

Titel der Studie:

Reliabilität und Variabilität von TMS-Einzelpuls Messung: Eine systematische Evaluierung von stimulations- und nicht-stimulations-spezifischen Faktoren

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

im Rahmen dieser Studie ist eine sogenannte **transkranielle Magnetstimulation (TMS)** geplant. Die TMS ist ein nebenwirkungsarmes und nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren, das in neurowissenschaftlicher Forschung und zur Diagnostik und Behandlung psychischer sowie physiologischer Erkrankungen eingesetzt wird. Dabei wird eine Spule an den Kopf angelegt, die kurze Magnetimpulse abgibt. Diese Magnetimpulse passieren den Schädel (= transkraniell) und beeinflussen gezielt die elektrische Aktivität im Gehirn darunter. Für den Einsatz der TMS als Instrument zur Diagnostik und Behandlung ist das Wissen um die Reproduzierbarkeit der durchgeführten Stimulation und deren Effekte entscheidend. Reproduzierbarkeit bedeutet, dass wiederholte Messungen die gleichen Resultate ergeben.

1. Beschreibung und Zweck der Studie

Im Rahmen dieser Studie möchten wir untersuchen, ob die Reaktionen von Gehirn und Handmuskeln auf einzelne Pulse der TMS in Abhängigkeit von technischen und physiologischen Parametern reproduzierbar sind. Dabei soll die Reproduzierbarkeit sowohl mit verschiedenen Stromrichtungen, Formen und Intervallen der TMS-Pulse getestet, sowie tageszeitliche und Tag zu Tag Unterschiede untersucht werden. Die verwendeten Stimulationsparameter und Geräte befinden sich weltweit im Routineeinsatz, jedoch könnte ein höheres Maß an Standardisierung den Erkenntnisgewinn und die Effektivität der Messprotokolle verbessern. Dies wird u.a. durch eine Neuronavigation auf Basis von individuellen Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT) erreicht. Die Effekte der TMS messen wir mit Hilfe Ihrer Muskelaktivität, hervorgerufen durch die Stimulation der entsprechenden Hirnareale, mittels EMG-Messung (Elektromyographie), oder Kraftantwort an der Hand. Die Messungen finden zu unterschiedlichen Tageszeiten und insgesamt 5 Messtagen statt. Eine Übersicht des Studienverlaufs kann auf Seite 2 der Abbildung 1 entnommen werden. Die Effekte der TMS messen wir mit Hilfe Ihrer Muskelaktivität, hervorgerufen durch die Stimulation der entsprechenden Hirnareale, mittels EMG-Messung (Elektromyographie), oder Kraftantwort an der Hand. Die Messungen finden zu unterschiedlichen Tageszeiten und am Morgen des drauffolgenden Tages statt. Eine Übersicht des Studienverlaufs kann auf Seite 2 der Abbildung 1 entnommen werden.

Tag 1

Am ersten Tag findet ein sog. Screening statt, bei dem die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geprüft werden. Wenn Sie für die Studie infrage kommen, folgt das Aufklärungsgespräch. Danach können Sie sich entscheiden an der Studie teilzunehmen. Dazu ist die freiwillige schriftliche Einwilligung erforderlich. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung kann eine kurze TMS-Probemessung erfolgen, um Sie an das Verfahren zu gewöhnen. Danach erfolgt die MRT-Messung an der Ludwig-Maximilians-

Universität (LMU), diese muss nicht am selben Tag erfolgen. Die MRT-Messung dauert ca. 30 Minuten.

Tag 2

Am zweiten Tag beginnt die TMS-Studie. In Sitzung (1) finden zwei Messungen (1a, 1b) am Vormittag statt, getrennt durch eine 30-minütige Pause. Eine weitere Sitzung (2) wird am Nachmittag des gleichen Tages durchgeführt. In Sitzung 1a wird mit Hilfe der MRT-Bilder und der standardisierten Navigation mit einem Roboterarm (COBOT) der individuelle motorische „Hotspot“ (Hirnareal welches die Handmuskeln steuert) bestimmt. Dabei werden TMS-Pulse in einem vordefinierten Suchbereich verabreicht, während zeitgleich die Muskelaktivität der Handmuskeln mittels EMG-Elektroden gemessen wird. Der Hotspot wird für alle weiteren Stimulationsprotokolle genutzt. Die TMS-Protokolle umfassen unterschiedliche Bedingungen, bei denen die Spulenorientierung zum Kopf, die Intensität und das Intervall zwischen den Pulsen variiert werden. Da in der ersten Sitzung der Hotspot gesucht und die Ausgangswerte erhoben werden, dauert diese etwas länger (ca. 1:30h). Zwischen den Protokollen entstehen kurze Pausen in denen sich bewegt werden kann, während der Messung sollten Sie jedoch möglichst stillsitzen und die Hand, an der die Muskelaktivität gemessen wird, locker halten. Nach der Sitzung 1a gibt es eine 30-minütige Pause. Danach wird das Protokoll in Sitzung 1b ohne die Eingangsmessungen wiederholt (Dauer ca. 1:15h). Das gleiche Protokoll wird auch am Nachmittag in Sitzung 2 wiederholt.

Tage 3-5

Die Messungen von Tag 2 werden an 3 weiteren Messtagen mit veränderten Pulsformen und -richtung durchgeführt. Der Ablauf ist gleichbleibend wie in der Abbildung 1, Tage 2-5 beschrieben.

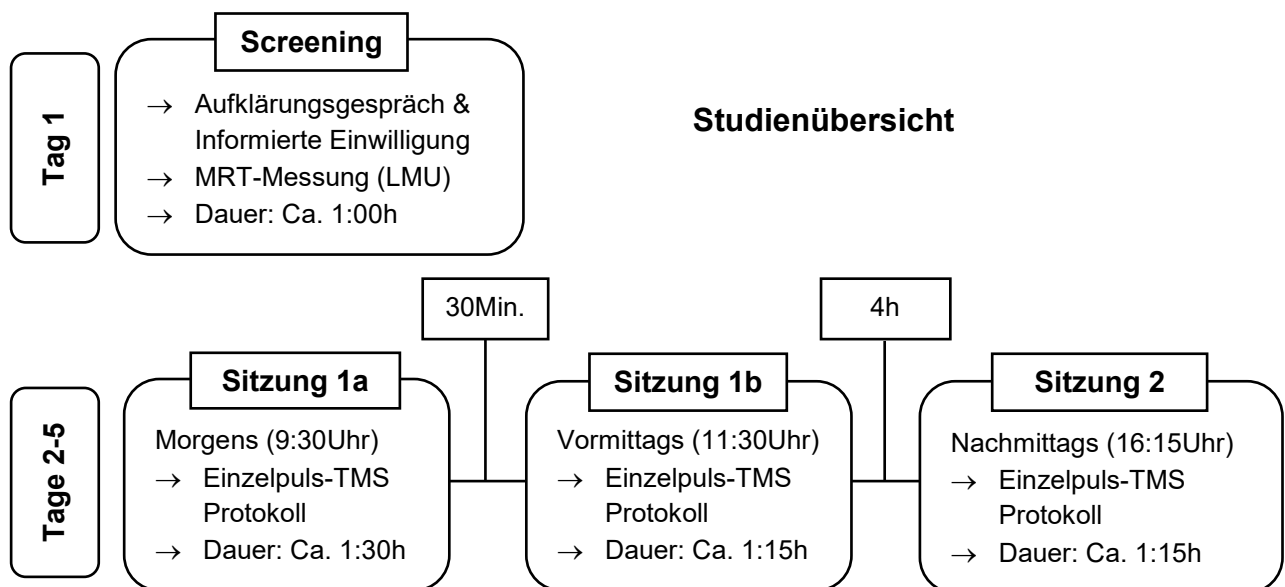


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs.

2. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

Im Rahmen der Studie wird einmalig eine Magnetresonanztomographie (**MRT**) durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein bildgebendes medizinisches Standardverfahren, von dem keine kurz- oder langfristigen Folgeschäden bekannt sind. Das Verfahren verwendet zur

Untersuchung starke Magnetfelder. Im Gegensatz zu einer Röntgen- oder CT-Untersuchung kommt hierbei keine ionisierende Strahlung zum Einsatz. Während der Durchführung liegen Sie auf einer Liege und werden dann zur Messung in die Röhre des Tomographen gefahren. Sollten bei Ihnen innerhalb des Scanners Angst- oder Beklemmungsgefühle auftreten, wird die Messung sofort abgebrochen. Über eine Gegensprechanlage innerhalb des Geräts haben Sie zu jeder Zeit die Möglichkeit, mit dem Personal der MRT zu kommunizieren.

Es ist wichtig, dass Sie während der Messung ruhig liegen und sich nicht bewegen, da sonst die Qualität der Aufnahmen beeinträchtigt ist. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern schmerzfrei in Position gehalten. Da es im Scanner während einer Messung zu einer hohen Geräusentwicklung kommt, bekommen Sie einen Gehörschutz. Durch das Tragen des Schutzes sollen Schädigungen am Hörsystem ausgeschlossen werden. Die Geräusche entstehen durch Radiofrequenzspulen und erinnern an Klopfergeräusche. Zusätzlich müssen Sie alle metallischen oder elektrischen Gegenstände, die Sie am Körper tragen, vorher ablegen, da sich diese aufgrund des starken Magnetfeldes bewegen und erwärmen können. Es werden während der MRT-Sitzung nur anatomische Bilder erstellt, Sie müssen während des Scans keine Aufgaben bearbeiten oder Bilder ansehen. Es wird Ihnen kein Kontrastmittel verabreicht.

Das **Elektromyogramm (EMG)** ist eine Standardmethode in der (neurologischen) Funktionsdiagnostik. Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren bei dem die elektrischen Signale der Muskulatur durch Elektroden abgeleitet werden. Um ein EMG abzuleiten, werden Ihnen Elektroden an den untersuchten Handmuskel angebracht und die Aktivität in diesem Muskel aufgezeichnet. Durch den Klebstoff, mit dem diese Elektroden angebracht werden, kann es zu Hautreizungen kommen. Unterstützend kann der Einsatz eines kleinen Kraftsensors erfolgen, der entwickelte Kraftantwort einer stimulationsbedingten Muskelzuckung außen am Finger oder Daumen misst.

Das dritte Verfahren, das zur Anwendung kommt, ist ebenfalls medizinisch etabliert und fast gänzlich nebenwirkungsfrei. Bei der **TMS** kann es in seltenen Fällen, d.h. bei weniger als 10% der Versuchspersonen, während oder nach der Stimulation zu Kopfschmerzen kommen. Diese bessern sich meist spontan oder können durch die Einnahme von Schmerzmitteln wie z.B. Aspirin oder Ibuprofen behandelt werden. Der Magnetimpuls kann auf der Kopfhaut als "Kribbeln" empfunden werden oder es kommt zum Zucken von einzelnen Muskeln im Gesicht, was als unangenehm oder schmerzhaft empfunden werden kann.

Bei Probanden mit einer neurologischen Vorerkrankung wie z.B. Epilepsie ist das Risiko erhöht, dass es während der TMS-Anwendung zu einem epileptischen Anfall kommt. Dieses Risiko besteht auch bei Personen ohne Vorerkrankung, ist aber als äußerst gering einzustufen. In einzelnen Fällen kann durch die Anwendung der TMS ein Irritationsgefühl entstehen, welches zu Schwindel, Kreislaufproblemen oder kurzer Ohnmacht führen kann.

MRT und TMS sind risiko- und nebenwirkungsarm. Alle sicherheitsrelevanten Normwerte werden eingehalten und die Geräte regelmäßig überprüft. Trotzdem gibt es einige Faktoren, die im Falle einer Nichtbeachtung zu gefährlichen und teilweise lebensbedrohlichen Folgen für die Gesundheit führen können. Wir bitten daher darum, die folgenden Fragen sorgfältig zu lesen und zu beantworten:

Ich habe bereits Probleme bei einer MRT- oder TMS-Untersuchung gehabt.

Ja Nein

Versuchspersonenaufklärung – MEXT UniBw M – spTMS Reliabilität

Wenn ja, welche: _____

Ich bin Träger eines medizinischen metallischen oder elektrischen Implantats. Ja Nein

Ich habe große oder schleifenförmig angeordnete Tätowierungen und/oder trage permanentes Make-up. Ja Nein

Ich trage größere, nicht abnehmbare Piercings aus magnetischen Materialien. Ja Nein

Ich trage sonstige metallische Materialien in oder an meinem Kopf oder Körper.
(z.B. Intrauterinpessar [Spirale], Kupferkette, Clips, Perücke) Ja Nein

Ich leide an Klaustrophobie (Angst vor engen Räumen). Ja Nein

Ich leide an Epilepsie oder hatte bereits einen epileptischen Anfall. Ja Nein

Ich bin schon einmal ohnmächtig gewesen. Ja Nein

Wenn ja, unter welchen Umständen: _____

Ich habe schon einmal ein Schädel-Hirn-Trauma gehabt. Ja Nein

Bei mir besteht eine Schwangerschaft oder ich befinde mich in der Stillzeit. Ja Nein

Ich leide an folgenden Erkrankungen:

Ich nehme folgende Medikamente ein:

Durch die Teilnahme an der Studie erhalten Sie pro absolvierte Stunde eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro. Die gesamte Summe wird Ihnen erst nach der Teilnahme ausgezahlt. Es entstehen keine weiteren Vorteile im Zusammenhang mit der Studie. Versuchspersonenstunden (VPN) sind auch erhältlich.

3. Das Recht Fragen zu stellen und das Recht die Teilnahme abubrechen

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt das Recht die Teilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Dadurch entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Sie haben jederzeit das Recht, Fragen zu stellen oder die Löschung Ihrer Daten zu verlangen. Ein Abbruch der Teilnahme bedeutet, dass Ihnen die Aufwandsentschädigung nur in der Höhe der absolvierten Stunden (10 Euro pro Stunde) ausgezahlt werden kann.

Zufallsbefunde

Im Rahmen einer MRT Untersuchung kann es zu Zufallsbefunden kommen, nach denen nicht explizit mit der Absicht einer Diagnosestellung gesucht wurde. Zufallsbefunde treten nicht häufig auf und nicht jeder Zufallsbefund ist von medizinischer Bedeutung. Kommt es im Rahmen der Studie zu einem solchen Befund, wird dieser zu einer klinisch-diagnostischen Abklärung an einen zuständigen Facharzt weitergeleitet. Dieser nimmt dann eine diagnostische Einschätzung vor. Wird dieser Befund als abklärungsbedürftig eingestuft, wird Ihnen dies zeitnah mitgeteilt und die Empfehlung für eine weiterführende Behandlung ausgesprochen.

Die frühe Entdeckung eines Befundes kann zu einer frühen Diagnose führen und die Heilungschancen verbessern. Jedoch ist es auch möglich, dass die entdeckte Erkrankung nur teilweise oder nicht behandelbar ist. Dadurch sind weitreichende negative Konsequenzen in Bezug auf Ihre Arbeit, Privatleben und Versicherungen möglich. Die durch weiterführende Diagnostik entstehenden Kosten sind nicht durch die Studie gedeckt und werden von Ihnen oder Ihrer Krankenkasse getragen.

Im Falle des Verdachts auf einen klinisch relevanten Befund stimme ich einer weiteren diagnostischen Abklärung über den Rahmen der Studie hinaus zu:

Ja Nein

Bitte beachten Sie: Ihre Zustimmung ist die Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie.

Wenn Sie **Fragen zu dieser Studie** haben oder weitere Informationen möchten, können Sie diese gerne unter folgenden Nummern stellen:

Studiendurchführung

Dr. Desmond Agboada, Tel.: 089 6004-3884 desmond.agboada@unibw.de

Roman Rethwilm, M.Sc., Tel.: 089 6004-3100 roman.rethwilm@unibw.de

Studienleiter

Prof. Dr. Wolfgang Mack, Tel.: 089 6004-4554

Prof. Dr. Wolfgang Seiberl, Tel.: 089 6004-4180