
Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie

Signalement





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies
Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U 5725/GLE/jk/589-Y3
Bijlagen : 1
Datum : 27 oktober 2008

Geachte minister,

De afgelopen tien jaar is er onderzoek gedaan naar een nieuwe medische techniek, waarmee met een spoel op de schedel activiteit in de hersenen wordt gestimuleerd: transcraniële magnetische stimulatie (TMS).

In het signalement dat ik u hierbij aanbied kunt u lezen over de bevindingen en de mogelijkheden die deze techniek biedt voor het behandelen van enkele psychiatrische en op termijn misschien ook neurologische aandoeningen. Het signalement is opgesteld door een vaste commissie van de Gezondheidsraad, de commissie MTA, in het kader van uw opdracht 'early warning'.

Transcraniële magnetische stimulatie blijkt een beperkt maar relevant positief effect te hebben en veilig te zijn bij het behandelen van depressie en wellicht bij het verminderen van auditieve hallucinaties bij mensen met schizofrenie. Een voorbehoud is nog wel dat onderzoek voornamelijk werd gedaan met mensen die geen baat hadden bij medicatie. Het is niet uitgesloten dat TMS ook zou werken bij mensen die wel reageren op medicijnen. In dat geval zou TMS dus niet alleen een zinvolle aanvulling kunnen zijn, maar ook een alternatieve behandelingsmogelijkheid. Voor het zover is, is echter nog meer onderzoek nodig, met een bredere groep patiënten.

Ook de doelmatigheid dient onderzocht te worden. Richtlijnontwikkeling door de beroeps-groep zou vooraf moeten gaan aan toepassing op bredere schaal. De commissie heeft overigens geconstateerd dat TMS reeds commercieel wordt aangeboden.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 72 73
E-mail: c.postema@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies *Transcraniële magnetische stimulatie
in de psychiatrie en de neurologie*

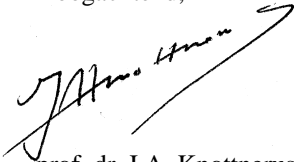
Ons kenmerk : U 5725/GLE/jk/589-Y3

Pagina : 2

Datum : 27 oktober 2008

De gunstige effecten bij depressie zijn op dit moment het duidelijkst aangetoond in kwalitatief goed onderzoek. Toepassingen bij behandelingen in de neurologie lijken minder hoopgevend en verkeren nog in een laboratoriumstadium. TMS wordt wel vaak gebruikt als hulpmiddel bij diagnostiek in de neurologie.

Hoogachtend,



prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 72 73
E-mail: c.postema@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie

Signalement

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2008/21, Den Haag, 27 oktober 2008

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het signalement downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie (signalement). Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/21.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurology. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/21.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-731-7

Inhoud

Samenvatting 8

Executive summary 10

1 Inleiding 12

1.1 Een nieuwe techniek 12

1.2 Vraagstelling 12

1.3 Werkwijze 13

1.4 Leeswijzer 13

2 Toepassing van TMS 14

2.1 Gebruik in de praktijk 14

2.2 Kennis over de veiligheid 15

2.3 Kennis over het werkingsmechanisme 16

2.4 Mogelijkheden van onderzoek 17

3 Effecten bij depressie 18

3.1 Resultaten van een meta-analyse 18

3.2 Resultaat van een recente trial 20

3.3 Conclusie 21

4	Effect bij andere indicaties	22
4.1	Hallucinaties	22
4.2	Antisociale persoonlijkheidsstoornis	23
4.3	Neurologische diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek	24
4.4	Herseninfarct	25
4.5	Ziekte van Parkinson	25
4.6	Epilepsie	26
4.7	Chronische pijn	26

5	Conclusies en aanbevelingen	27
---	-----------------------------	----

	Literatuur	30
--	------------	----

	Bijlagen	32
--	----------	----

A	De commissie	33
B	Geraadpleegde deskundigen	35

Samenvatting

Heeft Transcraniële magnetische stimulatie effect?

Sinds enige tijd wordt op diverse plekken gewerkt met een nieuwe medische techniek. Op de schedel van de patiënt wordt een spoel geplaatst die een magnetisch veld opwekt. Het doel is om zo invloed uit te oefenen op processen in de hersenen. Deze methode wordt transcraniële magnetische stimulatie (TMS) genoemd.

De techniek wordt gebruikt om bepaalde psychiatrische klachten te verminderen en er is onderzoek gaande bij neurologische ziekten. Verder heeft TMS een functie in het hersenonderzoek.

Hebben we te maken met een zinvolle toevoeging aan het bestaande arsenaal interventies? Daarover gaat het in dit signalement. Het is opgesteld door een vaste commissie van de Gezondheidsraad, die zich speciaal bezighoudt met de beoordeling van innovaties in behandelingen.

Resultaten bij behandeling van depressie zijn hoopgevend

Een meta-analyse waarin 30 geselecteerde publicaties werden geanalyseerd laat zien dat behandeling met TMS bij depressie een gunstig effect heeft. De meest omvangrijke publicatie in de meta-analyse, methodologisch sterk, bevestigt dit beeld. Er zijn geen aanwijzingen dat ongewenste bijwerkingen van het elektromagnetisch veld de therapeutische bruikbaarheid beperken.

De bewijzen beperken zich vooralsnog tot behandeling gedurende enkele weken, bij mensen die eerder niet ontvankelijk bleken voor het effect van medicatie, maar zijn desondanks hoopgevend. Het lijkt voorstelbaar dat ook andere groepen patiënten baat kunnen hebben bij deze nieuwe interventie en dat een langere behandelduur of een sterkere prikkel de resultaten nog kan verbeteren.

Dat is beloftevol, omdat deze locale interventie een geheel nieuwe benadering geeft bij het behandelen van depressie. Er komen immers geen stoffen het lichaam binnen die van invloed zijn op het hele systeem.

Voor enkele andere indicaties is minder bewijs voorhanden

Ook is een gunstig effect geconstateerd in een meta-analyse waarin toepassing bij hallucinaties werd besproken. Dat betreft TMS als behandeling voor auditieve hallucinaties bij schizofrene patiënten; dus als mensen ‘stemmen horen’. Ook hier werden patiënten onderzocht die niet of niet voldoende reageerden op medicatie. Bij hen bleek TMS te leiden tot een significante vermindering van de symptomen. De geanalyseerde onderzoeken waren echter geringer in aantal en in omvang dan die bij depressie.

TMS wordt ook al wel gebruikt om mensen te helpen bij herstel na een herseninfarct. Er is hierover echter nog weinig onderzoek gepubliceerd. De verbeteringen die wel worden gerapporteerd lijken vooralsnog de korte termijn te betreffen en zijn weinig overtuigend.

Er zijn enkele hoopgevende ervaringen met TMS in de behandeling van patiënten met Parkinson. Deze technologie kan behulpzaam zijn om de beste plek te bepalen voor diepe hersenstimulatie. Over de mogelijkheid om met TMS tremoren (trillen) te verminderen bestaat nog onduidelijkheid.

Misschien kan TMS ook een rol spelen bij het ontvankelijker maken voor psychotherapie van een groep moeilijk te behandelen patiënten: mensen met een anti-sociale persoonlijkheidsstoornis. Dat zou echter nader onderzocht moeten worden.

Doelmatigheidsonderzoek is gewenst

Hoewel de toepassing van TMS niet erg kostbaar lijkt is er nog niets bekend over de kosteneffectiviteit. Met name de behandeling met TMS van patiënten die lijden aan depressie en die niet voldoende baat hebben bij geneesmiddelen komt in aanmerking voor doelmatigheidsonderzoek, wellicht gecombineerd met richtlijnontwikkeling door de beroepsgroep in Nederland. In het kader hiervan is het waardevol ook de effecten op de langere termijn te bestuderen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurology. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/21

Does Transcranial Magnetic Stimulation have any effect?

Various institutions have recently begun using a new medical technique. It involves placing a magnetic coil (which generates a magnetic field) on a patient's skull. The aim is to use this magnetic field to influence processes in the brain. This technique is known as Transcranial Magnetic Stimulation or TMS.

The technique is used to ameliorate certain psychiatric symptoms. Research is also under way to determine whether it could be used to treat various neurological diseases. TMS is also a useful tool in brain research.

Is it a practical addition to the existing arsenal of interventions? This is the topic of this horizon scanning/early warning report. It was drafted by a Health Council standing committee which specialises in the evaluation of innovative medical treatments.

Promising results in the treatment of depression

A meta-analysis of 30 selected publications revealed that TMS therapy has beneficial effects in the treatment of depression. This impression is confirmed by one methodologically very sound study in particular, which was reported in the most extensive publication in the meta-analysis. There are no indications that the electromagnetic field causes any adverse side effects which might limit the therapeutic usefulness of this technique.

To date, the only evidence of this technique's usefulness involved treatments lasting just a few weeks. Nevertheless, the results obtained with these patients, who had previously failed to respond to medication, were very encouraging. It seems likely that other groups of patients could also benefit from this new intervention, and that a more protracted period of treatment or increased stimulation might produce still greater improvements.

That is promising, because this local intervention represents an entirely new approach to the treatment of depression. Importantly, the body is not exposed to foreign substances which affect the entire system.

Less evidence of benefits with other indications

Some beneficial effects were also identified in a meta-analysis focusing on this technique's use in connection with hallucinations. That work involved the use of TMS as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenic patients who 'hear voices'. Here too, the patients in question had previously shown little or no response to medication. Treatment with TMS resulted in significant reductions in these patients' symptoms. However, the studies examined in this connection were both fewer in number and more restricted in scope than in the case of depression.

In addition, TMS is already being used to assist the recovery of patients who have suffered a stroke. As yet, however, few articles have been published on this topic. The limited amount of work published to date reveals only short-term, marginal improvements.

The use of TMS to treat patients with Parkinson's disease has produced some encouraging results. This technology could be useful in identifying the best site for deep brain stimulation. Whether or not TMS has the potential to reduce tremors is still open to question.

TMS might also be indirectly useful in connection with the treatment of anti-social personality disorder, by making these difficult-to-treat patients more amenable to psychotherapy. However, this option requires further investigation.

Efficacy study required

While the application of TMS appears to be relatively inexpensive, nothing is yet known about its actual cost-effectiveness. Efficacy studies should focus, in particular, on the use of TMS to treat patients suffering from depression who are not responding well to medication. This might also usefully be combined with the development of guidelines for medical professionals in the Netherlands. In this context, it would also be useful to study the longer term effects of TMS therapy.

Inleiding

1.1 Een nieuwe techniek

De laatste jaren wordt er geregeld gepubliceerd over een nieuwe medische techniek, waarbij een magneet op de schedel wordt geplaatst om zo bepaalde processen in het centrale zenuwstelsel gunstig te beïnvloeden.^{1-3,28} Deze techniek wordt aangeduid als transcraniële magnetische stimulatie (TMS).

De gedachte is dat de magnetische stimulatie kan helpen om bepaalde psychiatrische klachten te verminderen, en dat de techniek het herstel na neurologische beschadigingen kan bevorderen.

De vaste commissie Medical Technology Assessment (MTA) van de Gezondheidsraad besloot om het onderwerp ter hand te nemen. De opdracht van deze vaste commissie van deskundigen is namelijk om de wetenschappelijke kennis die beschikbaar is over nieuwe medische technieken in kaart te brengen en hierover te rapporteren.

1.2 Vraagstelling

Hoe zit het met de effectiviteit van magnetische stimulatie van de hersenen? In dit signalement wordt de wetenschappelijke *evidence* in kaart gebracht en een oordeel gegeven over de bruikbaarheid van deze nieuwe techniek. Daarbij wordt gekeken naar toepassing bij een aantal aandoeningen. De meeste informatie is beschikbaar over gebruik bij depressie, maar ook een aantal andere behandelmo-

gelijkheden passeert de revue. Dit betekent dat in dit signalement de volgende vragen centraal staan:

- 1 Wat is er bekend over de veiligheid en de effectiviteit van TMS als behandeling bij depressie?
- 2 Wat is er bekend over de effectiviteit van TMS bij andere toepassingen?

1.3 Werkwijze

Dit signalement is in opdracht van de Gezondheidsraad voorbereid door dr. G.L. Engel.

Om tot een oordeel te komen is eerst overleg gevoerd met Nederlandse experts om na te gaan hoe zij de bewijskracht van de beschikbare onderzoeken waarden en welke ontwikkelingen zij in de toekomst verwachten. Aanvullend is literatuur bestudeerd.

Het advies is getoetst in twee van de vaste colleges van deskundigen binnen de Gezondheidsraad, de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Straling en Gezondheid.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt eerst informatie gegeven over wat transcraniële magnetische stimulatie inhoudt, hoe het in de praktijk wordt gebruikt en wat al bekend is over de veiligheid en de manier waarop het werkt. Hoofdstuk 3 is gewijd aan de effectiviteit bij het behandelen van depressie, hoofdstuk 4 gaat over de werkzaamheid bij andere aandoeningen. In hoofdstuk 5 staan de conclusies en aanbevelingen.

Toepassing van TMS

2.1 Gebruik in de praktijk

Transcraniële magnetische stimulatie is een (be)handeling waarbij een spoel op de schedel wordt geplaatst, waardoor vervolgens kortdurende maar krachtige magnetische pulsen worden toegediend. Deze pulsen wekken in de hersenen elektrische stroompjes op, die op hun beurt het zenuwweefsel prikkelen.

De pulsen kunnen een veldsterkte van 2 T (tesla) bereiken, die terechtkomen op een gebied van enkele vierkante centimeters op de schedel. Vandaar kunnen ze enkele centimeters doordringen in de hersenen. Het doordringend vermogen is beperkt omdat de veldsterkte snel afneemt met de afstand. Het zijn daarom vooral de hersenschorsgebieden die geprikkeld kunnen worden.

Voor therapeutische doeleinden wordt vooral gebruik gemaakt van zogenoemde ‘*repetitive transcranial magnetic stimulation*’ (rTMS, in het vervolg aangeduid als TMS). Daarbij is gebleken dat prikkelfrequenties boven 5 Hz stimulerende effecten hebben, terwijl onder 1 Hz juist remmende of dempende effecten worden gerapporteerd.

TMS-behandelingen bestaan uit opeenvolgingen van pulsen, afgewisseld met korte pauzes, gedurende bijvoorbeeld 20 minuten per dag. Deze behandeling wordt dan herhaald gedurende een week, of enkele weken. Er bestaan inmiddels verscheidene commercieel verkrijgbare versies die in enkele landen zijn toegelaten voor therapie. De aanschafwaarde ligt op dit moment rond de €50 000.

2.2 Kennis over de veiligheid

Over eventuele ongewenste bijwerkingen van TMS is tamelijk veel bekend omdat de techniek al langere tijd wordt toegepast. Daarnaast is er de laatste jaren toegenomen aandacht voor de mogelijke negatieve effecten op de gezondheid van blootstelling aan niet-ioniserende elektromagnetische velden in het algemeen.

TMS is als gezegd een niet-invasieve methode waarmee zenuwcellen in dicht onder de oppervlakte gelegen weefsels geprikkeld kunnen worden. Het doordringend vermogen is relatief gering, maximaal enkele centimeters. De prikkel wordt toegediend in de vorm van een pulserend magnetisch veld, in de meeste gevallen met een frequentie van 5 à 10 Hz en een veldsterkte van 1,5 à 2 T. Bij stimulatie met een dergelijk veld van specifieke locaties op de motorische schors van de hersenen blijkt dat er een, per persoon enigszins verschillende, drempelwaarde bestaat waarboven een onwillekeurige beweging van bijvoorbeeld een vinger optreedt; dit noemt men de *motor threshold* (MT). Kennis over de MT wordt gebruikt om de therapeutische veldsterkte te bepalen. Op de locatie voor het gewenste therapeutisch effect (bijvoorbeeld de linker dorsolaterale prefrontale cortex bij depressie) wordt dan tussen 90 en 110 procent van de MT aangeboden.

Er zijn bij dergelijke toepassingen van TMS weinig negatieve effecten van de behandeling bekend en deze worden in het algemeen goed door patiënten verdragen. Bij mensen bij wie het optreden van epileptische insulten bekend is bleek dat TMS die soms kan uitlokken. Bij dergelijke patiënten dienen dus voorzorgen genomen te worden. Reeds enige jaren geleden is gepubliceerd over veiligheid van TMS en de te nemen voorzorgsmaatregelen.^{4,5}

In een recent *review* werden alle gepubliceerde gecontroleerde onderzoeken met TMS bij depressieve patiënten samengevat voor wat betreft gerapporteerde bijwerkingen.⁶ Tevens werden alle publicaties betreffende insulten bij TMS geanalyseerd, omdat (epileptische) insulten als de gevaarlijkste bijwerking worden beschouwd. Conclusies waren dat

- de frequentie van vóórkomen van insulten als gevolg van TMS niet goed te bepalen is maar vermoedelijk niet groter is dan die als gevolg van antidepressieve medicatie (0,1-0,6 procent)

- de meeste zo niet bijna alle beschreven insulten samenhangen met een pre-existent (neurologisch) risico op insulten en/of met (veranderingen in) de medicatie, die namelijk meestal tijdens TMS wordt voortgezet, en/of met een relatief hoge toegediende veldsterkte.

Opgemerkt werd dat TMS-gerelateerde insulten optreden tijdens of onmiddellijk na de behandeling en dus in een relatief ‘veilige omgeving’. Alle beschreven insulten bleken van voorbijgaande aard en zonder herhaling op een later moment. Aanbevolen wordt zorgvuldig de *motor threshold* (MT) vast te stellen en ook de gebruikelijke (eerder al beschreven) voorzorgen in relatie tot een risico op insulten in acht te nemen.

Hoofdpijn wordt frequent genoemd als bijwerking van TMS (28 procent) maar die blijkt steeds van voorbijgaande aard te zijn en behandelbaar met reguliere pijnstillers. Hetzelfde geldt voor pijn aan de hoofdhuid (39 procent). Het klikkend geluid van de magneet wordt als storend ervaren en zou in beginsel tot gehoorschade kunnen leiden – bij patiënten en behandelaars – maar lijkt gemakkelijk te voorkomen met oordopjes. Gebruik hiervan wordt daarom aanbevolen.

Samenvattend kan TMS worden beschouwd als een veilige technologie voor behandeling, althans bij de huidige indicatiegebieden en wijze van toepassen.

2.3 Kennis over het werkingsmechanisme

Locale prikkeling, bredere uitwerking

Over het werkingsmechanisme van TMS is nog relatief weinig gepubliceerd. Sinds de introductie van de techniek in 1985 wordt aangenomen dat er sprake is van locale membraandepolarisatie.⁷⁻⁹ Hierdoor worden neuronen geactiveerd en worden neurotransmitters actief.

Waarnemingen met behulp van elektro-encefalografie (EEG) hebben dit verder aannemelijk gemaakt. De analogie met lokale elektrische prikkeling – en de toepassing hiervan in electroconvulsie therapie – wijst eveneens in die richting. Recenter onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van beeldvorming van de hersenen (MRI) bevestigt deze aannames.

Andere hersengebieden

Tot nu toe is TMS vooral gericht geweest op de prefrontale cortex. Er zijn echter ook aanwijzingen dat prikkeling van het cerebellum effectief zou kunnen zijn. Traditioneel werd het cerebellum (de kleine hersenen, die ongeveer 10 procent van het intracraniale volume uitmaken maar ongeveer de helft van alle hersencellen bevatten) vooral een rol in de motoriek toegedacht. In recente Nederlandstalige artikelen breekt Schutter een lans voor herziening van deze beperkte gedachte.¹⁰⁻¹² Hij vermeldt dat in de jaren '70 met elektrische stimulatie van het cerebellum bij zowel dieren als mensen is aangetoond dat deze structuur een rol speelt bij emoties en emotionele stoornissen. Verbindingen tussen de hersenschors en het cerebellum, die lopen via de thalamus en het limbische systeem, worden verantwoordelijk gehouden voor de coördinatie van motorische en mentale activiteit. Schizofrenie zou dan het gevolg kunnen zijn van een verstoring hiervan.

Laat in de jaren '90 werden laesies in deze structuren gerelateerd aan problemen met bijvoorbeeld het werkgeheugen, abstract redeneren, plannen, emotionele vervlakking en ontremd gedrag. Bij depressieve patiënten werden structurele afwijkingen en volumereducties in het cerebellum gevonden. Overigens is nog niet aangetoond wat daarbij oorzaak en gevolg is.

Verder zijn er aanwijzingen dat het cerebellum een centrale rol speelt in de dopaminegeremedieerde 'beloningscircuits' in de hersenen. Tenslotte is met TMS aangetoond dat stimulatie van het cerebellum de emotieregulatie beïnvloedt. Het is dus mogelijk dat ook magnetische stimulatie van het cerebellum positieve resultaten kan hebben. Onderzoek daarnaar is recent gestart.

Specifiek voor auditieve hallucinaties geldt dat er wellicht een remmende werking uitgaat van 'slow TMS' die gericht is op het centrum van de spraakherkenning.

2.4 Mogelijkheden van onderzoek

TMS kan worden onderzocht in dubbelblind vergelijkend onderzoek sinds is gebleken dat controlepersonen behandeld kunnen worden met 'sham TMS': een placebo dat in het gebruik nauwelijks te onderscheiden is van de echte TMS.¹³

Effecten bij depressie

3.1 Resultaten van een meta-analyse

Criteria voor selectie van literatuur

Nadat in de jaren '80 de techniek van TMS voor het eerst bij mensen was beproefd, verscheen in 1993 de eerste publicatie over positieve effecten van TMS bij depressieve patiënten.¹⁴ Sindsdien is er in tientallen publicaties gerapporteerd over hoogfrequente TMS die werd toegepast op de linker dorsolaterale prefrontale cortex (L-PFC).

De resultaten bleken in vele, doch niet alle, onderzoeken gunstig.¹⁵ Daarom werd recent in Nederland een meta-analyse uitgevoerd.¹⁶ Voor de beoordeling van het effect werd daarin gebruik gemaakt van de Hamilton *depression rating scale* (HDRS) of de Montgomery-Asberg *depression rating scale* (MADRS). Dit zijn klinisch veel gebruikte meetinstrumenten, waarmee diverse aspecten van stemmingsveranderingen gekwantificeerd kunnen worden. Er bestaan overigens tal van versies (dit geldt met name voor de HDRS), die zich onder meer onderscheiden in het aantal items.¹⁷ Onderzoeken werden uitsluitend in de analyse betrokken indien:

- deelnemende patiënten gediagnosticeerd waren als lijdend aan een *major depression*
 - de HDRS of de MADRS als maat voor het klinisch effect was gebruikt
 - minstens 5 sessies van hoogfrequente TMS op de L-PFC waren toegediend
-

- de behandelde groep was vergeleken met een controlegroep, waarop een nagebootste stimulatie werd toegepast, en zowel de patiënten als de degenen die de effectmaat toepasten niet wisten wie de echte behandeling ontving en wie het placebo
- het onderzoek was gepubliceerd in een Engelstalig *peer-reviewed* tijdschrift.

Positieve uitkomst van de meta-analyse

Op grond van deze criteria werden 30 publicaties geselecteerd, gepubliceerd in de periode 1997-2007. In totaal werd gerapporteerd over 1 164 patiënten, terwijl het per publicatie ging om 6 tot 277 personen. Het aantal sessies per patiënt varieerde tussen de publicaties van 5 tot 20 (meestal lag het aantal op 10). Ook de stimulatieparameters waren verschillend; zo varieerde het totaal aantal magnetische pulsen per sessie van 250 tot 3 000. De gemiddelde leeftijd van de onderzochte patiënten per publicatie lag tussen de 36 jaar en 65 jaar.

De uitkomst van deze meta-analyse is als volgt. Het effect is (per afzonderlijk gepubliceerd onderzoek) berekend als de procentuele verandering in de HDRS- of MADRS-schaal per proefpersoon. Om de effecten in de onderzoeken, die een verschillende uitkomstmaat gebruikten, te kunnen combineren is voor ieder onderzoek een ‘Cohen’s *effect size d*’ berekend. Deze *effect size* was gebaseerd op *standardized mean difference*, waarin gecorrigeerd is voor mogelijk verschillende varianties van de experimentele groep en de controlegroep.¹⁸ De gecombineerde *effect size* voor de 30 publicaties was 0,39 met een betrouwbaarheidsinterval van 0,25-0,54. De kans dat het positief effect toevallig zou zijn is $< 0,0001$; het is dus sterk ‘significant’. De gevonden *effect size* is eveneens ‘relevant’ te noemen, deze ligt immers tussen de waarden 0,2 voor een klein effect en 0,5 voor een medium effect en de grootte van het effect is vergelijkbaar met dat van tricyclische en tetracyclische antidepressiva.¹⁹

Kanttekeningen bij de uitkomst

Zijn er nog aanmerkingen te maken op de meta-analyse die van invloed zijn op de zeggingskracht van de uitkomst, of wordt de uitkomst wellicht nog beïnvloed door keuzes in de onderzoeksopzet?

Een eerste punt is de mogelijkheid van *publication bias*. In de meta-analyse is daar aandacht aan besteed, evenals aan de mate van heterogeniteit. Van *publication bias* is sprake als ‘positieve studies’ gemakkelijker gepubliceerd worden dan ‘negatieve studies’, wat een vertekening in de resultaten zou geven. De heterogeniteit bleek echter tamelijk gering en aanwijzingen voor *publication bias*

werden niet gevonden. Deze analyse werd (onder meer) in een zogenoemde Funnel plot weergegeven. Er werd berekend dat er 269 publicaties nodig zouden zijn om tot tegengestelde conclusies te komen. Dat wijst dus op een stevige onderbouwing.

Een tweede punt is de duur van de behandeling en de sterkte van de prikkeling die werden onderzocht. Hoewel het effect van TMS niet erg sterk is, zijn er vermoedens dat dit zich op een wat langere termijn versterkt. In de meeste onderzoeken was er echter geen gelegenheid om dit te observeren, omdat vaak werd volstaan met twee weken met elk vijf sessies. Ook een sterkere prikkeling zou tot een beter resultaat kunnen leiden: in de meer recente publicaties neemt de dosis vaak al toe.

Een ander punt is de selectie van de patiënten. In de meeste onderzoeken waren patiënten opgenomen die niet, of niet meer, reageerden op adequate geneesmiddelen. Dit betekent dat er sprake is van patiënten met een prognostisch minder gunstige startpositie, waarbij wellicht de mogelijkheid voor TMS om nog een aanzienlijk effect te bereiken beperkt is. Gemiddeld over de gehele meta-analyse bedroeg de leeftijd van patiënten 49,1 jaar.

3.2 Resultaat van een recente trial

De meta-analyse bestrijkt tien jaar.¹⁶ Welk beeld rijst op als we kijken naar de meest recente publicatie van de geselecteerde onderzoeken, die methodologisch sterk is te noemen?¹³

Positief effect bevestigd

Daarbij gaat het om een groot, strikt geprotocolleerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek, waarin 277 patiënten werden geëvalueerd – het was dus tevens het onderzoek met de omvangrijkste populatie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was ongeveer 48 jaar. Het onderzoek werd uitgevoerd in de periode van januari 2004 tot augustus 2005, in 23 klinieken (voornamelijk in de VS). Patiënten werden 6 weken behandeld (met TMS of met placebo), met een relatief hoge blootstelling (120 procent MT, 10 Hz, 3 000 pulsen per sessie), waarbij in alle ziekenhuizen hetzelfde type instrument werd gebruikt. Effecten werden na 2, 4 en 6 weken bepaald met de HDRS (17 en 24 items) en de MADRS; de meetinstrumenten toonden onderling overigens slechts geringe verschillen.

Net als in de meta-analyse als geheel werd in dit onderzoek een significant en relevant positief effect van TMS aangetoond, wanneer die werd toegepast in de

vorm van hoogfrequente prikkeling op de L-PFC.¹³ De *effect size* was nagenoeg gelijk aan die welke in de meta-analyse werd bepaald.

Kanttekeningen bij de uitkomst

Het verschil tussen ‘sham’ en ‘actief’ TMS nam gedurende deze observatieperiode steeds toe. De uitval uit het onderzoek was gering en analyse laat zien dat die de conclusies niet aantast. De bijwerkingen werden beschreven en beoordeeld als weinig ernstig. Wel vertegenwoordigden de patiënten ‘een prognostisch ongunstige selectie’, in die zin dat de meesten reeds een geschiedenis hadden met mislukte farmacotherapie. Belangrijk in dit onderzoek is dat veel aandacht werd besteed aan een adequate controle conditie in de vorm van gesimuleerde stimulatie.

3.3 Conclusie

Er is voldoende wetenschappelijk onderzoek waaruit blijkt dat herhaalde hoogfrequente transcraniële magnetische stimulatie (TMS) van de linker dorsolaterale prefrontale cortex (L-PFC) een klinisch relevant effect heeft bij depressieve patiënten – althans bij patiënten die niet reageren op conventionele, medicamenteuze therapie.

Al met al voeden de bevindingen uit het beschikbare onderzoek de hoop op een locale symptomatische behandeling bij depressie – wat een heel nieuwe benadering is in vergelijking met de gangbare farmacotherapie. De huidige toepassing van TMS brengt bovendien nauwelijks bijwerkingen voor de patiënten met zich mee.

Het aangetoonde effect is echter niet bijzonder groot, er is nog onvoldoende bekend hoe lang het aanhoudt en de rapportages betreffen voornamelijk patiënten die niet (meer) reageerden op geneesmiddelen. Nader onderzoek ligt daarom voor de hand. Daarbij zouden veranderingen in de opzet overwogen kunnen worden. Ten eerste zou de populatie uitgebreid kunnen worden, zodat niet alleen patiënten worden onderzocht die niet ontvankelijk zijn gebleken voor medicamenteuze therapie. Ten tweede zouden gevoeliger meetmethoden en langere observatieperioden gebruikt kunnen worden.

Ook de behandeling kan aangepast worden. Zo is er nog onvoldoende bekend over de optimale ‘dosering’: de sterkte van het magnetisch veld, de frequentie van de pulsen, het aantal pulsen per sessie, het aantal sessies en de duur van de behandeling. Ook zou nader onderzocht kunnen worden of TMS ook ten aanzien van andere hersenstructuren dan de L-PFC effect kan sorteren, zoals het cerebellum.

Effect bij andere indicaties

4.1 Hallucinaties

Schizofrenie gaat soms gepaard met auditieve hallucinaties ('stemmen horen'). Deze hallucinaties worden door vrijwel alle patiënten als uitermate hinderlijk beschouwd. Patiënten met hallucinaties kunnen worden behandeld met antipsychotica, maar helaas is dit lang niet altijd succesvol. Vandaar dat veel patiënten die niet op geneesmiddelen reageren, sterk gemotiveerd zijn voor een andere behandeling, zoals TMS.²⁰

Positieve resultaten in een Nederlandse meta-analyse

In een recente Nederlandse meta-analyse werden de resultaten van 10 onderzoeken uit de periode van 1996 tot 2006 samengevat.²¹ Van de 15 opgespoorde publicaties werden alleen die 10 publicaties geanalyseerd waar de TMS gecontroleerd was toegediend, en dubbelblind. Alleen onderzoeken waarbij de auditieve hallucinaties op één van de bekende schalen werden gemeten werden opgenomen.

In de besproken onderzoeken werd laagfrequente TMS gegeven op de linker temporopariëtale schors, in een dosis die lag op 80 tot 100 procent van de MT, en variërend in duur, maar met doorsnee 16 minuten, over een periode van 4 tot 10 dagen.

Het wetenschappelijk onderzoek richt zich tot zover uitsluitend op patiënten bij wie een of meer antipsychotica (bijvoorbeeld clozapine) niet werkzaam zijn.

De meeste publicaties vermelden geen langere *follow up*, behalve een groter onderzoek door Hoffman (Yale) (50 TMS + 50 *sham* TMS), waar patiënten een half jaar werden gevolgd; na 3 tot 4 maanden werd een wegebben van het effect waargenomen.

Het effect van TMS op ‘stemmen horen’ werd bepaald aan de hand van *rating scales* – oordeel van de patiënt – die als redelijk bruikbaar worden beschouwd. Tevens bestaat er een CGI (*clinical global impression scale*) die het oordeel van de clinicus weergeeft.

Voor schizofrene patiënten bij wie geneesmiddelen niet of onvoldoende werkzaam zijn blijkt TMS een positief effect te hebben op ‘het stemmen horen’; andere symptomen worden er niet door verlicht. De meta-analyse laat een significant positief effect zien ($d=0,76$, CI 0,36-1,17, $p=0,0001$), dat als relevant is te beschouwen. Bij een zeer beperkt aantal patiënten zijn ook gunstige effecten op auditieve hallucinaties gerapporteerd bij een herhaalde behandeling. In de praktijk zou een min of meer chronisch repeterende behandeling met TMS inderdaad uitvoerbaar zijn.

Lopend en aangekondigd Nederlands onderzoek

In Nederland zijn recentelijk twee onderzoeken gestart naar het effect van TMS op hallucinaties: één in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)/Parnassia, waar de locatie op de schedel wordt bepaald door middel van neuronavigatie (functionele MRI), en één in het Universitair Medisch Centrum Groningen UMCG), waar op dit moment 15 patiënten deelnemen, en waar de locatie wordt bepaald met behulp van EEG's. In het laatstgenoemde onderzoek wordt zes maal TMS toegediend (90 procent MT).

In 2008 wordt in het UMCG een onderzoek gestart naar het effect van TMS die gericht is op de frontale cortex. Doel is dan om na te gaan of er ook effect is op andere symptomen van schizofrenie (sociale terugtrekking, apathie, verminderd ziektebesef/inzicht), die nauwelijks reageren op gebruikelijke antipsychotica. Hierover zijn inmiddels zes gecontroleerde onderzoeken gepubliceerd, waarvan bij vier een significante verbetering werd gerapporteerd.

4.2 Antisociale persoonlijkheidsstoornis

Een ander mogelijk indicatiegebied waarvoor TMS iets zou kunnen betekenen is de antisociale persoonlijkheidsstoornis (ASP). Daarbij wordt niet gedacht aan een directe behandeling maar aan een effect dat mensen met deze ernstige stoornis wellicht ontvankelijker kan maken voor psychotherapie.

Hoe beperkt dat effect ook zou zijn (en daarover weten we nog maar weinig), het zou toch een bijdrage kunnen leveren aan de uiterst moeilijke behandeling bij deze patiënten. Een commissie van de Gezondheidsraad schetste in haar advies over ASP – ook wel als psychopathie aangeduid – namelijk een overwegend somber beeld: de behandelingsmogelijkheden zijn beperkt en de diagnose kan het best tijdens de jeugd of de adolescentie gesteld worden, omdat interventies daarna steeds minder resultaat hebben.²²

Eén van de problemen in de huidige behandeling is de veelal geringe bereidheid van patiënten om mee te werken aan de behandeling en hun (ziekelijke) neiging om ‘hun voordeel te doen’ met hetgeen de groepstherapieën hun leren. Het gevaar is dan dat ze instrumenten krijgen aangereikt om hun stoornis nog beter te verbergen en anderen nog effectiever te manipuleren.

Alleen al de omvangrijke justitiële betrokkenheid maakt de maatschappelijke impact van deze aandoening duidelijk, maar de commissie beklemtoonde dat de stoornis ook velen betreft die niet met de politie in aanraking komen. In Westerse landen wordt de prevalentie geschat op 1 á 2 procent van de algemene bevolking.

Belangrijke verbeteringen met de huidige kennis zijn reeds te bereiken als ook in de TBS-instellingen op *evidence* gebaseerde behandelingen worden toegepast en als er in de jeugdzorg specifiek naar deze diagnose wordt gespeurd. Er is nog te weinig goed onderzoek gedaan om met zekerheid te kunnen zeggen of ASP op volwassen leeftijd effectief kan worden behandeld, maar evenmin kan met zekerheid worden gezegd dat de stoornis niet behandelbaar is. Er is wel, in beperkte mate, aanleiding onderzoek te richten op nieuwe behandelwijzen. Eén hiervan is TMS. De commissie die het advies ASP uitbracht schreef hierover onder meer het volgende:

Het neurobiologisch onderzoek naar de ASP en het onderzoek naar het effect van transcraniële magnetische stimulatie bij gezonde proefpersonen suggereren dat deze behandelvorm bij mensen met een ASP mogelijk de gevolgen kan compenseren van het verminderd functioneren van de prefrontale cortex. Dat zou niet betekenen dat de ASP kan worden genezen. Maar misschien kunnen mensen met een ASP wel ontvankelijker en gevoeliger worden gemaakt voor psychotherapie.

4.3 Neurologische diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek

TMS kan niet alleen van nut zijn bij de psychiatrische ziektebeelden die tot nu toe werden besproken. TMS wordt ook frequent toegepast in de neurologie.

Zo is het toepasbaar als hulpmiddel bij de klinisch-neurofysiologische diagnostiek, bijvoorbeeld bij het onderzoeken van de integriteit van de corticospinale

baansystemen. Een stimulatie die wordt toegediend aan de buitenkant van het hoofd, ter hoogte van de motorische cortex, kan een visueel waarneembare of meetbare spierrespons opwekken met een relatief vaste latentie, een zogenoemde motor evoked potential (MEP).

Ook bij patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek bij tal van neurologische aandoeningen is TMS, bijvoorbeeld tezamen met functionele MRI, EEG en/of PET, een veel gebruikt instrument.

Voor geen enkel neurologisch ziektebeeld echter is TMS aanvaard als gevestigde therapie.²³

4.4 Herseninfarct

Via EUROSCAN zijn twee rapporten gevonden over toepassing van TMS na een herseninfarct.^{24,25} Hierin wordt een beperkt aantal artikelen (in gezaghebbende tijdschriften *Stroke* en *Neurology*) besproken. Die geven aanwijzingen dat het herstel bij patiënten na een herseninfarct wordt verbeterd door TMS. Zo is er sprake van verbetering van specifieke vingeroefeningen en scoren patiënten beter op een aantal vragenlijsten, onmiddellijk na een klein aantal doses TMS op de aangedane hersenhelft (en in 1 geval na laagfrequente TMS op de niet-aangedane hersenhelft).

De verbeteringen lijken vooralsnog alleen op de korte termijn op te treden en op het niveau van de stoornis (ze hebben dus niet noodzakelijkerwijs invloed op het gemak waarmee dagelijkse bezigheden worden uitgevoerd, of op het welbevinden). Herstel van het aangetaste hersenweefsel wordt onwaarschijnlijk geacht, mede omdat er geen idee is over een onderliggend mechanisme. Voor zover bekend wordt in Nederland geen onderzoek gedaan met TMS voor deze indicatie.

Overigens bestaan er goede diermodellen voor onderzoek naar behandeling bij een herseninfarct; over toepassing van TMS is daarbij echter nog niet gerapporteerd.

4.5 Ziekte van Parkinson

Er zijn hoopgevende ervaringen in enkele UMC's met elektrische stimulatie in zeer specifieke subthalamische kernen, bij patiënten met de ziekte van Parkinson.²³ Daarbij is TMS een hulpmiddel om de beste plek te vinden voor de plaatsing van elektroden voor diepe hersenstimulatie, een technologie die in toenemende mate beproefd wordt. De situering luistert daarbij namelijk uitermate nauw.

Verder zijn er aanwijzingen dat TMS effect heeft op de tremoren die patiënten met de ziekte van Parkinson kenmerken: wellicht is er functionele winst voor de patiënt, en kan de dosis dopamine verminderd worden (zie bijvoorbeeld ²⁶). Er zijn echter ook publicaties met tegengestelde conclusies, al is dit misschien ook toe te schrijven aan de uiteenlopende locaties en wijzen van prikkeling. Er zijn nog geen aanwijzingen dat TMS andere dan voorbijgaande effecten bij Parkinsonpatiënten heeft, maar het wetenschappelijk onderzoek wordt voortgezet.

4.6 Epilepsie

Onbekend is of TMS ook effectief zou kunnen zijn bij epilepsie. Dit is wel een indicatie waarvoor exploratief onderzoek wordt overwogen.

4.7 Chronische pijn

Recent werd een meta-analyse gepubliceerd over de effectiviteit van invasieve en niet-invasieve hersenstimulatie voor verlichting van chronische pijn.²⁷ De resultaten die met TMS geboekt worden lijken interessant. De auteurs schrijven:

Although the results of our study do not allow any definitive conclusion, they encourage future investigations to determine the effects of this technique in clinical practice.

Conclusies en aanbevelingen

Er zijn aanwijzingen voor de effectiviteit van TMS bij depressie

Het onderzoek naar het gebruik van TMS als behandeling bij bepaalde groepen patiënten die lijden aan depressie geeft aanwijzingen voor klinische effectiviteit. Aangetekend wordt dat het gerapporteerde klinisch onderzoek grotendeels is uitgevoerd bij patiënten bij wie medicatie niet werkzaam was gebleken.

Dat roept de vraag op of ook andere patiënten baat kunnen hebben bij deze nieuwe therapie, die, anders dan medicatie, lokaal wordt toegediend, maar een vergelijkbaar effect kan sorteren. Verder weten we nog niet voldoende goed welke de optimale veldsterkte is (dat wil zeggen de veldsterkte in relatie tot de zogenoemde *motor threshold*) en hoe lang een behandeling idealiter zou duren om langdurig effectief te zijn. Ook is nog niet bekend of een nauwkeuriger plaatsing van de spoel op de schedel de werkzaamheid kan vergroten. Daarvoor zou eventueel beeldvormende diagnostiek ingezet kunnen worden.

Vervolgonderzoek kan antwoord geven op een aantal belangrijke vragen

De bevindingen onderstrepen het belang van nader klinisch-vergelijkend onderzoek. Dit zou mogelijk in ons land kunnen worden uitgevoerd. Het is technisch denkbaar dat dit dubbelblind uitgevoerd wordt, omdat er een placebobehandeling beschikbaar is.

Omdat er nog maar weinig onderzoek met TMS met langere *follow up* gepubliceerd is, is het belangrijk om daarbij na te gaan hoe lang een eventueel effect van TMS aanhoudt. Een langere *follow up* is eveneens dienstig om eventuele bijwerkingen nader te documenteren.

Wetenschappelijk onderzoek naar de vraag of TMS behalve op de prefrontale cortex ook, of beter, op het cerebellum kan worden toegepast, is eveneens waardevol. Met dergelijk onderzoek wordt in ons land inmiddels een start gemaakt.

Er zijn interessante observaties over de effectiviteit van TMS bij hallucinaties

Er is klinisch onderzoek gestart naar de effectiviteit van TMS bij auditieve hallucinaties, in ons land en elders. Dat heeft al hoopgevende observaties opgeleverd.

Toepassingen van TMS in de neurologie, bijvoorbeeld bij revalidatie na een herseninfarct of bij de ziekte van Parkinson verkeren in een pril stadium van laboratoriumonderzoek, en worden nog niet geschikt geacht voor vergelijkend klinisch onderzoek.

De stand van kennis verschilt per aandoening

Tabel 1

Patiënten categorie	Stand van wetenschap m.b.t. klinisch relevant effect van TMS	Stand van zaken in Nederland	Aanbevelingen
Depressie, refractair voor geneesmiddelen	Voldoende bewijs	Klinisch vergelijkend onderzoek gaande. Nog vragen m.b.t. dosering en behandelingsduur	Doelmatigheid nog vast te stellen, richtlijnontwikkeling starten. Nog geen introductie in de praktijk buiten onderzoekssetting
Depressie, (nog) niet refractair voor geneesmiddelen	Aanwijzingen	Nog geringe ervaringen	Overwegen of klinisch vergelijkend onderzoek TMS – geneesmiddelen gepast is
Auditieve hallucinaties, refractair voor geneesmiddelen	Symptomatisch effect aangetoond	Klinisch vergelijkend onderzoek gaande	Voortzetting basaal en klinisch onderzoek
Antisociale persoonlijkheidsstoornis ('psychopathie')	Geen onderzoek	-	Overwegen onderzoek (conform advies GR)
Herseninfarct	Kleinschalig klinisch onderzoek, weinig overtuigend	-	Nog niet toe aan klinisch-vergelijkend onderzoek
Ziekte van Parkinson en enkele andere neurologische indicaties	TMS behulpzaam bij plaatsing van elektroden voor diepe hersenstimulatie (elektroden)	Vroegklinisch onderzoek gaande	Voortzetting basaal en klinisch onderzoek

De kracht van de aanwijzingen voor de effectiviteit van TMS verschilt per aan-
doening. In tabel 1 staat een beknopt overzicht van de stand van kennis.

Bij het beoordelen van de stand van wetenschap is duidelijk geworden dat behan-
deling met TMS zowel onderwerp is van onderzoek als een hulpmiddel in het
exploratief onderzoek naar hersenfuncties.

Omdat er over de doelmatigheid (de effecten afgezet tegen de kosten) van de
behandeling met TMS bij depressieve mensen nog vrijwel niets bekend is lijkt
doelmatigheidsonderzoek zeer geboden. Richtlijnontwikkeling binnen de
beroepsgroep is wenselijk.

Literatuur

- 1 Evenblij M. Beelden van het psychotisch brein. *Mediator* 2007; 18: 14-15.
 - 2 Vijselaar J. Psyche en electriciteit. Oratie uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de geschiedenis van de psychiatrie (Schroeder van der Kolkleerstoel aan de Universiteit Utrecht), 23.5.07. [S]. 2007.
 - 3 Gezondheidsraad. De toekomst van ons zelf. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: 2002/13.
 - 4 Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Arnold Publishers; 2002.
 - 5 Wasserman E. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (June 5-7, 1996). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
 - 6 Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(1): 131-147.
 - 7 Alisauksine, e.a. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 813-824.
 - 8 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-1107.
 - 9 Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8(1): 26-37.
 - 10 Schutter D. Is er een grote rol voor de kleine hersenen in de psychiatrie? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2006; 48(313): 31.
 - 11 Schutter D. Magnetische cerebellum stimulatie in onderzoek naar emotie en psychopathologie. *Patient Care/Neuropsychiatrie & gedragsneurologie* 2006; 5: 81-85.
-

- 12 Schutter D. De rol van het cerebellum in emotie en depressie. *Neuropraxis* 2006; 5: 129-133.
- 13 O'Reardon J, Solvason H, Janicak P, e.a. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in
the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*
2007; 62(11): 1208-1216.
- 14 Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, e.a. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment
of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-365.
- 15 Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of
depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5): 835-845.
- 16 Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the
left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs; a meta-analysis. *Psychol*
Med 2008; Apr 30: 1-11. [Epub ahead of print]
- 17 Zitman FG, Mennen MF, Griez E, Hooijer C. The different versions of the Hamilton Depression
Rating Scale. *Psychopharmacol Ser* 1990; 9: 28-34.
- 18 Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods voor meta-analysis*. New York: Academic Press; 1985.
- 19 Cohen JA. A power primer. *Psychological Bulletin* 1992; 112: 155-159.
- 20 Aleman A. *Cognitieve neuropsychiatrie: hersenen, geest en mentale stoornissen*. Oratie bij de
Rijksuniversiteit Groningen en het UMCG, 27.2.07. 2007.
- 21 Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the
treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*
2007; 68(3): 416-421.
- 22 Gezondheidsraad. *Preventie en behandeling van de antisociale persoonlijkheidsstoornis*. Den Haag:
Gezondheidsraad; 2006: 2006/07. Internet: www.gr.nl.
- 23 van der Werf YD, van den Heuvel OA. Toepassingen van repetitieve transcranële magnetische
stimulatie in de klinische neurowetenschappen. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2008;
109: 100-107.
- 24 Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN). National Horizon Scanning Unit;
Horizon scanning prioritising summary. Volume 15, Number 8. Rapid transcranial magnetic
stimulation for stroke rehabilitation. 2007.
- 25 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Transcranial magnetic
stimulation may aid in stroke rehabilitation. 2006: 4.
- 26 Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, Munchau A, Bloem BR. Repetitive transcranial magnetic
stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2):
84-96.
- 27 Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis
of the literature. *Neurology* 2008; 70(24): 2329-2337.
- 28 Maassen H. De speld in de hooiberg. *Medisch Contact* 2008; 63(40): 1624-1626.
-

A De commissie

B Geraadpleegde deskundigen

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr. J.A. Knottnerus, *voorzitter*
voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
 - prof. dr. G.H. Blijham
hoogleraar interne geneeskunde, voorzitter raad van bestuur, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr. A. Boer, *adviseur*
lid raad van bestuur, College voor Zorgverzekeringen, Diemen
 - prof. dr. P.M.M. Bossuyt
hoogleraar klinische epidemiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. H.R. Büller
hoogleraar vasculaire geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J. Dekker
hoogleraar paramedische zorg, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. G.L. Engel, *adviseur*
Soest
 - prof. dr. J. Kievit
hoogleraar medische beslistkunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. F.F.H. Rutten
hoogleraar gezondheidseconomie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
-

- dr. G.H.M. ten Velden[†], *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. C.A. Postema, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Geraadpleegde deskundigen

De volgende deskundigen zijn geraadpleegd:

- prof. dr. F. Koerselman
hoogleraar psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. D.J.L.G. Schutter
afdeling experimentele psychologie, Universiteit Utrecht
- prof. dr. M. Vermeulen
hoogleraar neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A. Aleman
hoogleraar cognitieve neuropsychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. M. Zwarts
hoogleraar klinische neurofysiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- prof. dr. F.G. Zitman
hoogleraar psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. Y.D. van der Werf
neuroloog, VU medisch centrum, Amsterdam