

HET EFFECT VAN PREFRONTALE MAGNETISCHE HERSENSTIMULATIE OP DE STRESS-GEÏNDUCEERDE CORTISOLRESPONS

Aantal woorden: 13945

Delia Accardo

Studentennummer: 01705352

Promotor: Prof. Dr. Rudi De Raedt

Co-promotor: Prof. Dr. Marie-Anne Vanderhasselt

Begeleider: Stefanie De Smet

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de klinische psychologie

Academiejaar: 2021-2022



Abstract

Depressie is een veelvoorkomende stoornis die niet altijd behandeld kan worden met medicatie of therapie. Een alternatieve behandeling is repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS) van de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), meer bepaald hoge frequentie rTMS (HF-rTMS) van de linker DLPFC. Deze vorm van neurostimulatie wordt reeds in de praktijk gebruikt als behandeling van depressie. HF-rTMS heeft echter een aantal nadelen waardoor onderzoek naar betere TMS protocollen voortgezet wordt. Om nieuwe behandelprotocollen voor depressie te ontdekken, moet neurostimulatie-onderzoek starten bij stress, een fenomeen met dezelfde onderliggende mechanismen die depressie kunnen uitlokken. Op deze manier kunnen nieuwe soorten neurostimulatie eerst getest worden bij gezonde proefpersonen onder stress.

Intermittent theta burst stimulation (iTBS) is een nieuwe variant van TMS die aan de hand van beperkt onderzoek even effectief lijkt te zijn als HF-rTMS in het onderdrukken van de stressrespons, maar mogelijks meer voordelen heeft. In deze masterproef wordt het effect van iTBS van de DLPFC op de stressrespons nagegaan. Een steekproef van 65 gezonde participanten ontvangt iTBS, continuous TBS (cTBS) of sham TBS (placebo), waarna stress wordt uitgelokt door de Trier Social Stress Test (TSST). Doorheen het experiment wordt cortisol afgenomen als fysiologische stressmaat en worden vragenlijsten afgenomen die peilen naar affect en appraisal, 2 aspecten van psychologische stress. De resultaten tonen geen effecten van iTBS op affect en appraisal in vergelijking met cTBS en sham TBS. De TSST lokt succesvol subjectieve stress uit gebaseerd op de maten van affect en appraisal. Cortisol kon niet geanalyseerd worden als gevolg van de COVID-19 pandemie. Dit resultaat toont aan dat onderzoek naar de optimale parameters van dit protocol en de effectiviteit van iTBS noodzakelijk is vooraleer dit protocol toegepast kan worden bij depressieve patiënten. Ook het belang van fysiologische data in combinatie met subjectieve metingen wordt benadrukt samen met de sterktes en limitaties van dit onderzoek.

Woord vooraf

De afgelopen 2 jaar die in het teken stonden van deze masterproef komen nu tot een einde. Hoewel dit onderwerp niet mijn eerste keuze was, ben ik doorheen dit parcours geboeid geraakt door het thema stress en affectieve stoornissen. Voor aankomend academiejaar koos ik een stage bij een privé-praktijk die zich specialiseert in angststoornissen, waar ik hoop mijn kennis over affectieve stoornissen uit te breiden en meer te weten te komen over cognitieve gedragstherapie.

Deze thesis indienen is voor mij een symbolische overgangperiode naar de praktijk waar ik enorm lang op gewacht heb. Wanneer ik terug kijk op deze afgelopen 2 jaar, merk ik bij mezelf een enorme groei op vlak van kennis, inzicht en doorzettingsvermogen. Ik ben dankbaar voor de begeleiding van begeleidster Stefanie De Smet, die ons kennis liet maken met neurostimulatie en ons de kans gaf praktijkervaring op te doen. Ze begeleidde ons in het toedienen van TMS, leerde ons over de werking van een experimentafname en gaf feedback over de eerste paragrafen tekst. Ook wil ik co-promotor Prof. Dr. Marie-Anne Vanderhasselt enorm bedanken om mij deze laatste 6 maanden verder te begeleiden. Haar begeleiding heeft me door de moeilijke momenten gesleurd en gaf me telkens de motivatie om er weer volledig voor te gaan. Door haar feedback is mijn masterproef het mooie geheel geworden dat het nu is. Promotor Prof. Dr. Rudi De Raedt wil ik ook bedanken. Hij las mijn thesis met een kritische blik na en was beschikbaar wanneer ik hulp nodig had.

Ik heb dit echter niet helemaal alleen gedaan. Gedurende deze 2 jaar stond mede-student Jade Becue altijd klaar voor mij en hebben we samengewerkt aan de data collectie. Ik heb enorm veel steun gevonden bij haar wanneer ik moeilijkheden ervaarde en hoop dat ik haar hetzelfde heb kunnen bieden. Hoewel onze masterproeven een andere focus hadden, heeft samen reflecteren over moeilijkheden mij enorm geholpen in mijn eigen proces.

Ik wil ook mijn familie en vrienden bedanken die me altijd ondersteund hebben. Ik ben dankbaar voor mijn ouders, die desondanks niets te weten over dit onderwerp steeds vol interesse luisterden wanneer ik vertelde over mijn thesis. Ik ben dankbaar voor mijn vriend Casper, die de kleine overwinningen op dit parcours met mij vierde en mij troostte wanneer het moeilijk ging. Ik ben ook dankbaar voor mijn beste vriendinnen bij wie ik altijd terecht kan om mijn hart te luchten, vooral Ilaria die ik liefheb als een zus.

Tot slot wil ik alle participanten bedanken die deelgenomen hebben aan dit onderzoek en alle mensen die geholpen hebben om deze mensen te bereiken. Ze verdienen erkenning voor hun engagement tijdens de aanslepende COVID-19 pandemie. Zonder hun was deze masterproef niet mogelijk geweest.

Inhoudstafel

Abstract	I
Woord vooraf	II
Inhoudstafel	III
Introductie	1
<i>Stress</i>	<i>1</i>
Definitie.....	1
De fysiologische stress respons.....	1
De rol van cortisol.....	3
De rol van de DLPFC.....	4
De psychologische stress respons.....	5
Cognitieve appraisal.....	6
Coping.....	8
De rol van de DLPFC.....	9
<i>Transcraniale magnetische stimulatie (TMS)</i>	<i>10</i>
Repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS).....	11
Theta Burst Stimulation (TBS).....	12
<i>Voorafgaand onderzoek</i>	<i>13</i>
<i>Studie-opzet</i>	<i>16</i>
<i>Hypotheses</i>	<i>17</i>
Stress-geïnduceerde cortisol respons.....	17
Subjectieve stressmaten.....	17
Methode	19
<i>Participanten</i>	<i>19</i>
Ethiek.....	19
Rekrutering en exclusie.....	19
<i>Apparatuur en materiaal</i>	<i>20</i>
<i>Meetinstrumenten tijdens de sessie</i>	<i>23</i>
<i>Procedure</i>	<i>24</i>
Resultaten	26
<i>Demografische gegevens</i>	<i>26</i>
<i>Subjectieve maten van stress</i>	<i>26</i>
Discussie	30
<i>Sterktes, limitaties en implicaties</i>	<i>31</i>
Referenties	35

Bijlagen.....	64
<i>Bijlage 2.....</i>	<i>70</i>
<i>Bijlage 3.....</i>	<i>80</i>
<i>Bijlage 4.....</i>	<i>81</i>
<i>Bijlage 5.....</i>	<i>82</i>
<i>Bijlage 6.....</i>	<i>83</i>
<i>Bijlage 7.....</i>	<i>84</i>

Introductie

Stress

Definitie

Stress werd door het eerst gedefinieerd door Cannon (1939). Hij formuleerde de stress respons aan de hand van biologische mechanismen met een link naar hormonale processen. Hans Selye, die gezien wordt als de grondlegger van de huidige stress-theorieën, was de volgende die met dit begrip aan de slag ging (1974). Hij stelde vast dat stress fundamenteel gezien een fysiologische respons is. De huidige definitie van stress volgens de American Psychological Association (APA) is ‘*de fysiologische of psychologische respons op interne of externe stressors*¹’ (American Psychological Association, 2022a). Uit deze definities volgt dat stress zowel een impact heeft op fysiologische en psychologische processen.

De psychologische stress respons is afhankelijk van de stressor maar ook de persoon zelf en zijn individuele kenmerken (Lazarus & Folkman, 1984). Een mechanisme dat onder andere deel uitmaakt van de psychologische stressreactie is *cognitive appraisal*, een cognitief proces waarmee iemand de stressor en zijn eigen capaciteiten om hiermee om te gaan probeert te beoordelen en te interpreteren (Lazarus & Folkman, 1984; Campbell et al., 2013). De psychologische stressreactie bestaat dus voornamelijk uit cognitieve processen en coping, en is geen directe reactie op de stressor (Suzuki & Ito, 2013). Deze respons hangt eerder af van hoe de persoon de realiteit construeert en interpreteert (Lazarus & Folkman, 1984; Suzuki & Ito, 2013).

De fysiologische stress respons omvat lichamelijke veranderingen met als doel het lichaam paraat te maken om met de stressor om te gaan (Salomon, 2013a). Voorbeelden van fysiologische stressreacties zijn bijvoorbeeld veranderingen in hartslag, bloeddruk, immuunfunctioneren en cortisol (Salomon, 2013a, 2013c). Deze masterproef spitst zich toe op deze laatste factor die een belangrijke rol speelt in de fysiologische stress respons, namelijk cortisol.

De fysiologische stress respons

Stress kan acuut voorkomen (Salomon, 2013b). In dat geval zal de fysiologische stress respons ervoor zorgen dat de homeostase², die verbroken werd door de stressor, terug bereikt kan worden (Pruessner & Ali, 2015). Het actieve proces waarmee ons lichaam terug een staat van homeostase poogt te bereiken, wordt allostase genoemd (McEwen, 2007). Stress kan echter uitbreiden van een uitzonderlijk gegeven naar een hoog-frequente toestand (Salomon, 2013b). In dat geval wordt stress chronisch, wat een grote impact heeft op ons

¹ “Elke gebeurtenis, drijfkracht of conditie die resulteert in fysieke of emotionele stress” (American Psychological Association, z.d.).

² “Homeostase is een staat van dynamisch evenwicht van een systeem, dat behouden wordt door de weerstand van interne en externe factoren die het evenwicht zouden kunnen verstoren” (Balmores-Paulino, 2019).

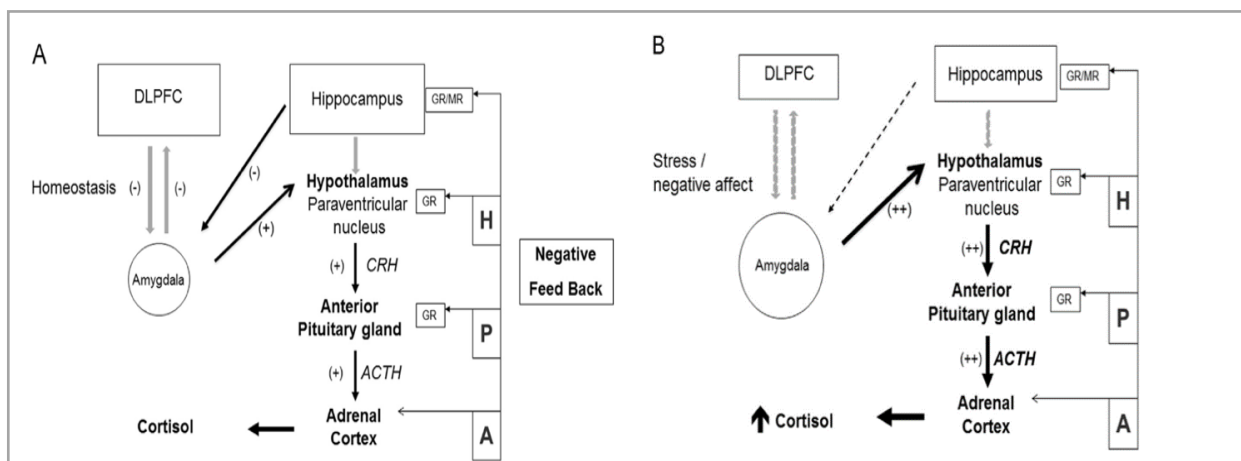
lichaam en functioneren. Corticosteroiden, de groep hormonen waar cortisol ook deel van uitmaakt, kunnen executieve functies acuut beïnvloeden, maar ook de structuren van de bijhorende hersennetwerken aantasten (Dias-Ferreira et al., 2009). Op lange termijn kunnen ze het volume van de hippocampus aantasten en prestaties op geheugentaken die afhangen van de hippocampus verslechteren (McEwen, 2007). Bij chronische stress is de stressor zodanig intens of langdurend dat het proces van allostase overbelast wordt, wat leidt tot 'slijtage' van het mechanisme (McEwen, 1998). Dit noemt McEwen ook allostatistische last of overlast. Wanneer allostase niet langer efficiënt functioneert en er te veel last komt op het systeem, wordt men kwetsbaarder voor psychopathologie.

Wanneer iemand geconfronteerd wordt met een stressor zullen er in het lichaam allerlei fysiologische veranderingen optreden om homeostase te behouden (Herman et al., 2005). Het verwerken van een stressor begint bij de hersenen. De amygdala draagt bij aan het verwerken van emoties en stuurt bij confrontatie met een stressor een signaal naar de hypothalamus (Herman et al., 2005; Banks et al., 2007). De hypothalamus werkt als een integratiecentrum dat signalen van het autonoom zenuwstelsel naar de rest van het lichaam moduleert (Card, 2001). Het autonome zenuwstelsel stuurt alle lichaamsprocessen die automatisch verlopen (McCorry, 2007). Het autonome zenuwstelsel is opgedeeld in twee subsystemen: het sympatisch zenuwstelsel (SNS) dat het lichaam voorbereidt op stress en het parasympatisch zenuwstelsel (PNS) dat zorgt voor een allostatistische respons (American Psychological Association, 2018c). De hypothalamus speelt een cruciale rol in de stress respons omdat de hypothalamus door het signaal van de amygdala het SNS activeert (Herman et al., 2005). Het SNS kan op zijn beurt een 'fight-or-flight' respons triggeren, dat het lichaam een gigantische energieboost geeft om, zoals de naam het aangeeft, de stressor te ontkomen of te neutraliseren (McCorry, 2007).

Het gaat om een neuro-endocrien proces: de hersenen en het lichaam geven elkaar signalen via neurale en hormonale netwerken, die mogelijk zijn door neurotransmitters en receptoren in de hersenen (McEwen et al., 2015). Dit neuro-endocrien systeem dat reageert op acute stress, wordt de 'sympathetic-adrenal-medullary system' (SAM) genoemd (American Psychological Association, 2021). Dit systeem zorgt voor de respons op een acute stressor en bestaat uit een signaal van het SNS aan de bijnieren. Hier wordt vervolgens adrenaline en noradrenaline geproduceerd, ook epinefrine en norepinefrine genoemd (American Psychological Association, 2018a, 2018b). Deze hormonen zijn verantwoordelijk voor de mediatie van de initiële acute stress-respons en zorgen voor fysiologische verandering die het lichaam in staat brengt adequaat te reageren op de stressor (Wong et al., 2011). Deze respons wordt getypeerd door een verhoogde hartslag en ademhaling, verhoogde activatie van de zweetklieren alsook andere cardiovasculaire en immunologische veranderingen (American Psychological Association, 2019c; Wong et al., 2011). Wanneer de stressor na afgifte van adrenaline nog niet geweken is, zal een ander systeem ook in actie treden om het lichaam alert en reactief te houden.

De rol van cortisol

Het tweede neuro-endocrien proces is de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, in de literatuur afgekort tot HPA-as (Orbell et al., 2013). Zoals de naam al stelt is dit een complexe feedbackloop van interacties tussen de hypothalamus, de hypofyse en de bijnier. De hypothalamus wordt getriggerd door adrenaline en noradrenaline bij een stresssituatie en zet de HPA-as in gang door het corticotropin-releasing hormoon (CRH) af te scheiden (Herman et al., 2003, 2005) (zie *Figuur 1B*). CRH is een releasinghormoon dat ervoor zorgt dat de hypofyse adrenocorticotroop hormoon (ACTH) uitscheidt. De hypofyse ligt onderaan de hypothalamus en is een hormoonsecretie klier (American Psychological Association, 2016a). ACTH verplaatst zich op zijn beurt via de bloedbaan naar de bijnierschors (Orbell et al., 2013). Dit is de buitenste laag van de bijnieren. ACTH bindt met de receptoren op de bijnierschors, waarna de secretie van cortisol plaatsvindt, het belangrijkste hormoon van de glucocorticoïde hormonen (Orbell et al., 2013). Dit hormoon zorgt ervoor dat het lichaam aangepast is om met een langdurige stressor om te gaan (Stalder & Kirschbaum, 2013). Zo zal het ook de hartslag en bloeddruk omhoog houden en glucose alsook vetzuren van de lever verspreiden over het hele lichaam, zodat de cellen energie kunnen blijven produceren (American Psychological Association, 2018c). Verder zal cortisol ook alle processen die het lichaam onnodig zouden kunnen belasten in de stressvolle situatie uitschakelen. Cortisol geeft tot slot een negatieve feedback terug aan de hypothalamus en hypofyse om de productie van CRH en ACTH terug af te remmen, zodat cortisol binnen de gewenste waarden blijft (Stalder & Kirschbaum, 2013). Zodra de stressor geweken is, zal het lichaam terugkeren naar een staat van homeostase waarin het terug typisch fysiologisch en endocrien functioneert (McCarty, 2016), zoals te zien in *Figuur 1A*. De HPA-as en cortisol zijn dus in de eerste plaats adaptief: het mechanisme is essentieel om stressors te overkomen (Orbell et al., 2013).



Figuur 1: De werking van de HPA-as (Baeken et al., 2014). (A) De werking van de HPA-as gedurende homeostase. (B) De veranderingen van de werking van de HPA-as bij een stress-situatie. Kleinere of grotere cirkels / vierkanten representeren verandering in neuronale activiteit. Stippenlijnen staan voor verminderde functionele connectiviteit. Grijs lijnen staan voor indirecte neuronale connectiviteit.

Afkortingen.: DLPFC, dorsolaterale prefrontale cortex. (-), inhibitie.. (+), activatie. CRH, corticotropin-releasing hormoon. ACTH, adrenocorticotroop hormoon. H, hypothalamus. P, hypofyse. A, bijnier. GR, glucocorticoïde receptor. MR, mineralocorticoïde receptor.

Wanneer men zich in een staat van chronische stress bevindt, zal de negatieve feedbacklus van de HPA-as door de allostatische overlast minder sensitief zijn (Herman et al., 2005; McEwen, 1998). Bovendien zal de cortisolsecretie langer verdergezet worden dan nodig (Hannibal & Bishop, 2014) en zal stressreactiviteit sterker worden op alle niveau's van de HPA-as (Checkley, 1996). Overmatige cortisol heeft een nefast effect op de structuren betrokken in de HPA-as (Zhu et al., 2014) en de HPA-as wordt hyperactief: CHR en cortisol levels zijn hoger en de cortisolrespons op ACTH is extremer, zoals ook zichtbaar bij patiënten met stemmingsstoornissen (Young, 2004). Ook gedragsveranderingen die typisch zijn voor depressie worden uitgelokt door een hyperactieve HPA-as (Jankord & Herman, 2008). Checkley vond bij 50% van MDD patiënten ook een cortisolstijging gedurende het hele verloop van de dag (1996). De factoren die hiervoor zorgen zijn bijna identiek als die van chronische stress.

De rol van de DLPFC

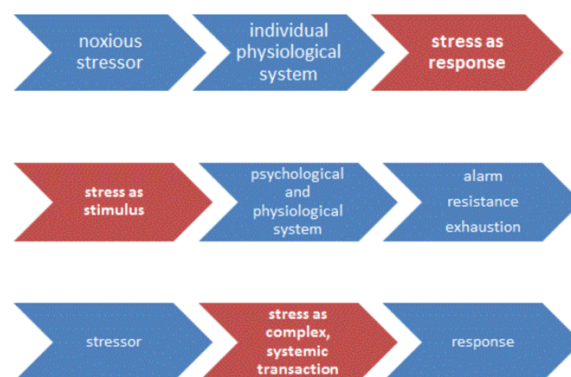
Een belangrijk hersendeel dat ook betrokken is bij deze feedbacklus is de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC). Zoals te zien op *Figuur 1*, wordt (verhoogde) amygdala activiteit gelinkt met verminderde DLPFC activiteit bij gezonde proefpersonen (Dolcos, 2006). Deze connectie is indirect: ze loopt via structuren die verantwoordelijk zijn voor emotie-regulatie (Siegle et al., 2007). Volgens Siegle en collega's (2007) is het plausibel dat verhoogde amygdala activiteit inhibitie van de DLPFC veroorzaakt. Chen et al. deden onderzoek naar de connectie tussen en activiteit van de amygdala en DLPFC bij PTSD patiënten (2018). Aangezien PTSD veroorzaakt wordt door een overweldigende stressor (Martin et al., 2015), kunnen we deze resultaten ook linken aan de stress respons. PTSD patiënten hun amygdala was sneller exciteerbaar en deze werd ook minder gereguleerd door de DLPFC activiteit (Chen et al., 2018). Dit toont aan dat de stress respons via de amygdala wel degelijk gelinkt zijn aan de werking van de DLPFC, zoals ook aangegeven in *Figuur 1* van Baeken et al. (2014).

Verandering in cortisolsecretie en prefrontaal hersenfunctioneren zijn reeds onderzocht (Arnsten, 2009, 2015). In stress situaties zal de DLPFC door chemische veranderingen minder actief worden, zo stelt Arnsten. Glucocorticoïden belemmeren de extraneuronale uptake van dopamine en noradrenaline in de PFC en dragen zo bij aan belleming van werkgeheugenfuncties, een van de meest onderzochte DLPFC functies (Arnsten, 2009; Gründemann et al., 1998). Ook zij stellen vast dat de amygdala door overmatige cortisol overactief wordt en de cognitieve controle van de DLPFC inhibeert. Verwerking gebeurt dan via reflexieve, snelle en emotionele processen van

de amygdala in plaats van de complexe en trage verwerkingsprocessen van de DLPFC (Arnsten, 2009). Er is dus sprake van een indirecte link tussen de DLPFC en de werking van de HPA-as.

De psychologische stress respons

De psychologische processen die gepaard gaan met stress moeten steeds in acht genomen worden in onderzoek, omdat deze deel uitmaken van stress als fenomeen (American Psychological Association, 2022a). In de jaren 60 werd stress geherdefinieerd als dynamisch proces door de vaststelling dat er individuele verschillen bestaan in hoe stress impact heeft op het individu en welke respons deze stelt (Lazarus & Folkman, 1984; Stangor et al., 2014). Eerder werd stress gedefinieerd als kenmerk inherent aan de stimulus (eg. de dood van een geliefde) (Holmes & Rahe, 1967) ofwel als een eigenschap van de (biologische) respons op een stimulus (eg. 'being in a state of stress') (Selye, 1984), definities met een beperkte pragmatische waarde (Lazarus & Folkman, 1984). De verschillende conceptualisaties van stress zijn afgebeeld in *Figuur 2*.

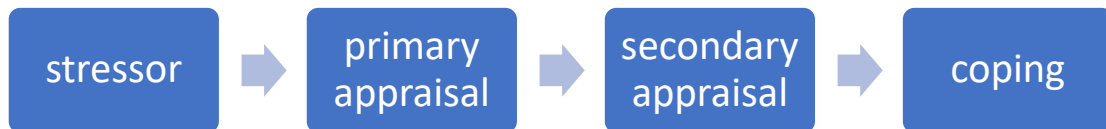


Figuur 2: respectievelijk de theorie van stress als respons, stress als stimulus en stress als dynamisch proces (BCcampus Open Education, 2014a).

Lazarus en Folkman ontwikkelden de Transactionele Theorie van Stress en Coping (TTSC) (zie *Figuur 3*) die stress definieert als: *“a product of a transaction between a person (including multiple systems: cognitive, physiological, affective, psychological, neurological) and his or her complex environment”* (Lazarus, 1966; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987). In hun onderzoek naar stress stellen Lazarus en Folkman vast dat er 2 psychologische processen plaatsvinden tussen individu en omgeving die centraal staan in de verwerking van stress: cognitieve appraisal³ en coping⁴.

³ *“Cognitive appraisal is an evaluative process that determines why and to what extent a particular transaction or series of transactions between the person and environment is stressful”* (Lazarus & Folkman, 1984).

⁴ *“Coping is the process through which the individual manages the demands of the person-environment relationship that are evaluated as stressful and the emotions they generate”* (Lazarus & Folkman, 1984).



Figuur 3: het proces van stress volgens de Transactionele Theorie van Stress en Coping (TTSC) (Lazarus, 1966; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987; gebaseerd op BCcampus Open Education, 2014b)

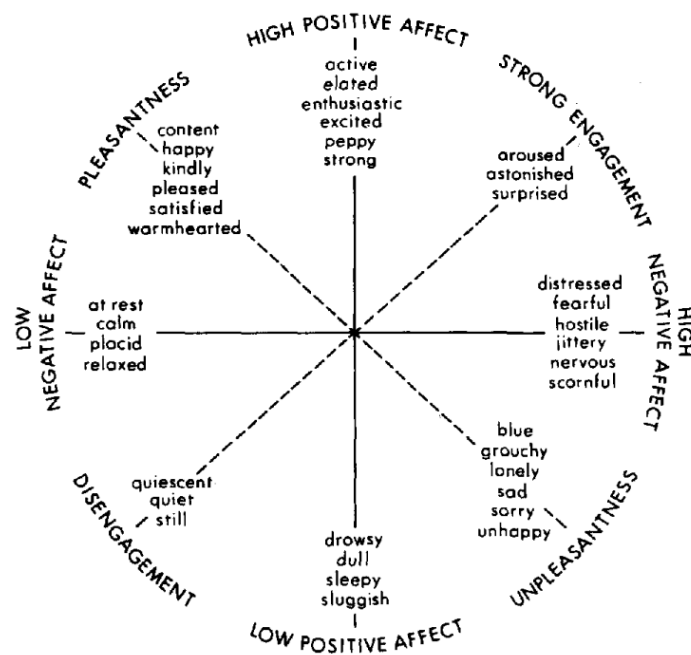
Cognitieve appraisal

Zowel dieren als mensen evalueren hun omgeving om hun eigen welzijn te waarborgen (Lazarus & Folkman, 1987). Dit is wat cognitieve appraisal inhoudt: de evaluatie van situaties of stimuli wat op zijn beurt zal bepalen hoe het individu zal reageren (m.a.w. de coping respons) (Lazarus, 1966). De focus ligt dus op de implicatie van de informatie over de omgeving of prikkel en betreft de vraag: “Wat betekent deze informatie voor mij?” (Lazarus & Folkman, 1987). In een stressvolle situatie wordt een evaluatie gemaakt of men gelooft de juiste krachtbronnen te bezitten om adequaat te reageren op de stressor (Folkman & Lazarus, 1988; Lazarus & Folkman, 1987). Lazarus en Folkman onderscheiden 2 soorten appraisal met elk hun eigen functie (1978). Primary appraisal, de eerste vorm van appraisal, is het proces waarin nagegaan wordt of het individu zijn welzijn op het spel staat. Deze vorm van appraisal bestaat uit (1) leed of verlies dat al veroorzaakt is (‘harm/loss’), (2) leed dat geanticipeerd wordt, met andere woorden dreiging (‘threat’) en (3) de mate van uitdaging, met kans op mastery⁵ of een mogelijk voordeel voor de toekomst (‘challenge’) (Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987). Bij secondary appraisal, het tweede appraisal proces, evalueert het individu of deze capabel is en de mogelijkheid heeft om iets te doen aan de situatie en welke coping methoden adequaat zijn (Lazarus & Folkman, 1987). Met andere woorden: er wordt nagegaan hoeveel controle men denkt te hebben over de situatie en wat het individu zijn opties en krachtbronnen zijn (Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987). Krachtbronnen kunnen van fysieke, sociale, psychologische en materiële aard zijn (e.g. uithoudingsvermogen, sociaal netwerk, probleemoplossingsvaardigheden, financiële middelen...) (Folkman, 1984).

Wanneer krachtbronnen uitgeput worden door stressoren, kan positief affect deze krachtbronnen terug aansterken (Fredrickson, 2002). Affect is een term die gebruikt wordt om zowel emoties als stemming te benoemen (Gray & Watson, 2001). Positief affect (PA) verwijst naar de mate van alertheid, enthousiasme en engagement die men ervaart, waarbij laag PA overeenkomt met droefheid, onverschilligheid of een

⁵ *Mastery motivation is de “psychologische drijfveer die het individu aanspoort om onafhankelijk te handelen (...) om problemen op te lossen en een vaardigheid of taak te beheersen die gematigd uitdagend is” (Morgan et al., 1990).*

gevoel van mentale troebelheid, zoals Gray en Watson stellen. Russell had deze dimensie eerder al geïdentificeerd als dimensie van arousal (1980). Hoog PA zorgt voor een bredere intentionele focus en een uitgebreider gedragsrepertoire (Fredrickson, 2002). Onderzoek stelt ook dat PA een buffer kan vormen voor de nefaste effecten van stress en de mogelijks schadelijke fysiologische effecten die hoog negatief affect met zich meebrengt (Fredrickson, 1998). Negatief affect (NA) is een dimensie die volledig onderscheiden kan worden van PA (Watson et al., 1988). NA is een algemene dimensie van onaangenaamheid die vele aversieve gemoedstoestanden bevat (zoals angst, afkeer, nervositeit en woede), waarbij laag NA een staat van rust en sereniteit representeert (Gray & Watson, 2001). NA vernauwt het repertoire van cognities en gedrag en bereidt het individu voor om op een specifieke manier te reageren (Fredrickson, 2002). Beiden hebben verschillende maar complementaire adaptieve functies en unieke effecten op cognitie en fysiologie. In factoranalyse studies van affect worden PA en NA gerepresenteerd als orthogonale dimensies (Watson et al., 1988; Watson & Tellegen, 1985b), zoals zichtbaar op *Figuur 4*.



Figuur 4: De dimensies van positief affect (P/A) en negatief affect (N/A) en bijhorende gemoedstoestanden volgens Watson en Tellegen (1985a).

Smith en Lazarus deelden primary appraisal nog eens op in 2 componenten die het belang van motivatie benadrukken (1990). Motivationale relevantie betreft de mate waarin hetgeen geëvalueerd wordt, raakt aan eigen interesses of doelen, met andere woorden de mate van persoonlijk belang. Motivationale (in)congruentie gaat over de mate waarin een situatie persoonlijke doelen faciliteert (of net tegenwerkt).

De motivationele (in)congruentie component van primary appraisal komt sterk overeen met de NA dimensie van Watson et al. (1988): de emotionele valentie⁶ die een situatie al dan niet opwekt, gaat gepaard met de mate van facilitatie van eigen doelen of belangen (of een gebrek daaraan) die de situatie teweeg brengt (Forgas, 2001). De motivationele relevantie component van primary appraisal correspondeert sterk met de PA dimensie van Watson et al. (1988) (Forgas, 2001). De mate van alertheid of arousal die een situatie uitlokt, hangt samen met het persoonlijke belang van die situatie voor het individu. Op deze manier hangen affectieve dimensies sterk samen met primary appraisal.

De Transactionele Theorie van Stress en Coping (Lazarus, 1966; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987) is echter in staat differentiatie in emoties nog beter in te schatten door de extra dimensies die secondary appraisal biedt (Forgas, 2001). Vooral in stressvolle situaties kan dit model van appraisal emotionele responsen beter differentiëren waardoor copingstrategieën beter aangepast zijn aan de specifieke implicaties van de stressor, zo stelt Forgas. Angst en woede vallen bijvoorbeeld samen op het affectieve spectrum, maar gaan elk vooraf aan een andere vorm van secondary appraisal. Secondary appraisal heeft dus ook een aanzienlijke invloed op de affectieve respons.

Coping

Hans Selye had eerder al het idee van coping verwerkt in zijn conceptualisatie van stress in het General Adaptation to Stress (GAS) model (1983), waarin adaptatie van het lichaam om de impact van de stressor te minimaliseren centraal staat (Stangor et al., 2014). Vanaf de jaren 60 werd stress outcome onderzoek voornamelijk toegespitst op coping en motivationele processen (Lazarus & Folkman, 1984). Coping responsen kunnen zowel gedragingen als cognities zijn waar mensen beroep op doen wanneer ze geconfronteerd worden met een stressor, om zo leed te vermijden of te beperken (Pearlin & Schooler, 1978). Er is consensus in het wetenschappelijk veld dat er geen coping strategieën zijn die in se altijd adaptieve of maladaptieve outcomes verschaffen (Lazarus & Folkman, 1984). Desondanks kan het herhaaldelijk beroep doen op coping strategieën die destructief omgaan met de omgeving en het individu, de resources van het individu uitputten en deze op langere termijn kwetsbaar maken (Skinner et al., 2003). Ruminatie⁷ is één van die coping strategieën die bij habitudeel gebruik het individu kwetsbaarder maakt en zelfs de escalatie van depressieve symptomen kan faciliteren (Nolen-Hoeksema, 1998). Er zijn al verschillende onderzoeken die wijzen op het verband tussen ruminatie en depressieve symptomen

⁶ *“Emotional valence: the value associated with a stimulus as expressed on a continuum from pleasant to unpleasant or from attractive to aversive” (American Psychological Association, 2001).*

⁷ *“(…) obsessional thinking involving excessive, repetitive thoughts or themes that interfere with other forms of mental activity” (American Psychological Association, 2002).*

(Connolly & Alloy, 2017; Nolen-Hoeksema et al., 1993; Nolen-Hoeksema et al., 2008; Papageorgiou & Wells, 2003; Treynor et al., 2003; Watkins, 2008; Watkins & Moulds, 2005). Ook is er een verband tussen het gebruik van coping strategieën en bepaalde emoties (Folkman & Lazarus, 1988) en meer specifiek tussen ruminatie en negatief affect (De Witte et al., 2020; Thomsen, 2006). Meer specifiek is ruminatie gelinkt met het verergeren van negatief affect, het beter kunnen raadplegen van negatieve herinneringen en een hevigere respons op negatief materiaal (Cooney et al., 2010).

De rol van de DLPFC

De DLPFC heeft een cognitieve controle functie over verschillende cognitieve taken (Duncan, 2010). De linker DLPFC specifiek zou een rol spelen in cognitieve reappraisal⁸, de rechter DLPFC in andere factoren van emotie-regulatie, zoals de vrijwillige suppressie van de respons op negatieve stimuli (Ochsner et al., 2012). Deze wisselwerking tussen cognities en emoties kan begrepen worden aan de hand van DLPFC en amygdala interacties, die eerder besproken werden bij de rol van de DLPFC bij cortisol. Cognitieve controle over emotie, bijvoorbeeld via appraisal, gebeurt door de activatie van frontale hersenregio's zoals de DLPFC om de amygdala te inhiberen (Banks et al., 2007; Ochsner & Gross, 2005).

Onze interesse gaat uit naar de processen van primary appraisal, secondary appraisal en affect. Een uitstekend instrument voor het meten van primary en secondary appraisal is de Primary Appraisal Secondary Appraisal scale (PASA) van Gaab et al. (2003). Deze is gebaseerd op de Transactionele Theorie van Stress en Coping van Lazarus en Folkman (1984) die eerder al aan bod kwam, zo stellen Gaab et al. (2003). Voor primary appraisal worden enkel de subcategorieën van dreiging en uitdaging opgenomen, omdat deze schaal ontwikkeld werd voor het meten van evaluatieprocessen van een geanticiperde stressor: hoe schat iemand een aankomende, verwachte stressor (primary appraisal) en daartegenover zijn eigen krachtbronnen (secondary appraisal) in? De PASA is daarom optimaal bij het gebruik van de Trier Social Stress Test van Kirschbaum et al. (1993) (Gaab et al., 2003). De subschalen van dit instrument hebben een acceptabel hoge interne consistentie (PA: Cronbach's $\alpha = 0.63 - 0.83$; SA: Cronbach's $\alpha = 0.74 - 0.80$). Subtractie van PA en SA subschalen geeft als uitkomst een stress-index: hoe hoger deze score, hoe uitdagende en bedreigender men de stressor percipiëert in verhouding tot eigen krachtbronnen. Gaab et al. constateerden dat anticipatorische cognitieve appraisal ook een belangrijke determinant is van de cortisol stressrespons (2005). In hun onderzoek bepaalde cognitive appraisal 35% van de variantie in cortisolwaarden.

⁸ "het appraisal proces dat zich herhaalt om een stimulus te herinterpreteren waardoor deze minder negatief effect teweegbrengt" (Ochsner & Gross, 2005)

Een uitstekende maat voor affect is de Positive And Negative Affect Scale (PANAS) (Watson et al., 1988). Deze schaal is gebaseerd op het model van affect van Watson en Tellegen (1988) en deelt affect op in positief en negatief affect (Watson et al., 1988). De subschalen van dit instrument hebben een acceptabel hoge interne consistentie (PA: Cronbach's $\alpha = 0.88$; NA: Cronbach's $\alpha = 0.87$) en een hoge discriminante validiteit (een PA-NA intercorrelatie van $-0,17$, dus een gedeelde variantie van bij benadering 1 à 5 procent). Deze schaal is een betrouwbaar en valide meetinstrument voor een steekproef gezonde participanten (Crawford & Henry, 2004). Er werd ook convergente validiteit vastgesteld tussen de NA subschaal en maten van stress, terwijl er discriminante validiteit gevonden werd tussen de PA subschaal en stress (Watson et al., 1988).

Een frequent gebruikte maat voor subjectieve stress is de Visual Analog Scale (VAS) van Bushnik (2011), stelt Lesage et al. (2012). Deze zelfrapportage schaal geeft een snelle momentopname van de subjectieve ervaring van het individu, in dit geval de mate van stress (Bushnik, 2011; Lesage et al., 2012). In vergelijking met de Perceived Stress Scale (PSS) van Cohen (1983), een vragenlijst van 10 items op een 5-punt Likertschaal die gebaseerd is op de De Transactionele Theorie van Stress en Coping van Lazarus en Folkman (1984), heeft de VAS een minstens even goede discriminante validiteit (Lesage et al., 2012). De correlaties met aangrenzende constructen ondersteunen ook de constructvaliditeit van deze schaal.

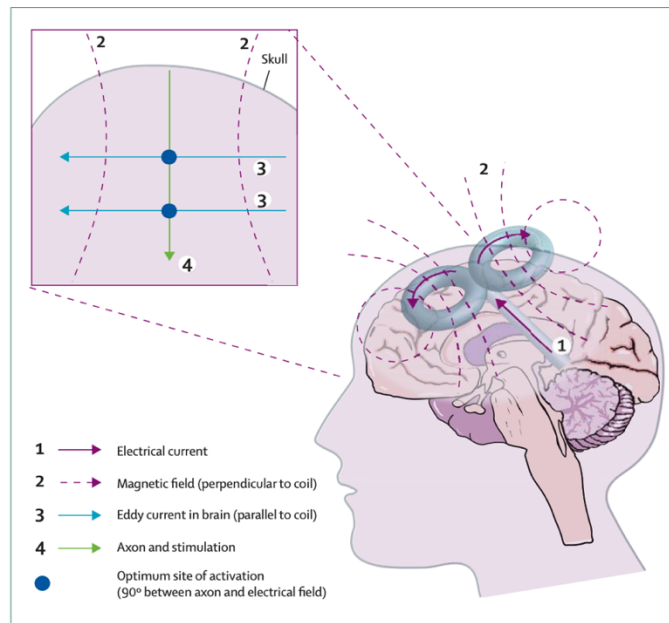
In dit onderzoek willen we appraisal en affect ten gevolge van stress en de impact van de hersenstimulatie meten, zonder individuele verschillen in habitueel rumineren als confound. Daarom zullen we screenen voor frequentie van gebruik van een ruminatieve coping strategie met de Ruminative Response Scale (RRS) van Treynor et al. (2003) en participanten met lage, middelmatige en hoge frequentie rumineren evenredig verdelen over de verschillende condities, zoals verder uitgelegd in het onderdeel '*Rekrutering en exclusie*'.

Transcraniale magnetische stimulatie (TMS)

Om de stress respons te beïnvloeden, zouden we de DLPFC dus kunnen stimuleren via niet-invasieve neurostimulatie, om zo een invloed te hebben op de HPA-as. Een vaak toegepaste neurostimulatie-methode is transcraniale magnetische stimulatie (TMS), die de oppervlakkige neuronen van, onder andere, de prefrontale cortex veilig en subconvulsief⁹ kan stimuleren via een elektrische stroom (George et al., 1995). Het basisprincipe van TMS is dat de neuronen die liggen onder het gebied van de magnetische stimulatie elektrisch geladen worden, wat zorgt voor actiepotentialen en bijgevolg ook voor de afgifte van neurotransmitters aan de postsynaptische neuronen (Huerta & Volpe, 2009) (zie *Figuur 5*).

⁹ Zonder het veroorzaken van stuip trekkingen (American Psychology Association, 2019b; Merriam-Webster, 2019).

Deze stimulatie kan de hypoactivatie van de DLPFC tijdelijk opheffen (Cárdenas-Morales et al., 2009). Wanneer het effect langdurig aanwezig blijft, noemen we dit langetermijnpotentiatie (LTP) (Teyler & DiScenna, 1987). Dit is de langdurige verbetering van de effectiviteit van een synaps, waardoor de transmissie van signalen tussen neuronen sterker wordt (Fu & Jhamandas, 2020). In het beste geval en met het juiste protocol (multiples sessies) is TMS zelfs in staat om synaptische plasticiteit te bewerkstelligen, zo stellen Huerta en Volpe (2009).



Figuur 5: Neurostimulatie bij TMS (Edwards et al., 2008). Door het magnetisch veld (2) ontstaat er een elektrische stroom (1) die de neuronen beïnvloedt (3 en 4)

Repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS)

Repetitieve TMS (rTMS) is de techniek waarbij een TMS puls vlog herhaald wordt (George et al., 1995). Onderzoek stelt dat wanneer er een repetitieve vorm van TMS wordt gebruikt, de LTP uren kan duren en de mogelijkheid heeft corticale activiteit te beïnvloeden en plastische veranderingen aan te brengen (Cárdenas-Morales et al., 2009). Bij deze repetitieve techniek kan er ook een onderscheid gemaakt worden in de frequentie van de pulsen: high frequency TMS (HF-rTMS) met een frequentie tussen de 10 en 20 Hertz (Hz) en low frequency TMS (LF-rTMS) met een frequentie tussen de 1 en 5 Hz (Speer et al., 2000). HF-rTMS heeft veel aandacht gekregen in recent onderzoek aangezien deze vorm van hersenstimulatie ingezet zou kunnen worden bij het behandelen van neuropsychiatrische problemen zoals MDD, gezien de link tussen MDD en de hypoactiviteit van de DLPFC (Speer et al., 2000; Koenigs & Grafman, 2009). De reden hiervoor is dat HF-rTMS eerder een excitorisch effect heeft en dus ingezet kan worden om LTP's uit te lokken, terwijl LF-rTMS typisch een inhibitorisch effect heeft (R. Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1994). Onderzoek van Baeken et al. (2013) naar HF-rTMS bij depressieve proefpersonen beaamt deze bevinding. Baeken et al. testten een 20 Hz HF-rTMS protocol op 21 patiënten met medicatie resistente depressie die van hun medicatie werden afgehaald. Ze stimuleerden de proefpersonen gedurende 2 weken, waarin een week sham HF-rTMS (een placebo vorm) afgewisseld werd

met een week actieve of actieve HF-rTMS, waarin de volgorde random bepaald werd en later ook geen invloed bleek te hebben. De resultaten toonden een hoog placebo effect waarin zowel sham als actieve stimulatie resulteerden in een trage verbetering van hun depressieve symptomen. Daarboven ondervond 35% van de patiënten een daling van 50% in het ervaren van depressieve symptomen, gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale, na het krijgen van actieve HF-rTMS. Hoewel deze resultaten het positieve effect van HF-rTMS onderbouwen, moet er overwogen worden of andere parameters al dan niet zorgen voor een groter behandelingseffect (Baeken et al., 2013)

De systematische review en meta-analyse van Berlim et al. stelt dat HF-rTMS over de linker dorsolaterale prefrontale cortex (L-DLPFC) zowel veilig als effectief is in de behandeling van depressie (2013). Er is echter ook een nadeel aan deze techniek: volgens het meest gebruikte protocol zijn er 35 maal 5 minuten van HF-rTMS nodig per sessie, dit aan 10 Hz, wat een totaal van 3000 pulsen per sessie is, zoals O'Reardon et al. stellen. De behandeling duurt in totaal 4 tot 6 weken, waarbij er 5 keer per week een behandeling plaatsvindt. Dit zorgt ervoor dat er maar weinig mensen tegelijkertijd behandeld kunnen worden en een behandelingstraject intensief en prijzig is (Blumberger et al., 2018). Een ander probleem van rTMS is dat deze behandeling maar een klein effect heeft op remissie¹⁰ en herval bij medicatie resistente depressie (De Raedt et al., 2015). Ongeveer 3 op 10 depressieve patiënten zal reageren op rTMS, maar dit betekent niet noodzakelijk volledige remissie (Baeken, 2018). Een review van van rTMS bij patiënten met behandelingsresistente en bipolaire resistente depressie toont dat remissie rates uiteenlopen van 3 maanden tot 5 jaar (Rachid, 2018). Deze stelt dat er in sommige gevallen sprake is van herval wanneer patiënten niet regelmatig terugkomen na de behandeling voor extra rTMS sessies. Patiënten die al andere behandelingen achter de rug hebben, onder andere patiënten met behandelingsresistente depressie, reageren ook minder goed op rTMS (Lisanby et al., 2008) . Voor de tijdsduur en intensiteit van deze behandeling zijn de effecten van rTMS dus nog te klein. Een alternatief protocol met een sterker en duurzamer behandelingseffect is aangewezen om deze beperkingen aan te pakken.

Theta Burst Stimulation (TBS)

Een relatief recente vorm van TMS is theta burst stimulation (TBS) (Huang et al., 2007; Suppa et al., 2016). TBS is een specifiek TMS protocol dat de theta ritmes die de hersenen zelf produceren, imiteert (Suppa et al., 2016). Dit specifieke stimulatiepatroon zorgt voor sterke en duurzame resultaten, met een lagere stimulatie intensiteit (Huang et al., 2005) en een kortere duur van de sessie (Chung et al., 2014). Het hanteren van het endogene theta ritme als frequentie zou zorgen voor een betere elektrische inductie¹¹ waardoor LTP effectiever

¹⁰ "Een periode van afname / vermindering in symptomen van een ziekte of stoornis. Dit betekent niet dat de ziekte of stoornis genezen is" (American Psychological Association, 2022b).

¹¹ "Inductie is het proces waarbij elektriciteit of magnetisme doorgegeven wordt tussen 2 objecten of circuits zonder elkaar direct te raken" (Collins Dictionary, 2021).

bereikt zou kunnen worden (Larson & Munkácsy, 2015; Oberman et al., 2011; Suppa et al., 2016). Concreet worden er bij TBS 50 Hz triplet pulsen toegediend, dit 5 keer per seconde (met andere woorden met een herhaling van 5 Hz) (Huang et al., 2005; Oberman et al., 2011). Triplet pulsen zijn pulsen die per 3 worden toegediend en deze worden ook 'bursts' genoemd.

Een specifieke vorm van TBS is intermittent TBS (iTBS). Dit is de exciterende vorm van TBS (Di Lazzaro et al., 2008), in tegenstelling tot de inhiberende continuous TBS (cTBS) (Di Lazzaro et al., 2005). Di Lazzaro et al. toonde aan dat iTBS een grotere corticale exciteerbaarheid bewerkstelligt dan cTBS, 1 Hz en 5 Hz rTMS (2011). iTBS is een protocol dat typisch gebruikt wordt om excitorische stimulatie toe te passen (Di Lazzaro et al., 2011). Het iTBS protocol houdt in dat er 10 bursts aan 50 Hz worden toegediend, dit elke 10 seconden (dus met een herhaling van 0,1 Hz) (Oberman et al., 2011). Dit betekent dat er telkens gedurende 2 seconden gestimuleerd wordt met een interburst interval van 8 seconden. We kiezen voor 40 herhalingen van deze iTBS wat overeenkomt met 1200 pulsen in totaal. Deze hoeveelheid stimulatie zou zorgen voor een effect dat langer dan 30 minuten duurt, gebaseerd op Huang et al. (2005). Er is evidentie dat dit protocol een even groot effect heeft in de behandeling van MDD als het standaard HF-rTMS protocol (Bakker et al., 2015). Dit laatste is echter nog weinig onderzocht. Door de enorm korte sessieduur van slechts 6 minuten zou dit protocol voornamelijk bijzonder positieve gevolgen hebben op het aantal patiënten dat gelijktijdig een behandeling kan ondergaan als ook het kostenplaatje van de behandeling (Blumberger et al., 2018).

Voorafgaand onderzoek

Er is al veel onderzoek gebeurd naar TMS stimulatie van de DLPFC en cortisol bij gezonde proefpersonen, zoals ook door Baeken et al. (2009). Het onderzoek bestond uit 2 verschillende experimentele opzetten met een andere maar gelijkende, homogene steekproef: de ene groep kreeg een sessie HF-rTMS toegepast op de linker DLPFC, de andere groep kreeg dezelfde stimulatie maar op de rechter DLPFC. Participanten doorgingen 2 keer het toegewezen experimentele opzet, waarbij ze 1 keer actieve HF-rTMS ontvingen en 1 keer een placebo variant in willekeurige volgorde. Vlak voor de stimulatie werd een speekselstaal afgenomen om de cortisol levels op baseline te kunnen bepalen. Daarna kregen de participanten 20 minuten lang (1560 pulsen) HF-rTMS die ofwel echt of placebo was. Vlak na de stimulatie en 30 minuten na de stimulatie werden cortisolstalen afgenomen. Een week later doorliepen participanten dezelfde procedure maar dan met de soort stimulatie die ze nog niet gehad hadden (placebo of actieve stimulatie afhankelijk van de eerste experimentele sessie). De resultaten toonden aan dat er geen significant verschil was tussen actieve en placebo stimulatie op vlak van cortisolsecretie, zowel bij linker als rechter hersenstimulatie (Baeken et al, 2009). De auteurs suggereerden dat de HPA-as bij deze gezonde steekproef in dit studieopzet mogelijks niet beïnvloed kon worden door hersenstimulatie omdat 1 sessie gewoonweg te weinig is, of omdat er geen rekening gehouden werd met de menstruatiecyclus of het gebruik van anticonceptie, waarvan geweten is dat deze invloed hebben op cortisolwaarden doorheen de dag (Pulopulos et al., 2018).

Uit een andere studie van Baeken et al. blijkt dat 1 sessie HF-rTMS, ter hoogte van de linker DLPFC (L-DLPFC), bij een steekproef van 31 rechtshandige gezonde vrouwen de sensitiviteit van de HPA-as bevorderde, wat leidde tot een verminderde cortisolsecretie na een stresstaak (2014). In deze studie gebruikten alle participanten anticonceptie, waardoor mogelijke variaties in menstruatiecyclus geen vertekening meer kon veroorzaken (zoals in de vorige studie). In dit studieopzet moesten participanten eerst 20 minuten ontspannen om een baseline cortisolstaal af te kunnen nemen, waarna ze actieve of placebo HF-rTMS ondergingen. Vervolgens legden de participanten de *Critical Feedback Task* (CFT) af, een taak die voldoet aan de criteria van het onderzoek van Nummenmaa & Niemi om effectief stress te kunnen induceren in een experimentele setting (2004). Vlak voor en na de taak en vervolgens 15 minuten na de taak werden tevens cortisolstalen afgenomen (Baeken et al., 2014). Ook de VAS werd afgenomen om de invloed stemming in acht te nemen. Er vonden 2 experimentele sessies plaats op deze manier waarvan 1 placebo en 1 actieve stimulatie bevatte. De resultaten toonden een verminderde cortisolproductie in de actieve HF-rTMS conditie na de stresstaak en niet in de placebo conditie. Er was geen verschil in effect op stemming tussen de 2 soorten stimulaties, maar wel effecten op stemming bij beiden condities te wijten aan het experimentele verloop en het protocol.

Een ander onderzoek naar TMS en cortisolsecretie is het onderzoek van De Witte et al. (2020). De Witte et al. maakten gebruik van de Trier Social Stress Test (TSST) (Kirschbaum et al., 1993), die bestaat uit een presentatie en rekentaak uitgevoerd voor een jury. Verschillende meta-analyses en reviews concluderen dat de TSST een effectief en ecologisch valide paradigma is om stress te induceren, door onder andere het opwekken van reflexieve kritische gedachten en een robuuste fysiologische stress respons (Goodman et al., 2017; Vrshek-Schallhorn et al., 2017; Zoccola & Dickerson, 2012). In de studie van De Witte et al. werden er 2 iTBS sessies toegediend over de linker DLPFC met een interval van 5 minuten. Er namen 38 gezonde vrouwelijke proefpersonen deel aan de studie. Het vernieuwende aan deze studie is dat ze iTBS na de stressor gebruikten in plaats van voor de confrontatie met de stressor, zoals dit meestal gedaan wordt (Baeken et al., 2014). Zoals het onderzoek van Baeken, was er eerst een rustperiode waarna een cortisol baseline werd afgenomen via speeksel. Hierna begon de TSST en daaropvolgend vonden de 2 stimulatiesessies plaats en een rustperiode. Na de taak, stimulatie en rustperiode werd telkens ook cortisol afgenomen. De VAS werd ook in dit experiment afgenomen om stemming te meten, namelijk voor de stresstaak, vlak erna en na de stimulatie. De Witte et al. vonden geen direct effect tussen iTBS en cortisolrecovery. Echter, De Witte et al. stelden vast dat grootte van het effect van iTBS samenhang van de *trait* 'depressive brooding', een maladaptieve en angstige manier van rumineren (Treynor et al., 2003). Participanten die habitueel doen aan depressive brooding, hadden na iTBS een significante reductie in cortisolsecretie tijdens de laatste rustperiode (De Witte et al., 2020). Er is dus sprake van een interactie tussen brooding en de werking van iTBS. Voor stemming werd ook hier enkel een effect van tijd gevonden te wijten aan het experimentele protocol. Er was geen effect van iTBS op stemming.

Opmerkelijk is dat al deze onderzoeken gebruik maken van een steekproef van uitsluitend vrouwen. Dit kan een enigzins een beperking zijn omdat mogelijke verschillen tussen geslachten niet opgepikt kunnen worden, al bestaat er wel evidentie voor een leeftijdseffect en leeftijd-geslacht interactie effect op baseline cortisol en cortisolschommelingen (Seeman et al., 2001). Een studie naar hersenstimulatie en cortisol die ook mannen betreft in de steekproef is het onderzoek van Era et al. naar het onderscheiden van cognitieve, gedragsmatige en fysiologische stress responsen door middel van cTBS (2021). Hun onderzoek bestaat uit het inhiberen van de linker DLPFC om zo te bepalen in welke mate dit hersendeel betrokken is in het omgaan met een stressor die ruminatie uitlokt. Eerst keken participanten een neutrale video waarna een baseline cortisol gemeten werd. Vervolgens moesten ze de eerste gedachte ophalen die in hun opkwam een negatief gevoel gaf en hier 3 minuten lang over vertellen aan de experimentleider. Hierna vond de stimulatie plaats: cTBS van de linker DLPFC, cTBS van de linker ventrale premotor cortex (VPM) of placebo stimulatie. Na de stimulatie kregen participanten de instructie opnieuw na te denken over de eerdergenoemde negatieve gebeurtenis, waarna ze een tracking taak uitvoerden gedurende 15 minuten. Vlak daarna werd een tweede cortisolstaal afgenomen. Daarna kregen de participanten een herstelperiode van 40 minuten, de 'stress recovery'. In deze periode kunnen cortisolniveaus zich terug herstellen naar baseline. Het studieopzet is een within-subjects design. Participanten kregen telkens eerst actieve stimulatie (van de linker DLPFC of de linker VPM afhankelijk van welke groep hun toegewezen werd) en vervolgens werd het protocol herhaald met de sham stimulatie. De resultaten toonden significant hogere cortisolwaarden in de conditie waarbij de linker DLPFC gestimuleerd werd ten opzichte van sham en stimulatie van de linker VPM. Hoewel cTBS een significante impact had op de inhibitie van de DLPFC, vinden Era et al. geen verschillen in subjectieve stress en coping, waar er bij de vorige studie van De Witte et al wel een duidelijke interactie was tussen coping (brooding) en de effectiviteit van de stimulatie. In de literatuur is er dus zowel evidentie voor als tegen de werking van TMS protocollen op cortisolsecretie.

Pulopulos et al. onderzochten het effect van HF-rTMS op stressregulatie via metingen van hartslagvariabiliteit en cortisol (2020). De steekproef bestond uit 75 gezonde vrouwen. Participanten werden gevraagd 25 minuten stil te zitten in het laboratorium als habituatie aan de omgeving. Na deze habituatie kregen de participanten actieve HF-rTMS ofwel placebo stimulatie toegediend. Na 5 minuten werden de TSST instructies gegeven en kregen de participanten 15 minuten om voor te bereiden. Aan het begin van de voorbereiding werd hun gevraagd de PASA in te vullen om primary en secondary appraisal van de stressor (in dit geval de TSST) te meten. Daarna werd aan participanten gevraagd 30 minuten te zitten zonder te praten, als manier van recovery. Op 5 tijdstipmomenten doorheen de procedure werd via speekselstalen cortisol afgenomen en op 4 tijdstipmomenten werd de VAS afgenomen om stemming te meten. De resultaten toonden geen significante verschillen in primary appraisal, secondary appraisal en stress-index over de condities heen. Er waren ook geen verschillen in stemming tussen condities ten gevolge van de soort stimulatie, maar enkel gelijkaardige effecten op stemming voor beiden condities te wijten aan het protocol, zoals bij voorgaande

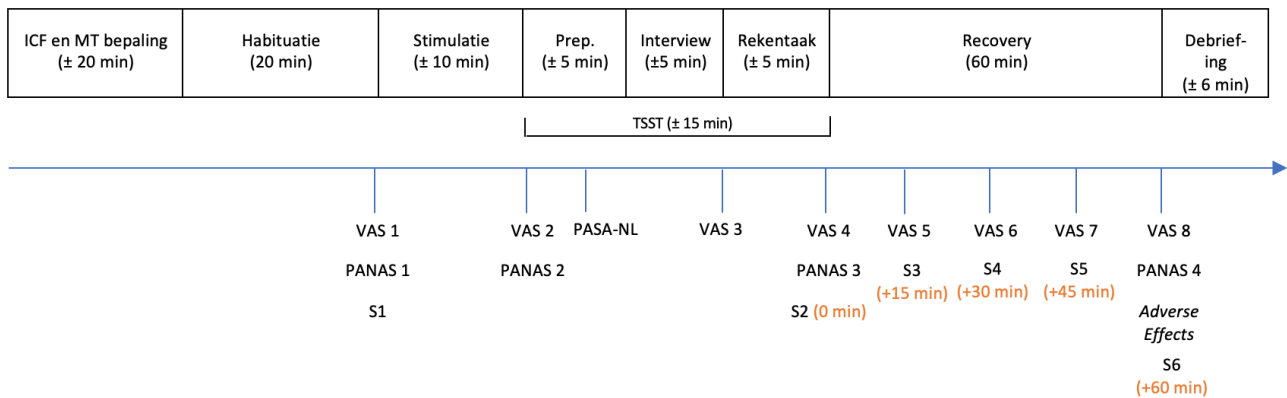
studies besproken werd. HF-rTMS had wel een effect op de cortisolrespons die gemeten werd via speeksel: HF-rTMS onderdrukte de stressreactie, merkbaar aan de verminderde productie cortisol in het speeksel van participanten in de HF-rTMS conditie in vergelijking met de controleconditie.

Ook het effect van neurostimulatie op stemming¹² werd in de literatuur eerder al bestudeerd. Moulrier et al. deden een studie naar het effect van HF-rTMS van de DLPFC op stemming bij gezonde participanten (2016). In deze studie ontvingen 20 gezonde proefpersonen 10 dagen lang actieve HF-rTMS stimulatie of placebo stimulatie van de linker DLPFC. Proefpersonen hun emoties en stemming werden bevraagd via klinische schalen, waaronder de VAS schaal. Bij de meting via klinische schalen bestond er geen verschil in stemming en emoties tussen de verschillende condities. Bij de VAS meting was er wel een verschil tussen de actieve en placebo groep: de HF-rTMS groep rapporteerde een grotere verbetering in algemene adaptatie aan het dagelijkse leven. Ook Remue et al. voerden in 2016 een onderzoek uit naar de effecten van één enkele neurostimulatie sessie op stemming bij gezonde individuen. Uit hun systematische review blijkt dat, hoewel oudere studies significante effecten van neurostimulatie van de PFC op stemming rapporteren, recentere studies dit effect op stemming niet kunnen vaststellen na 1 neurostimulatie sessie. In de literatuur is er dus voornamelijk evidentie tegen het effect van rTMS van de DLPFC op stemming en appraisal. Toch is het van belang deze factoren van de stress ervaring te blijven meten en in acht te nemen bij het registreren van een stressrespons.

Studie-opzet

Ons huidige onderzoek zal nagaan of theta burst stimulatie van de linker DLPFC al dan niet een effect heeft op primary appraisal, secondary appraisal en affect (stemming) en fysiologische maten zoals hartslagvariabiliteit en cortisol. In deze masterproef zullen we echter enkel stilstaan bij de invloed op cortisol, primary appraisal, secondary appraisal en affect. We zullen dit onderzoeken aan de hand van een between-subjects onderzoeksdesign. Proefpersonen werden random toegewezen aan een van 3 TBS protocollen (sham TBS, iTBS of cTBS), waarna ze de Trier Social Stress Test (TSST) hebben uitgevoerd. Cortisolwaarden werden verschillende malen doorheen het studieopzet geregistreerd om de evolutie in fysiologische stress te meten. Subjectieve stress werd gemeten aan de hand van een primary en secondary appraisal stressmaat (PASA), een positief en negatief affect maat (PANAS) en aan de hand van stress als stemming (VAS). In het volgende schema is zichtbaar op welke tijdstipmomenten welke vragenlijsten werden afgenomen:

¹² Affect is een term die gebruikt wordt om zowel emoties als stemming te benoemen (Gray & Watson, 2001), dus onderzoek naar stemming betreft ook affect.



Een overzicht van het verloop van de sessie. ICF; Informed Consent Form, MT; Motor Cortex, TSST; Trier Social Stress Test, Prep.; voorbereidingsfase van de TSST, VAS; Visual Analog Scale, PANAS; Positive And Negative Affect Scale, PASA-NL; Primary Appraisal Secondary Appraisal scale, S1; Salivette 1, S2,...

Hypotheses

Stress-geïnduceerde cortisol respons

Onze eerste hypothese is dat iTBS zal zorgen voor een kleinere fysiologische stress respons, te zien aan lagere cortisolwaarden in vergelijking met de controle groep die sham (placebo) TBS onderging en de cTBS groep. Een andere hypothese is dat participanten die cTBS ontvingen een grotere fysiologische stress respons zullen hebben, dat zich uit door middel van hogere cortisolsecretie in vergelijking met de sham en iTBS groep.

Subjectieve stressmaten

Visual Analog Scale (VAS)

Doorheen het experiment nemen we de VAS op 8 verschillende tijdstippen af. Op basis van ons studie-opzet verwachten we een baseline score vòòr de stresstaak (VAS1 en VAS2), een stijging tijdens de stresstaak (VAS3 en VAS4) en tot slot een geleidelijke daling terug naar baseline in de recovery fase (VAS5 t.e.m. VAS8). Dit zou een indicatie zijn dat de stresstaak effectief stress-inducerend gewerkt heeft. Hierbij hebben we als hypothese dat het stress niveau lager zal zijn in de iTBS conditie in vergelijking met de cTBS en placebo condities. Een aanvullende hypothese hierbij is dat het stress niveau sneller zal dalen in de recovery periode bij de iTBS groep in vergelijking met de cTBS en placebo groep.

Positive And Negative Affect Scale (PANAS)

Dit instrument bevraagt positief affect (PA) en negatief affect (NA) en wordt 4 keer afgenomen in het experimentele verloop. Onze hypothese is dat zowel PA en NA op baseline waarden blijven voor de stresstaak (tijdstip 1 en 2), dat PA daalt na de stresstaak (tijdstip 3) terwijl NA stijgt, waarna ze vervolgens beiden weer zakken naar baseline na de recovery (tijdstip 4). Dit zou een indicatie zijn dat de stresstaak effectief geweest is in het induceren van stress en beïnvloeden van affect. Onze hypothese is

dat PA in de iTBS conditie hoger is en NA lager is in vergelijking met de cTBS en placebo conditie. Een bijhorende hypothese is dat er een minder ernstige daling is in PA en minder ernstige stijging in NA na de stresstaak, met andere woorden dat affect over het gehele verloop stabiel blijft na blootstelling aan een stressor.

Primary Appraisal Secondary Appraisal scale (PASA-NL)

Deze nederlandse maat van subjectieve stress wordt afgenomen na de stimulatie (iTBS versus cTBS versus sham) en na de instructies van de stresstaak, maar voor deze effectief van start ging. Onze eerste hypothese is dat de stress-index lager zal zijn in de experimentele iTBS conditie en hoger in de cTBS en placebo condities. Hieruit volgen ook hogere scores op de SA-schaal en lagere scores op de PA-schaal in de iTBS conditie in vergelijking met de cTBS en placebo condities, aangezien de verhouding van deze scores de stress-index bepaalt.

Indien er een significant, positief effect zou zijn van iTBS op de stressrespons, zou de mogelijkheid van iTBS als behandeling van depressie verder geëxploreerd kunnen worden, aangezien HF-rTMS nu gebruikt wordt als behandeling voor therapie-resistente depressie (George et al., 2010; O'Reardon et al., 2007; Brunoni et al., 2017). Dit protocol is namelijk korter in tijdsduur en zou bijgevolg de kosten van de behandeling doen afnemen (Blumberger et al., 2018).

Methodie

Participanten

Ethiek

Dit onderzoek werd goedgekeurd door het ethisch comitee van het Universitair Ziekenhuis Gent (UZGent). De deelnemers gaven online consent indien ze interesse hadden in de studie en bij het invullen van de online screeningsvragenlijst (zie *Bijlage 1*). Bij aanvang van de laboratoriumsessies vulden de deelnemers de informed consent form (ICF) voor de studie in (zie *Bijlage 2*). Participanten werden echter niet van alles op de hoogte gebracht: om een zo realistisch mogelijke stress respons uit te lokken, zonder eventuele effecten van anticipatie of voorbereiding, werd de stresscomponent van de studie verhold. Dit werd in de rekrutering en ICF vervangen door 'sociale interacties'. Na het einde van de studie werden de participanten uitgebreid gedebriefd over het ware doel van de studie, waarna ze dit document ook ondertekenden. Tijdens de stresstaak werden de participanten ook gefilmd om meer stress uit te lokken, hier gaven ze ook een geschreven toestemming voor. Na het doorlopen van de volledige studie ontvingen de deelnemers een compensatie van 30 euro. Dit vernomen ze reeds bij de rekrutering.

Rekrutering en exclusie

Er werd de keuze gemaakt om in dit between-subjects onderzoek met een gezonde steekproef te werken van 120 mensen tussen de 18 en 35 jaar, met participanten die random toegewezen werden aan een van de drie stimulatie condities. In het kader van deze masterproef konden slechts 65 mensen gerekruteerd worden, wiens resultaten deel zullen uitmaken van een groter onderzoek. We maakten gebruik van een poster die verspreid werd op sociale media kanalen (zie *Bijlage 3*), waarop geïnteresseerden privé contact konden opnemen indien ze geïnteresseerd waren om deel te nemen. In dat geval werd hun een online screeningslink doorgestuurd met de screener, waarin ze een korte beschrijving van de studie konden lezen alsook een online informatiebrief. Als deze werd ingevuld, konden ze een aantal vragen beantwoorden in verband met inclusie als ook een vragenlijst rond ruminatie, de nederlandse versie van de *Ruminative Response Scale* (RRS) van Raes et al. (2003), gebaseerd op het onderzoek van Schoofs et al. (2010) en de ontwikkeling van de originele *Ruminative Response Scale* van Treynor et al. (2003) (zie *Bijlage 1*). Deze vragenlijst bestaat uit 22 items die gaan over gedragingen en gedachten die iemand kan stellen wanneer men zich neerslachtig voelt (Raes & Bijttebier, 2012). Participanten kunnen de frequentie van deze gedachten aangeven op een 4-punt Likertschaal (waarbij 1= *bijna nooit* en 4= *bijna altijd*). Item 1 is bijvoorbeeld: "denken aan hoe alleen je je voelt" (Morrow, 2015). De vragenlijst bestaat uit 2 subschalen: "reflection" en "brooding". Deze ondersteunen het 2-factoren model reflection-brooding, waarbij "brooding" de meer maladaptieve vorm

van rumineren blijkt te zijn (Schoofs et al. 2010). Deze vragenlijst heeft een uitstekende interne consistentie (Cronbach's $\alpha = 0.90$) en vertoont een goede convergente validiteit. Op deze manier kunnen we participanten die habitueel een lage, middelmatige en hoge frequentie rumineren hanteren, evenredig verdelen over de verschillende condities. Zo kunnen effecten niet gedreven worden door individuele verschillen in habitueel rumineren.

We hanteerden een aantal exclusiecriteria. We zochten naar rechtshandige participanten. Zowel vrouwen als mannen kwamen in aanmerking, maar vrouwen enkel als ze anticonceptie gebruikten. De reden hiervoor is dat vrouwelijke hormonen tijdens verschillende fases van de menstruatiecyclus meer of minder aanwezig zijn, en dit een invloed heeft op de cortisolstalen die we via speeksel afnemen tijdens de labosessies (Pulopulos et al., 2018). Criteria waardoor mensen onthouden werden deel te nemen zijn onder andere een geschiedenis met epilepsie of regelmatig flauwvallen, gehoorproblemen of tinnitus, cochleaire implantaten, (mogelijke) zwangerschap, hart-, ademhaling- of neurologische aandoeningen, chronische pijn-aandoeningen of een instabiele medische toestand, oogaandoeningen, metaal in de hersenen, een geïmplanteerde neurostimulator of pacemaker, medicatie die invloed heeft op de hersenen of hormoonhuishouding, drugsgebruik, depressie in het afgelopen jaar of depressieve symptomen nu, manische symptomen en doodswensen. Ook werd nagegaan of participanten al ervaring hadden met TMS, om zeker te zijn dat ze blind zouden zijn voor de stimulatie conditie. Indien ze voldeden aan de screeningscriteria, werd hun een email gestuurd om enerzijds te bevestigen dat ze mogen deelnemen, anderzijds om het moment in te plannen wanneer de labosessie plaatsvond. De labosessies werden telkens op namiddagen georganiseerd op vaste tijdstippen om te vermijden dat effecten gedreven werden door het circardiaans ritme van cortisol (Chan & Debono, 2010).

Apparatuur en materiaal

Neurostimulatie

TBS werd toegediend met een 8-vormige spoel vastgemaakt aan een Magstim Rapid Plus magnetische stimulator. Bij de participanten in de sham conditie werd er een placebo variant van de Magstim 8-vormige spoel gebruikt. In elk van de condities werd een totaal van 600 pulsen toegediend op 80% resting motor threshold (rMT). De rMT is de minimale hoeveelheid transcraniale magnetische stimulatie intensiteit die nodig is om een potentiaal te kunnen genereren in de motorische hersenbanen (Borckardt et al., 2006; zie ook hieronder). Er zijn 3 condities: één groep zal continue TBS (cTBS) ontvangen, een andere groep ontvangt intermitterende TBS (iTBS) en de laatste groep ontvangt sham (placebo) TBS (sTBS) als controleconditie. In de conditie met cTBS wordt er ononderbroken 40 seconden TBS toegediend. Tijdens iTBS worden 2 seconden durende theta burst stimulaties elke 10 seconden herhaald, wat resulteert in een totaal van 190 seconden. De placebo magnetische stimulator imiteert de somatosensorische sensaties van actieve TBS, echter zonder enig actief

effect of bijwerkingen (Broadbent et al., 2011). Op het einde van het experiment werd een vragenlijst gebruikt die peilt naar eventuele bijwerkingen van de TBS en be vraagt in hoeverre participanten denken dat de stimulatie echt of sham was (om de effectiviteit van de blinding na te gaan), namelijk de *Adverse Effects* vragenlijst (gebaseerd op Rossi et al., 2009, 2020).

Motor threshold bepaling

De waarde van de motor threshold is de laagst mogelijke intensiteit waarbij neuronen responsief worden. Deze intensiteit wordt later gebruikt in het bepalen van de stimulatie-intensiteit. Het bepalen van de motor threshold gebeurt aan de hand van de visualisatie methode, zoals beschreven door Pridmore et al. (1998). Bij deze methode stimuleren we de motorcortex en kijken we naar de reactie in de duim, vingers en pols (meer specifiek een contractie in de de abductor pollicis brevis) (Pridmore et al., 1998; Greenberg et al., 1997). Vervolgens laten we de intensiteit van de stimulatie zakken tot we minimum 5 van de 10 keer een reactie zien. Vervolgens gaan we stimuleren met een intensiteit van 80% van de resting motor threshold (rMT) waarde.

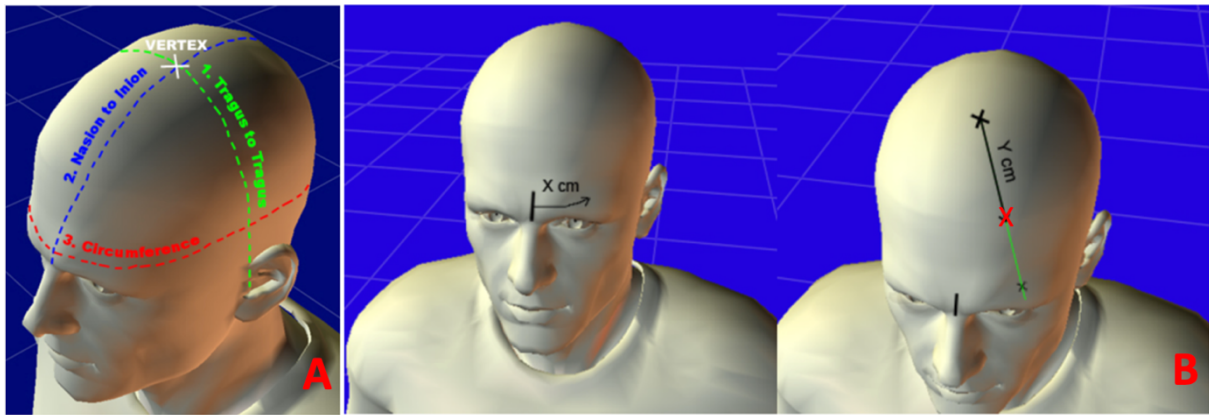
BEAM methode

De BEAM methode ontwikkeld door Beam et al. is een methode specifiek ontwikkeld om de locatie van de L-DLPFC te bepalen, aangezien deze vaak gestimuleerd wordt met TMS in het kader van verschillende behandelingen, waaronder depressie (2009). De methode is gebaseerd op het internationale 10-20 systeem waarmee EEG elektroden geplaatst worden op de schedel, waarbij de L-DLPFC overeenkomt met de F3 locatie (Beam et al., 2009; Mir-Moghtadaei et al., 2015). Deze locatie is echter moeilijk te localiseren bij het toedienen van TMS voor minder ervaren onderzoekers (Beam et al., 2009). Beam et al. ontwikkelden een computer programma¹³ waarbij telkens de afstand van (1) nasion naar inion over de middellijn, (2) linker tragus naar rechter tragus over de middellijn en (3) de omtrek van het hoofd boven de wenkbrauwen en over de inion gemeten en ingevoerd dient te worden. De middelpunten van nasion naar inion en linker en rechter tragus worden ook met een stift aangeduid op het hoofd van de proefpersoon, dit wordt het vertex punt genoemd (zie *Figuur 6A*).

In een tweede fase worden de afstanden berekend door het programma die vervolgens uitgemeten dienen te worden (Beam et al., 2009). De eerste waarde is de X-afstand die, omdat wij de linker DLPFC zullen stimuleren, vanaf de sagittale¹⁴ middellijn naar links gemeten en aangeduid dient te worden. Vervolgens zullen we de lintmeter positioneren van het vertex punt naar het net aangeduide punt X. In deze oriëntatie wordt de Y-afstand gemeten en aangeduid, het eindpunt waarop de TMS coil gepositioneerd zal worden. Dit wordt verduidelijkt op *Figuur 6B*.

¹³ <http://clinicalresearcher.org/F3/>

¹⁴ "(...) describing or relating to a plane that divides the body or an organ into left and right portions" (American Psychological Association, 2016b).



Figuur 6: De positionering van het vertex punt (A) en localisering van het stimulatie punt Y, aangeduid met een rode 'X' (B) (Beam & Borckardt, 2009).

Deze methode is een goed alternatief wanneer neuronavigatie via een MRI scan niet beschikbaar is (Mir-Moghtadaei et al., 2015), is kosten-effectiever en gemakkelijk toe te passen op grote schaal (Herwig et al., 2003), kan sneller uitgevoerd worden en vereist minder training om de coil juist te positioneren (Beam et al., 2009)

Stress taak

We maken gebruik van de Trier Social Stress Test (TSST) om stress te induceren bij de proefpersonen (Kirschbaum et al., 1993). Zoals gesteld door Allen et al., induceert de TSST stress door de participanten een presentatie te laten geven in interview stijl voor een aantal beoordelaars die geen feedback of aanmoediging voorzien, gevolgd door een onverwachte rekenkundige test (2017).

Tijdens de eerste 5 minuten van de taak krijgen de participanten de instructies van de taak en 3 minuten voorbereidingstijd voor het interview. De instructies bevatten enkel informatie over de presentatie voor een fictieve sollicitatie, maar niet over de rekentaak. Deze instructies werden gecommuniceerd via een tablet zodat dit steeds op een gestandaardiseerde manier verliep. Hierna werden de participanten geïnformeerd dat de taak gefilmd werd om later geanalyseerd te worden door gedragsexperten en spraakexperten. Dit om het aspect van sociale evaluatie te verhogen. Participanten werd gevraagd een toestemmingsformulier te tekenen voor de video opnames, waarop de camera aangezet werd en de participant gevraagd werd te gaan staan achter hun stoel. Hierna verliet de proefleider de ruimte.

Vervolgens kwamen de 2 leden van de jury binnen, 2 mensen in een labojas die de participant voor het eerst zag. De juryleden hielden zich strict aan het script zodat de procedure zo gestandaardiseerd mogelijk verliep. De volgende 5 minuten vond het interview plaats. Hierbij proberen de participanten de jury te overtuigen van hun geschiktheid als werknemer voor een fictieve job in het ziekenhuis. Na 5 minuten, werd er overgegaan naar de rekentaak die ingeleid werd door een korte instructie. Vervolgens moest de participant van het getal 2083 telkens 13 aftrekken en opnieuw beginnen van 2083 wanneer deze een fout maakte. Hierbij werd de participant gevraagd oogcontact te houden met een lid van de jury,

terwijl het andere lid van de jury de participant aanmoedigde sneller te tellen en opnieuw te beginnen indien er een fout gemaakt werd. De participant deed deze opdracht ook gedurende 5 minuten, waarop de jury een teken gaf te stoppen en de ruimte verliet.

Meetinstrumenten tijdens de sessie

Zelf-rapportage vragenlijsten

Visual Analog Scale (VAS). Om stress te meten werd de *Visual Analog Scale* (VAS) van Bushnik gehanteerd (2011). Dit meestinstrument wordt gebruikt voor het meten van subjectieve maten en stelt deze voor op een horizontale as als een continuüm. De VAS wordt in klinisch onderzoek vooral gebruikt om de frequentie of intensiteit van symptomen te bepalen. In dit onderzoek wordt de VAS gebruikt als maat van stemming. Bij de stelling ‘ik voel me gestresst’ kan de participant aanduiden op een lijnstuk met als linker pool ‘helemaal niet’ en rechter pool ‘heel erg’ waar deze zichzelf ziet op het continuüm. Alle vragenlijsten werden digitaal afgenomen met een tablet (*voor analoge versie zie Bijlage 4*).

Positive And Negative Affect Scale (PANAS). De PANAS is een zelfrapportage vragenlijst dat bestaat uit 2 onderdelen oftewel “stemmingsschalen”: het ene onderdeel peilt naar positief affect (PA), de andere naar negatief affect (NA) (Watson et al., 1988). Elk van de onderdelen bestaat uit 10 items. Deze items bevatten telkens een begrip waarbij de participant op een schaal van 1 tot 5 kan aanduiden in hoeverre de term op dat moment van toepassing is.. De vragenlijst wordt voornamelijk gebruikt om veranderingen in emoties doorheen een onderzoek te meten (*zie Bijlage 5*).

Primary Appraisal Secondary Appraisal scale (PASA-NL). De PASA-NL is de nederlandse versie van de PASA en bestaat uit 16 items die appraisal bevragen (Gaab, 2009). De vragenlijst bestaat uit 4 subschalen die elk 4 items bevatten. Deze subschalen zijn dreiging, uitdaging, zelfconcept van eigen vaardigheden en verwachting van controle. Dreiging en uitdaging vallen onder primary appraisal¹⁵ (PA), omdat deze subschalen iets zeggen over de perceptie van de situatie. Zelfconcept van eigen vaardigheden en verwachting van controle vallen onder secondary appraisal (SA) omdat deze factoren iets zeggen over de perceptie van eigen krachtbronnen. De participant kan aanduiden in welke mate deze het eens of oneens is met de stelling op een schaal van 1 tot 6. Een gemiddelde van de resultaten bepaalt de uiteindelijke score op de subschalen, als ook de uiteindelijke ‘stress-index’ score (het verschil tussen PA en SA). Deze index zegt iets over globale cognitieve appraisal van de stresstaak en de mate van stress. Hoe hoger deze index, hoe lager men eigen krachbronnen inschat in verhouding tot de situatie (*zie Bijlage 6*).

Adverse Effects. Deze zelf-rapportage vragenlijst peilt naar mogelijke bijwerkingen van de stimulatie die participanten ervaarden. Deze is gebaseerd op het werk van Rossi et

¹⁵ de appraisal theorie stelt dat evaluaties van gebeurtenissen bepalen welke emoties we ervaren (American Psychological Association, 2013)

al.(2021). Verder wordt ook bevraagd in welke mate de participanten zeker zijn van welke stimulatie ze hebben ontvangen en of dit al dan niet invloed had op hun taakprestatie (zie *Bijlage 7*).

Cortisol

Om de cortisolwaarden van de participanten te kunnen analyseren, gebruiken we Salivettes (Sarstedt, Nümbrecht, Duitsland) die een steriel watje bevatten om speeksel te verzamelen. Op deze manier verkrijgen we een zuiver speekselstaal. De participant moet telkens 2 minuten een langwerpige watje in de mond houden, waarna deze in de salivette wordt uitgespuwd, zoals de instructies aangegeven door de producent. De salivettes worden bewaard op een temperatuur van -20 graden tot ze geanalyseerd worden aan de hand van Fluorescence Polarization Immunoassay technologie. De salivette wordt afgenomen na de habituatie, na de TSST taak en vervolgens 4 keer in de recovery, met telkens 15 minuten tussen (zie procedure).

Procedure

Deze masterproef fungeert in het kader van een groter onderzoek waarbij het effect van linkerprefrontale theta burst stimulatie op hartslagvariabiliteit, cortisol, en verschillende subjectieve maten wordt getoetst. In deze scriptie worden enkel de effecten op cortisolproductie, appraisal en affect opgenomen.

Bij de start van de laboratoriumsessies tekenen de participanten de informed consent. In deze eerste 15 minuten wordt aan de participanten ook de werking van de salivettes en de tablet met vragenlijsten uitgelegd, alsook de elektroden voor de electrocardiogram (ECG) meting al bevestigd op het lichaam. Vlak daarna werd de motor threshold van de participanten bepaald. Vervolgens is er een 20 minuten durende habituatie periode waarbij de instructie gegeven werd zo ontspannen mogelijk te worden. Afhankelijk van de conditie waaraan de participant toegewezen werd, zal na deze habituatie periode cTBS, iTBS of sTBS toegediend worden. Tijdens de eerste 10 minuten van de habituatieperiode werd participanten de instructie gegeven zich te ontspannen en een magazine te lezen. Tegelijkertijd werd volgens de BEAM-methode de L-DLPFC gelocaliseerd op het hoofd voor de optimale coil positionering. Na 10 minuten werden de magazines weggenomen en werd gevraagd aan de participanten zich nog even te ontspannen. Na opnieuw 10 minuten van ontspanning (dit keer zonder magazines), werd een eerste reeks vragenlijsten ingevuld via de tablet. Deze eerste reeks bestaat uit de de VAS en de PANAS. Ook werd een eerste salivette (S1) afgenomen om de baseline cortisolwaarden te bepalen.

Voor de neurostimulatie namen de proefpersonen plaats in een TMS stoel. De TMS coil werd vervolgens gepositioneerd over de, op voorhand bepaalde, stimulatie positie (de L-DLPFC). Tijdens de stimulatie werd de participanten gevraagd oorbeschermers te dragen en de ogen te sluiten. Na de stimulatie werd de participanten een 2^e reeks vragenlijsten voorgelegd.

Deze reeks bevat opnieuw de VAS en PANAS, zoals bij het eerste meetmoment, en be vraagt hoe de participanten de periode van stimulatie ervaren.

Na de stimulatie, gingen participanten naar de ruimte waar de TSST plaatsvond . De participanten kregen via een tablet de instructies van de aankomende taak gepresenteerd en werden aansluitend gevraagd de PASA-NL in te vullen. Hierna kregen participanten 3 minuten de tijd om de speech voor te bereiden, al werden ze niet geïnformeerd over de duur van de effectieve voorbereidingstijd. Participanten werden hierna geïnformeerd over de video opnames en werden gevraagd de consent brief voor het filmen van de taak ondertekenen. Vervolgens werd de camera aangezet en werd de participant gevraagd om recht te staan. Dan verliet de proefleider de ruimte en kwamen de juryleden binnen.

De juryleden droegen witte labojassen en namen plaats tegenover de participant. Hierna begon het speech gedeelte van de TSST. Participanten bleven 5 minuten lang aan het woord, voordat een jurylid signaal gaf dat de participant mocht stoppen. Vervolgens werd opnieuw een VAS afgenomen via de tablet. Hierna kreeg de participant de instructies voor de rekentaak. De rekentaak houdt in telkens 13 eenheden af te trekken vanaf een gegeven begin getal. Tijdens de rekentaak werd de participant gevraagd oogcontact te houden met het ene jurylid terwijl het andere jurylid aanspoorde sneller te gaan en aangaf als er een fout gemaakt werd, waarna er gevraagd werd opnieuw te beginnen vanaf het begingetal (in dit geval steeds 2083). Dit deel duurt tevens 5 minuten, waarna een jurylid 'stop' zegt en beiden juryleden de kamer verlaten.

Aan het einde van de TSST wordt een tweede salivette afgenomen (S2), de VAS en PANAS. Hierna begint de stress recovery periode. De participant werd gevraagd te ontspannen voor 10 minuten met de ogen open. Na die 10 minuten ontspanning werd de VAS opnieuw afgenomen. Vervolgens werd ook een derde salivette (S3) afgenomen (15 minuten na salivette 2).

De 45-minuten durende vervolgperiode vindt plaats in de kamer naast de kamer waar de TSST heeft plaatsgevonden. Participanten kregen de instructie dat ze nog een 45 tal minuten zullen mogen ontspannen, omdat we nog 3 vragenlijstreeksen en 3 salivettes zullen afnemen met telkens een kwartier tijd tussen. Na de eerstvolgende 13 minuten wordt salivette 4 (S4) en de VAS afgenomen. Als dit voltooid is, is er weer een ontspanningsperiode van 15 minuten. Dit herhalen we voor salivette 5 (S5) en salivette 6 (S6), al bestaat dat laatste meetmoment uit meer vragenlijsten dan enkel de VAS, namelijk ook de PANAS en *Adverse Effects* vragenlijst. Als manipulatecheck, werd aan participanten aan het einde van de sessie gevraagd welke stimulatie ze dachten gekregen te hebben en in welke mate ze geloofden dat deze invloed had op hun taakprestatie. Participanten werden dan gevraagd naar hun identiteits- en bankgegevens om deze vergoeding te kunnen verlenen waarna de participanten tot slot ook nog een debriefing lazen en ondertekenden. In deze debriefing staat het ware opzet van de studie uitgeschreven.

Resultaten

Vanwege de COVID-19 pandemie werden de cortisol resultaten niet tijdig geanalyseerd. Om deze reden behandelen de resultaten en discussie gedeelten van deze masterproef enkel de subjectieve stressmaten. Alle analyses werden uitgevoerd in JASP (JASP Team, 2022) met een betrouwbaarheidsinterval van 95% ($p = 0,05$). Alle post-hoc testen werden uitgevoerd met een Bonferroni correctie.

Demografische gegevens

De participanten werden in zo gelijk mogelijke groepen verdeeld op basis van geslacht, leeftijd en mate van ruminatie (RRS). Geslacht werd binair geregistreerd waarbij man gelijk stond aan '0' en vrouw gelijk aan '1'. De frequentie V/M is bij benadering gelijk is aan 21/10. De gemiddelde leeftijd is ongeveer 21,7 over condities heen en de gemiddelde ruminatiescore is ongeveer 2 op een schaal van 0 tot 4. De gemiddelden en frequenties per conditie zijn zichtbaar in *Tabel 1*.

condition	N	geslacht		leeftijd		RRS	
		0	1	Mean	SD	Mean	SD
cTBS	22	7	15	21.727	2.548	2.221	0.708
iTBS	21	7	14	21.619	2.819	2.110	0.614
sTBS	22	7	15	21.864	1.754	2.173	0.660
Total	65	21	44				

Tabel 1: de gemiddelden van de demografische gegevens per conditie.

Een ANOVA test ter controle gaf geen significante verschillen aan tussen condities voor leeftijd ($F(2,62) = 0.056$, $p = 0.945$) en ruminatie score ($F(2,62) = 0.154$, $p = 0.858$). Een Chi-Squared test gaf geen significante verschillen aan tussen condities voor geslacht ($\chi^2(2,62) = 0.015$, $p = 0.993$).

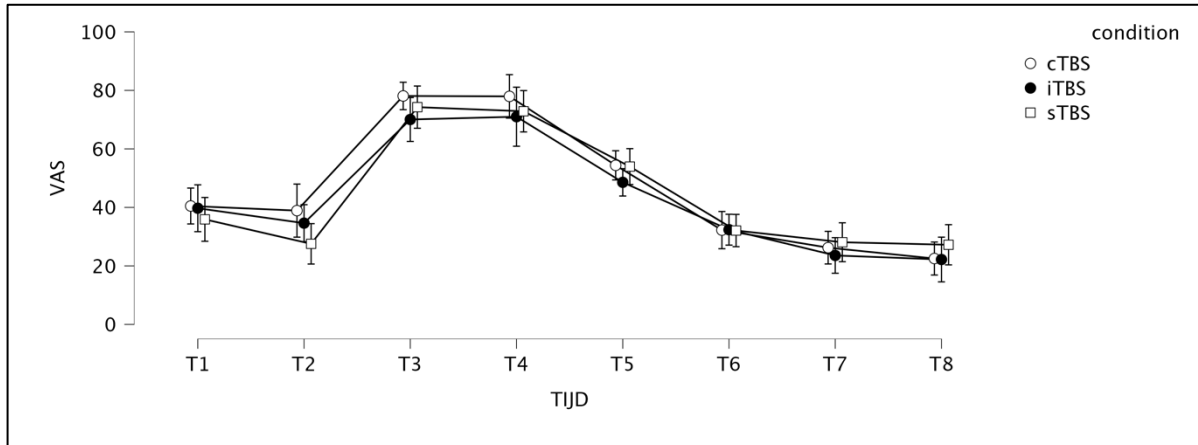
Subjectieve maten van stress

Visual analog scale voor subjectieve stress (VAS)

De repeated measures Anova resultaten tonen een significant within-subjects effect van tijd ($F(7,427) = 116.737$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.403$). Dit betekent dat er significante veranderingen in stress-niveaus plaatsgevonden hebben tijdens het experimentele opzet. Bij de post-hoc test kan vastgesteld worden dat er een significant verschil tussen tijdstip 2 en 3, tijdstip 4 en 5 en tijdstip 5 en 6 (met telkens $p = < .001$). Deze resultaten stroken met onze hypothese over het stressverloop en de effectiviteit van de stresstaak.

De repeated measures Anova resultaten tonen echter geen significant interactie effect van tijd en conditie ($F(14,427) = 0.888$, $p = 0.572$, $\eta^2 = 0.006$). Dit betekent dat het stress-niveau bij subjecten van de iTBS niet sneller daalde in de recovery zoals onze hypothese veronderstelde.

De repeated measures Anova resultaten tonen ook geen significant between-subjects effect van conditie ($F(2,61) = 0.198$, $p = 0.821$, $\eta^2 = 0.002$). Onze hypothese dat de stress niveaus van de iTBS conditie lager zouden liggen dan die van de cTBS en sTBS werd dus ook niet bevestigd. De grafische voorstelling van de resultaten zijn te zien in *Figuur 7*.



Figuur 7: descriptieve plot van de VAS resultaten.

Positief en negatief affect (PANAS)

Subschaal PA

De repeated measures Anova resultaten tonen een significant within-subjects effect van tijd ($F(3,186) = 12.547$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.067$). De post-hoc test geeft aan dat het significante verschil in affect zich bevindt tussen tijdstip 2 en 3 ($p < .001$). Daar is er een significante daling, die volgehouden blijft op tijdstip 4. Dit verloop is dus anders dan de hypothesen vooropstelden: tijdens de recovery herstellen PA waarden zich niet naar baseline.

De repeated measures Anova resultaten tonen geen significant interactie-effect van tijd en conditie ($F(6,186) = 0.800$, $p = 0.571$, $\eta^2 = 0.009$). De iTBS zorgde dus niet voor een attenuatie van de PA-daling tijdens de stresstaak zoals geformuleerd in de hypothese.

De repeated measures Anova resultaten tonen geen significant between-subjects effect van conditie ($F(2,62) = 2.625$, $p = 0.081$, $\eta^2 = 0.046$). Tussen de iTBS conditie en de andere condities was er dus geen significant verschil in PA-waarden zoals onze hypothese voorop stelde. De resultaten van deze subschaal zijn afgebeeld in *Figuur 8*.

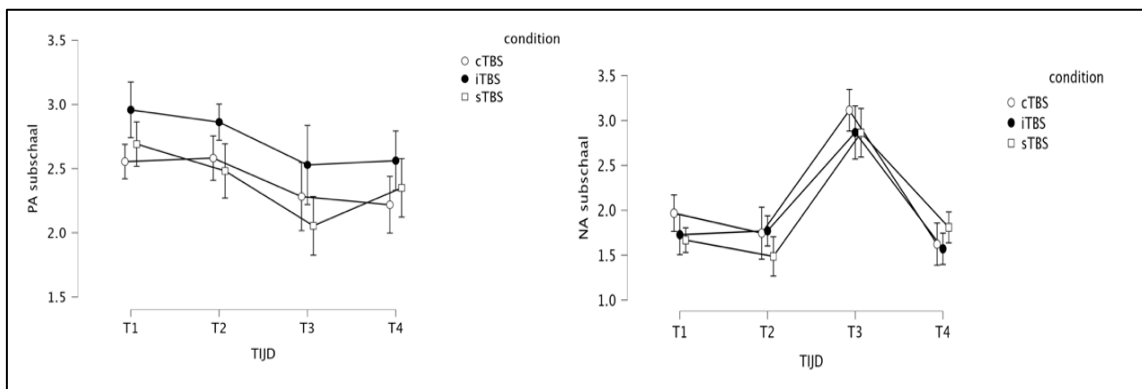
Subschaal NA

De repeated measures Anova geeft een significant within-subjects effect van tijd aan ($F(3,186) = 100.834$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.373$). Zoals bij de PA subschaal werd vervolgens een post-hoc test uitgevoerd, die aangeeft dat het significant verschil zich bevindt tussen tijdstip 2 en 3 ($p < .001$) maar ook tussen tijdstip 3 en 4 ($p < .001$). Deze

resultaten komen overeen met wat de hypothesen over het verloop van stress (en affect) vooropstelden. Tussen tijdstip 2 en 3 wanneer de stresstaak plaatsvindt, stijgen de waarden waarna ze terug zakken naar baseline tussen tijdstip 3 en 4

De repeated measures Anova resultaten geven geen significant interactie-effect van tijd en conditie aan ($F(3,186) = 1.705, p = 0.122, \eta^2 = 0.013$). De iTBS conditie was geen modererende factor die de stijging in NA kon verzwakken, zoals de hypothesen anticipeerden.

De repeated measures Anova resultaten tonen ook geen significant between-subjects effect van conditie ($F(2,62) = 0.489, p = 0.615, \eta^2 = 0.006$). De proefpersonen in de iTBS conditie rapporteren dezelfde hoeveelheid NA gedurende het volledige verloop als de andere proefpersonen, in tegenstelling tot de vooropgestelde hypothesen.

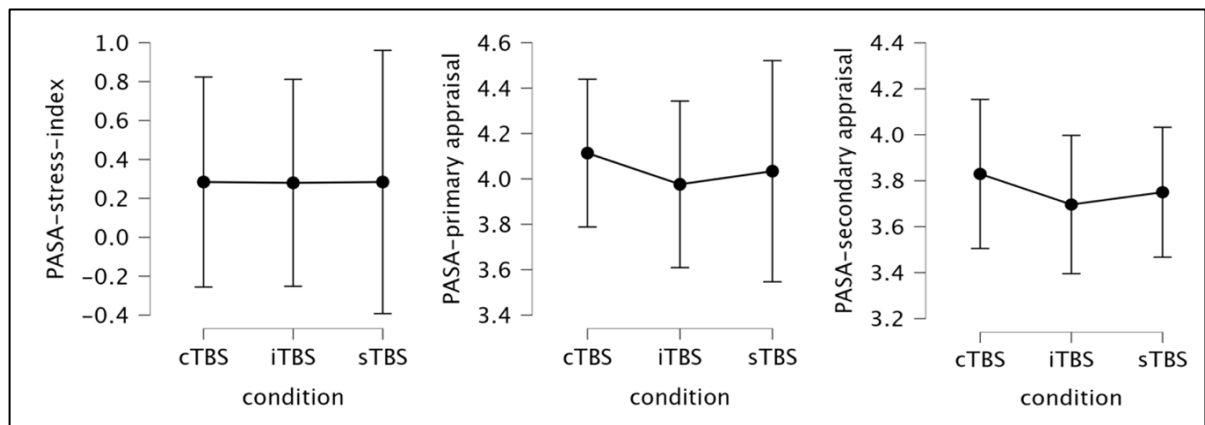


Figuur 8: de resultaten van de positief affect en negatief affect subschaal per conditie op de verschillende tijdstippen.

Primary en secondary appraisal (PASA-NL)

De resultaten van de aparte ANOVA testen toonden geen significant hoofdeffect aan van conditie voor de stress-index ($F(2,62) = 7.695e^{-5}, p = 1.000, \eta^2 = 2.482e^{-6}$), PA-schaal ($F(2,62) = 0.128, p = 0.880, \eta^2 = 0.004$) en SA-schaal ($F(2,62) = 0.210, p = 0.811, \eta^2 = 0.007$). Dit betekent dat de experimentele iTBS conditie geen invloed heeft gehad op PA, SA en bijgevolg ook niet op de stress-index scores, zoals geformuleerde hypothesen veronderstelden. De gemiddelde score op de primary appraisal schaal is 4.042 ($SD = 0.883$), de gemiddelde score op de secondary appraisal schaal is 3.760 ($SD = 0.670$) en bij de stress-index is de gemiddelde score 0.283 ($SD = 1.295$). Dit betekent dat proefpersonen gemiddeld

meer deden aan primary appraisal dan aan secondary appraisal. Deze resultaten zijn grafisch afgebeeld in *Figuur 9*.



Figuur 9: de descriptieve plots van de stress-index, PA-schaal en SA-schaal.

Adverse effects en manipulation check

De one-way ANOVA van de *adverse effects* vragenlijst items toont geen significant verschil over condities heen ($F(2,62) = 2.842$, $p = 0.066$, $\eta^2 = 0.084$). Dit betekent dat er geen significant verschil bestaat in bijwerkingen die proefpersonen aangeven tussen condities, waardoor gesteld kan worden dat het iTBS protocol niet voor meer bijwerkingen zorgt dan andere condities.

De one-way ANOVA van de manipulation check werd toegepast op de individuele vragen van deze check. Bij de vraag welke stimulatie men dacht gekregen te hebben, al dan niet sham of echt, toont de ANOVA geen significant verschil over condities heen ($F(2,62) = 2.382$, $p = 0.101$, $\eta^2 = 0.071$). Bij de vraag hoe zeker ze waren van hun antwoord, toont de ANOVA geen significant verschil over condities heen ($F(2,62) = 0.115$, $p = 0.857$, $\eta^2 = 0.005$). Dit betekent dat de blinding voor conditie goed gewerkt heeft en er geen conditie is waarin proefpersonen correcter antwoordden of zekerder waren van hun antwoord.

Discussie

HF-rTMS is een veilige methode om klinische relevante verschillen in depressie symptomen uit te lokken (Berlim et al., 2013). Een nieuwe vorm van rTMS is iTBS (Huang et al., 2007; Suppa et al., 2016). Dit stimulatieprotocol verschilt van rTMS door het triplet ritme van pulsen (Huang et al., 2005; Oberman et al., 2011), de lagere stimulatie intensiteit (Huang et al., 2005) en een kortere duur van de sessie (Chung et al., 2014). Volgens Bakker et al. zou iTBS een even groot effect hebben als het standaard HF-rTMS protocol bij de behandeling van MDD (2015). Door de kortere sessieduur zouden meer patiënten gelijktijdig een behandeling kunnen ondergaan en zou de kostprijs van de behandeling zakken (Blumberger et al., 2018). Er is echter nog te weinig onderzoek om deze hypothese te onderbouwen en om deze vorm van stimulatie reeds in te zetten bij een klinische populatie.

Stress is sterk gelinkt met depressie (Hammen, 2005) en bestaat uit een fysiologisch en psychologisch aspect (American Psychological Association, 2022a). Het doel van dit onderzoek is de effecten van iTBS op fysiologische en psychologische stress bij gezonde proefpersonen te meten aan de hand van cortisol, appraisal en affect. De steekproef bestond uit 65 proefpersonen rond de leeftijd van 22 jaar, waarbij er dubbel zoveel mannen als vrouwen deelnamen. Mannen en vrouwen werden even verdeeld over condities en op basis van hun habituele ruminatie-score die afgenomen werd bij de screening. De psychologische concepten werden geoperationaliseerd door het gebruik van de PASA-NL (Gaab, 2009) en PANAS (Watson et al., 1988) vragenlijsten en de VAS schaal (Bushnik, 2011). Cortisol werd verzameld en gemeten aan de hand van speeksel. Stress werd uitgelokt door de TSST, een taak psychosociale stress uitlokt (Kirschbaum et al., 1993). Onze hypothese was dat iTBS zou zorgen voor een attenuatie van cortisolsecretie in vergelijking met de placebo stimulatie en de cortisolsecretie bij cTBS sterker zou zijn dan dan bij de placebo stimulatie. Verdere hypothesen waren dat iTBS de psychologische processen betrokken bij de stressrespons zou bufferen in vergelijking met de controleconditie en cTBS en dat de recovery naar baseline bij iTBS sneller zou verlopen.

Analyses tonen geen significant verschil in gerapporteerde stress tussen iTBS, cTBS en placebo stimulatie groepen na de TSST. Zowel iTBS en cTBS zorgden dus niet voor significante effecten op gerapporteerde stress. Ook toonden de ANOVA analyses na de TSST geen snellere daling in subjectieve stress bij iTBS in vergelijking met andere condities. iTBS zorgde er niet voor dat de ervaring van stress sneller wegebde in vergelijking met cTBS of de conditie zonder actieve stimulatie. Over de gehele lijn zijn er dus geen significante effecten van iTBS op subjectieve stress in dit onderzoek. Deze bevindingen liggen in lijn met de bevindingen van Pulopulos (2020) en De Witte (2020) die een gelijkaardig protocol toepasten en tevens de TSST hanteerden als stressor maar ook met die van Era et al. (2021) die bij een steekproef van zowel mannen als vrouwen geen effecten vond op subjectieve stress. De hypothesen over cortisol kunnen helaas niet beantwoord worden door praktische implicaties van de COVID-19 pandemie.

De analyses tonen echter aan dat de TSST wel een valide methode is om subjectieve stress te induceren, te merken aan de significante veranderingen in appraisal en affect na de taak. Proefpersonen rapporteren hogere primary appraisal, lagere secondary appraisal alsook dalingen in positief affect en stijgingen in negatief affect vlak na de stresstaak. Bij de VAS vindt er een significante stijging in gerapporteerde stress plaats tijdens de eerste taak van de TSST, die volgehouden blijft tot na de tweede taak van de TSST. Er is pas een significante daling in gerapporteerde stress wanneer de recovery fase van start gaat, die een half uur doorgaat tot halverwege de recovery. Vanaf dan is gerapporteerde stress terug op baseline waarde en vinden er geen significante fluctuaties plaats tijdens het laatste half uur recovery. Bij de PANAS verschilt het verloop bij de PA en NA subschalen. Positief affect daalt significant tijdens de stresstaak. Deze daling herstelt zich echter niet terug naar baseline tijdens de recovery. Negatief affect stijgt daarentegen tijdens de stresstaak, maar herstelt zich wel volledig terug naar baseline na de recovery periode. De PASA werd enkel vlak na de instructies van de TSST afgenomen. De resultaten tonen dat proefpersonen gemiddeld meer primary appraisal dan secondary appraisal toepasten, wat resulteert in een stress-index score groter dan 0. Dit is een indicatie dat de stresstaak al stress induceerde in de voorbereidingsfase van de taak.

Sterktes, limitaties en implicaties

Een innovatief aspect van dit onderzoek is dat de iTBS methode zowel met cTBS als placebo stimulatie vergeleken werd. Op die manier kon deze nieuwe stimulatiemethode vergeleken worden met een controleconditie, maar ook met continue stimulatie. Een bijkomende sterkte van dit onderzoek is dat de effecten van habitueel rumineren op de stressrespons grotendeels buiten spel worden gezet door de verdeling van participanten op basis van habituele ruminatiescore. Zo kon deze bijkomende factor de effecten van iTBS niet beïnvloeden, zoals bij De Witte et al. wel het geval was (2020). Ook werd er gebruik gemaakt van meerdere subjectieve maten om de stresservaring in kaart te brengen. Dit geeft een genuanceerder beeld van de verschillende elementen die deel uitmaken van de subjectieve stressrespons.

Het is ook vernieuwend dat dit onderzoek naar iTBS een steekproef van zowel mannen als vrouwen bevat. De heterogeniteit die hierdoor gecreëerd wordt, kan een nadeel zijn voor interne validiteit. Geslachtsverschillen zouden namelijk de resultaten kunnen vertekenen, zeker omdat onze steekproef dubbel zoveel vrouwen als mannen bevat. Voordien gebruikten onderzoeken vooral steekproeven van enkel vrouwen, vanwege de effecten van oestrogeen op cortisol (Goldstein, 2005; Kajantie & Phillips, 2006). Oestrogeen kan namelijk een buffer zijn voor het sympathisch zenuwstelsel en HPA-as activeerbaarheid. Onderzoek toont ook dat mannen een acutere HPA-as reactie hebben op psychosociale stressors, zoals de opdrachten van de TSST (Kudielka & Kirschbaum, 2005; Kajantie & Phillips, 2006). Deze gegevens zouden kunnen betekenen dat het gebrek aan geobserveerde effecten van hersenstimulatie kan liggen aan onze steekproef en de frequentie V/M. Een steekproef van zowel vrouwen als mannen kan wel een voordeel voor de externe validiteit van deze studie betekenen, omdat gevonden resultaten generaliseerbaar zijn voor zowel mannen als vrouwen. Voor toekomstig

onderzoek zou het gunstig zijn om evenveel mannen als vrouwen op te nemen in de steekproef. Zo kunnen geslachtsverschillen nagegaan worden in een steekproef waarbij vrouwen en mannen in gelijke mate gerepresenteerd worden om de interne validiteit te waarborgen.

Een ander kenmerk van onze steekproef is de jonge gemiddelde leeftijd van rond de 22 jaar. Deze homogeniteit heeft als voordeel een hogere interne validiteit van de resultaten voor deze leeftijdsgroep, maar als nadeel de beperkte externe validiteit voor de volledige populatie. Onderzoek toont aan dat er een verschil is tussen de stressrespons van jongere en oudere mensen (Folkman et al., 1987). Folkman et al. vinden een significant verschil in secondary appraisal tussen de jongere groep (gemiddelde leeftijd van 40 jaar) en de oudere groep (gemiddelde leeftijd van 69 jaar), namelijk dat de jongere groep verwachtte meer controle te hebben over de stressor dan de oudere groep. Ook doen deze groepen frequenter beroep op andere copingstijlen die passen bij de passievere houding die samenhangt bij het gevoel van gebrek aan controle, stelt Folkman. Bij een steekproef van oudere proefpersonen zouden we dus mogelijk wel een effect vinden van iTBS op de stressrespons. Onderzoek naar verschillen in de stressrespons na iTBS tussen jongvolwassenen (20-30 jaar) en oudere volwassenen (30-40 jaar) kan een interessante invalshoek voor toekomstig onderzoek vormen.

Het gebrek aan significante effecten van iTBS kan mogelijks ook te wijten zijn aan kenmerken van de TSST. Een kenmerk van de HPA-as is de grote inter- en intrapersoonlijke variatie in reactiviteit, zoals te merken bij de afname van de TSST (Kudielka et al., 2007). Zij stellen dat bij het gebruik van de TSST geslachtsverschillen en leeftijdsverschillen in cortisolsecretie kunnen optreden, al zijn deze echter niet direct te linken aan de subjectieve stressrespons, die wel gelijkend is bij de TSST over geslacht en leeftijden heen. Kelly et al. vinden wel geslachtsverschillen bij de subjectieve stressrespons. Zij stellen dat vrouwen vlak na de TSST een grotere daling in vrolijkheid rapporteren en een stijging in angst en irritabiliteit (2008). Een verhoogde reactiviteit op stress bij vrouwen zou de reden kunnen zijn dat vrouwen veel meer stress rapporteren na stressvolle of angst uitlokkende situaties (Kelly et al., 2006; Kudielka et al., 2004) en vrouwen meer depressie en angst gerelateerde klachten melden (Fujita et al., 1991; Thomsen et al., 2005; Turgeon et al., 1998). Vrouwen zijn ook gevoeliger voor het ontwikkelen van een depressie (Nolen-Hoeksema et al., 1999). Mogelijke geslachtsverschillen in de respons op iTBS en het gebruik van de TSST moeten in kaart gebracht worden opdat toekomstig onderzoek niet vertekend kan worden door deze potentiële invloed.

Het zou ook kunnen dat 1 sessie stimulatie gewoonweg te weinig is om bij gezonde participanten een verandering in subjectieve stress uit te lokken. Remue et al. stelden in hun systematische review dat slechts 1 sessie neurostimulatie (meer specifiek rTMS en tDCS) te weinig is om bij gezonde participanten een effect op stemming te bewerkstelligen (2016). Ook Baeken et al. vinden geen significante effecten van HF-rTMS op stemming bij gezonde, vrouwelijke participanten (2008). Voor cortisolsecretie vond Baeken et al. wel een effect van

HF-rTMS na 1 sessie (2014), maar voor iTBS hebben we hier door de ontbrekende data nog geen zicht op. Ook zou hersenstimulatie na de TSST zoals bij De Witte et al. (2020) mogelijk sterkere effecten op subjectieve stressmaten kunnen opleveren. Dit dient verder geëxploreerd te worden. Voor toekomstig onderzoek is het dus sterk aangeraden opnieuw cortisol en psychologische stress ten gevolge van de TSST te meten, met meerdere sessies iTBS die ofwel voor of na de TSST plaatsvinden. Op die manier zullen eventuele effecten op cortisol geregistreerd kunnen worden en kan er verder onderzocht worden hoe mechanismes van de fysiologische stressreactie en de psychologische stressreactie samenhangen. Buchanan et al. stellen dat negatief affect fluctuaties in cortisol kan beïnvloeden via de HPA-as (1999). Er is echter meer onderzoek naar de relatie met positief affect en andere psychologische correlaten van stress. Ook is het interessant om voor meerdere sessies stimulatie te kiezen en de timing van iTBS aan te passen tot het optimale protocol bereikt wordt.

Een belangrijke omgevingsfactor in dit onderzoek was de COVID-19 pandemie. De prevalentie van stress, algemene psychologische distress maar ook depressie en angststoornissen was hoger in de algemene populatie tijdens de COVID-19 pandemie (Lakhan et al., 2020). De COVID-19 pandemie kan gefunctioneerd hebben als toegevoegde stressor in het dagelijkse leven omdat de pandemie nieuw, onvoorspelbaar en oncontroleerbaar was, de belangrijkste kenmerken van een stressor (Mason, 1968). Ook de genomen maatregelen kunnen extra stress opgeleverd hebben: uit data van 26 landen blijkt dat ten gevolge van isolatie jongeren en vrouwen meer stress ervaren dan mannen en ouderen (Kowal et al., 2020). Onze steekproef zijn merendeel vrouwen en jonge mensen, waardoor dit zeker een impact gehad kan hebben op onze data. De pandemie kan gekarakteriseerd worden als een universele chronische stressor vanwege de lange duurtijd en impact op het dagelijkse leven (Pfeifer et al., 2021).

Het is dus niet ondenkbaar dat ook individuen die niet voldoen aan diagnostische criteria subklinische veranderingen ondergaan hebben (Khan et al., 2020). Chronische stress kan namelijk structurele en functionele veranderingen van de prefrontale en limbische regio's uitlokken (Pfeifer et al., 2021), met name een vermindering in grijze stof in de mediale PFC (Ansell et al., 2012). Salomon et al. deden onderzoek naar volume veranderingen in de hersenen van 50 proefpersonen voor en na het begin van de COVID-19 pandemie (2021). Deze proefpersonen waren niet besmet met het virus en ondervonden dus geen somatische klachten ten gevolge van het virus. Zij stelden een verhoogd volume van grijze stof in de amygdala vast dat zich traag reduceerde na de lockdown. Of chronische stress (zoals door de COVID-19 pandemie) een effect heeft op de verwerking van een acute stressor (zoals de TSST) is weinig onderzocht (Kudielka & Wüst, 2010; Matthews et al., 2001). Recente studies wijzen op het idee dat chronische stress zou zorgen voor een vervlakte stressrespons (Lam et al., 2018; Sandner et al., 2020). Dit kan verklaard worden door het idee van allostatische overlast dat in de introductie van fysiologische stress reeds besproken werd (McEwen, 1998). Dit is slijtage van het stressmechanisme, waardoor de negatieve feedbacklus van de HPA-as minder sensitief is (Herman et al., 2005; McEwen, 1998). Het zou dus mogelijk zijn dat participanten

in onze steekproef een vervlakte stressrespons toonden ten gevolge van de COVID-19 pandemie en de chronische stress die deze met zich meebrengt.

Chronische stress lijkt ook tot een grotere kwetsbaarheid voor psychopathologie (McEwen, 1998). Individuen die in de COVID-19 pandemie een psychopathologie ontwikkelden zijn mogelijk minder veerkrachtige individuen dan degenen die geen psychopathologie ontwikkelden (Killgore et al., 2020). Aangezien we als exclusie-criteria 'depressie in het afgelopen jaar of depressieve symptomen nu, manische symptomen en doodswensen' hanteerden, kan dit voor ons onderzoek tijdens de COVID-19 pandemie betekenen dat onze steekproef bestond uit veerkrachtige individuen. Dit zou ook een mogelijke verklaring kunnen bieden voor het ontbreken van effecten van hersenstimulatie, aangezien veerkrachtigheid als persoonskenmerk samenhangt met hoge linker DLPFC activiteit (Salehinejad et al., 2017).

Door het meten van cortisol, affect en appraisal worden de belangrijkste parameters van zowel de subjectieve als fysiologische stresservaring in kaart gebracht. Desondanks dit onderzoek geen effecten van iTBS op stress aan het licht kan brengen en geen resultaten van cortisol bevat, biedt deze een opening voor toekomstig onderzoek door de betrouwbaarheid van gekende instrumenten te verifiëren, de belangrijkste factoren en belemmeringen voor een werkzaam protocol aan te wijzen en mogelijke groepsverschillen in vraag te stellen.

Referenties

Allen, A. P., Kennedy, P. J., Dockray, S., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress*, *6*, 113–126.

<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>

American Psychological Association. (z.d.). *Stressor*. APA. Geraadpleegd op 17 augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/stressor>

American Psychological Association. (2001). *Emotional Valence*. APA. Geraadpleegd op 6 augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/emotional-valence>

American Psychological Association. (2002). *Rumination*. APA. Geraadpleegd op 1 augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/rumination>

American Psychological Association. (2013, 10 april). *Appraisal theory*. APA. <https://dictionary.apa.org/appraisal-theory>

American Psychological Association. (2016a, 29 februari). *Pituitary gland*. APA. <https://dictionary.apa.org/pituitary-gland>

American Psychological Association. (2016b, maart 1). *Sagittal*. APA. Geraadpleegd op 2 augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/sagittal>

American Psychological Association. (2018a, mei 29). *Epinephrine*. APA. <https://dictionary.apa.org/epinephrine>

American Psychological Association. (2018b, september 28). *Norepinephrine*. APA. <https://dictionary.apa.org/norepinephrine>

American Psychological Association. (2018c, 1 november). *Stress effects on the body*. APA.

<https://www.apa.org/topics/stress/body#:~:text=The%20autonomic%20nervous%20system%20has,%E2%80%9Cfight%20or%20flight%E2%80%9D%20response.>

American Psychological Association. (2019a, mei 29). *Stratified Sampling*. APA.

<https://dictionary.apa.org/stratified-sampling>

American Psychological Association. (2019b, juni 5). *Convulsion*. APA.

<https://dictionary.apa.org/convulsion>

American Psychological Association. (2019c, 3 november). *Fight-or-flight response*. APA.

<https://dictionary.apa.org/fight-or-flight-response.>

American Psychological Association. (2021, 23 november). *Sympathetic Adrenal Medullary*

Axis. APA. Geraadpleegd op 21 december 2021, van

<https://dictionary.apa.org/sympathetic-adrenal-medullary-axis>

American Psychological Association. (2022a, 21 juli). *Stress*. APA. Geraadpleegd op 1

augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/stress>

American Psychological Association. (2022b, augustus 2). *Remission*. APA. Geraadpleegd op

16 augustus 2022, van <https://dictionary.apa.org/remission>

Ansell, E. B., Rando, K., Tuit, K., Guarnaccia, J., & Sinha, R. (2012). Cumulative Adversity and

Smaller Gray Matter Volume in Medial Prefrontal, Anterior Cingulate, and Insula

Regions. *Biological Psychiatry*, 72(1), 57–64.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.022>

Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 410–422.

<https://doi.org/10.1038/nrn2648>

Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1376–1385.

<https://doi.org/10.1038/nn.4087>

Baeken, C. (2018). Accelerated rTMS: A Potential Treatment to Alleviate Refractory Depression. *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02017>

Baeken, C., De Raedt, R., Leyman, L., Schiettecatte, J., Poppe, K., Kaufman, L., Haes, M., Vanderhasselt, M. A., Anckaert, E., & D’Haenen, H. (2009). The impact of one session of HF-rTMS on salivary cortisol in healthy female subjects. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(4–2), 586–590.

<https://doi.org/10.1080/15622970701560351>

Baeken, C., Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M., & D’haenen, H. (2008). Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers. *Clinical Neurophysiology*, *119*(3), 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.044>

Baeken, C., Vanderhasselt, M. A., Remue, J., Herremans, S., Vanderbruggen, N., Zeeuws, D., Santermans, L., & De Raedt, R. (2013). Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, *151*(2), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.008>

- Baeken, C., Vanderhasselt, M., Remue, J., Rossi, V., Schiettecatte, J., Anckaert, E., & De Raedt, R. (2014). One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females. *Neuropsychologia*, *57*, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.019>
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., & Downar, J. (2015). rTMS of the Dorsomedial Prefrontal Cortex for Major Depression: Safety, Tolerability, Effectiveness, and Outcome Predictors for 10 Hz Versus Intermittent Theta-burst Stimulation. *Brain Stimulation*, *8*(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>
- Balmores-Paulino, R. S. (2019). Homeostasis. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, 1–2. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28099-8_674-1
- Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(4), 303–312. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm029>
- BCcampus Open Education. (2014a, 3 november). *Figure 16.4 Theories of stress as response, stimulus, and transaction*. [Flowchart]. Stress and Coping. <https://opentextbc.ca/introductiontopsychology/wp-content/uploads/sites/9/2014/03/figures.gif>
- BCcampus Open Education. (2014b, 3 november). *Figure 16.5 The Transactional Theory of Stress and Coping, by J. Walinga*. [Flowchart]. Stress and coping. <https://opentextbc.ca/introductiontopsychology/wp-content/uploads/sites/9/2014/03/image005.gif>

- Beam, W., & Borckardt, J. (2009). *BA9 BA8 BA42 Location System* [Illustratie].
clinicalresearcher.org. <http://clinicalresearcher.org/F3/calculate.php>
- Beam, W., Borckardt, J. J., Reeves, S. T., & George, M. S. (2009). An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulation*, 2(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.006>
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., & Daskalakis, Z. J. (2013). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225–239. <https://doi.org/10.1017/s0033291713000512>
- Blagden, J., & Craske, M. G. (1996). Effects of active and passive rumination and distraction: A pilot replication with anxious mood. *Journal of Anxiety Disorders*, 10(4), 243–252. [https://doi.org/10.1016/0887-6185\(96\)00009-6](https://doi.org/10.1016/0887-6185(96)00009-6)
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30295-2)
- Borckardt, J. J., Nahas, Z., Koola, J., & George, M. S. (2006). Estimating Resting Motor Thresholds in Transcranial Magnetic Stimulation Research and Practice. *The Journal of ECT*, 22(3), 169–175. <https://doi.org/10.1097/01.yct.0000235923.52741.72>

- Broadbent, H. J., Van den Eynde, F., Guillaume, S., Hanif, E. L., Stahl, D., David, A. S., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2011). Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in randomised sham-controlled trials: A systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *12*(4), 240–248.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2010.541281>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry*, *74*(2), 143.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
- Buchanan, T. W., Al’Absi, M., & Lovallo, W. R. (1999). Cortisol fluctuates with increases and decreases in negative affect. *Psychoneuroendocrinology*, *24*(2), 227–241.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(98\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(98)00078-x)
- Bushnik, T. (2011). Visual Analog Scale. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, 2626.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1788
- Campbell, T. S., Johnson, J. A., & Zernicke, K. A. (2013). Cognitive Appraisal. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 442. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_1115
- Cannon, W.B. (1939). *The wisdom of the body* (2nd ed.). Norton & Co..
- Card, J. P. (2001). Hypothalamus. *Encyclopedia of Life Sciences*.
<https://doi.org/10.1038/npg.els.0000148>
- Cárdenas-Morales, L., Nowak, D. A., Kammer, T., Wolf, R. C., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2009). Mechanisms and Applications of Theta-burst rTMS on the Human Motor

Cortex. *Brain Topography*, 22(4), 294–306. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0084-7>

Chan, S., & Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1(3), 129–138.
<https://doi.org/10.1177/2042018810380214>

Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin*, 52(3), 597–617.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011570>

Chen, F., Ke, J., Qi, R., Xu, Q., Zhong, Y., Liu, T., Li, J., Zhang, L., & Lu, G. (2018). Increased Inhibition of the Amygdala by the mPFC may Reflect a Resilience Factor in Post-traumatic Stress Disorder: A Resting-State fMRI Granger Causality Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00516>

Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., Yang, D., Mu, J., Zhu, D., Zou, D., & Xie, P. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Research*, 210(3), 1260–1264. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.007>

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–1403.
<https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1398>

- Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2014). Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depression and Anxiety, 32*(3), 182–192.
<https://doi.org/10.1002/da.22335>
- Cohen, S., Kamarck, T., and Mermelstein, R.(1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior, 24*, 386-396.
- Collins Dictionary. (2021, 22 april). *Induction: definition and meaning*. Collins Dictionaries.
<https://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/induction>
- Connolly, S. L., & Alloy, L. B. (2017). Rumination interacts with life stress to predict depressive symptoms: An ecological momentary assessment study. *Behaviour Research and Therapy, 97*, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.07.006>
- Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 10*(4), 470–478. <https://doi.org/10.3758/cabn.10.4.470>
- Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology, 43*(3), 245–265.
<https://doi.org/10.1348/0144665031752934>
- De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clinical Psychology Review, 41*, 61–69.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.006>

- De Witte, S., Baeken, C., Pulpulos, M. M., Josephy, H., Schietecatte, J., Anckaert, E., De Raedt, R., & Vanderhasselt, M. A. (2020). The effect of neurostimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex on post-stress adaptation as a function of depressive brooding. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *96*, 109687. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109687>
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Di Iorio, R., de Waure, C., Pasqualetti, P., & Profice, P. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *105*(5), 2150–2156. <https://doi.org/10.1152/jn.00781.2010>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Meglio, M., Tonali, P. A., & Rothwell, J. C. (2008). The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *586*(16), 3871–3879. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, A., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P. A., Ranieri, F., Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2005). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *565*(3), 945–950. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.087288>
- Dias-Ferreira, E., Sousa, J. C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A. R., Cerqueira, J. J., Costa, R. M., & Sousa, N. (2009). Chronic Stress Causes Frontostriatal Reorganization and

Affects Decision-Making. *Science*, 325(5940), 621–625.

<https://doi.org/10.1126/science.1171203>

Duncan, J. (2010). The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(4), 172–179.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.004>

Dolcos, F. (2006). Brain Systems Mediating Cognitive Interference by Emotional Distraction. *Journal of Neuroscience*, 26(7), 2072–2079. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5042-05.2006>

Edwards, M. J., Talelli, P., & Rothwell, J. C. (2008). Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *The Lancet Neurology*, 7(9), 827–840. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70190-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70190-x)

Era, V., Carnevali, L., Thayer, J. F., Candidi, M., & Ottaviani, C. (2021). Dissociating cognitive, behavioral and physiological stress-related responses through dorsolateral prefrontal cortex inhibition. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105070.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105070>

Folkman, S. (1984). Personal control and stress and coping processes: A theoretical analysis.

Journal of Personality and Social Psychology, 46(4), 839–852.

<https://doi.org/10.1037/0022-3514.46.4.839>

Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1988). Coping as a mediator of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(3), 466–475. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.3.466>

- Folkman, S., Lazarus, R. S., Pimley, S., & Novacek, J. (1987). Age differences in stress and coping processes. *Psychology and Aging*, 2(2), 171–184.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.2.2.171>
- Forgas, J. P. (Ed.). (2001). *Handbook of affect and social cognition*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Fredrickson, B. L. (1998). What Good Are Positive Emotions? *Review of General Psychology*, 2(3), 300–319. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.2.3.300>
- Fredrickson, B. L. (2002). Positive emotions. In C. R. Snyder & S. J. Lopez (Eds.), *Handbook of positive psychology* (pp. 120–134). Oxford University Press.
- Fu, W., & Jhamandas, J. H. (2020). Amylin and amylin receptors in Alzheimer's disease. In V. R. Preedy & C. R. Martin (Eds.), *Genetics, Neurology, Behavior, and Diet in Dementia* (Vol. 2, pp. 309–324). Elsevier Gezondheidszorg. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815868-5.00020-7>
- Fujita, F., Diener, E., & Sandvik, E. (1991). Gender differences in negative affect and well-being: The case for emotional intensity. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(3), 427–434. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.61.3.427>
- Gaab, J. (2009). PASA - Primary Appraisal Secondary Appraisal. *Verhaltenstherapie*, 19(2), 114–115. <https://doi.org/10.1159/000223610>
- Gaab, J., Blättler, N., Menzi, T., Pabst, B., Stoyer, S., & Ehlert, U. (2003). Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 28(6), 767–779. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00069-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00069-0)

- Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U., & Ehlert, U. (2005). Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(6), 599–610.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.001>
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, *2*(2), 59–72. <https://doi.org/10.1002/depr.3050020202>
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E., Schwartz, T., & Sackeim, H. A. (2010). Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *67*(5), 507–516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M., & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, *6*(14), 1853–1856.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
- Goldstein, J. M. (2005). Hormonal Cycle Modulates Arousal Circuitry in Women Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, *25*(40), 9309–9316. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2239-05.2005>
- Goodman, W. K., Janson, J., & Wolf, J. M. (2017). Meta-analytical assessment of the effects of protocol variations on cortisol responses to the Trier Social Stress Test. *Psychoneuroendocrinology*, *80*, 26–35.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.030>

- Gray, E.K., & Watson, D.B. (2001). Emotion, mood, and temperament: Similarities, differences and a synthesis. In R. L. Payne & C. L. Cooper (Eds.), *Emotion at work* (pp. 21–45). Chichester, UK: Wiley.
- Greenberg, B., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., Wassermann, E. M., Post, R. M., & Murphy, D. L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry*, *154*(6), 867–869.
<https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.867>
- Gründemann, D., Schechinger, B., Rappold, G., & Schömig, E. (1998). Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nature Neuroscience*, *1*(5), 349–351. <https://doi.org/10.1038/1557>
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*(1), 293–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
- Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, *94*(12), 1816–1825. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *24*(3), 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress

Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621.

<https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1201–1213.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>

Herwig, U., Satrapi, P., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the International 10–20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography*, 16(2), 95–99. <https://doi.org/10.1023/b:brat.0000006333.93597.9d>

Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)

Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>

Huang, Y. Z., Edwards, M., Rounis, E., & Rothwell, J. (2007). Theta burst stimulation on human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), e151.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.07.224>

Huerta, P. T., & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 6(1), 7.
<https://doi.org/10.1186/1743-0003-6-7>

- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Function during Acute and Chronic Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1148*(1), 64–73. <https://doi.org/10.1196/annals.1410.012>
- JASP Team (2022). *JASP (Version 0.16.2)* [Computer software]. <https://jasp-stats.org/>
- Kajantie, E., & Phillips, D. I. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(2), 151–178. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.07.002>
- Kelly, M. M., Forsyth, J. P., & Karekla, M. (2006). Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: An experimental evaluation of panic vulnerability in a non-clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*, *44*(10), 1421–1430. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.10.012>
- Kelly, M. M., Tyrka, A. R., Anderson, G. M., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2008). Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *39*(1), 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.02.003>
- Khan, K. S., Mamun, M. A., Griffiths, M. D., & Ullah, I. (2020). The Mental Health Impact of the COVID-19 Pandemic Across Different Cohorts. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *20*(1), 380–386. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00367-0>
- Killgore, W. D., Taylor, E. C., Cloonan, S. A., & Dailey, N. S. (2020). Psychological resilience during the COVID-19 lockdown. *Psychiatry Research*, *291*, 113216. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113216>

- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1–2), 76–81. <https://doi.org/10.1159/000119004>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*(2), 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
- Kowal, M., Coll-Martín, T., Ikizer, G., Rasmussen, J., Eichel, K., Studzińska, A., Koszałkowska, K., Karwowski, M., Najmussaib, A., Pankowski, D., Lieberoth, A., & Ahmed, O. (2020). Who is the Most Stressed During the COVID-19 Pandemic? Data From 26 Countries and Areas. *Applied Psychology: Health and Well-Being*, *12*(4), 946–966. <https://doi.org/10.1111/aphw.12234>
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(1), 83–98. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00146-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00146-4)
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2007). Ten years of research with the Trier Social Stress Test—revisited.
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, *69*(1), 113–132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009>

- Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2010). Human models in acute and chronic stress: Assessing determinants of individual hypothalamus–pituitary–adrenal axis activity and reactivity. *Stress, 13*(1), 1–14. <https://doi.org/10.3109/10253890902874913>
- Lakhan, R., Agrawal, A., & Sharma, M. (2020). Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress during COVID-19 Pandemic. *Journal of Neurosciences in Rural Practice, 11*(04), 519–525. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716442>
- Lam, J. C., Shields, G. S., Trainor, B. C., Slavich, G. M., & Yonelinas, A. P. (2018). Greater lifetime stress exposure predicts blunted cortisol but heightened DHEA responses to acute stress. *Stress and Health, 35*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1002/smi.2835>
- Larson, J., & Munkácsy, E. (2015). Theta-burst LTP. *Brain Research, 1621*, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.034>
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. McGraw-Hill.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality, 1*(3), 141–169. <https://doi.org/10.1002/per.2410010304>
- Lazarus, R. S., PhD, & Folkman, S., PhD. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping* (1ste ed.). Springer Publishing.
- Lesage, F. X., Berjot, S., & Deschamps, F. (2012). Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occupational Medicine, 62*(8), 600–605. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs140>

- Li, Y., Wang, L., Jia, M., Guo, J., Wang, H., & Wang, M. (2017). The effects of high-frequency rTMS over the left DLPFC on cognitive control in young healthy participants. *PLOS ONE*, *12*(6), e0179430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179430>
- Lisanby, S. H., Husain, M. M., Rosenquist, P. B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., Gilmer, W., Marangell, L. B., Aaronson, S., Daskalakis, Z. J., Canterbury, R., Richelson, E., Sackeim, H. A., & George, M. S. (2008). Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: Clinical Predictors of Outcome in a Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*, *34*(2), 522–534. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.118>
- Martin, C., Preedy, V., & Patel, V. B. (2015). *Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder*. Springer Publishing.
- Mason, J. W. (1968). A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System. *Psychosomatic Medicine*, *30*(5), 576–607. <https://doi.org/10.1097/00006842-196809000-00020>
- Matthews, K. A., Gump, B. B., & Owens, J. F. (2001). Chronic stress influences cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress and recovery, especially in men. *Health Psychology*, *20*(6), 403–410. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.20.6.403>
- McCarty, R. (2016). The Fight-or-Flight Response. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, 33–37. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800951-2.00004-2>
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *71*(4), 78. <https://doi.org/10.5688/aj710478>

- McEwen, B. S. (1998). Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T67–T83. <https://doi.org/10.1530/joe-15-0121>
- Merriam-Webster. (2019, 23 november). *Subconvulsive*. The Merriam-Webster.Com Dictionary. Geraadpleegd op 20 april 2021, van <https://www.merriam-webster.com/medical/subconvulsive>
- Michl, L. C., McLaughlin, K. A., Shepherd, K., & Nolen-Hoeksema, S. (2013). Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: Longitudinal evidence in early adolescents and adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 339–352. <https://doi.org/10.1037/a0031994>
- Mir-Moghtadaei, A., Caballero, R., Fried, P., Fox, M. D., Lee, K., Giacobbe, P., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Downar, J. (2015). Concordance Between BeamF3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stimulation*, 8(5), 965–973. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.05.008>

- Morgan, G. A., Harmon, R. J., & Maslin-Cole, C. A. (1990). Mastery Motivation: Definition and Measurement. *Early Education & Development, 1*(5), 318–339.
https://doi.org/10.1207/s15566935eed0105_1
- Morrow, J. (2015). *RSS-scale (RSQ-rumination)*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1409.3929>.
- Moulier, V., Gaudeau-Bosma, C., Isaac, C., Allard, A. C., Bouaziz, N., Sidhoumi, D., Braha-Zeitoun, S., Benadhira, R., Thomas, F., & Januel, D. (2016). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood in healthy subjects. *Socioaffective Neuroscience & Psychology, 6*(1), 29672. <https://doi.org/10.3402/snp.v6.29672>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., . . . Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet, 380*(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61689-4)
- Nolen-Hoeksema, S. (1998). Ruminative Coping with Depression. *Motivation and Self-Regulation across the Life Span, 237–256*.
<https://doi.org/10.1017/cbo9780511527869.011>
- Nolen-Hoeksema, S., Larson, J., & Grayson, C. (1999). Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology, 77*(5), 1061–1072. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.77.5.1061>

- Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J., & Fredrickson, B. L. (1993). Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *Journal of Abnormal Psychology, 102*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.102.1.20>
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science, 3*(5), 400–424. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>
- Nummenmaa, L., & Niemi, P. (2004). Inducing affective states with success-failure manipulations: A meta-analysis. *Emotion, 4*(2), 207–214. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.2.207>
- Oberman, L., Edwards, D., Eldaief, M., & Pascual-Leone, A. (2011). Safety of Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Neurophysiology, 28*(1), 67–74. <https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e318205135f>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences, 9*(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1251*(1), E1–E24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x>
- Orbell, S., Schneider, H., Esbitt, S., Gonzalez, J. S., Gonzalez, J. S., Shreck, E., Batchelder, A., Gidron, Y., Pressman, S. D., Hooker, E. D., Wiebe, D. J., Rinehart, D., Hayman, L. L., Meneghini, L., Kikuchi, H., Kikuchi, H., Desouky, T. F., McAndrew, L. M., Mora, P. A., . . .

- . Turner, J. R. (2013). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1017–1018. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_460
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Papageorgiou, C., & Wells, A. (2003). *Depressive Rumination: Nature, Theory and Treatment* (1ste editie). Wiley.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
- Pearlin, L. I., & Schooler, C. (1978). The Structure of Coping. *Journal of Health and Social Behavior*, 19(1), 2. <https://doi.org/10.2307/2136319>
- Pfeifer, L. S., Heyers, K., Ocklenburg, S., & Wolf, O. T. (2021). Stress research during the COVID-19 pandemic and beyond. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 581–596. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.045>
- Pridmore, S., Fernandes Filho, J. A., Nahas, Z., Liberatos, C., & George, M. S. (1998). Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation. *The Journal of ECT*, 14(1), 25-27. <https://doi.org/10.1097/00124509-199803000-00004>

- Pruessner, J. C., & Ali, N. (2015). Neuroendocrine Mechanisms of Stress Regulation in Humans. *Neuroendocrinology of Stress*, 121–142.
<https://doi.org/10.1002/9781118921692.ch6>
- Pulopulos, M. M., Schmausser, M., De Smet, S., Vanderhasselt, M. A., Baliyan, S., Venero, C., Baeken, C., & De Raedt, R. (2020). The effect of HF-rTMS over the left DLPFC on stress regulation as measured by cortisol and heart rate variability. *Hormones and Behavior*, 124, 104803. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104803>
- Pulopulos, M. M., Vanderhasselt, M. A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 63–71.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.004>
- Rachid, F. (2018). Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review. *Psychiatry Research*, 262, 363–372.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.009>
- Raes, F., & Bijttebier, P. (2012, 8 januari). *Ruminative Response Scale (RRS)*. Tijdschriftgedragstherapie. Geraadpleegd op 20 juli 2021, van https://www.tijdschriftgedragstherapie.nl/scripts/shared/artikel_pdf.php?id=TG-2012-1-8
- Raes, F., Hermans, D., & Eelen, P. (2003). De Nederlandstalige versie van de Ruminative Response Scale (RSS-NL) en de Rumination on Sadness Scale (RSS-NL). *Gedragstherapie*, 36, 97–104.

- Remue, J., Baeken, C., & De Raedt, R. (2016). Does a single neurostimulation session really affect mood in healthy individuals? A systematic review. *Neuropsychologia*, *85*, 184–198. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.012>
- Richter-Levin, G., & Xu, L. (2018). How could stress lead to major depressive disorder? *IBRO Reports*, *4*, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2018.04.001>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., . . . Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, *39*(6), 1161–1178. <https://doi.org/10.1037/h0077714>
- Salehinejad, M. A., Nejati, V., & Derakhshan, M. (2017). Neural correlates of trait resiliency: Evidence from electrical stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and orbitofrontal cortex (OFC). *Personality and Individual Differences*, *106*, 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.11.005>
- Salomon, K. (2013a). Physiological Reactivity. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1493–1494. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_274
- Salomon, K. (2013b). Stress. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1886. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_285

Salomon, K. (2013c). Stress Responses. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1894–1895.

https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_286

Salomon, T., Cohen, A., Barazany, D., Ben-Zvi, G., Botvinik-Nezer, R., Gera, R., Oren, S., Roll, D., Rozic, G., Saliy, A., Tik, N., Tsarfati, G., Tavor, I., Schonberg, T., & Assaf, Y. (2021). Brain volumetric changes in the general population following the COVID-19 outbreak and lockdown. *NeuroImage*, 239, 118311.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118311>

Sandner, M., Lois, G., Streit, F., Zeier, P., Kirsch, P., Wüst, S., & Wessa, M. (2020).

Investigating individual stress reactivity: High hair cortisol predicts lower acute stress responses. *Psychoneuroendocrinology*, 118, 104660.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104660>

Schoofs, H., Hermans, D., & Raes, F. (2010). Brooding and Reflection as Subtypes of Rumination: Evidence from Confirmatory Factor Analysis in Nonclinical Samples using the Dutch Ruminative Response Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32(4), 609–617. <https://doi.org/10.1007/s10862-010-9182-9>

Seeman, T. E., Singer, B., Wilkinson, C. W., & Bruce McEwen. (2001). Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 225–240. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00043-3)

Selye, H. (1974). *Stress Without Distress*. J.P. Lippincott.

Selye, H. (1983) The Stress Concept: Past, Present and Future. In: Cooper, C.L., Ed., *Stress Research Issues for the Eighties*, John Wiley & Sons, New York, 1-20.

<https://doi.org/10.1177/105960118300800407>

- Selye, H. (1984). *The Stress of Life*. McGraw-Hill Education.
- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biological Psychiatry*, *61*(2), 198–209. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.048>
- Skinner, E. A., Edge, K., Altman, J., & Sherwood, H. (2003). Searching for the structure of coping: A review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychological Bulletin*, *129*(2), 216–269. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.2.216>
- Smith, C. A., & Lazarus, R. S. (1990). Emotion and adaptation. In L. A. Pervin (Ed.), *Handbook of personality: Theory and research* (pp. 609–637). The Guilford Press.
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., D. Repella, J., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, *48*(12), 1133–1141. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01065-9)
- Stalder, T., & Kirschbaum, C. (2013). Cortisol. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 507–512. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_171
- Stangor, C., Walinga, J., & BCcampus. (2014). *Introduction to Psychology*. BCcampus, BC Open Textbook Project.
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Rothwell, J. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established

- Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- Suzuki, S. I., & Ito, D. (2013). Psychological Stress. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1561. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_421
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1987). Long-Term Potentiation. *Annual Review of Neuroscience*, 10(1), 131–161. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.001023>
- Thomsen, D. K. (2006). The association between rumination and negative affect: A review. *Cognition & Emotion*, 20(8), 1216–1235.
<https://doi.org/10.1080/02699930500473533>
- Thomsen, D. K., Mehlsen, M. Y., Viidik, A., Sommerlund, B., & Zachariae, R. (2005). Age and gender differences in negative affect—Is there a role for emotion regulation? *Personality and Individual Differences*, 38(8), 1935–1946.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.12.001>
- Treynor, W., Gonzalez, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2003). Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research*, 27(3), 247–259.
<https://doi.org/10.1023/a:1023910315561>
- Turgeon, L., Marchand, A., & Dupuis, G. (1998). Clinical Features in Panic Disorder with Agoraphobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 12(6), 539–553.
[https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(98\)00031-0](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(98)00031-0)
- Vrshek-Schallhorn, S., Avery, B. M., Ditcheva, M., & Sapuram, V. R. (2018). The cortisol reactivity threshold model: Direction of trait rumination and cortisol reactivity

association varies with stressor severity. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 113–122.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.002>

Watkins, E., & Moulds, M. (2005). Positive beliefs about rumination in depression—a replication and extension. *Personality and Individual Differences*, 39(1), 73–82.

<https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.12.006>

Watkins, E. R. (2008). Constructive and unconstructive repetitive thought. *Psychological Bulletin*, 134(2), 163–206. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.2.163>

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>

<https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>

Watson, D., & Tellegen, A. (1985a). *The two-factor structure of affect* [Illustratie]. APA PsycNet. <https://psycnet.apa.org/record/1986-00110-001>

Watson, D., & Tellegen, A. (1985b). Toward a consensual structure of mood. *Psychological Bulletin*, 98(2), 219–235. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.219>

Wong, D. L., Tai, T. C., Wong-Faull, D. C., Claycomb, R., Meloni, E. G., Myers, K. M., Carlezon, W. A., & Kvetnansky, R. (2011). Epinephrine: A Short- and Long-Term Regulator of Stress and Development of Illness. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(5), 737–748. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9768-0>

Young, A. H. (2004). Cortisol in Mood Disorders. *Stress*, 7(4), 205–208.

<https://doi.org/10.1080/10253890500069189>

Zhu, L. J., Liu, M. Y., Li, H., Liu, X., Chen, C., Han, Z., Wu, H. Y., Jing, X., Zhou, H. H., Suh, H., Zhu, D. Y., & Zhou, Q. G. (2014). The Different Roles of Glucocorticoids in the

Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity.

PLoS ONE, 9(5), e97689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097689>

Zoccola, P. M., & Dickerson, S. S. (2012). Assessing the relationship between rumination and cortisol: A review. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.03.007>

Bijlagen

Bijlage 1

Online screeningsvragenlijst

Page 1

De invloed van niet-invasieve hersenstimulatie over de voorste hersenen op sociale interacties

Het Ghent Experimental Psychiatry (GHEP) Lab zoekt gezonde, rechtshandige vrijwilligers (M/V) tussen 18 en 35 jaar voor deelname aan een studie naar de effecten van theta burst magnetische stimulatie (TBS) over de voorste hersenen op sociale interacties. TBS is een vorm van niet-invasieve hersenstimulatie die gebruik maakt van magnetische pulsen. Het is een veilige techniek die onder andere gebruikt wordt in onderzoek met gezonde proefpersonen en patiënten, maar ook als de behandeling gebruikt wordt voor verschillende psychiatrische aandoeningen zoals depressie.

In het kort - Wat?

- **1 online screeningsvragenlijst (+/- 5 min)**: indien hieruit blijkt dat u in aanmerking komt voor het vervolg van de studie zal u een email ontvangen voor deel te nemen aan:

-1 labo sessie van +/- 2u in het UZ Gent (C. Heymanslaan 10, K12F, ingang 17)

-1 korte online survey (+/- 15 min)

- Voor deelname aan alle onderdelen van de studie is er een vaste onkostenvergoeding van €30

De studie werd goedgekeurd door het Ethisch comité van het UZ Gent en UGent. Als u wenst deel te nemen, klik [hier](#) om de volledige informatiebrief voor deelnemers te lezen. Indien u akkoord gaat met de informatiebrief, kan u de screeningsvragenlijst invullen.

Enkel indien u, op basis van uw antwoorden op de screeningsvragenlijst, in aanmerking komt voor het vervolg van de studie zal u een email ontvangen voor een afspraak vast te leggen voor een sessie in ons labo in het UZ Gent. Bij aanvang van deze sessie, zal u opnieuw gevraagd worden dit document door te nemen en te ondertekenen.

Uw gegevens zullen worden bewaard in het kandidatenbestand voor deze studie. **Na afloop van de rekrutering voor deze studie zullen uw gegevens permanent verwijderd worden.** Uw gegevens worden enkel intern en uiterst vertrouwelijk bewaard en zullen nooit worden doorgegeven aan derden.

Bij vragen kan u steeds mailen naar Stefanie.DeSmet@UGent.be.

Wenst u deel te nemen aan deze studie?

- Ja, ik wens deel te nemen

(De participant kan enkel verder gaan naar de volgende pagina, indien die bovenstaande box aantikt)

Online consent informatiebrief screeningsvragenlijst

Enkel indien u volledig akkoord gaat met deelname aan de studie, zal u op de volgende pagina doorgaan naar de online screeningsvragenlijst. Na het invullen van de screeningsvragenlijst, kan u in aanmerking komen voor verdere deelname aan de studie. (De participant kan enkel verder gaan naar de volgende pagina, indien alle boxes aangetikt zijn).

Ik heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment" pagina 1 tot en met 8 gelezen en begrepen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker.
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever van de studie. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medische-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking ervan.

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

Ik ben geïnformeerd over de studie en stem in om deel te nemen aan de volgende delen studie:

- | | |
|--|--|
| 1) Ik ben geïnformeerd over het verloop van de studie en stem ermee in om volledig samen te werken met de onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar. | |
| 2) Ik ben geïnformeerd dat volgende onderzoeken deel uit maken van de studie:
1.1. Online screeningsvragenlijst
1.2 Niet-invasieve hersenstimulatie
1.3 Communicatietoek
1.4. Online survey | |
| 3) Ik ben geïnformeerd dat dat mijn e-mail adres gebruikt zal worden voor het doorsturen van de online survey. | |
| 4) Ik geef toestemming om mijn resultaten op vertrouwelijke wijze te bewaren, te verwerken en gepseudonimiseerd te rapporteren, met de mogelijkheid dat de geanonimiseerde dataset (niet meer terug te leiden naar de identiteit van de participant) online beschikbaar gesteld wordt voor onderzoeksdoeleinden. | |

Page 3

Gelieve onderstaande vragen in te vullen. Alle antwoorden die u geeft zullen vertrouwelijk behandeld worden.

Email adres: _____

Wat is uw geslacht?

- Man
- Vrouw

Wat is uw leeftijd? _____

Wat is uw handvoorkeur?

- Rechtshandig
- Linkshandig
- Ambidexter

Heeft u de afgelopen 14 dagen Corona klachten (bijv. hoesten, koorts, kortademigheid) gehad of contacten met individuen met Corona klachten gehad?

- Ja
- Nee

Heeft u of nabije familieleden epilepsie of ooit een stuip trekking of een aanval gehad?

- Ja
- Nee

Bent u wel eens flauwgevallen?

- Ja
- Nee

Zo ja, beschrijf dan bij welke gelegenheid(en)? _____

Heeft u ooit een hoofdtrauma gehad dat gediagnosticeerd werd als een hersenschudding of geassocieerd werd met bewustzijnsverlies?

- Ja
- Nee

Heeft u gehoorproblemen of een voorgeschiedenis van tinnitus/oorsuizen?

- Ja
- Nee

Heeft u cochleaire implantaten?

- Ja
- Nee

Bent u zwanger of is er een kans dat u dat bent?

- Ja
- Nee

Hebt u hart-, ademhaling-, of neurologische aandoeningen/problemen?

- Ja
- Nee

Hebt een onstabiele medische toestand of chronische pijn aandoening?

Online screeningsvragenlijst, versie 1 dd. 13 januari 2021

- Ja
- Nee

Hebt u een oogziekte (bijziend of verziend zijn geen oogziekten)

- Ja
- Nee

Heeft u metaal in de hersenen, de schedel of elders in uw lichaam (bijv. splinters, fragmenten, clips, enz.)?

- Ja
- Nee

Heeft u een geïmplanteerde neurostimulator (bijv. diepe hersenstimulator, epiduraal/subdural, vagus nervus stimulator)?

- Ja
- Nee

Heeft u een pacemaker of intracardiale lijnen?

- Ja
- Nee

Neemt u dagelijks medicijnen? (anticonceptie rekenen we hier niet onder)

- Ja
- Nee

Zo ja, gelieve op te sommen. _____

Heeft u in het verleden ooit een transcranieel magnetische stimulatie (TMS) of theta burst stimulatie (TBS) ondergaan?

- Ja
- Nee

Als dat zo is, waren er dan problemen?

- Ja
- Nee

Gebruikt u op regelmatige basis drugs? (meerdere keren per maand/week voor een langere periode)

- Ja
- Nee

Bent u afgelopen jaar in behandeling geweest voor depressie? (antidepressiva en/of gedragstherapie)

- Ja
- Nee

Heeft u zich de afgelopen 2 weken, elke dag voortdurend depressief of neerslachtig gevoeld?

- Ja
- Nee

Heeft u zich gedurende het grootste deel van de afgelopen 2 jaren bedroefd, somber of depressief gevoeld?

Online screeningsvragenlijst, versie 1 dd. 13 januari 2021

- Ja
- Nee

Heeft u de afgelopen maand, gedachten gehad dat u beter af zou zijn wanneer u dood was of wenste u dat u dood was?

- Ja
- Nee

Heeft u zich ooit een periode (>24u) bijzonder uitgelaten, 'high' of zo boordevol energie en zelfverzekerd gevoeld dat u daardoor in moeilijkheden bent geraakt of dat anderen dachten dat u uit uw gewone doen was? (zonder dat u onder invloed van drugs of alcohol was)

- Ja
- Nee

Ruminative Response Scale NL

Mensen denken en doen heel wat verschillende dingen wanneer ze droevig zijn, zich triest, neerslachtig of depressief voelen. Gelieve elk van de onderstaande uitspraken te lezen en aan te geven of je bijna nooit, soms, vaak, of bijna altijd datgene denkt of doet wat in elke uitspraak staat beschreven, **wanneer je droevig bent, je neerslachtig of depressief voelt**. Gelieve aan te geven wat je dan doorgaans doet, niet wat je denkt dat je zou moeten doen.

		bijna nooit	soms	vaak	bijna altijd
1.	Ik denk na over hoe alleen ik me voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Ik denk "Ik zal niet in staat zijn mijn werk te doen omdat ik me zo slecht voel".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Ik denk na over de vermoeidheid en de pijn die ik voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Ik denk na over hoe moeilijk het is me te concentreren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Ik denk na over hoe passief en ongemotiveerd ik me voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Ik analyseer recente gebeurtenissen om te proberen te begrijpen waarom ik neerslachtig/depressief ben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Ik denk na over hoe ik niets meer lijk te voelen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Ik denk "Waarom kom ik maar niet op gang?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Ik denk "Waarom reageer ik altijd op deze manier?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Ik ga alleen weg en denk na over waarom ik me zo voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Ik schrijf op waar ik aan zit te denken en analyseer dat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Ik denk na over een recente gebeurtenis, waar ik dan van wens dat het beter was verlopen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Online screeningsvragenlijst, versie 1 dd. 13 januari 2021

		bijna nooit	soms	vaak	bijna altijd
13.	Ik denk "Waarom heb ik problemen die andere mensen niet hebben?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Ik denk na over hoe droevig ik me voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Ik denk na over al mijn tekortkomingen, mislukkingen, fouten, en vergissingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Ik denk na over hoe ik geen zin heb om ook maar iets te doen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Ik analyseer mijn persoonlijkheid om te proberen te begrijpen waarom ik neerslachtig/depressief ben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Ik ga ergens in m'n eentje naartoe om na te denken over mijn gevoelens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Ik denk na over hoe boos ik ben op mezelf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Ik luister naar droevige muziek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Ik zonder mezelf af en denk na over de redenen waarom ik me droevig voel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Ik probeer mezelf te begrijpen door me te richten op mijn neerslachtige/depressieve gevoelens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	Ik denk "Ik zal niet in staat zijn mijn werk te doen als ik hier niet uit geraak".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.	Ik denk "Wat doe ik toch om dit te verdienen?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	Ik denk "Ik zal niet in staat zijn me te concentreren als ik me zo blijf voelen".	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.	Ik denk "Waarom kan ik de dingen niet beter aan?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bedankt voor het invullen van de online screeningsvragenlijst! Enkel **als** blijkt uit uw antwoorden op de online screeningsvragenlijst dat **u in aanmerking komt voor deelname aan het verdere verloop van de studie, zal u een email ontvangen** waarin u zal gevraagd worden om een afspraak vast te leggen voor de experimentele sessie die zal doorgaan in het UZ Gent.

Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment

Titel van de studie Een beeldvormingsstudie naar de effecten van hersenstimulatie bij gezonde individuen

Officiële titel

NL: Een beeldvormingsstudie naar de effecten van theta burst stimulatie priming bij gezonde Individuen

EN: Priming stimulation: a multimodal neuroimaging study to evaluate the effects of theta burst stimulation priming on prefrontal cortex functioning in healthy individuals

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een experimenteel-klinische studie. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

1 WAT IS HET DOEL VAN DE STUDIE?

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een experimenteel-klinische studie met als doel de effecten van theta burst stimulatie (TBS) priming, toegepast over de voorste hersengebieden, te onderzoeken aan de hand van functionele hersenbeeldvorming, een veilige en veelgebruikte beeldvormingstechniek om de activiteit van de hersenen te onderzoeken. De opdrachtgever van deze studie is de Universiteit Gent, de hoofdonderzoeker is Prof. Dr. Chris Baeken. Studenten van de vakgroep Hoofd en Huid (GE34) zullen deel uitmaken van het onderzoeksteam.

Theta burst stimulatie (TBS) is een vorm van repetitieve transcranieel magnetische stimulatie (rTMS), ook wel herhaalde magnetische hersenstimulatie genoemd. Bij TBS wordt een spoel op het hoofd geplaatst die magnetische pulsen afgeeft aan een bepaald gebied in de hersenen. Op die plek ontstaat daardoor elektrische activiteit die doorstroomt naar regio's die hiermee in verbinding staan. TBS kan hersengebieden stimuleren of juist dempen, afhankelijk van de frequentie. Door ongevoelige gebieden actiever te maken of overgevoelige gebieden minder actief te maken ontstaat er meer communicatie tussen verschillende hersengebieden, waardoor psychiatrische symptomen kunnen verbeteren. TBS is bewezen effectief voor de behandeling van depressieve stoornissen. Het is een vorm van neurostimulatie die voornamelijk bij de behandeling van depressie ingezet wordt, maar ook bij de behandeling van andere psychiatrische aandoeningen. Net zoals bij een behandeling met psychotherapie en/of medicatie, reageert niet iedereen op TBS. Hierdoor blijft de klinische werkzaamheid van TBS vrij bescheiden.

Voorgaand onderzoek suggereert het gebruik van **TBS priming** om de effecten van TBS te verbeteren. **Dit betekent dat men TBS tweemaal kort na elkaar toepast,**

waarbij de eerste keer TBS dient als een priming voor de tweede keer TBS. De eerste keer TBS gaat onze hersenen als het ware voorbereiden of *priming* voor de tweede keer TBS. Het idee van priming is dat men anders reageert door iets wat men eerder heeft meegemaakt. In de context van hersenstimulatie betekent dit dat men beter reageert op stimulatie nadat men kort ervoor al stimulatie heeft gekregen.

Stimulatie zal toegediend worden ter hoogte van de **dorsolaterale prefrontale cortex, een van de voorste hersengebieden**. De dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) is een gebied dat verantwoordelijk is voor de executieve functies. Executieve functies is een overkoepelende term voor hogere controlefuncties in de hersenen zoals beslissingen nemen. Ze vormen de basis voor verschillende cognitieve, emotionele en sociale vaardigheden. Een belangrijke executieve functie is het tijdelijk opslaan van taak-relevante informatie in de hersenen. De opslagplaats in de hersenen waar deze informatie tijdelijk bewaard wordt noemen we het werkgeheugen. Uit onderzoek is gebleken dat individuen tijdens een depressieve episode problemen vertonen met het verwerken van nieuwe (emotionele) informatie in het werkgeheugen. Ook gezonde proefpersonen vertonen hierin individuele verschillen die hen meer of minder kwetsbaar kunnen maken voor het ontwikkelen van een depressie.

Met oog op preventie en behandeling van depressie vragen we ons af op welke manier TBS priming over de DLPFC, veranderingen zal teweegbrengen in onze hersenen en het verwerken van (emotionele) informatie in het werkgeheugen beïnvloedt. We zullen dit onderzoeken aan de hand van **functionele hersenbeeldvorming**. Hiermee kan de plaats van hersenactiviteit bepaald worden. Er wordt een 3D-afbeelding van de hersenen gemaakt, waarbij te zien is waar en wanneer in de hersenen hersenactiviteit plaatsvindt. Als deze gebieden actief zijn, is er meer doorbloeding van zuurstofrijk bloed; met functionele hersenbeeldvorming kan dat afgebeeld worden.

2 WAT HOUDT DEELNAME AAN DE STUDIE IN VOOR U?

Enkel wanneer u voldoet aan de voorwaarden tot deelname (zie onderdeel 5) zal u worden toegelaten om deel te nemen aan de studie. Het verloop van de studie bestaat uit 2 delen: a) het éénmalig invullen van een online survey (15 minuten), en b) 4 experimentele sessies (elk 120 minuten, 1 per week) die zullen plaatsvinden in het Universitair Ziekenhuis Gent. De online survey bevraagt a) een reeks psychologische kenmerken, b) demografische gegevens, en c) gegevens met betrekking tot levensstijl en gezondheid. Tijdens de wekelijkse experimentele sessies (in totaal 4) zullen er functionele hersenbeeldvorming scans worden uitgevoerd. Daarnaast zal tijdens elk van de sessies TBS toegediend worden ter hoogte van de DLPFC en zal u een cognitieve taak uitvoeren. Op verschillende tijdstippen tijdens de sessies zal u vragenlijsten invullen die betrekking hebben op uw gemoedstoestand en gedachten. Voor uw volledige deelname aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van €150.

3 HOEVEEL PERSONEN ZULLEN AAN DEZE STUDIE DEELNEMEN?

Er zullen in totaal 50 personen aan deze studie deelnemen.

4 WAT IS DE DUUR VAN DEZE STUDIE?

De verwachte totale duur van de studie voor u is ongeveer 8uur. Er zijn 4 sessies (1 per week) van ongeveer 2u die doorgaan in het UZ Gent, MR dwarsgebouw (ingang 55) en 1 online vragenlijst van ongeveer 15 minuten die u thuis kan invullen.

5 WAT WORDT VERWACHT VAN DE DEELNEMER?

Voor het welslagen van de studie, is het uitermate belangrijk dat u volledig meewerkt met de onderzoeker en dat u zijn/haar instructies nauwlettend opvolgt.

Bovendien moet u onderstaande items respecteren:

- U bent een gezonde vrijwilliger (M/V) die bereid is tot deelname aan de studie.
- U bent rechtshandig.
- U bent minimum 18 jaar en maximum 45 jaar oud.
- U hebt de afgelopen 14 dagen geen Corona klachten gehad of contact gehad met individuen die klachten hadden.
- U bent niet zwanger.
- U hebt geen voorgeschiedenis van epilepsie of nabije familieleden met (een voorgeschiedenis van) epilepsie.
- U hebt geen hart-, ademhaling-, of neurologische aandoeningen/problemen.
- U hebt geen psychiatrische stoornis of neemt geen medicatie die een invloed kan hebben op uw psychische toestand.
- U hebt geen huidig middelenmisbruik.
- U heeft geen nabije familieleden die suicide pleegden.
- U hebt geen onstabiele medische toestand of chronische pijn-aandoeningen.
- U hebt geen oogziekte(n).
- U hebt geen gehoorproblemen of voorgeschiedenis van tinnitus/oorsuizen.
- U hebt geen cochleaire implantaten.
- U hebt geen onstabiele medische toestand of chronische pijn-aandoening.
- U hebt geen claustrofobie.
- U hebt geen tatoeages of permanente make-up met metaal inkt.
- U hebt geen medische pleister die niet af kan.
- U heeft geen metaalsplinters of metalen/magnetische prothesen of artificiële regulatoren in of aan het lichaam (pacemaker, neurostimulator, inwendig hoorapparaat, tandprothesen,...). Wel toegestaan zijn tandvullingen en een tandbeugel die je kan afzetten.

6 WELKE PROCEDURES VINDEN TIJDENS DE STUDIE PLAATS?

6.1 Procedures en studieverloop:

Op sociale media zal u informatie kunnen vinden over het experiment en kan u deze informatiebrief nalezen. Indien u voldoet aan de voorwaarden tot deelname (zie deel

5) en interesse heeft om deel te nemen aan de studie, kan u via email contact opnemen met Stefanie De Smet, een medewerker van het onderzoeksteam (Stefanie.DeSmet@UGent.be).

Bij aanvang van de studie, zal u gevraagd worden om het informatietoestemmingsformulier volledig te doornemen, en kan u uw geïnformeerde toestemming geven om vrijwillig deel te nemen aan de studie.

U zal gevraagd worden om 4 keer naar het UZ Gent te komen (MR dwarsgebouw, ingang 55). In elk van de sessies, zal u functionele hersenbeeldvorming scans ondergaan en een cognitieve taak uitvoeren in de scanner, waarbij we zullen kijken hoe goed u (emotionele) informatie in het werkgeheugen kan verwerken. U zal aan het begin van de sessie (vooraleer u in de scanner gaat), een korte training krijgen hoe u de cognitieve taak moet uitvoeren. Uw hersenactiviteit zal gemeten worden, aan de hand van functionele hersenbeeldvorming, voor én na de hersenstimulatie. Op die manier zijn er tijdens elke sessie, een voormeting en een nameting van uw veranderingen in hersenactiviteit volgend op de hersenstimulatie.

De hersenstimulatie zal u toegediend krijgen in de kamer naast de scanner ruimte. Aan de hand van uw anatomische hersenscan, zal de individuele locatie van de linker DLPFC bepaald worden. Na deze lokalisatie bepaling, zal u 2 keer kort na elkaar TBS toegediend worden ter hoogte van de linker DLPFC, met een korte pauze tussenin. Elke keer zal u 3 minuten TBS toegediend worden, u zal dus in totaal 6 minuten (2 keer 3 minuten TBS) stimulatie toegediend worden. U zal tijdens elk van de 4 sessies een andere combinatie van TBS stimulatie krijgen (ook een andere priming conditie genoemd).

Na de hersenstimulatie zal u opnieuw onder de scanner voor hersenbeeldvorming gaan. Uw hersenactiviteit zal opnieuw gemeten worden en u zal de cognitive taak uitvoeren. Op verschillende momenten doorheen de experimentele sessies zal u gevraagd worden om vragenlijsten in te vullen die uw gemoedstoestand en gedachten bevragen. Op het einde van elke sessie, zal u ook gevraagd worden om aan te geven of u enige neveneffecten (bijvoorbeeld hoofdpijn, of tintelingen ter hoogte van de stimulatie plaats) heeft ondervonden tijdens/na het krijgen van de stimulatie. Na de eerste sessie zal u ook gevraagd worden éénmalig een online survey in te vullen (15minuten). Deze kan u thuis invullen en bevroagt enkele psychologische kenmerken, alsook demografische informatie en informatie gerelateerd aan gezondheid en levensstijl.

7 WAT ZIJN UW RECHTEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie met de onderzoeker.

Uw deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de onderzoeker meent dat dit in uw belang is. U kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed

opvolgt of u de beschreven items niet respecteert. Indien u uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden.

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan (experimenteel-)klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

7.1 Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de experimenteel-klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt zal gepseudonimiseerd worden. Dit houdt in dat de gegevens op een wijze verwerkt worden zodat de terugkoppeling naar uw identiteit enkel mogelijk is met een bepaalde encryptie sleutel. Specifiek worden bij deze methode identificatiegegevens (bvb. email adres) verwijderd uit de gegevens en vervangen door een code. Een externe persoon (de hoofdonderzoeker of de door hem/haar aangestelde vervanger) behoudt een lijst met de identificatiegegevens en de corresponderende codes. Enkel via deze lijst is terugkoppeling naar uw identiteit mogelijk. In deze studie kunnen ook gegevens verzameld worden via vragenlijst aan de deelnemer. Daartoe zal u gevraagd worden een persoonlijk email-adres te bezorgen waarop u deze vragenlijst wenst te ontvangen.

Enkel de gepseudonimiseerde gegevens (de gegevens zonder de identificatiegegevens) zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Volledig geanonimiseerde data worden mogelijk online gepubliceerd, zodat andere onderzoekers onze oorspronkelijke en/of eigen nieuwe analyses kunnen uitvoeren.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 20 jaar. De verwerkingsverantwoordelijke van

de gegevens is de instelling van de hoofdonderzoeker, prof. Dr. Chris Baeken. Zijn onderzoeksteam zal toegang krijgen tot uw onderzoeksgegevens. Er zullen studenten, behorend tot het onderzoeksteam en aangeduid door en onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker, meewerken aan de studie die de gepseudonimiseerde data zullen verwerken en analyseren in het kader van hun opleiding aan de Universiteit Gent.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens. Contactgegevens: Hanne Elsen, privacy@ugent.be.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

7.2 Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze experimenteel-klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (Allianz Global Corporate & Specialty – polisnummer BEL000862). Indien de onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is, zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (Allianz Global Corporate & Specialty; Uitbreidingstraat 86, 2600 Berchem; Tel: +32 33 04 16 00).

8 WAT ZIJN DE RISICO'S EN VERWACHTE VOORDELEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Deelname aan deze studie brengt voor u waarschijnlijk geen onmiddellijk voordeel. Uw deelname in de studie kan wel helpen om in de toekomst patiënten beter te kunnen helpen. Resultaten van dit onderzoek zullen een bijdrage leveren aan de optimalisatie van therapieën voor depressie.

De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is laag. De functionele hersenbeeldvorming scan is ongevaarlijk en geeft geen stralenbelasting. Soms kan een onaangenaam gevoel ontstaan tijdens de theta burst stimulatie (TBS), dit wordt meestal niet als pijnlijk ervaren maar eerder als irritant of storend. De stimulatie voelt als een soort getik op het hoofd door samentrekking van de huidspieren. In zeldzame gevallen kan TBS achteraf gepaard gaan met enkele ongemakken waarvan een lichte hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid de voornaamste zijn. Deze klachten reageren goed op een gewone pijnstiller (vb.: dafalgan, aspirine) en verdwijnen meestal binnen het half uur. In uitzonderlijke gevallen kan tinnitus voorkomen. Een ander aandachtspunt is het voorkomen van een epilepsieaanval. Deze zijn echter erg zeldzaam wanneer TBS uitgevoerd worden volgens de geldende veiligheidsrichtlijnen. Ook om deze reden zal de onderzoeker een voorgeschiedenis van epilepsie bij uzelf en bij uw familie navragen. Het studieprotocol is veilig mits in acht neming van de voorwaarden tot deelname (zie bovenvermelde voorwaarden). Deze voorwaarden voor deelname aan de studie zijn zodanig opgesteld om de kans op risico's en ongemakken zo laag mogelijk te maken.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de onderzoeker te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met de studie of niet.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

9 ZIJN ER KOSTEN VERBONDEN AAN DE DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor u. U moet wel bereid gevonden worden om 4 keer naar het UZ Gent te komen en 1 online survey in te vullen.

10 IS EEN VERGOEDING VOORZIEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

U krijgt een vaste onkostenvergoeding van 150 euro na deelname aan alle delen van de studie.

**11 TOT WIE KUNT U ZICH RICHTEN IN HET GEVAL VAN PROBLEMEN OF
INDIEN U VRAGEN HEEFT?**

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team:

Naam: Prof. Dr. Chris Baeken

Adres: C. Heymanslaan 10, B-9000 Gent, 13K12

Email: chris.baeken@ugent.be

Telefoonnummer: +32 (0) 471 44 94 89

Naam: Stefanie De Smet

Adres: C. Heymanslaan 10, B-9000 Gent, 13K12

Email: stefanie.desmet@ugent.be

Telefoonnummer: +32 (0) 479 58 43 06

Indien u uren na de studie een medisch noodgeval zou ervaren die in uw perceptie gerelateerd is aan de deelname van de studie, kunt u Dr. Chris Baeken contacteren op Chris.Baeken@UGent.be of 0476 20 98 41, of de psychiater van wacht op 09 332 43 94.

TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNEMERS AAN EEN EXPERIMENT
--

Referentienummer van de deelnemer voor deze studie	
--	--

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

Ik heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment" pagina 1 tot en met 8 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.	
Ik geef toestemming om mijn resultaten op vertrouwelijke wijze te bewaren, te verwerken en gepseudonimiseerd te rapporteren, met de mogelijkheid dat de gepseudonimiseerde dataset (niet meer terug te leiden naar de identiteit van de participant) online beschikbaar gesteld wordt voor onderzoeksdoeleinden.	
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker.	
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever van de studie. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.	
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.	
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medische-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking ervan.	

Ik ben geïnformeerd over de studie en stem in om deel te nemen aan de studie:

- 1) Ik ben geïnformeerd over het verloop van de studie en stem ermee in om volledig samen te werken met de onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.
- 2) Ik ben geïnformeerd dat volgende onderzoeken deel uit maken van de studie:
 - 1.1 functionele hersenbeeldvorming scans
 - 1.2 Hersenstimulatie
 - 1.3 Werkgeheugen taak
 - 1.4 Online survey
- 3) Ik ben geïnformeerd dat dat mijn e-mail adres gebruikt zal worden voor het doorsturen van de online survey.

Naam en voornaam van de deelnemer	Handtekening	Datum
Naam en voornaam van de onderzoeker*	Handtekening	Datum

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

* Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.	
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	

DEELNEMERS GEZOCHT NEUROSTIMULATIE ONDERZOEK



Studie naar de effecten van niet-invasieve **theta burst hersenstimulatie** over de **voorste hersengebieden op sociale interacties**

Wie?

- Deelnemers (M/V) gezocht tussen **18 en 35 jaar**
- Voor een overzicht van de studie informatie en voorwaarden, zie de bijgevoegde link naar de volledige informatiebrief

Wat?

- **1 online screeningsvragenlijst (+/- 5 min)**: indien hieruit blijkt dat u in aanmerking komt voor het vervolg van de studie zal u een email ontvangen voor deel te nemen aan:
 - **1 labo sessie van +/- 2u in het UZ Gent** (C. Heymanslaan 10, K12F, ingang 17) waarbij u neurostimulatie krijgt en een communicatie taak om sociale interacties na te gaan
 - **1 korte online survey die u thuis kan invullen (+/- 15 min)**

- Voor deelname aan alle onderdelen van de studie is er een **vaste onkostenvergoeding van €30**



Meer informatie via
Stefanie.DeSmet@UGent.be



Bijlage 4

Duid aan op het lijnstuk door middel van een verticaal streepje of kruisje hoe u zich op dit ogenblik voelt:

Ik voel me GESTRESSEERD:

HELEMAAL NIET |—————| HEEL ERG

Subjective stress rating (VAS stress), versie 1 dd. 6 januari 2021

Bijlage 5

PANAS

(Watson, Clark & Tellegen, 1988)

Deze vragenlijst bestaat uit 20 woorden die gevoelens en emoties beschrijven. Wij zijn geïnteresseerd in welke mate u zich **de afgelopen 5 minuten** voelde. Omcirkel het overeenkomstige cijfer.

- 1 = heel weinig
- 2 = een beetje
- 3 = matig
- 4 = veel
- 5 = heel veel

Hoe voelt u zich op momenteel?

	Heel weinig	Een beetje	Matig	Veel	Heel veel
1. Geïnteresseerd	1	2	3	4	5
2. Bedroefd	1	2	3	4	5
3. Opgewekt	1	2	3	4	5
4. Teneergeslagen	1	2	3	4	5
5. Sterk	1	2	3	4	5
6. Schuldig	1	2	3	4	5
7. Angstig	1	2	3	4	5
8. Vijandig	1	2	3	4	5
9. Enthousiast	1	2	3	4	5
10. Zelfverzekerd	1	2	3	4	5
11. Vlug geïrriteerd	1	2	3	4	5
12. Alert	1	2	3	4	5
13. Beschaamd	1	2	3	4	5
14. Vol inspiratie	1	2	3	4	5
15. Gespannen	1	2	3	4	5
16. Vastberaden	1	2	3	4	5
17. Aandachtig	1	2	3	4	5
18. Zenuwachtig	1	2	3	4	5
19. Energiek	1	2	3	4	5
20. Bang	1	2	3	4	5

PANAS-S-NL, dd. 24 november 2020 (versie 1)

Bijlage 6

De volgende zinnen verwijzen naar de naderende situatie. Gelieve aan te geven wat er door jouw hoofd gaat, met betrekking tot deze zinnen, door het meest passende antwoord aan te duiden.

Voor elke uitspraak, kunt u daarbij aangeven in welke mate u het er eens of oneens mee bent. Gelieve op elk van deze uitspraken te antwoorden, door telkens het meest passende antwoord aan te duiden.

	Helemaal niet waar	Eerder niet waar	Een beetje niet waar	Een beetje waar	Eerder waar	Helemaal waar
Ik voel mij niet bedreigd door de situatie	1	2	3	4	5	6
De situatie is belangrijk voor mij	1	2	3	4	5	6
In deze situatie weet ik wat ik kan doen	1	2	3	4	5	6
Het hangt voornamelijk van mij af of de experts mij positief beoordelen	1	2	3	4	5	6
Ik vind deze situatie zeer onaangenaam	1	2	3	4	5	6
Deze situatie kan mij niet schelen	1	2	3	4	5	6
Ik heb geen idee wat ik nu zou moeten doen	1	2	3	4	5	6
Ik kan mij in dit interview het best beschermen tegen mislukking via mijn gedrag	1	2	3	4	5	6
Ik voel mij niet bezorgd, aangezien de situatie geen bedreiging vormt voor mij	1	2	3	4	5	6
De situatie is geen uitdaging voor mij	1	2	3	4	5	6
In deze situatie kan ik tal van alternatieve handelingen bedenken	1	2	3	4	5	6
Ik ben in staat om grotendeels zelf te bepalen wat in dit interview gebeurt	1	2	3	4	5	6
Deze situatie schrikt mij af	1	2	3	4	5	6
Deze taak is een uitdaging voor mij	1	2	3	4	5	6
Ik kan tal van oplossingen bedenken om deze taak tot een goed einde te brengen	1	2	3	4	5	6
Als de experts mij positief beoordelen, zal dit het resultaat zijn van mijn eigen inspanningen en inzet	1	2	3	4	5	6

