

# Ethische overwegingen bij transcraniële magnetische stimulatie in de behandeling van depressie

D.J.L.G. SCHUTTER, M. VAN DEN HOVEN

**ACHTERGROND** Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is bewezen effectief in de behandeling van depressie. De stap tussen positieve onderzoeksresultaten en behandeling vergt echter een aantal ethische overwegingen. Deze overwegingen reiken verder dan de veiligheid van de techniek, toegang tot de therapie of de toestemming van patiënten.

**DOEL** Discussie over ethische aspecten bij TMS in de behandeling van depressie.

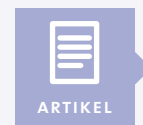
**METHODE** Bespreking van relevante wetenschappelijke literatuur.

**RESULTATEN** Welke invloed TMS heeft op de authenticiteit van patiënten en hoe effectief de behandeling is, zijn techniekgerelateerde vragen die vooralsnog onvoldoende zijn geadresseerd. Effecten op autonomie en wilsbekwaamheid, en het 'last resort'-argument in relatie tot therapeutische effectiviteit zijn contextgerelateerde ethische overwegingen die aandacht vragen.

**CONCLUSIE** Meer onderzoek naar en discussie over deze specifieke ethische kwesties tussen onderzoekers en behandelaars zijn wenselijk voor het positioneren van TMS in de klinische praktijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)1, 42-46

**TREFWOORDEN** behandeling, ethiek, transcraniële magnetische stimulatie



ARTIKEL



In de afgelopen decennia is een opmars te zien in het gebruik van hersenstimulatietechnieken om de hersenen van buitenaf op directe wijze te manipuleren. Methoden van hersenstimulatie werden al in 45 na Christus gebruikt door de Romeinse lijfarts van keizer Claudius, Scribonius Largus, in de behandeling van pijn (Priori 2003). De behandeling bestond uit de blootstelling aan elektrische schokken afkomstig van sidderroggen. Het heeft nog een aanzienlijke tijd geduurd voordat niet-invasieve methoden van hersenstimulatie op grotere schaal werden gebruikt als vorm van behandeling en instrument voor wetenschappelijk hersenonderzoek. De bekendste methode is het toedienen van elektroconvulsie therapie in de behandeling van patiënten met stemmingsstoornissen.

In 1985 werd een techniek geïntroduceerd waarbij men met een kortdurend sterk magnetisch veld een elektrisch

stroompje in het onderliggende zenuwweefsel opwekt. Met dit magnetische veld werd het mogelijk om op pijnloze wijze de activiteit in de buitenste laag van de hersenen direct te beïnvloeden (Barker e.a. 1985). Met transcraniële magnetische stimulatie (TMS) kunnen we daardoor de menselijke hersenen van buitenaf manipuleren door neurale activiteit te onderdrukken dan wel te bevorderen. Directe hersenstimulatie met als doel symptomen van psychiatrische stoornissen te verminderen is een gevoelig onderwerp (Gabriëls 2007). Dit geeft aanleiding tot discussie op het gebied van klinische toepassingen en ethiek in de psychiatrie.

## Reikwijdte van toepassingen

De mogelijkheid om met niet-invasieve methodes hersenactiviteit direct te manipuleren heeft geleid tot een toene-

mende belangstelling voor TMS als behandeloptie.

Meta-analyses hebben aangetoond dat TMS effectief is in de acute behandeling van depressie (Berlim e.a. 2014; Schutter 2009; Slotema e.a. 2010). De effecten zijn vergelijkbaar met effecten die worden gevonden voor reguliere behandelingen zoals gedragstherapie en medicamenteuze behandelingen (Schutter 2011).

Over de werkingsmechanismes en duur van het therapeutisch effect bestaat nog onduidelijkheid. Desalniettemin is er toenemend bewijs dat het effect een aanzienlijke periode kan aanhouden (George e.a. 2013). Een recente placebocontroleerde studie met 301 medicatievrije patiënten laat een aanhoudende verbetering van kwaliteit van leven zien tot 24 weken na behandeling (Solvason e.a. 2014). TMS gaat niet gepaard met ernstige bijwerkingen en is, mits goed toegepast, een veilige methode. Daarom lijkt TMS een potentiële behandeloptie voor depressie.

TMS wordt in een aantal landen (bijvoorbeeld Verenigde Staten, Canada en Israël) als bewezen effectief beschouwd voor klinische depressie. Economische analyses suggereren dat TMS een kosteneffectieve behandeling is voor patiënten met een therapieresistente depressie (Simpson e.a. 2009). Het feit dat kosteneffectiviteitsanalyses ontbreken in Nederland en Vlaanderen is waarschijnlijk een van de redenen waarom TMS niet tot de reguliere zorg wordt gerekend.

In dit artikel willen wij enkele ethische overwegingen bespreken die verder gaan dan risicoafweging en effectiviteit. We onderscheiden techniek-specifieke overwegingen, die samenhangen met het feit dat er een interventie plaatsvindt, en contextspecifieke overwegingen, die betrekking hebben op de patiënt (TABEL 1).

## Authenticiteit

Zowel bij het gebruik van farmaca die de gemoedstoestand en/of cognitieve prestaties kunnen verbeteren, als ook bij recent ontwikkelde technieken, zoals TMS en diepe hersen-

## AUTEURS

**DENNIS J.L.G. SCHUTTER**, onderzoeker/universitair hoofddocent, Donders Instituut, Radboud Universiteit Nijmegen.

**MARIËTTE VAN DEN HOVEN**, onderzoeker/universitair docent, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Dennis J.L.G. Schutter, Donders Instituut, Radboud Universiteit Nijmegen, Montessorilaan 3, 6525 HR Nijmegen.  
E-mail: d.schutter@donders.ru.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-8-2014.

stimulatie (DBS), wordt in ethische discussies herhaaldelijk gewezen op authenticiteit en autonomie (Jotterand & Giordano 2010). Authenticiteit heeft betrekking op de unieke individuele ervaringen van emoties, verlangens en gedachten die vormgeven aan de identiteit en persoonlijkheid van de persoon (Kraemer 2011). Bij ingrijpender methoden zoals DBS zijn potentieel ingrijpende effecten op persoonlijkheid en identiteit al kritisch aan de kaak gesteld (Schermer 2012). Illustratief voor de relatie tussen het manipuleren van de hersenen en authenticiteit zijn gevalbeschrijvingen van patiënten die rapporteren als gevolg van stimulatie niet langer zichzelf te zijn (Leentjes e.a. 2004).

Dit roept de vraag op of we geen TMS moeten aanbieden als iemands authenticiteit negatief wordt beïnvloed (Kraemer 2010). Het is daarbij van belang vast te stellen in hoeverre TMS een abnormale toestand in de hersenen herstelt dan wel een abnormale toestand in de hersenen creëert. Waar normaliseren van een afwijking authenticiteit eerder

**TABEL 1** Ethische overwegingen bij transcraniële magnetische stimulatie (TMS) in de behandeling van depressie

Techniekspecifiek	Contextspecifiek
Risico/veiligheid van TMS	Autonomie 1. psychische aandoening effect op wilsbekwaamheid 2. welke wil prevaleert 3. therapeutische misvatting en informed consent
Effecten op authenticiteit van de persoon onduidelijk	'Last resort'-argument van kwetsbare patiënten in relatie tot placebo-effecten TMS
Effectiviteit behandelmethode	

bevordert, kan de tweede interpretatie juist leiden tot een ondermijning van authenticiteit. Zelfs als we met techniek-ethici vinden dat het zelfbegrip van de mens door de komst van nieuwe technische hulpmiddelen onvermijdelijk verandert (Verbeek 2014), laat dit onverlet dat er nog te weinig bekend is over de werking van het brein en de werkingsmechanismen van TMS.

Veiligheid en effectiviteit van TMS-behandelingen zijn daarmee niet de enige aandachtspunten in de stap van onderzoek naar behandeling. Onderzoek naar de effecten op authenticiteit is gewenst.

### Autonomie

Binnen de gezondheidszorg wordt autonomie opgevat als de capaciteit om zelfstandig beslissingen te nemen (Ten Have & Van Leeuwen 2003). Deze capaciteit is vertaald in een conceptualisering van wilsbekwaamheid, waarbij verondersteld wordt dat iemand geïnformeerde toestemming kan geven voor een behandeling.

Op drie manieren is autonomie bij TMS-behandeling relevant. Ten eerste, psychiatrische stoornissen kunnen het beoordelingsvermogen van patiënten aantasten (Meynen 2011). Een ernstige depressie kan van invloed zijn op de keuzes die iemand maakt, ook de medische. De potentie van TMS-behandeling voor deze groep patiënten maakt de context waarin de patiënt verkeert dan ook moreel relevant. Deze patiënten zijn veelal kwetsbaar, hebben al meerdere therapieën ondergaan en hopen op een effectieve behandeling. Dit kan hun geïnformeerde toestemming onder druk zetten. Zij kunnen zelfs een appel doen op hulpverleners om hun 'iets' aan te bieden, een soort 'last resort'-argument. De sterke wens tot behandeling rechtvaardigt echter niet het sneller implementeren van TMS.

Een tweede wijze waarop autonomie relevant is, ontlent we aan Meynen (2011). Autonomie komt tot uitdrukking in de wilsbekwaamheid van de patiënt. Meynen wijst op een aantal gevalsbeschrijvingen, waarin wilsbekwame patiënten voor, tijdens en na neuromodulatie andere keuzes maken. De vraag is dan: welke wilsbekwame keuze is leidend? Omdat wilsbekwaamheid zich vooral richt op de kwaliteit van het keuzeproces (competentie) en niet op de inhoudelijke keuze die uiteindelijk gemaakt wordt, is deze vraag lastig te beantwoorden.

Ten slotte kunnen TMS-behandelingen, net als andere herenstimulatietechnieken, vaak leiden tot een zogenaamde therapeutische misvatting (Leuchter e.a. 2012). Dat wil zeggen dat patiënten moeite kunnen hebben het verschil tussen onderzoeksdoel en behandelgoal te onderscheiden. Een behandeling wordt doorgaans niet op individuele basis vastgesteld (De Vries & Van Leeuwen 2008). Dat behandelingen in een onderzoekscontext betekenisvol lijken, is geen garantie voor de effectiviteit bij de individu-

ele patiënt. Deze misvatting zou, zo stellen De Vries en Van Leeuwen (2008), meer meegewogen moeten worden bij de procedure voor geïnformeerde toestemming tijdens onderzoeken. Wij zijn van mening dat voor TMS deze procedure ook meer aandacht verdient bij de stap van onderzoek naar de behandelpraktijk.

### Morele relevantie van de context

De geneigdheid om TMS als 'last resort'-behandeloptie te gebruiken kan groot zijn onder hulpverleners. Ondanks de goede bedoelingen bestaat de kans dat deze kennis dan in een prematuur stadium geïmplementeerd wordt. De wens om wetenschappelijke kennis praktisch inzetbaar te maken kan als neveneffect hebben dat veelbelovende resultaten van behandeltechnieken in combinatie met de vraag naar nieuwe behandelingen een zorgvuldige weging voor de klinische praktijk in de weg staan (Horvath e.a. 2011). Deze situatie wordt onder andere gevoed door ethische richtlijnen. De Verklaring van Helsinki stelt dat effectieve behandelingen patiënten niet zomaar onthouden mogen worden, maar is onduidelijk over de wetenschappelijke criteria voor de stap van onderzoekscontext naar praktijk (World Medical Association 2014).

Een extra complicerende factor hierbij is dat de effectiviteit van TMS beïnvloed wordt door het placebo-effect. Verwachtingen bij patiënt en behandelaar kunnen leiden tot therapeutische effecten die psychologisch van aard zijn en niet direct het gevolg zijn van de interventie (Meissner e.a. 2011). Onderzoek naar de rol van psychologische factoren, zoals verwachtingspatronen, op effectiviteit ontbreekt vooralsnog.

Daarnaast is er sprake van druk bij zowel de patiënt als de behandelaar. Behandelaars voelen een sterk appel om een aanbod te doen, wat kan leiden tot het versneld willen voorschrijven van TMS. Wanneer TMS als behandeling wordt aangeboden, zal het kunnen uitblijven van effecten of de korte duur ervan, dan ook expliciet geadresseerd dienen te worden (Rossi e.a. 2009). Door de stap naar de behandelpraktijk nog beter te monitoren is meer aandacht voor de genoemde ethische overwegingen wenselijk, zodat maatschappelijke druk niet tot een overhaast introduceren van TMS leidt. Een argument als 'baat het niet, dan schaadt het niet' is daarmee niet steekhoudend, juist vanwege de kwetsbaarheid van patiënten met een therapieresistente depressie die TMS willen ondergaan.

### CONCLUSIE

TMS is effectief in de acute behandeling voor depressie. De stap van positieve onderzoeksresultaten naar behandeling vergt echter een aantal belangrijke ethische overwegingen. Reflectie en discussie door onderzoekers en behandelaren over deze kwestie zijn wenselijk. Specifiek onderzoek naar

de effecten op authenticiteit, en de ethische doordenking van de relevantie ervan in relatie tot wilsbekwaamheid en autonomie zijn nodig. Het feit dat TMS als experimentele therapie aan 'uitbehandelde' patiënten wordt aangeboden in een context waarin de huidige kennis over de werking

van TMS en onze hersenen nog gering is, maakt deze discussie ethisch relevant. Placebo-effecten, therapeutische misvatting en daarmee te hoge verwachtingen, verdienen naar onze mening ook meer aandacht voor het positioneren van TMS als behandeling in de klinische praktijk.

## LITERATUUR

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. 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. *Psychol Med* 2014; 44: 225-39.
- Gabriëls I. Neuromodulatie... en dan? *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49: 61-4.
- George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 13-8.
- Have H ten, van Leeuwen E, Ter Meulen R. *Leerboek medische ethiek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2003.
- Horvath JC, Perez JM, Farrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: A historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 2011; 37: 137-43.
- Jongh R de, Bolt I, Schermer M, Olivier B. Botox for the brain. Pharmacological enhancement of cognition, mood and personality traits. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 324: 760-76.
- Jotterand F, Giordano J. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation and personal identity: Ethical questions, and neuroethical approaches for medical practice. *Int Rev Psychiatry* 2011; 23: 476-85.
- Kraemer F. Authenticity anyone? The enhancement of emotions via neuro-psychopharmacology. *Neuroethics* 2010; 4: 51-64.
- Leentjens AF, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Verhey FR. Manipuleerbare wilsbekwaamheid: een ethisch probleem bij elektrostimulatie van de nucleus subthalamicus voor ernstige ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1394-8.
- Leuchter B, Pedley TA, Lisanby SH, Mayberg HS, Schiff ND. Brain stimulation in neurology and psychiatry: Perspectives on an evolving field. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1265: 7-10.
- Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366: 1783-9.
- Meynen G. Psychiatrie en neuromodulatie: welke wilsbekwame keuze moet de arts volgen? *NVBE Nieuwsbrief* 2011; 18: 9-11.
- Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 589-95.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Schermer M, Bolt I, de Jongh R, Olivier B. The future of psychopharmacological enhancements: Expectations and policies. *Neuroethics* 2009; 2: 75-87.
- Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: A meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39: 65-75.
- Schutter DJLG. Transcraniële magnetische stimulatie als behandelingsvorm voor depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 343-53.
- Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: A health economics analysis. *Adv Ther* 2009; 26: 346-68.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.
- Solvason HB, Husain M, Fitzgerald PB, Rosenquist P, McCall WV, Kimball J, e.a. Improvement in quality of life with Left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: Acute and six month outcomes. *Brain Stimul* 2014; 7: 219-25.
- Verbeek P. *Op de vleugels van Icarus*. Rotterdam: Lemniscaat; 2014.
- Vries MC de, Van Leeuwen E. *Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: Informed consent en de therapeutische misconceptie*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 679-83.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki, versie oktober 2013. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>.

## SUMMARY

# Ethical considerations regarding the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression

D.J.L.G. SCHUTTER, M. VAN DEN HOVEN

**BACKGROUND** Transcranial magnetic stimulation (TMS) has proved effective in the treatment of depression. However, the step that was needed to progress from positive research results to the actual use of TMS to treat patients has raised a number of ethical concerns. The concerns extend beyond matters such as the safety of the technique, the patient's right of access to therapy and the patient's informed consent; ethics are involved because the new treatment can be mind-bending and can interfere with the patient's autonomy and decision-making capacity.

**AIM** To discuss ethical issues raised by the use of TMS in the treatment of depression.

**METHOD** We reviewed the relevant scientific literature.

**RESULTS** The effects of the treatment on the patient's genuine wishes and on his or her views on the efficacy of the treatment are technique-related ethical issues that have not yet been adequately addressed. Furthermore, the effects of TMS on the patient's autonomy and mental capacity and the 'last resort' argument in relation to the effectiveness of the therapy are context-related considerations that warrant further discussion.

**CONCLUSION** There will have to be more research and discussion among researchers and clinicians about specific ethical questions before TMS can take its rightful place in clinical practice.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)1, 42-46

**KEY WORDS** ethics, transcranial magnetic stimulation, treatment