

Appendix 5. TMS onderzoek aan de Afdeling Psychologie

Jacob Jolij
K. Richard Ridderinkhof
Wery van den Wildenberg
Dilene van Campen
Max Keuken
juni 2005 – maart 2010

TMS lab

De TMS-labs bevinden zich in de kelder van gebouw A. De code voor toegang tot de labruimte is verkrijgbaar bij Marcus Spaan; de sleutels van de TMS-labs zijn te verkrijgen bij de coördinatoren TMS (op dit moment Wery van den Wildenberg; Dilene van Campen en Martijn Wokke, w.p.m.vandenwildenberg@uva.nl; a.d.vancampen@uva.nl; m.wokke@uva.nl) of bij de portier. Reserveringen van de TMS-labs lopen via de coördinatoren TMS.

De TMS-labs bestaan uit een aparte proefleider-ruimte en een proefpersoonruimte. In de proefleider-ruimte heb je de beschikking over een vergadertafel om screenings, vragenlijsten etc. af te nemen. In de proefpersoonruimte is (naast de opstelling) een tweede vergadertafel en stromend warm- en koud water.

Uitbreiding of wijziging van de opstelling voor een of meerdere experimenten (bijvoorbeeld installatie van nieuwe apparatuur of nieuwe stimulatiesoftware) uitsluitend in overleg met de coördinator TMS.

Voorwaarden voor TMS onderzoek

Drie klassen (r)TMS onderzoek

De richtlijnen van Rossi et al. (2009) maken onderscheid tussen 3 klassen van (r)TMS onderzoek:

Klasse 1: direct baat, mogelijk hoog risico. In deze categorie vallen patiëntstudies met als doel: klinische diagnoses stellen, klinische therapieën geven, en ontwikkelen van nieuwe klinische indicaties of protocollen met potentieel direct klinische voordeel voor het individu. Gezonde proefpersonen zullen normaal gesproken niet mee doen aan dergelijke studies. Het risico voor patiënten is theoretisch gezien hoog als nieuwe stimulatie protocollen worden gebruikt die nog niet getest zijn wat betreft veiligheid.

Klasse 2: indirect baat, gemiddeld risico. In deze categorie vallen patiëntstudies waarbij het potentieel klinische voordeel speculatief is of waarbij geen klinische baat verwacht wordt. Binnen deze categorie valt onderzoek waarvan de data gebruikt kan worden voor: de ontwikkeling van therapieën, het vergroten van kennis over de veiligheid van TMS beter begrip van de psychopathologische mechanismes van neurologische of psychiatrische stoornissen. Gezonde proefpersonen kunnen als controle groep mee doen aan dergelijke studies. Stimulatie protocollen waarbij er een verhoogd risico is op een epileptische aanval, zullen alleen worden gebruikt bij patiënten en niet bij gezonde proefpersonen.

Klasse 3: indirect baat, laag risico. In deze categorie vallen studies met gezonde proefpersonen en patiënten waarvan de data informatie geeft over neurofysiologie en over veiligheid van TMS maar die niet direct relevant zijn voor klinische problematiek. Gezonde proefpersonen kunnen mee doen aan rTMS onderzoek in deze klasse.

Voor elke klasse zijn er aparte eisen waaraan de omgeving moet voldoen afhankelijk van de risico's van de betreffende klasse. Zie tabel 1 voor deze eisen (overgenomen uit Rossi et al. (2009)). Binnen de faculteit van Psychologie wordt uitsluitend onderzoek in klasse drie uitgevoerd. De opleiding van de proefleiders is voldoende voor het huidige (r)TMS onderzoek dat wordt uitgevoerd aan de faculteit. Ook de voorzieningen in de labruimtes voldoen aan de internationale richtlijnen.

Tabel 1. De verschillende eisen aan de ruimte gekoppeld aan de stimulatie protocol en vraagstelling.

Possible uses and settings of TMS

Use	Single-pulse	Paired-pulse, rTMS ≤1 Hz	Conventional rTMS, >1 Hz	Patterned rTMS (TBS, QPS)	Conventional or patterned rTMS with parameters exceeding those of Tables 3–5
Research (Class 3 studies; Class 2 studies in normal subjects)	□	□	□	□○	■○
Diagnostic applications	■●	■●	■●	Currently not done	Currently not done
Therapy/neuromodulation (Class 1 studies and Class 2 studies in patients)	Currently not done	■●	■●	■●	■●

□ = Non medical setting allowable (i.e., psychology labs, robotics labs, research institutions, etc.). Presence of a Physician in the premises may not be required.

■ = Medical setting required

● = A medically responsible physician is required. Personnel skilled in the management of syncope and seizure is required in the lab.

○ = Emergency medical assistance is strongly recommended. Personnel skilled in the management of syncope and seizure should be present in the lab.

TMS onderzoek is zeer tijdsintensief, terwijl er beperkte middelen zijn. Indien er meerdere projecten tegelijkertijd worden uitgevoerd kan dat voor problemen zorgen. Voorstellen voor TMS experimenten dienen daarom eerst voorgelegd te worden aan de coordinator TMS, welke zal besluiten over prioritering van experimenten en toekenning van lab-tijd. Beslissingen van de coordinator om af te wijken van aangevraagde middelen of tijd gaan vergezeld van uitgebreide motivatie

Eisen aan de proefleider

TMS-onderzoek mag uitsluitend worden uitgevoerd door daartoe gecertificeerde proefleiders, met proefpersonen die gescreend zijn door een daartoe bevoegd onderzoeker. Indien de proefleider geen EHBO diploma heeft dient er een EHBO-er standby te staan tijdens de meting. Certificatie voor TMS onderzoek verloopt via de coordinator TMS. Tegen een beslissing omtrent certificatie door de coordinator TMS kan beroep aangetekend worden bij de Commissie Ethiek.

Proefleider dient te voldoen aan het volgende profiel:

- goede contactuele eigenschappen
- ruime ervaring als proefleider in experimenteel psychologisch of medisch onderzoek
- ruime kennis over TMS
- grondige kennis van de volgende documenten:
 - TMS safety guidelines, zoals weergegeven in de uitgave “TMS Safety Guidelines” (London: MagStim, 2007)
 - Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A. & The Safety of TMS

Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and applications guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* in press.

- Wassermann, E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop in the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 108: 1-16.

- grondige kennis van de TMS noodprocedure, zoals hieronder opgenomen
- grondige kennis van de bediening van de TMS apparatuur
- bij single- of paired -pulse TMS: weet hoe te handelen bij een insult of bewustzijnsverlies van de proefpersoon
- bij rTMS: heeft een cursus gevolgd (bijvoorbeeld bij een epilepsie centrum) die er op is gericht vroege signalen van een naderend epileptisch insult te herkennen, de verschillende vormen van een daadwerkelijk insult te herkennen, en die de proefleider in staat stelt adequaat te handelen bij een eventueel insult of bewustzijnsverlies van de proefpersoon
- in bezit van een geldig EHBO diploma
- Voordat de proefleider (r)TMS onderzoeken mag leiden, dient hij of zij de video te bekijken die wordt aangeraden door Rossi et al. (2009) waarin meerdere aspecten van syncope (verlies van bewustzijn van een tijdelijke aard door verminderde toevoer van zuurstof aan het brein) worden weergegeven.

Deze video is te vinden op de website van *Brain stimulation* (www.brainstimjrn.com/content/mmc_library).

- Ook een powerpoint presentatie over epileptische aanvallen en TMS is hier te vinden. Deze is ook aan te raden om te bekijken.

Of de proefleider voldoet aan deze eisen is ter beoordeling van de verantwoordelijke voor het certificeren van TMS proefleiders (momenteel: Wery van den Wildenberg, Dilene van Campen en Martijn Wokke, w.p.m.vandenwildenberg@uva.nl; a.d.vancampen@uva.nl; m.wokke@uva.nl).

Indien een proefleider bevoegd is voor het uitvoeren van TMS ontvangt hij/zij daarvan een schriftelijk bewijs. Bij het aanvragen van onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van TMS dient een dergelijk bewijs overlegd te worden aan de Commissie Ethiek van de Afdeling Psychologie.

Eisen aan de onderzoeksruimte

De eisen aan de onderzoeksruimte zijn gekoppeld aan het soort onderzoek wat er plaats vindt. Dus als er een medisch onderzoek plaats vindt dan zal het ook in een medische setting moeten gebeuren. Zie hiervoor tabel 1.

Eisen aan de proefpersoon

De proefpersoon zal de screening zoals die hier onderstaat moeten invullen en bij het positief beantwoorden van een van de contra indicaties moet de proefpersoon geweigerd worden voor het experiment. Bij het positief beantwoorden van een van de risico vragen zal de proefleider

dit eerst overleggen met een TMS coördinator en dan pas besluiten om de proefpersoon dan wel of niet te weigeren. Indien de proefpersoon wordt geweigerd dient de reden volledig te worden uitgelegd aan de proefpersoon door de proefleider. Uiteraard geldt dat bij onderzoek in een patientenpopulatie (autisme, ADHD, depressie, neglect, blindsight, etc.) bepaalde contra-indicaties niet opgaan.

Onderstaande screeningsvragenlijsten worden vooraf aan de proefpersonen opgestuurd. Indien er dan items bijzitten waarop ze liever niet antwoorden, dan kunnen ze zonder opgaaf van redenen afzien van deelname. De screeningslijsten worden hoe dan ook door de proefleider gecontroleerd en met de proefpersoon geverifieerd aan het begin van een TMS sessie.

Screening proefpersonen voor single-, paired-pulse of repetitive TMS

Deel A: Algemene informatie

- 1 Datum afname
- 2 Voornaam
- 3 Achternaam
- 4 Telefoonnummer
- 5 E-mailadres
- 6 Geboortedatum
- 7 Voorkeurshand

Deel B: Contra indicaties^{1,2}

- 8 Heeft u epilepsie, of wel eens een epileptische aanval of absence gehad?
- 9 Komt epilepsie bij u in de familie voor (1e of 2e graad)?
- 10 Heeft u als kind koortsstuipen gehad?
- 11 Heeft u multiple sclerose (gehad)?
- 12 Heeft u een andere neurologische aandoening (bv coma, hersentumor, operatie wegens tumor, dementie, Huntington, Parkinson)?
- 13 Heeft u een psychiatrische aandoening?
- 14 Heeft u ooit een beroerte, herseninfarct, hersenbloeding of TIA gehad?
- 15 Heeft u hersenletsel, als gevolg van een hersenoperatie, een zware verwonding aan het hoofd of een ziekte?
- 16 Heeft u ooit een zware hersenschudding² gehad?
- 17 Heeft u ooit een aandoening aan de hersenen gehad, zoals hersenvliesontsteking?
- 18 Gebruikt u momenteel psychofarmaca (bijvoorbeeld anti-depressiva)?
- 19 Gebruikt u andere medicatie? Zo ja, welke?
- 20 Heeft u allergien (m.n. medicatie)?
- 21 Heeft u een geïmplanteerd apparaat, zoals:
- 22 een pacemaker
- 23 een defibrillator
- 24 aneurysma clips (hoofd)
- 25 een implantaat in het oor
- 26 een deep brain stimulator
- 27 een vasculaire stent, filter of spoel
- 28 een shunt
- 29 een neurostimulator

- 30 een (biomedisch) implantaat
- 31 een metalen implantaat (m.n. hoofd)
- 32 elektrodes in lichaam of hoofd
- 33 een insulinepomp
- 34 een prothese
- 35 een gehoorapparaat dat niet uit kan
- 36 draden of kabels ter bevordering van het hartritme
- 37 ander metaal in het lichaam door operatie
- 38 heeft u metaal of metaalsplinters in uw hoofd of uw lichaam?
- 39 in het oog
- 40 granaatsplinter, hagel, kogel
- 41 metaal in het lichaam door nog niet genoemde oorzaak?
- 42 Bent u albino?
- 43 Heeft u een gehoorafwijking?
- 44 Komt er in uw familie veel lawaaidooftoed voor?
- 45 Bent u zwanger of bestaat de kans dat u zwanger bent?
- 46 Heeft u tatoeage op het hoofd, gezicht of in de nek?
- 47 Heeft u een aandoening aan uw nekwevels, zoals spondylyse, scoliose of artritis?
- 48 Heeft u een (ernstige) hartaandoening?

Deel C: Risico Analyse

- 49 Heeft U eerder mee gedaan aan een TMS experiment?
- 50 Heeft U in het verleden mee gedaan aan een MRI experiment?
- 51 Bent u recentelijk flauwgevallen of heeft u een paniekaanval gehad?
- 52 Heeft u last van claustrofobie?
- 53 Heeft u vaak last van duizeligheid of hoofdpijn of migraine?
- 54 Heeft u wel eens een grote operatie ondergaan? Omschrijving?
- 55 Heeft u geregeld last van benauwdheid en/of astma?
- 56 Heeft u recentelijk gezondheidsklachten gehad?
- 57 Heeft u de nacht voorgaande aan het (r)TMS experiment voldoende nachtrust gehad?
- 58 Hoeveel alcohol consumeert u gemiddeld per week?
- 59 Heeft u de afgelopen 24 uur meer dan gebruikelijk alcohol genuttigd?
- 60 Hoeveel koffie consumeert u gemiddeld per week?
- 61 Heeft u in de 24 uur voorafgaand aan deelname aan het rTMS-onderzoek cafeïne-houdende producten geconsumeerd in hoeveelheden groter dan u gemiddeld in dagelijks gebruik consumeert, of meer dan 5 cafeïne-houdende producten geconsumeerd?
- 62 Gebruikt u recreatieve psychotrope drugs (bv cannabis, XTC, amfetamines, cocaine)? Zo ja, hoeveel?³
- 63 Heeft u in het verleden recreatieve psychotrope drugs gebruikt? Zo ja, hoeveel?
- 64 Rook je? Hoeveel?

¹ indien over een van de vragen twijfel ontstaat: geen pulsen toedienen, maar contact opnemen met coördinator TMS.

² zware hersenschudding: dermate ernstig dat de persoon 24 uur ter observatie in het ziekenhuis heeft moeten blijven; waarschijnlijk optreden van hersenkneuzing. In geval van twijfel proefpersoon weigeren.

³ In tabel 2 (overgenomen uit Rossi et al. (2009)) is te zien welke risico's er zijn geassocieerd met verschillende vormen van drugs.

Tabel 2. Een overzicht van verschillende vormen van drugs en welke risico's daar aan zijn gekoppeld voor (r)TMS onderzoek.

<p>Intake of one or a combination of the following drugs forms a strong potential hazard for application of rTMS due to their significant seizure threshold lowering potential.</p> <p>In these cases rTMS should be performed, when required, with particular caution.</p>	<p>imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amphetamines, cocaine, (MDMA, ecstasy), phencyclidine (PCP, angel's dust), ketamine, gamma-hydroxybutyrate (GHB), alcohol, theophylline.</p>
<p>Intake of one or a combination of the following drugs forms a relative hazard for application of rTMS due to their significant seizure threshold lowering potential.</p> <p>In these cases rTMS should be performed, when required, with caution.</p>	<p>mianserin, chloroquine, fluoxetine, mefloquine, fluvoxamine, Imipenem, paroxetine, penicillin, sertraline, ampicillin, citalopram, cephalosporins, reboxetine, metronidazole, venlafaxine, isoniazid, duloxetine, levofloxacin, bupropion, cyclosporin, mirtazapine, chlorambucil, fluphenazine, vincristine, pimozide, methotrexate, haloperidol, cytosine arabinoside, olanzapine, BCNU, quetiapine, lithium, aripiprazole, anticholinergics, ziprasidone, antihistamines, risperidone, sympathomimetics.</p>
<p>Withdrawal from one of the following drugs forms a strong relative hazard for application of rTMS due to the resulting significant seizure threshold lowering potential.</p> <p>In instances when withdrawal of these medications is clinically or scientifically indicated, rTMS should be performed, if required, with caution.</p>	<p>alcohol, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, chloralhydrate</p>
<p>There is no literature available yet concerning drugs and the risk of seizure during novel patterned rTMS protocols.</p>	

Risico's van TMS

Single-pulse en repetitieve TMS brengen, onder helder gespecificeerde voorwaarden, geen gezondheidsrisico zich mee voor gezonde proefpersonen. Die voorwaarden staan gespecificeerd in Tabel 3, overgenomen uit Rossi et al. (2009) en Gilbert et al. (2004). Voor rTMS wordt onderscheid gemaakt tussen lage- en hoge frequenties en thetaburst stimulation (TBS).

Bijwerkingen

De belangrijkste drie mogelijke bijwerkingen van (r)TMS onderzoek zijn:

1. Hoofdpijn

Hoofdpijn en/of lichte pijn in het hoofd en nek worden met enige regelmaat genoemd. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn langdurig stil zitten met het hoofd gefixeerd of samentrekking van de aangezichtsspieren die vlak onder de hoofdhuid zitten. Deze bijeffecten worden beschouwd als ongevaarlijk.

2. Flauwvallen (*syncope*)

Een ander bijwerking van onderzoek wat gebruikmaakt van (r)TMS is dat de proefpersoon kortstondig het bewustzijn verliest (ook wel *syncope* genoemd). In de meest recente internationale richtlijnen (zie Rossi et al., 2009) wordt een duidelijk onderscheidt gemaakt tussen een *syncope* en epilepsie:

“Een *syncope* word klinisch onderscheiden van een epileptische aanval door het snel bij bewustzijn komen, namelijk in de orde van seconden in plaats van minuten. Verder blijft meestal het bijten van de tong en het verlies van urine achterwege bij een *syncope*. (Rossi et al. 2009)”

Een mogelijke oorzaak van een *syncope* is de mogelijke stress die een proefpersoon kan ondervinden tijdens het mee doen van een experiment (Rossi et al. 2009). Uit de richtlijnen blijkt dat dit het beste voorkomen kan worden door het gebruik van een uitgebreide screener, goede voorlichting van de mogelijke participant en zeer goede communicatie vaardigheden van de proefleider.

Hoewel dit goed is geregeld binnen de UvA is het verstandig om te benadrukken dat de proefleider de taak heeft om er voor te zorgen dat de proefpersoon gerustgesteld is voordat hij of zij het besluit heeft genomen om mee te doen aan een onderzoek en dat de proefpersoon een weloverwogen besluit neemt.

Er is in de literatuur nog geen aanleiding geweest om aan te nemen dat een *syncope* een direct gevolg is van (r)TMS.

3. Epilepsie

In het verleden zijn er enkele gevallen geweest waar een epileptisch insult heeft plaats gevonden. Binnen de gezonde populatie is de kans op een epileptisch insult zeer klein (kleiner dan 1%). rTMS wordt ook toegepast als therapeutische interventie bij mensen met epilepsie. Binnen deze groep is de kans op een epileptisch insult iets groter (+/- 1.4%). Op basis van de data uit Tabel 3 (overgenomen uit Rossi et al. (2009)) is er dan ook geen reden om (r)TMS niet als een veilige methode te beschouwen zolang er maar gewerkt wordt met de basis voorzorgsmaatregelen genoemd in Sandbrink (2008) en Wasserman (2008).

Tabel 3. Mogelijke bijeffecten van (r)TMS.

Potential side effects of TMS. Consensus has been reached for this table.

Side effect	Single-pulse TMS	Paired-pulse TMS	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta burst
Seizure induction	Rare	Not reported	Rare (usually protective effect)	Possible (1.4% crude risk estimate in epileptic patients; less than 1% in normals)	Possible (one seizure in a normal subject during cTBS) (see para 3.3.3)
Transient acute hypomania induction	No	No	Rare	Possible following left prefrontal stimulation	Not reported
Syncope	Possible as epiphenomenon (i.e., not related to direct brain effect)				Possible
Transient headache, local pain, neck pain, toothache, paresthesia	Possible	Likely possible, but not reported/ addressed	Frequent (see para. 3.3)	Frequent (see para. 3.3)	Possible
Transient hearing changes	Possible	Likely possible, but not reported	Possible	Possible	Not reported
Transient cognitive/ neuropsychological changes	Not reported	No reported	Overall negligible (see Section 4.6)	Overall negligible (see Section 4.6)	Transient impairment of working memory
Burns from scalp electrodes	No	No	Not reported	Occasionally reported	Not reported, but likely possible
Induced currents in electrical circuits	Theoretically possible, but described malfunction only if TMS is delivered in close proximity with the electric device (pace-makers, brain stimulators, pumps, intracardiac lines, cochlear implants)				
Structural brain changes	Not reported	Nor reported	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Histotoxicity	No	No	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Other biological transient effects	Not reported	Not reported	Not reported	Transient hormone (TSH), and blood lactate levels changes	Not reported

Gehoorschade

Naast dergelijke risico's brengt het hoge geluidsniveau van de pulsen tevens een risico op gehoorschade met zich mee. De grens van de hoeveelheid geluidsdruk (duur x intensiteit van het geluid) waarop risico op gehoorschade ontstaat voor gezonde proefpersonen wordt overschreden na 300 pulsen op vol vermogen van de stimulator. In navolging van Rossi et al (2009) moet de proefpersoon, ongeacht de intensiteit of duur van het (r)TMS experiment oordoppen dragen. De gehoorschade-drempel ligt voor personen met familiale lawaaidoofheid of personen met albinisme lager dan voor gezonde proefpersonen. Personen met albinisme, of personen met een familiegeschiedenis van lawaaidoofheid dienen dan ook geweerd te worden als proefpersoon.

Mogelijke risico groepen

Bij patiënten met multiple sclerose, eerdere hersenbeschadiging ten gevolge van een infarct, bloeding, hoofdwond, neurochirurgische ingreep, etc., of patiënten met epilepsie bestaat een risico op het optreden van een epileptisch insult als gevolg van het toedienen van een magnetische puls. Samenvattend dienen de genoemde groepen patiënten dan ook te worden uitgesloten van deelname.

Het sterke magneetveld dat opgewekt wordt kan de werking van pacemakers, insulinepompen of andere geïmplanteerde apparaten nadelig beïnvloeden. Personen met geïmplanteerde apparaten dienen te worden uitgesloten van deelname.

Doordat het noodzakelijk is de positie van het hoofd te fixeren is deelname voor proefpersonen met een een aandoening van de nekwevels zoals artritis, scoliose of spondyolyse, of andere aandoeningen waardoor fixatie van het hoofd een groot bezwaar vormt af te raden.

Tenslotte dienen zwangere vrouwen ook geweerd te worden als proefpersoon. De effecten van TMS op ongeboren kinderen zijn onbekend, derhalve is het raadzaam zwangere vrouwen uit te sluiten van deelname.

Noodprocedure

De voornaamste mogelijke bijwerkingen bij een TMS-meting zijn hoofdpijn, het risico op flauwvallen en het risico op een epileptisch insult.

In het geval van hoofdpijn kan desgewenst een paracetamol verstrekt worden.

Flauwvallen is te voorkomen door de proefpersoon goed in de gaten te houden tijdens de pauzes te informeren of de proefpersoon duizelig is of zich licht in het hoofd voelt. Stop in dat geval de meting. Mocht iemand toch flauwvallen tijdens de meting, handel dan volgens het Oranje Boekje en waarschuw onmiddellijk de coördinator TMS en de Bedrijfshulpverlening (tel. 2222) indien je zelf geen EHBO diploma hebt. Stel de proefpersoon gerust en laat hem ten minste tien minuten liggen om opnieuw flauwvallen te voorkomen. Controleer of de proefpersoon zich bezeerd heeft en behandel verwondingen indien nodig. Uiteraard ga je niet door met meten als een proefpersoon flauwgevallen is.

Epileptische insulden ten gevolge van TMS zijn kunnen voorkomen tijdens de screening, tijdens een normale meting, of na afloop daarvan. Mocht de proefpersoon een insult krijgen, probeer te voorkomen dat de proefpersoon zich verwondt aan de stoel of aan de hoofdsteun. Een epileptisch insult moet zijn beloop hebben en kan niet gestopt worden. Waarschuw onmiddellijk de Bedrijfshulpverlening (tel. 2222) en de coördinator TMS indien zich een epileptisch insult voordoet. Als het insult over dreigt te gaan in een status epilepticus waarschuw dan ook de hulpdiensten (tel. 0112).

Als de proefpersoon bijkomt, stel hem dan gerust en leg uit wat er gebeurd is. Controleer of de proefpersoon zich verwond heeft en behandel verwondingen indien nodig. Bedenk dat een epileptisch insult zeer ingrijpend is voor de proefpersoon. Hoewel een proefpersoon de aanval niet bewust meemaakt, zijn de gevolgen wel zeer confronterend. Vaak heeft de patient de urine laten lopen en is verward.

De coördinator TMS geeft aan de huisarts van de proefpersoon door wat er voorgevallen is en geeft waar nodig de huisarts informatie over TMS. Het is aan de huisarts om verdere stappen te ondernemen indien daar aanleiding toe is. De coördinator TMS neemt zo snel mogelijk na het incident contact op met de proefpersoon om te informeren hoe het is en of verdere nazorg door de Universiteit van Amsterdam gewenst is.

Referenties

- Gilbert et al. (2004), *Clinical Neurophysiology* 115, 1730-1739; Machii et al., (2006) *Clinical Neurophysiology* 117, 455–471.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A. & The Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and applications guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* in press.
- Wassermann, E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop in the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 108: 1-16.
- Sandbrink, F. (2008) The MEP in clinical neurodiagnosis. In E.M. Wassermann (Ed.), C.M. Epstein (Ed.), V. Walsh (Ed.), T. Paus (Ed.), S. Lisanby (Ed.), *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. (pp. 237 -238). Oxford, NY.

Appendix 5B Standaard protocollen voor TMS toepassingen

Jacob Jolij
K. Richard Ridderinkhof
Wery van den Wildenberg
Dilene van Campen
Max Keuken
juni 2005 – januari 2010

Algemeen

Bij een TMS meting mag behalve de proefleider en proefpersoon niet meer dan één persoon extra aanwezig zijn. De ruimte dient niet te warm te zijn, indien nodig vooraf koelen met een ventilator.

Protocollen bij single-pulse en paired-pulse TMS

In de richtlijnen van Rossi et al (2009) staan geen grenzen voor het aantal pulsen in single of paired puls onderzoek. Vanzelfsprekend moet het aantal pulsen zo laag mogelijk blijven, maar er is geen beperking op basis van veiligheidsrichtlijnen.

1. Plaatsing van de proefpersoon

1. Vooraf de proefpersoon zaken die gevoelig zijn voor magnetische velden (bankpassen, diskettes, telefoon, etc.) uit zijn broekzakken laten halen en tenminste 1 m bij de spoel vandaan leggen. Eventuele gehoor-apparaten dienen verwijderd te worden.
2. Afhankelijk van de proefopstelling schuift men de tafel met de kinsteun zo ver mogelijk naar voren. Vraag de proefpersoon plaats te nemen en ontspannen rechtop te gaan zitten. Indien er gebruik wordt gemaakt van een hoofdsteun, alle klemmen verwijderen voordat de proefpersoon plaats neemt.
3. Laat de proefpersoon zelf de tafel zo ver mogelijk naar achter trekken en zijn kin op de kinsteun leggen. Als er gebruik wordt gemaakt van een hoofdsteun de klemmen voorzichtig bevestigen terwijl je de proefpersoon duidelijk maakt dat hij of zij heel goed moet aangeven of het comfortabel is.
4. De proefpersoon kan nu desgewenst zelf de kinsteun hoger of lager draaien. Doe voor hoe dit moet. Indien de proefpersoon aangeeft dat de hoofdsteun niet geheel comfortabel zit moet dit worden verholpen door of de klemmen opnieuw te bevestigen of door schuim tussen het hoofd en de klemmen te plaatsen.

2. Plaatsing van de spoel

Stimulatie van de vroege visuele cortex

1. Bepaal waar het inion van de proefpersoon zit.
2. Plaats de onderkant van de spoel ongeveer 1.5 cm boven het inion. Zorg ervoor dat de spoel loodrecht op het hoofd staat en ongeveer in het midden.
3. Geef testpulsen op 30% van maximale stimulator output en verhoog deze intensiteit tot de gebruikte intensiteit in het experiment. Tel af voor je een puls geeft en vraag na elke puls hoe het voelde. Hou goed in de gaten of de proefpersoon erg trekt met spieren in schouders, nek of gezicht. Indien de proefpersoon hier veel ongemak van ondervindt de spoel hoger zetten en weer vanaf 30% maximale stimulator output testpulsen geven.

4. Vraag of de proefpersoon effect merkt van TMS (fosfenen etc.) Ervaren proefpersonen zijn goed in staat aan te geven of ze perceptueel iets merken van de puls.

Stimulatie van de motorische cortex

1. Bepaal waar de vertex van de proefpersoon zit.
2. Plaats het midden van de figure 8 spoel op ongeveer 5cm opzij tov de vertex, op de lijn vertex-preauriculair en 2 cm naar voren.
3. Geef testpulsen op 40% van maximale stimulator output en verhoog deze intensiteit geleidelijk totdat de locatie vastgesteld kan worden. Tel af voor je een puls geeft en vraag na elke puls hoe het voelde. Houdt goed in de gaten of de proefpersoon last krijgt van twichen in de aangezichtsspieren. Indien de proefpersoon hier veel ongemak van ondervindt de spoel verplaatsen en weer opnieuw testen. Zoek de locatie die een selectieve contractie teweegbrengt van de contralaterale doelspieren. Volg de somato-motorische map bij het zoeken naar de juiste positie.
4. Nadat de juiste locatie is bepaald, wordt de motor threshold (MT) bepaald. De MT wordt gedefinieerd als de laagste stimulus intensiteit die in staat is om (op de locatie zoals bedoeld onder punt 3) tenminste 5 maal in een serie van 10 stimulaties een motor evoked potential (MEP) van tenminste 50 uV te genereren in het EMG, zonder dat de duim daarbij zichtbaar beweegt
5. Vraag of de proefpersoon effect merkt van TMS (faciale contracties, etc.)

3. Meten

1. Controleer of de TMS nog geladen is. Waarschuw de proefpersoon en start het experiment.
2. Houd de proefpersoon goed in de gaten tijdens de meting. Controleer regelmatig of de proefpersoon nog respondeert, nog wakker is, etc. Stop de meting **onmiddellijk** als je iets niet vertrouwt.
3. Als het blok afgelopen is, de spoel van het hoofd van de proefpersoon halen, de proefpersoon losmaken en uit de stoel laten komen. **Let op:** de proefpersoon moet blijven zitten totdat de spoel van zijn hoofd is gehaald.
4. Per dag mag de proefpersoon aan niet meer dan één rTMS sessie deelnemen.

4. Vergoeding

1. Voor pulsen met een stimulatie intensiteit van 70% of meer van de maximale stimulator output geldt een tarief van €0,10 per pulse.
2. Voor pulsen met een stimulatie intensiteit van minder dan 70% van de maximale stimulator output geldt een tarief van €0,05 per pulse.

Protocollen bij repetitieve TMS

Voor rTMS protocollen zijn specifieke richtlijnen opgesteld waaraan voldaan moet worden (zie Tabel 1-3, overgenomen van Rossi et al. 2009 en Wasserman, 1998). Bij het maken van protocollen moeten zowel de frequentie van stimuleren en intensiteit van het stimuleren als het interval tussen de treintjes van pulsen in acht genomen worden.

Deze drie Tabellen moeten als richtlijn genomen worden bij toetsing van rTMS protocollen.

Tabel 1. De maximaal veilige stimulatie duratie van een enkele rTMS pulstrein tussen de 90 en 130% MT.

Maximum safe duration (expressed in seconds) of single trains of rTMS. Safety defined as absence of seizure, spread of excitation or afterdischarge of EMG activity. Numbers preceded by > are longest duration tested. Consensus has been reached for this table.

Frequency (Hz)	Intensity (% of MT)				
	90%	100%	110%	120%	130%
1	>1800 ^a	>1800	>1800	>360	>50
5	>10	>10	>10	>10	>10
10	>5	>5	>5	4.2	2.9
20	2.05	2.05	1.6	1.0	0.55
25	1.28	1.28	0.84	0.4	0.24

^a In Japan, up to 5000 pulses have been applied without safety problems (communication of Y. Ugawa).

Tabel 2. De aangeraden inter-pulstrein interval en maximale stimulatie duratie bij meerdere pulstreinen.

Adapted from Table 4 (Part A) and Table 3 (part B) of Chen et al., 1997, with permission from the authors. Safety recommendations for inter-train intervals for 10 trains at <20 Hz. The maximum duration of pulses for individual rTMS trains at each stimulus intensity should not exceed those listed in the Part B of the table. A consensus has been reached in adopting this table at this point. However, there is a need to extend these investigations and provide more detailed guidelines that may apply also to non-motor areas.

Inter-train interval (ms)	Stimulus intensity (% of MT)							
	100%		105%		110%		120%	
<i>Part A</i>								
5000	Safe		Safe		Safe		Insufficient data	
1000	Unsafe (EMG spread after 3 trains)		Unsafe ^a		Unsafe (EMG spread after 2 trains)		Unsafe (EMG spread after 2 trains)	
250	Unsafe ^a		Unsafe ^a		Unsafe (EMG spread after 2 trains)		Unsafe (EMG spread after 3 trains)	
Frequency (Hz)	100%		110%		120%		130%	
	Duration (s)/pulses		Duration (s)/pulses		Duration (s)/pulses		Duration (s)/pulses	
<i>Part B</i>								
1	>270	>270	>270	>270	>180	>180	50	50
5	10	50	10	50	10	50	10	50
10	5	50	5	50	3.2	32	2.2	22
20	1.5	30	1.2	24	0.8	16	0.4	8
25	1.0	25	0.7	17	0.3	7	0.2	5

^a These stimulus parameters are considered unsafe because adverse events occurred with stimulation of lower intensity or longer inter-train interval, but no adverse effects were observed with these parameters.

Tabel 3. De maximaal veilige stimulatie duratie van een enkele rTMS pulstrein tussen de 100 en 220% MT.

Maximum safe duration (s) of single trains of rTMS based on the NINDS experience

Frequency (Hz)	Intensity (% of MEP threshold)												
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	>1800	>1800	360	>50	>50	>50	>50	27	11	11	8	7	6
5	>10	>10	>10	>10	7.6	5.2	3.6	2.6	2.4	1.6	1.4	1.6	1.2
10	>5	>5	4.2	2.9	1.3	0.8	0.9	0.8	0.5	0.6	0.4	0.3	0.3
20	2.05	1.6	1.0	0.55	0.35	0.25	0.25	0.15	0.2	0.25	0.2	0.1	0.1
25	1.28	0.84	0.4	0.24	0.2	0.24	0.2	0.12	0.08	0.12	0.12	0.08	0.08

Numbers preceded by > are the longest durations tested. No after discharge or spread of excitation has been encountered with single trains of rTMS at these combinations of stimulus frequency and intensity.

Hieronder is een voorbeeld van een protocol gegeven:

Stel men wil een rTMS protocol opstellen waarbinnen op een frequentie van 10 Hz wordt gestimuleerd met een intensiteit van 100% van resting motor threshold (RMT) en men wil 450 pulsen geven. Volgens Tabel 1 & 2 geldt voor continue stimulatie bij een intensiteit van 100% RMT een maximale duur van 5 seconden. Stimulatie van 10 Hz gedurende 5 seconde resulteert in 50 pulsen achter elkaar. Het pulstreintje bestaat uit 50 pulsen. Volgens tabel 2 moet er minimal 5 seconden tussen de pulstreintjes zitten. Om 450 pulsen toe te kunnen dienen zijn 9 pulstreinen nodig.

Appendix 5C Procedure screening proefpersonen voor TMS

Jacob Jolij
K. Richard Ridderinkhof
Wery van den Wildenberg
Dilene van Campen
Max Keuken
juni 2005 – januari 2010

Algemeen

Aangezien er bij de screening een risico-inventarisatie gemaakt wordt, maar tevens testpulsen worden toegediend kan een screening **uitsluitend** worden uitgevoerd door daartoe bevoegde proefleiders. Bij de screening gelden dezelfde algemene voorwaarden als bij een meting: niet meer dan een persoon aanwezig naast proefleider en proefpersoon en de ruimte mag niet te warm zijn.

1. Ontvangst

Proefpersoon wordt ontvangen in de TMS ruimte en krijgt uitleg over TMS. Het apparaat wordt getoond en er volgt uitleg over de werking van TMS.

2. Uitleg over risico's

De risico's worden opgesomd:

- kans op hoofdpijn/stijve nek door de steun
- kans op epileptisch insult: zeer klein
- kans op gehoorschade: afhankelijk van hoeveelheid pulsen
- kans op flauwvallen: afhankelijk van pp

3. Screening vragenlijst

De screeningsvragenlijsten worden vooraf aan de proefpersonen opgestuurd. Indien er dan items bijzitten waarop ze liever niet antwoorden, dan kunnen ze zonder opgaaf van redenen afzien van deelname. De screeningslijsten worden hoe dan ook door de TMS coordinator of de proefleider gecontroleerd en met de proefpersoon geverifieerd aan het begin van de TMS screening sessie. Gebruik hierbij je gezond verstand (je hoeft mannen niet te vragen of ze zwanger zijn bijv.)! Afhankelijk hiervan wordt de proefpersoon geweigerd, ingedeeld als 'verhoogd risico' of ingedeeld als 'laag risico'.

4. Informed consent

Voor dat er pulsen gegeven worden dient de proefpersoon het informed consent te lezen en te ondertekenen. Het informed consent wordt kort uitgelegd.

5. Testpulsen

Single-pulse TMS

De proefpersoon wordt uitgenodigd plaats te nemen in de TMS stoel en het hoofd wordt gefixeerd. Met de TMS spoel die gebruikt zal worden voor het experiment wordt op de gewenste locatie geplaatst en er worden pulsen gegeven op 30% van de maximale stimulator output. Verhoog deze intensiteit geleidelijk tot de gebruikte intensiteit in het experiment. Na elke puls dient de proefpersoon expliciet aan te geven of hij verder wil gaan. De proefpersoon kan op elk moment stoppen.

RTMS

Dezelfde procedure als voor single pulse TMS wordt toegepast. Vervolgens wordt ook de juiste stimulatie intensiteit vastgesteld (zie protocol toepassen TMS). Tot slot wordt er 1 treintje van pulsen gegeven aan de proefpersoon om voelen wat rTMS is. De proefpersoon kan op elk moment stoppen.

6. Vergoeding

- Voor pulsen met een stimulatie intensiteit van 70% of meer van de maximale stimulator output geldt een tarief van €0,10 per pulse.
- Voor pulsen met een stimulatie intensiteit van minder dan 70% van de maximale stimulator output geldt een tarief van €0,05 per pulse.

7. Afsluiting

Indien er geen aanleiding is de proefpersoon te weigeren, wordt de proefpersoon de keuze gelaten of hij/zij deel wil nemen aan verdere TMS experimenten. Deze keuze kan uiteraard ten allen tijde herroepen worden. Noteer de gegevens van de proefpersoon en geef deze door aan de coördinator TMS, zodat deze opgenomen kunnen worden in het proefpersoonbestand.