ett korttidsperspektiv.

METOD

Metodval

Den alltmer snabbt ökande kunskapsmassan inom de vetenskapliga disciplinerna har resulterat i ett behov av sammanställningar för att få en bra bild över ett givet forskningsområde eller visst fenomen. Den traditionella litteraturöversikten är vanligtvis kvalitativ till sin form. Nackdelen med dessa översikter, menar vissa, är att de ofta inte uppmärksammar skillnaden i power (sannolikheten att upptäcka skillnader om dessa finns) mellan olika studier, olika stora effekter kan tillskrivs samma betydelse samt ökar risken för jäv (Andersson, 2003). Metaanalysen har en kvantitativ ansats som kräver att forskaren läser studierna och presenterar data noggrant. Vid denna analys befattar sig forskaren främst med de analyser som presenteras av ursprungsförfattarnas forskningsrapporter i syfte att få fram en uppskattning av effekten. Fördelen med att använda metaanalysen som metod är att en observerad trend som ses i flera olika studier sammanlagt kan ge en tydlig effekt. Läggs studierna ihop fås ett större sampel och om en effekt finns är då chansen större att den upptäcks (Andersson, 2003). I denna rapport undersöks två psykiatriska behandlingsterapier, rTMS och ECT, där dessa två ofta i kliniska studier undersökts med ett mindre antal deltagare.

Litteratursökning

I syfte att identifiera relevanta artiklar gjordes först en databassökning i PubMed. MeSH-termerna som användes var *electroconvulsive therapy* AND *transcranial magnetic stimulation* med limitsfunktionen *clinical trial* aktiverad. MeSH (Medical Subject Headings) är en samling av kontrollerande termer för indexering och sökning av artiklar i PubMed. Resultat av denna sökning gick sedan igenom genom efter att först läsa artikelrubriken,

därefter abstract om rubriken indikerade att den eventuellt kunde ingå i metaanalysen och slutligen lästes artikeln i sin helhet för att avgöra om den uppfyllde uppsatta urvalskriterier. I de identifierade studierna gjordes sedan en manuell sökning i respektive referenslista, som utfördes enligt förfarande ovan, för att se om ytterligare artiklar kunde inkluderas.

Urvalskriterier

För att ingå i metaanalysen krävdes det av artikeln att den skulle undersöka effekten av rTMS jämfört med ECT vid depression. Studien skulle vara en randomiserad klinisk prövning (RCT), vars upplägg minskar risken för forskarbias och typ I-fel. Inget krav ställdes dock på att studien skulle vara enkel- eller dubbelblind. Att genomföra en för deltagarna blindad studie där de två behandlingsalternativen jämförs skulle medföra stora praktiska svårigheter, om det ens är möjligt. Den deltagande skulle se vilken typ av behandling som ges och alternativet skulle då vara att ge varje deltagande placebo rTMS/ECT-behandling samt dessutom en verksam form av de två. Det är tveksamt om ett sådant förfarande skulle vara etiskt försvarbart då man i så fall skulle tvingas söva deltagarna för att ge placebo ECT, i vart fall skulle studieantalet bli alltför litet för att genomföra meningsfull analys. Vidare är det etiskt tveksamt att låta en grupp med allvarligare form av depression genomgå icke-verksam behandling. Idag jämförs ofta experimentgruppen med det kända mest effektiva behandlingsalternativt, som då utgör kontrollgrupp. I samband med planeringen inför arbetet noterades dessutom att studierna som jämförde ECT med placebo var av äldre datum, vilket kan tala för en dåtida annan etisk standard.

Studieupplägget skulle vara prospektivt med tvågrupps parallell design. Deltagande skulle vara över arton år och ha gett sitt informerade samtycke till att delta i studien. Båda könen inkluderades. Kriterierna för egentlig depressionsepisod skulle vara uppfyllda enligt ICD-10 alternativt DSM-IV. Uni- och bipolära depressioner inkluderades. Depressioner med samsjuklighet i missbruk/beroende samt depression på annan somatisk grund exkluderades. I övrigt togs ingen särskild hänsyn till depressionstyp. Detta delvis med beaktande av att rTMS tidigare bedömts som en experimentell behandling. Mätmetoden som mätte deltagarnas depressionsgrad skulle vara Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) och bedömning skulle göras nära i tid innan samt efter avslutad behandling. Resultatpoängen av HDRS och standardavvikelse (SD) skulle redovisas för att sedan användas till den statistiska analysen. Ytterligare inklusionskriterie var att studien skulle vara publicerad på engelska i vetenskaplig tidsskrift. Två artiklar exkluderades; en artikel av Pridmore (2000) där deltagarna i ena

gruppen fick behandling med ECT och där den andra gruppen fick ECT + rTMS, dvs. en kombinationsbehandling. Den andra var en artikel av Knapp et al. (2008), en uppföljningsstudie som baserades på data från Erantis studie (2007).

Procedur

Efter att databassökningen gjorts lästes artiklarna noggrant igenom och samtidigt skrevs en kort sammanfattning av vardera artikel. Resultatet av databassökningen och granskningen av de inkluderade studiernas referenslista jämfördes med fyra andra översikter som bl.a. behandlar ämnet. Ingen studie hade då missats via litteratursökningen (Slotema et al., 2010; Burt et al., 2002; SBU, 2004; SBU 2009). Dessa översikter hade olika studier inkluderade och ingen överrensstämde till fullo med aktuell sökning. Studierna tabellerades sedan under följande rubriker: författare, publiceringsår, antal deltagare (rTMS/ECT), könsfördelning, psykiatrisk diagnos, psykofarmaka, rTMS-teknik, ECT-teknik, HDRS medelvärde (M) och standardavvikelse (SD) innan samt efter avslutad behandling i de båda grupperna. Data avseende HDRS var ofullständigt i tre av de inkluderande artiklarna varpå dessa artikelförfattare kontaktades via e-post med önskemål om komplettering av saknade data (Eranti et al., 2007; Hansen et al., 2011; Rosa et al., 2006). E-postadress till ansvarig för studien var angiven i dessa tre artiklar. Två av dessa tre svarade omgående med önskade data. Vid tidpunkt för skrivandet hade svar ännu inte erhållits från Eranti et al. (2007) studie, trots att även försök hade gjorts att kontakta huvudförfattaren utan resultat. För att inte exkluderas i studien räknades dock poängen fram enligt nedan.

I analysen användes sedan HDRS-poängen för att räkna t-test samt effektstorleksmått på deltagarnas förändring i depressionsgrad före och efter behandling. Effektstorleksmått räknades fram i form av Cohens d , inomgruppseffekt, som är skillnaden mellan ett visst mått före och efter behandling dividerat med den poolade standardavvikelsen. Den poolade standardavvikelsen beräknades genom att summera standardavvikelsen före och efter behandlingen och sedan dividera med två (Andersson, 2003). I Eranti et al. (2007) studie angavs inte rådatapoängen HDRS och SD efter behandlingsavslut, däremot framkom procentuell förändring av HDRS. Poängen räknades fram manuellt och istället för den poolade standardavvikelsen används SD-värdet innan behandling. Enligt Andersson (2003) bör detta i praktiken inte ha någon större betydelse då homogen varians förutsätts vid inomgruppseffekter. Varje studie bidrog då med varsin inomgruppseffekt för rTMS och ECT. Av dessa räknades genomsnittlig effektstorlek fram för de båda grupperna; effektstorlekarna

summerades och dividerades med antalet effektstorlekar. Därefter vägdes effektstorleken för sampelstorlek; varje d multiplicerades med antalet deltagare som sedan summerades och dividerades med totalt antal individer i metaanalysen. Ett 95 procent konfidensintervall räknades ut för de båda effektstorlekarna enligt *random-* och *fixed model*. Vid *random models* sker beräkningen med antalet studier vilket gör det möjligt att generalisera utöver de inkluderade studierna men på bekostnad av ett större konfindensintervall. Vid *fixed models* görs beräkningen på antalet deltagare vilket ger ett snävare konfidensintervall med bättre statistisk power (Andersson, 2003). Ett 95 procentigt konfidensintervall räknades ut enligt: $d \pm 1,96 \times \text{SEM}$ (Standard Error of the Mean).

Efter att effektstorlekarna inomgruppsvis beräknats gjordes en homogenitetsanalys. Vid denna typ av analys undersöks om effektstorlekarna man avser att slå ihop skiljer sig signifikant åt. Om homogenitetsutredningen uppvisar klart varierande effektstorlekar kan det vara motiverat att inte lägga samman effektstorlekarna och istället göra underanalyser för att se om vissa karakteristika kan särskilja studierna (Andersson, 2003). Homogeniteten beräknades på d . En uppskattning av variansen (W) gjordes för varje d som avlogs att räknas ihop. Dessa summerades och multiplicerades med $(d-d_{\text{medel}})^2$. Resultatet blir ett χ^2 -värde som slås upp i en χ^2 -tabell med $K(\text{antalet effektstorlekar}) - 1$ frihetsgrader (df). Dessa två värden jämförs och om det beräknade värdet överstiger signifikansvärdet i χ^2 -tabellen har effektstorleken en signifikant heterogenitet.

RESLUTAT

Publikationer

I metaanalysen inkluderades sju randomiserade kliniska studier, publicerade mellan 2000 och 2011, med medianen år 2003. Studierna har utförts i Danmark, England, Brasilien, Israel, USA och Australien.

Deltagare

Totalt ingick 275 patienter i de sju studierna. Sextioåtta procent var kvinnor. Medelåldern varierade mellan 41.5 till 68.3 år. Inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna (rTMS och ECT) redovisades i någon studie där samtliga av följande

variabler har angivits: ålder, kön, HDRS och längd på aktuell depressiv episod. I Grunhaus, Schreiber, Dolberg, Polak och Dannon (2003) studie angavs även utgångsvärden för två andra skattningsskalor; Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) och Global Assessment of Function Scale (GAF). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var signifikant på båda skattningsskalorna; $p=0.036$ respektive $p=0.007$, där ECT-gruppen hade de sämre värdena. I övriga studier där även andra skattingsformulär utöver HDRS hade använts redovisades inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna. I de studier antalet inläggande (sjukhusvårdade) patienter redovisades förelåg inte någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (Eranti et al., 2007; Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Hansen et al., 2011). I tre studier deltog endast deltagare med unipolära depressionsepisoder; bipolära exkluderades således (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Rosa et al., 2006). Två studier exkluderade psykotiska depressionsepisoder (Grunhaus, 2003; Rosa, 2006). I de flesta studierna baserades urvalet på deltagare som av ordinarie behandlare hade blivit remitterade för ECT-terapi. Ett inklusionskriterie i tre studier var läkemedelsresistens (Grunhaus et al., 2003; Pridmore, Bruno, Turnier-Shea, Reid & Rybak, 2000; Rosa et al., 2006). Läkemedelsresistens definierades olika i dessa tre studier. Detta inklusionskriterie förekom ej i de andra studierna men det angavs överlag att ett vanligt skäl till ECT-remitteringen delvis berodde på läkemedelsresistens.

Behandling

Innan behandlingen seponerades deltagarnas antidepressiva läkemedelsbehandling i två studier (Grunhaus et al., 2003; Rosa et al., 2006). I två studier gjordes ingen justering av den antidepressiva läkemedelsbehandlingen under studien (Eranti et al., 2007; Hansen et al., 2011). I Grunhaus et al. (2000) studie gjordes ingen antidepressiv läkemedelsjustering för ECT-gruppen, däremot seponerades den för rTMS-gruppen. Dosminskning och med målet att avsluta antidepressiv läkemedelsbehandling var angivet i de två återstående studierna; i Janicak et al. (2003) stod endast två deltagare på antidepressiv läkemedelsbehandling och i Pridmore et al. (2000) specificerades detta inte ytterligare. I samtliga studier tilläts vid behov lägre dos hypnotika, vanligen någon bensodiazepin. Given rTMS- och ECT-teknik för behandlingsgrupperna i respektive studie sammanfattas nedan (tabell 1).

Tabell 1: Karaktäristiska för rTMS och ECT i de inkluderade studierna.

Studie	Deltagare	rTMS	ECT
Hansen et al.,(2011)	60	15st.MT110%. 120pulser/session. 1800pulser totalt	9st.3ggr/v. UL(d'Elia)
Eranti et al.,(2007)	46	15st.MT110%. 1000pulser/session. 15000pulser totalt	Ind.antal beh(M=6.3). UL18%,BL82%
Rosa et al., (2006)	42	20st.MT100%. 2500pulser/session. 50000pulser totalt	12st.3ggr/v.UL(d'Elia),ev byte BL. UL100%
Grunhaus et al., (2003)	40	20st.MT90%. 1200pulser/session. 24000pulser totalt	Ind.antal beh(M=10). UL65%,BL35%
Janicak et al.,(2003)	25	Ind.antal beh.Max 20st.MT110%. 1000pulser/session. 20000pulser totalt	Ind.antal beh.Max12st. 3ggr/v. BL
Grunhaus et al., (2000)	40	20st.MT90%. 400-1200 pulser/session. 8000-24000pulser totalt	Ind.antal beh(M=9.6). 2ggr/v.UL(d'Elia),ev byte BL.UL60%BL40%
Pridmore et al.,(2000)	32	Ind.antal beh.MT100%. 1200-1400pulser/session	Ind.antal beh(M=6.2). 3ggr/v. UL

MT=motor threshold, UL=unilateral elektrodplacering, BL=bilateral elektrodplacering

Statistisk analys

Ett parat t-test genomfördes för att avgöra om rTMS och ECT hade haft någon effekt på HDRS-poängen; skattad förändring i depressionsgrad. Den genomsnittliga förbättringen (HDRS-medelvärdeskillnaden) före och efter behandling för både rTMS (M=11.39, SD=4.22, N=7) och ECT (M= 15.46, SD=3.02, N=7) var större än 0 (bilaga 1). Det parade t-testet för medelvärde visade signifikant förändring i båda behandlingsgrupperna; rTMS $t(6)=7.15$, $p=0.0004$ och ECT $t(6)=15.46$, $p<0.0001$ med 95% konfidensintervall. Ett t-test med två sampel visade ingen signifikant skillnad mellan rTMS och ECT avseende HDRS-differens, $t(12)=2.08$, $p=0.0599$.

Tabell 2: Effektstorlekar (*d*) för de inkluderade studierna.

Studie	rTMS (<i>d</i>)	ECT (<i>d</i>)
Hansen et al., (2011)	1.34	2.15
Eranti et al., (2007)	0.75	2.88
Rosa et al., (2006)	1.74	1.71
Grunhaus et al., (2003)	1.69	1.97
Janicak et al., (2003)	2.04	2.27
Grunahus et al., (2000)	1.53	1.94
Pridmore et al., (2000)	2.22	3.15

Samtliga effektstorlekar i de bägge behandlingsgrupperna hade en positiv effekt, från 0.75 till 3.15 (tabell 2). Enligt Cohen är $d > 0.80$ att räkna som en stor effekt, vilket innebär att i den här analysen är alla effektstorlekar utom en att betrakta som stor (Cohen, 1988, refererat i Andersson, 2003). Genomsnittlig effektstorlek beräknades för rTMS till 1.62 och för ECT till 2.30. Vägd *d* för sampelstorlek och med 95 procent konfidenstervall beräknades för rTMS till 1.53 (1.17 till 1.89 enligt random model samt 1.45 till 1.61 enligt fixed model). Motsvarande värde för ECT blev 2.29 (1.90 till 2.68 enligt random model samt 2.20 till 2.38 enligt fixed model). Ett t-test där vägd effektstorlek för de båda behandlingsgrupperna ställdes mot varandra gav en effektstorleksskillnad på -0.76 till fördel för ECT jämfört med rTMS, $t(12)=2.80$, $p=0.0160$, med 95 procent konfidenstervall -1.35 till -0.17. Homogenitetsanalysen visade att ingen signifikant heterogenitet återfanns i de kombinerade effektstorlekarna, således genomfördes inga underanalyser.

DISKUSSION

Resultaten visar på att rTMS och ECT har en signifikant positiv effekt på depression, mätt med HDRS. När effekt av rTMS ställs mot ECT nås inte signifikant skillnad ($p < 0.05$) vid jämförelse av HDRS ($p=0.0599$), men när effektmått i respektive grupp ställs mot varandra blir skillnaden tydligare; 0.76 till fördel för ECT ($P=0.0160$). Enligt Cohens definition ligger detta värde på gränsen till en stor effektstorlek, $d > 0.8$. En tidigare metaanalys av Slotema et al. (2010) som jämfört de båda behandlingsgrupperna redovisar en effektstorleksskillnad på 0.47 till fördel för ECT, vilket kan anses ligga i någorlunda paritet med det aktuella värdet. Samtliga kalkylerade effektstorlekar ligger i spannet 0.75-3.15 (tabell 2). Effektstorlekarna för ECT är i sex av de sju inkluderade studierna större än rTMS, endast i

Rosa et al. (2006) studie är effektstorleken aningen större för rTMS-gruppen, 1.74 (rTMS) respektive 1.71 (ECT). Intressant nog konkluderas endast i tre av studierna att den antidepressiva effekten av ECT är signifikant större än rTMS när grupperna jämförs (Eranti et al., 2007; Grunhaus et al., 2000; Hansen et al., 2011). Övriga studier rapporterar ingen signifikant skillnad vid en jämförelse av grupperna. I samtliga studier bedöms dock båda behandlingsgrupperna ha erhållit en signifikant antidepressiv effekt av respektive terapi. De primära effektmått i de inkluderade studierna har generellt varit *respons* samt *remission* på HDRS-skalan. Respons har tidigare vanligen definierats som en sänkning av HDRS-poängen med 50 procent eller mer och remission som en HDRS-poäng på åtta eller därunder. Dessvärre förekommer även andra definitioner av dessa begrepp som man då använt som primära effektmått i studierna. Exempelvis är utfallsmåttet i Hansen et al. (2011) studie *partial remission* vilket är en HDRS-poäng på tolv eller lägre. Ett annat exempel är Janicak et al. (2002) studie som definierat respons som en kombination av de två, respons och remission, dvs. patienter som har uppnått minst en 50 procentig HDRS-sänkning och ett värde på åtta eller lägre. Det blir därmed svårt att göra en jämförelse mellan studierna avseende respons och remission då olika definitioner ges.

I de studier där ingen signifikant skillnad beräknats avseende gruppjämförelse kan det då vara intressant att se närmare på dessa. Med definitionen ovan för respons gick i Rosa et al. (2006) studie efter randomisering 50 procent av rTMS-gruppen och 40 procent av ECT-gruppen i remission ($p=0.557$). Tio procent i rTMS-gruppen respektive tjugo procent i ECT-gruppen nådde remission ($p=0.631$) när kriteriet var sju poäng eller därunder på HDRS. Med dessa gruppjämförbara resultat kan det noteras att ingen i ECT-gruppen fick bilateral stimulering och att rTMS-gruppen fick högst antal pulser per session (2500 stycken) och totalt (50 000 stycken) av studierna inkluderade i metaanalysen. I Grunhaus et al. (2003) studie erhöll med vedertagen definition 58 procent respons och 30 procent remission var i grupperna. Detta trots att deltagarna i ECT-gruppen skattade signifikant sämre på två andra skalor (BPRS & GAF) innan behandlingsstart. Möjligheten finns således att grupperna inte var jämbördiga från början vilket kan ha givit ett snedvridet urval (*selektionsbias*). I Janicak et al. (2002) studie och med deras definition av respons (se ovan) noteras en trend till ECT:s fördel, dock ej signifikant, då 56 procent respektive 46 procent svarade. Intressant är i denna studie att artikelförfattarna observerat att yngre tycks behöva färre rTMS-behandlingar för att uppnå respons jämfört med äldre. Att yngre kan vara känsligare och svara snabbare på rTMS har iakttagits tidigare. I Figiel et al. (1998) studie responderade 56 procent av de yngre jämfört med 23 procent av de äldre (under respektive över 65 års ålder). En annan studie av

Kozel et al., (2000) indikerar liknande samband, medan ett sådant samband inte visats i Rossini, Lucca, Zanardi, Magri och Smeraldi (2005) och Fitzgerald, Huntsman, Gunewardene, Kulkarni och Daskalakis (2006). Framtida studier bör undersöka eventuell åldersskillnadseffekt för att finna de patienter som är mest lämpade för rTMS. I Pridmores et al. (2000) studie fanns positiva trender för ECT jämfört med rTMS, dock ej signifikant avseende HDRS, då cirka 66 procent i ECT-gruppen och cirka 55 procent i rTMS-gruppen svarade. Remissionsfrekvensen var densamma i båda grupperna, cirka 68 procent. En signifikant positiv medelvärdeskillnad för ECT uppmättes dock på en annan skala, Becks Depression Inventory (BDI). Sammanfattningsvis så talar även de studier där inga signifikanta skillnader uppmätts för att ECT har en större antidepressiv effekt, vilket stärks av metaanalysens effektstorlekar och resultat.

I metaanalysen förekommer en betydande variation studierna sinsemellan avseende flertalet parametrar. En del av studierna har endast deltagare med unipolära depressionsepisoder (Grunhaus et al., 2000; Grunhaus et al., 2003; Rosa et al., 2003). I de studier där bipolära depressionsepisoder inkluderats har de varit jämnt fördelade mellan grupperna men det är möjligt att det kan påverkat resultat. Avseende bipolära depressionstillstånd är det inte klarlagt om rTMS har liknande effekt som vid unipolära depressioner. I de övriga studierna där dessa inkluderats redovisas ingen skillnad och att så inte skulle vara fallet har ej uppmärksammats under arbetets gång men det är en intressant frågeställning. Vid egentlig depressionsepisod med psykotiska symtom redovisar Grunhaus et al. (2000) en signifikant skillnad där rTMS-gruppen svarar sämre, vilket är ett observandum som bör uppmärksammas i kommande studier framöver. Deltagarna som ingår i studierna har prövat minst en, oftast flera, antidepressiv läkemedelsbehandling utan tillräcklig effekt alternativt inte tolererat sådan. Detta visar på att man behöver alternativa depressionsbehandlingar. Vad gäller ECT så finns det belägg för att läkemedelsresistenta patienter svarar sämre på ECT-terapi, se ovan (Herlofson et al, 2010). Avseende rTMS går det inte att utesluta liknande samband och det skulle vara intressant att undersöka effekten i en klinisk studie på deltagare som inte provat någon övrig behandling innan rTMS. I fem av studierna trappades i rTMS-gruppen den antidepressiva läkemedelsbehandlingen ned eller seponerades (Grunhaus et al, 2000; Grunhaus et al., 2003; Janicak et al., 2003; Pridmore et al., 2000; Rosa et al., 2006). Den eventuella effekt som läkemedlet gav försvann således vilket kan ha påverkat resultatet. I två randomiserade kliniska prövningar svarade en kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och rTMS bättre jämfört med placebo (Rossini et al., 2005; Rumi et al., 2005).

I studierna har varierande tekniska parametrar tillämpats inom rTMS och ECT-grupperna. Det är en omstridd och länge debatterad fråga hur ECT ges optimalt. Enligt ovan finns flertalet variabler att ta hänsyn till; elektrodplacering, typ av ström, strömdos, tröskelvärde och behandlingsfrekvens. Given ECT-teknik skiljde sig åt inom samtliga studier, detsamma gällde för rTMS-grupperna (tabell 1). Faktorer som troligen har en större påverkan på den antidepressiva effekten vid behandling med rTMS är; behandlingstid, tröskelvärde (MT) och antal pulser per tillfälle vilket redovisas i en översikt av Gershon, Dannon och Grunhaus (2003). Vanligen ges vänstersidig stimulering men senare har även högersidig och bilateral stimulering använts. I aktuell metaanalys förekom endast Hansens et al. (2011) studie som tillämpade högersidig stimulering och där var effektstorleken 1.34. Skillnaden var 0.81 jämfört med ECT-gruppen. I jämförelse med övriga rTMS-effektstorlekar i metaanalysen utmärker sig inte detta värde. Hansen et al. (2011) motiverar i sin studie valet av högersidig lågfrekvent stimulering, framför vänstersidig högfrekvent stimulering, med att risken för biverkningar minskar (ex. lokalt obehag och epileptiska kramper). Tidigare studier har visat varierande resultat med de båda teknikerna, vänstersidig högfrekvent respektive högersidig lågfrekvent stimulering.

Begränsningar

Som framgår av diskussionen ovan var studierna heterogena. Deltagarna skiljde sig åt mellan studierna avseende läkemedelsbehandling, depressionstyp, psykosymtom och behandlingsparametrar för rTMS och ECT. Ett inklusionskriterium var att HDRS-poängen skulle redovisas, dock finns denna i flera varianter med olika antal items. Vanligen används varianten med 17 items. I aktuell metaanalys används i sex av sju studier HDRS-17 medan Janicak et al. (2003) använt skattningsskalan med 24 items. Detta kan försvåra en jämförelse mellan studierna. Trots detta bedömdes HDRS-poängen vara det bästa utfallsmåttet för att jämföra studierna. Ett alternativ hade varit att inkludera andra använda skattningsskalor men här fanns än mer betydande variationer, vilket hade komplicerat en jämförande analys. Tyvärr skiljde sig definitionen på respons och remission åt mellan studierna, vilket även försvårade en sådan jämförelse. Begreppen är dock av värde då det är önskvärt att söka vad som är kliniskt signifikant, dvs. vad som är en märkbar och betydelsefull skillnad för behandlaren och patienten. Endast för att en behandling är statistiskt signifikant på en skattningsskala, oavsett om det gäller ensamt eller i jämförelse med annan behandling, behöver det inte betyda reell antidepressiv effekt. HDRS är som nämnts ett s.k. klientbedömningsformulär där

behandlaren uppskattar depressionsgrad och det skulle vara intressant att även se hur den behandlade upplever effekten (dvs. med ett s.k. självskattningsformulär). De inkluderade studierna är få med ett mindre antal deltagare, mellan 25 och 60 stycken, vilket utöver heterogeniteten minskar möjligheten att generalisera. En nackdel med metaanalys som metod kan just vara, trots väl definierade inklusionskriterier, att de inkluderade studierna är av olika karaktär och kvalitet. Trots det ringa antalet studier och deltagare har under arbetets gång sannolikheten att ha missat någon studie bedömts som låg. Vad gäller, kanske mer än annars, nya behandlingstekniker som rTMS finns alltid risken för publikationsbias, dvs. att negativa resultat inte publiceras. Vidare måste risken för forskarbias beaktas då det angivits att deltagarna i tre av studierna ej skattats blint (Grunhaus et al., 2000; Hansen et al., 2011; Janicak et al., 2003). Trots att deltagarna skattats blint i de övriga studierna finns risken att deltagaren ofrivilligt meddelat bedömaren vilken behandling som givits, något som uppmärksammats i Eranti et al. (2007) studie.

Avslutande diskussion

Sammanfattningsvis så visar resultaten i metaanalysen att både rTMS och ECT har en stor effekt på depressionsgrad, och att ECT är effektivare vid en jämförelse av de två. Behandlingsgrupperna var förvisso generellt jämförbara inom men mellan studierna var de heterogena, så var även studieupplägget, vilket komplicerar generaliserbarheten. rTMS är en intressant behandlingsmetod som visar lovande resultat vid depressionsbehandling och fördelar finns jämfört med ECT. Tilläggas kan att historiskt har ECT uppfattats som en stigmatiserande behandling, något som inte rapporterats avseende rTMS. Då metoderna till viss del påminner om varandra är det möjligt att rTMS i ett längre perspektiv även kan ändra synen på ECT och ge en ökad acceptans för behandlingen. För framtida forskning är det av intresse att söka vilket patientklientel som lämpar sig bäst för och hur rTMS-behandlingen ska ges. I analogi med ECT som tagit decennier att utvecklas optimalt kan man med dagens medicinska kunskaper och teknik hoppas på en snabbare utveckling för rTMS.

REFERENSER

- Abrams, R. (2000). And There's No Proof of Lasting Brain Damage. *Nature*. 403(6772), 826.
- American Psychiatric Association. (2002). *MINI-D IV Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV-TR*. (J. Herlofson, & M. Landqvist, Övers.). Danderyd: Pilgrim Press. (Originalarbete publicerat 2000).
- Andersson, G. (2003). *Metaanalys – metoder, tillämpningar och kontroverser*. Lund: Studentlitteratur.
- Bagby, RM., Ryder, AG., Schuller, DR., & Marshall, MB. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *American Journal of Psychiatry*. 161(12), 2163-2177.
- Burt, T., Lisanby, SH., & Sackeim, HA. (2002). Neuropsychiatric applications of Transcranial Magnetic Stimulation: a Meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 5(1). 73-103.
- Devanand, DP., Dwork, AJ., Hutchinson, ER., Bolwig, TG., & Sackeim, HA. (1994). Does ECT Alter Brain Structure? *American Journal of Psychiatry*. 151(7), 957-970
- Figiel, GS., Epstein, C., McDonald, WM., Amazon-Leece, J., Figiel, L., Saldivia, A., et al. (1998). The Use of Rapid-rate Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) In Refractory Depressed Patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 10(1), 20-25.
- Fitzgerald, PB., Huntsman, S., Gunewardene, R., Kulkarni, J., & Daskalakis, ZJ. (2006). A Randomized Trial of Low-frequency Right-prefrontal-cortex Transcranial Magnetic Stimulation as Augmentation in Treatment-resistant Major Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 9(6), 655-666.
- George, MS., Wassermann, EM., Williams, WA., Callahan, A., Ketter, TA., Basser, P., et al. (1995). Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Improves Mood in Depression. *Neuroreport*. 6(14), 1853-1856.
- Gershon, AA., Dannon, PN., & Grunhaus, L. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation In the Treatment of Depression. *American Journal of Psychiatry*. 160(5), 835-845.

- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 23, 56-62.
- Herlofson, J., Ekselius, L., Lundh, L-G., Lundin, A., Mårtensson, B., Åsberg, M. (Red.). (2009). *Psykiatri*. Lund: Studentlitteratur.
- Internetmedicin. (2010). *Depressionsbehandling*. Hämtat 7 februari 2010 från Internetmedicin: http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=1363
- Kellner, CH., Knapp, RG., Petrides, G., Rummans, TA., Husain, MM., Rasmussen, K., et al. (2006). Continuation Electroconvulsive Therapy vs. Pharmacotherapy for Relapse Prevention in Major Depression: a Multisite Study From the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*. 63(12), 1337-1344.
- Knapp, M., Romeo, R., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., et al. (2008). Cost-effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation vs. Electroconvulsive Therapy For Severe Depression: A multi-centre Randomised Controlled Trial. *Journal of Affective Disorders*. 109(3), 273-285.
- Kozel, FA., Nahas, Z., deBrux, C., Molloy, M., Lorberbaum, JP., Bohning, D., et al. (2000). How Coil-cortex Distance Relates to Age, Motor Threshold, and Antidepressant Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 12(3), 376-384.
- Läkemedelsverket. (n.d.). *Läkemedelsbehandling av depression hos vuxna och äldre*. Hämtat 24 januari 2012 från Läkemedelsverket: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Att-anvanda-lakemedel/Sjukdom-och-behandling/Behandlingsrekommendationer---listan/Depression-hos-vuxna-och-aldre/>
- Madsen, TM., Treshow, A., Bengzon, J., Bolwig, TG., Lindwall, O., & Tingström, A. (2000). Increased Neurogenesis In a Model of Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*. 47(12), 1043-1049.
- Mann, JJ. (1998). Neurobiological Correlates of the Antidepressant Action of Electroconvulsive Therapy. *Journal of ECT*. 14(3), 172-180.
- Mathé, AA. (1999). Neuropeptides and Electroconvulsive Therapy. *Journal of ECT*. 15(1), 60-75.

- Murray, C.J., & Lopez, A.D. (1997). Global Mortality, Disability, and the Contribution of Risk Factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9063), 1436-1442.
- Nordanskog, P., Dahlstrand, U., Larsson, M.R., Knutsson, L., & Johanson, A. (2010). Increase in Hippocampal Volume After Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression: a Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of ECT*. 26(1), 62-70.
- Padberg, F., & Möller, H.J. (2003). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Does It Have Potential in the Treatment of Depression? *CNS Drugs*. 17(6), 383-403.
- Pridmore, S. (2000). Substitution of Rapid Transcranial Magnetic Stimulation Treatments For Electroconvulsive Therapy Treatments In a Course of Electroconvulsive Therapy. *Depression and anxiety*. 12(3), 118-123.
- Rorsman, B., Grasbeck, A., Hagnell, O., Lanke, J., Ohman, R., Ojesjo L., et al. (1990). A Prospective Study of First-incident Depression. The Lundby study, 1957-1972. *British Journal of Psychiatry*. 156, 336-342.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L., & Smeraldi, E. (2005). Transcranial Magnetic Stimulation In Treatment-resistant Depressed Patients: A Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Psychiatry Research*. 137(1-2), 1-10.
- Rumi, D.O., Gattaz, W.F., Rigonatti, S.P., Rosa, M.A., Fregni, F., Rosa, M.O., et al. (2005). Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates the Antidepressant Effect of Amitriptyline In Severe Depression: A Double-blind Placebo-controlled Study. *Biological Psychiatry*. 57(2), 162-166.
- Sackeim, H.A. (1999). The Anticonvulsant Hypothesis of the Mechanism of Action of ECT: Current Status. *Journal of ECT*. 15(1), 5-26.
- Sackeim, H.A., Haskett, R.F., Mulsant, B.H., Thase, M.E., Mann, J.J., Pettinati, H.M., et al. (2001). Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 285(10), 1299-1307.
- Schildkraut, J. (1965). The Catecholamine Hypothesis of Affective disorder: A Review of Supporting Evidence. *American Journal of Psychiatry*. 122(5), 509-522.

- Semkovska, M., & McLoughlin, DM. (2010). Objective Cognitive Performance Associated With Electroconvulsive Therapy For Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*. 68(6), 568-577
- Slotema, CW., Blom, JD., Hoek, HW., & Sommer, IE. (2010). Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A Meta-analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 71(7), 873-884.
- Socialstyrelsen. (2010). *Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010*. Hämtat 12 januari 2012 från Socialstyrelsen:
<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerfordepressionochangest/sokiriktlinjerna>
- Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2004). *Behandling av depressionssjukdomar - En systematisk litteraturöversikt*. (Vol. 1-2).
- Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2009). *Transkraniell magnetstimulering vid depression – En systematisk litteraturöversikt*. Hämtat 12 januari 2012 från SBU:
http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/TMS_vid_depression_fulltext.pdf
- The UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: a Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 361(9360), 799-808.
- Wassermann, EM. (1998). 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. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 108(1), 1-16.

REFERENSER INKLUDERADE I METAANALYSEN

- Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., Landau, S., Purvis, R., Brown, RG., et al. (2007). A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. *American Journal of Psychiatry*. 164(1), 73-81.

- Grunhaus, L., Dannon, PN., Schreiber, S., Dolberg, OH., Amiaz, R., Ziv, R., et al. (2000). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is as Effective as Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Nondelusional Major Depressive Disorder: An Open Study. *Biological Psychiatry*. 47(4), 314-324.
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, OT., Polak, D., & Dannon, PN. (2003). A Randomized Controlled Comparison of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Severe and Resistant Nonpsychotic Major Depression. *Biological Psychiatry*. 53(4), 324-331.
- Hansen, PE., Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Sturlason, R., Reiner, M., et al. (2011). Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Inferior to Electroconvulsive Therapy in Treating Depression. *Journal of ECT*. 27(1), 26-32.
- Janicak, PG., Dowd, SM., Martis, B., Alam, D., Beedle, D., Krasuski, J., et al. (2002). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Electroconvulsive Therapy for Major Depression: Preliminary Results of a Randomized Trial. *Biological Psychiatry*. 51(8), 659-667.
- Pridmore, S., Bruno, R., Turner-Shea, Y., Reid, P., & Rybak, M. (2000). Comparison of Unlimited Numbers of Rapid Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and ECT Treatment Sessions in Major Depressive Episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 3(2), 129-134.
- Rosa, MA., Gattaz, WF., Pascual-Leone, A., Fregni, F., Rosa, MO., Rumi, DO., et al. (2006). Comparison of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy in Unipolar Nonpsychotic Refractory Depression: A Randomized, Single-blind Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 9(6), 667-676.

Bilaga 1: HDRS medelvärde (M) och standardavvikelse (SD), före samt efter behandling.

Studie	Antal deltagare (rTMS/ECT)	HDRS M (SD) före	HDRS M (SD) efter
Hansen et al., (2011)	60(30/30)	rTMS: 24,1(5,2) ECT: 23,5(4,6)	rTMS: 16,2(6,6) ECT: 10,8(7,2)
Eranti et al., (2007)	46(24/22)	rTMS: 23,9(7,0) ECT: 24,8(5,0)	rTMS: 18,6(-) ECT: 10,4(-)
Rosa et al., (2006)	42(20/15)	rTMS: 30,1(4,7) ECT: 32,1(5,0)	rTMS: 17,4(9,9) ECT: 18,5(10,9)
Grunhaus et al., (2003)	40(20/20)	rTMS: 24,4(3,9) ECT: 25,5(5,9)	rTMS: 13,3(9,2) ECT: 13,2(6,6)
Janicak et al., (2002)	25(13/9)	rTMS: 32,2(6,8) ECT: 31,4(8,5)	rTMS: 13,9(11,1) ECT: 10,9(9,5)
Grunhaus et al., (2000)	40(20/20)	rTMS: 25,8(6,1) ECT: 28,4(9,3)	rTMS: 15,4(7,5) ECT: 11,2(8,4)
Pridmore et al., (2000)	32(16/16)	rTMS: 25,3(4,1) ECT: 25,8(3,6)	rTMS: 11,3(8,5) ECT: 8,3(7,5)