

Neurale netwerken en klinische effectiviteit van transcraniële hersenstimulatie in de psychiatrie

D.J.L.G. Schutter, A. Aleman, E. Dijkstra, A.T. Sack

- Achtergrond** Niet-invasieve vormen van hersenstimulatie, waaronder transcraniële magnetische stimulatie en gelijkstroomstimulatie, worden in toenemende mate door behandelaars overwogen als mogelijk somatische therapie voor psychiatrische aandoeningen.
- Doel** Overzichtsartikel over de geschiedenis, effectiviteit transcraniële hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen en de rol van neurale netwerken voor het verbeteren van de klinische effectiviteit.
- Methode** Bespreking van wetenschappelijke literatuur.
- Resultaten** Transcraniële magnetische stimulatie is bewezen effectief voor de behandeling van depressie, maar voor andere psychiatrische aandoeningen verschilt de behandel-effectiviteit sterk. Gelijkstroomstimulatie is nog in een experimenteel stadium, maar resultaten suggereren dat het gebruik van zwakstroom positieve effecten kan hebben. Neurowetenschappelijk onderzoek biedt handvatten voor het verbeteren van therapeutische uitkomsten op basis van hersennetwerkbenaderingen.
- Conclusie** Transcraniële hersenstimulatie geënt op netwerkinformatie lijkt een veelbelovende benadering voor het verhogen van therapeutisch effect bij psychiatrische stoornissen.

In dit artikel bespreken we de effectiviteit van transcraniële hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen en de rol van neurale netwerken voor het verbeteren van de klinische effectiviteit, maar eerst beschrijven we voorlopers van de huidige methoden.

Een korte geschiedenis

In het boek *Compositiones medicae* (43-47 AD) doet de Romeinse hofarts van Keizer Claudius, Scribonius Lars, als eerste verslag van het toedienen van een elektrische stroom voor de behandeling van hoofdpijn met levende sidderroggen.¹ Vergelijkbare resultaten rapporteerden de Romeinse Plinius de Oudere en de Griekse arts Claudius Galen (131-401 AD).² Het idee dat de effecten mede tot stand komen door directe stimulatie van het centrale zenuwstelsel komt vermoedelijk van een van de grondleggers van de moderne geneeskunde, de Perzische arts Ibn-Sina (Avicenna, circa 980-1037) die geloofde dat het elektrisch stimuleren van het voorhoofd met een levende meerval epilepsie zou kunnen behandelen. In verslagen van missionarissen uit de 16de eeuw is te lezen dat ook Afrikaanse stammen elektrische vissen gebruikten als vorm van behandeling.²

In de westerse wereld was het de Britse wetenschapper John Walsh (1726-1795) en zijn onderzoek met elektrische vissen die de Italiaanse wetenschappers Luigi Galvani (1737-1798) en Alessandro Volta (1745-1827) inspireerde in hun onderzoek naar de relatie tussen elektriciteit en de werking van het perifere en centrale zenuwstelsel.¹ Het was vervolgens de neef van Luigi Galvani, Giovanni Aldini (1762-1834), die als een van de eersten elektrische zwakstroom voor klinische doeleinden ging gebruiken. In 1804 rapporteerde Aldini de succesvolle behandeling van patiënten met melancholie en psychose.

Halverwege de 19de eeuw werd elektrotherapie breed aanbevolen en deze genoot met name populariteit bij Duitse psychiaters die zelf ook veel pionierden met hersenstimulatie.³ Inconsistente bevindingen, de opkomst van elektroconvulsieve therapie en farmaca, en de anti-psychiatriebeweging in de jaren 70 leidden ertoe dat zwakstroomstimulatie in onbruik raakte.¹

Met de ontdekkingen van Hans Christian Ørsted (1777-1851) in 1820 dat een elektrische stroom een magnetisch veld produceert, en die van Michael Faraday (1791-1867) uit 1831 dat een veranderend magnetisch veld een elek-

AUTEURS

Dennis J.L.G. Schutter, hoogleraar Experimentele biopsychologie, Psychologische Functieer, Universiteit Utrecht.

André Aleman, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Eva Dijkstra, promovenda Neurowetenschappen, Stichting Brainclinics en Universiteit Maastricht.

Alexander T. Sack, hoogleraar Hersenstimulatie en Toegepaste cognitieve neurowetenschappen, Universiteit Maastricht.

Correspondentie

Prof. dr. Dennis J.L.G. Schutter (d.j.l.g.schutter@uu.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-6-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):629-632

trische stroom kan opwekken in een geleidend medium, werd de basis gelegd voor transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Na de ontdekking van elektromagnetische inductie door Faraday werden vele pogingen ondernomen om met magnetische velden fysiologische effecten op te wekken. In 1896 beschreef Arsène d'Arsonval lichtflitsen na magnetische stimulatie van de visuele hersenschors. In 1910 repliceerde Silvanus Phillips Thompson de resultaten van d'Arsonval en muntte de term 'magnetofosfenen'. Magnetofosfenen bleken een robuust fenomeen te zijn, maar in hoeverre dit een interactie betrof tussen het magneetveld en de hersenen bleef onduidelijk. Zo beschreef de Zwitserse ingenieur E.K. Müller al eerder lichtflitsen door voor het menselijk oog een elektromagneet heen en weer te bewegen. In 1959 bewezen de Amerikaanse natuurkundige Alexander Kolin en zijn collega's dat een wisselend magneetveld naast het netvlies ook zenuwen kon activeren.⁴ In 1965 bouwden de Amerikaanse onderzoekers Reginald Bickford en Benjamin Fremming een apparaat waarmee ze als eersten bij mensen aantoonde dat een magnetische puls motorzenuwen in de arm kan activeren.⁵

Technische uitdagingen bij het produceren van focaal sterke (2-3 Tesla) en snel wisselende magneetvelden (~200 μ s) werden in de jaren die daarop volgden overwonnen. Op 12 februari 1985 lukte het een onderzoeksteam in Sheffield onder leiding van Anthony Barker om zenuwcellen in de menselijke hersenen van buitenaf te activeren met een magnetische stimulator.⁶ Met de introductie van TMS kwam een nieuwe, niet-invasieve manier van neuromodulatie als behandeling binnen handbereik van psychiaters, hetgeen ook de weg opende voor de herintrede van gelijkstroomstimulatie (tDCS) in de psychiatrie van de 21ste eeuw.

Klinische effectiviteit en heterogeniteit

De therapeutische werkzaamheid van TMS voor ver-

schillende psychiatrische stoornissen is omschreven in de Europese richtlijn voor TMS.⁷ Behandeling met repetitieve TMS (rTMS) voor depressieve klachten is het meest onderzocht en inmiddels bewezen effectief bevonden.⁷⁻¹⁰ Waarschijnlijke werkzaamheid is vastgesteld voor de behandeling van posttraumatische stressstoornis (PTSS)¹¹ en mogelijke werkzaamheid van rTMS is vastgesteld voor obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) en voor de behandeling van positieve en negatieve symptomen van schizofrenie. In de Verenigde Staten is rTMS inmiddels goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van therapieresistente OCS. De behandelings-effectiviteit van rTMS voor gegeneraliseerde angststoornis is nog onvoldoende duidelijk, maar eerste resultaten lijken positief.⁷

In een recent overzichtsartikel is de werkzaamheid van gelijkstroomstimulatie bij diverse psychiatrische stoornissen bekeken.¹² Wat betreft de werkzaamheid van tDCS bij diverse psychiatrische stoornissen lijkt er voortsnog het meeste bewijs voor een klinisch betekenisvol effect bij depressie. De bruikbaarheid voor andere indicaties, zoals OCS, PTSS en behandeling van symptomen van schizofreniespectrumstoornissen, is daarentegen, mede door het geringe aantal onderzoeken, nog onvoldoende duidelijk.

Ondanks de positieve ontwikkelingen zijn er nog veel vragen over werkingsmechanismes en effectduur. Los van de klinische effectiviteit is het bovendien opvallend dat effecten van niet-invasieve hersenstimulatie niet alleen variabel zijn tussen psychiatrische stoornissen, maar dat er ook binnen stoornissen een aanzienlijke heterogeniteit bestaat. Deze variabiliteit en heterogeniteit kunnen we deels begrijpen vanuit het idee dat behandelingen plaatsvinden op basis van indicatiestelling en niet op grond van disfunctionerende hersenprocessen die kenmerkend zijn voor bepaalde stoornissen of specifiek voor patiënten. Fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat her-

sennetwerken een rol spelen in de pathofysiologie van psychiatrische stoornissen. Door gebruik te maken van netwerkinformatie is het mogelijk om hersenstimulatieparameters nauwkeuriger af te stemmen op een stoornis en/of patiënt en daarmee de therapeutische werkzaamheid te vergroten.

Hersennetwerken en therapeutische werkzaamheid

Functionele beeldvorming en niet-invasieve hersenstimulatie

Functionele beeldvorming met magnetische resonantie (fMRI) en niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) zijn complementaire technieken die kunnen worden gebruikt om de effecten van stimulatie op hersenactiviteit en neurale netwerken te meten. Zo kan voorafgaand aan TMS een fMRI worden gedaan om op basis van activatie het te stimuleren hersengebied individueel te bepalen. Vervolgens kan met neuronavigatie de TMS-spoel op de juiste plek op het hoofd van de patiënt worden geplaatst.¹³ Daarnaast kunnen TMS en fMRI gelijktijdig worden gebruikt om bijvoorbeeld netwerkeffecten van TMS in kaart te brengen. Deze combinatie kan unieke inzichten opleveren over hoe klinische veranderingen in de hersenen tot stand komen.¹⁴

Multimodaal TMS-onderzoek heeft tot een aantal belangrijke inzichten geleid. Ten eerste, hoewel de directe stimulatie-effecten van TMS zich beperken tot de cerebrale hersengebieden en relatief lokaal zijn, leidt TMS doorgaans tot effecten in nabije en zelfs verder gelegen hersenstructuren die verbonden zijn met het stimulatiegebied.

Ten tweede, de effecten van TMS zijn toestandsafhankelijk (*state-dependent*), hetgeen betekent dat netwerkeffecten afhankelijk zijn van de hersenactiviteit op het moment van stimulatie. Hierbij valt te denken aan specifieke hersenactiviteit tijdens cognitieve inspanning, externe sensorische stimulatie, maar ook natuurlijk voorkomende spontane fluctuaties in hersenactiviteit.¹⁵ Ten derde, toestandsafhankelijke netwerkeffecten bepalen mede de geïnduceerde klinische effecten van TMS. Op basis van dergelijke inzichten kan men met TMS ook gericht cerebrale gebieden stimuleren die functioneel verbonden zijn met klinisch relevante dieper gelegen hersenstructuren. Een voorbeeld van zo'n benadering is netwerkgebaseerde TMS-behandeling van depressie. Depressie wordt, behalve met lokale frontale disfuncties, in verband gebracht met afwijkende connectiviteit in verschillende frontostriatale en limbische netwerken, en dan met name tussen de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en de subgenuale cortex cingularis anterior (sgACC). Gerelateerd daaraan, bestaat een van de meest gebruikte behandelvormen uit dagelijkse hoogfrequente rTMS op de linker DLPFC en dat gedurende enkele weken.^{7,8} De veronderstelling is dat een dergelijke behandeling niet alleen de linker DLPFC stimuleert, maar ook de dieper gelegen functioneel verbonden

gebieden. Onderzoek heeft laten zien dat de functionele verbindingen tussen de DLPFC en sgACC behandelings-succes van een TMS-behandeling voorspellen.¹⁶

Gepersonaliseerde hersenstimulatie

In nieuwe gepersonaliseerde behandelprotocollen wordt tegenwoordig voorafgaand aan TMS de functionele connectiviteit tussen de linker DLPFC en sgACC gemeten voor iedere patiënt op basis van een *resting state*-fMRI-scan. Vervolgens wordt met neuronavigatie de TMS-spoel op het individueel bepaalde punt geplaatst waar de functionele connectiviteit tussen de linker DLPFC en sgACC het sterkst is.¹⁶ Gerelateerd hieraan gebruikt men tijdens zogenoemde hart-breingekoppelde TMS, de hartslagdaling tijdens TMS om het individuele stimulatiepunt te bepalen.¹⁷ Deze benadering is gebaseerd op de veronderstelde betrokkenheid van het DLPFC-sgACC-nervus vagus-netwerk bij de regulatie van parasym-pathische activiteit.¹⁸

Deze gepersonaliseerde TMS-behandelingen lijken veelbelovend, hoewel de klinische meerwaarde nog moet worden vastgesteld.¹⁹ Uit recent onderzoek blijkt dat netwerkeffecten van TMS niet alleen worden gemoduleerd door deze gepersonaliseerde locatiebepaling, maar ook door de momentane ritmische hersengolven. Door TMS-pulsen toe te dienen op vooraf vastgestelde momenten (dat wil zeggen fasen) van deze individuele ritmische hersengolven kan een oscillatieafhankelijke stimulatie (*closed-loop*) de netwerkeffecten mogelijk verder optimaliseren.²⁰

Hersenconnectiviteit als biologische marker

Het idee dat met fMRI individuele klinisch relevante neurale netwerken kunnen worden geïdentificeerd vormt de basis voor de zoektocht naar individuele biologische markers om de behandelrespons te voorspellen. In een veelbesproken artikel leidden Drysdale en collega's op basis van de analyse van ruim 1100 fMRI-connectiviteitsprofielen vier biotypes af die elk sterk verschilden in hun respons op TMS.²¹ Echter, in een onafhankelijk onderzoek kon men deze bevindingen niet repliceren.²² Momenteel is er wetenschappelijke discussie over de vraag of identificeerbare en repliceerbare depressienetwerken geschikt zijn als biologische markers voor behandelrespons en/of behandelstratificatie. Toekomstig onderzoek zal de bruikbaarheid van een dergelijke benadering moeten uitwijzen.

Het in Amerika ontwikkelde *Stanford Intelligent Accelerated Neuromodulation Therapy* (SAINT-)protocol beoogt het klinisch effect te vergroten met een kortdurend, maar zeer intensief TMS-behandelprotocol.¹⁶ De stimulatielocatie voor toegang tot het depressienetwerk wordt voor elke patiënt bepaald op basis van functionele connectiviteit tussen prefrontale hersendelen. Positieve resultaten leidden onlangs tot goedkeuring van dit protocol door de FDA voor de behandeling van mensen met een ernstige depressieve stoornis.

Frequentiemodulatie van netwerken

Psychiatrische stoornissen worden in verband gebracht met pathologische veranderingen in hersenritmes binnen en tussen neurale netwerken (dit noemen we oscillopathie).²³ Transcraniële wisselstroomstimulatie (tACS) is een vorm van zwakstroomstimulatie waar de stroomrichting continu wisselt in een vooraf bepaalde frequentie. Onderzoek heeft uitgewezen dat de alternerende stroom hersenritmes kan versterken en herstellen.^{23,24} Wisselstroomstimulatie lijkt het meest effectief wanneer de gestimuleerde frequentie zich op of dicht bij de endogene frequentie van het beoogde neurale netwerk bevindt. Zo zijn in een recent onderzoek aanwijzingen gevonden dat 10-Hz-wisselstroomstimulatie leidt tot een toename van activiteit en functionele connectiviteit in deze frequentie, die gepaard gaat met een antidepressieve werking.¹⁹ Behalve het moduleren van hersennetwerken kan het uitlezen van neurofysiologische signalen in reactie op wisselstroomstimulatie tevens relevante netwerkinformatie opleveren die kan bijdragen aan de diagnose en prognose van psychiatrische stoornissen.²⁵

Tot besluit

Elektriciteit en magnetisme als middel om van buitenaf de staat van lichaam en geest te beïnvloeden kent een lange geschiedenis. Anno 2023 zijn er *evidence-based* technieken beschikbaar die kunnen worden ingezet als behandelingsoptie voor psychiatrische stoornissen. In Nederland wordt TMS voor depressie inmiddels door alle zorgverzekeraars vergoed vanuit het basispakket en lijkt het een goed alternatief voor mensen die niet of slecht reageren op medicatie en/of gedragstherapie. Ondanks deze positieve ontwikkeling zijn er nog veel vragen omtrent werkingsmechanismes, effectduur en individuele verschillen in effectiviteit.

Te verwachten is dat de groeiende kennis over hersennetwerken in relatie tot de behandeling van psychiatrische stoornissen met transcraniële hersenstimulatie zal leiden tot betere behandelprotocollen en hogere klinische effectiviteit.

LITERATUUR

- 1 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.
- 2 Kellaway P. The part played by the electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med* 1946; 20: 112-37.
- 3 Pascual-Leone A, Wagner T. A brief summary of the history of non-invasive brain stimulation. *Ann Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527-65.
- 4 Walsh V, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: A neurochronometrics of mind. The MIT press; 2003.
- 5 Bickford RG, Fremming BD. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In: Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics and Biological Engineering, p. 112, IFMBE, 1965.
- 6 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- 7 Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 474-528.
- 8 Hyde J, Carr H, Kelley N, e.a. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: Systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 2709-19.
- 9 Dalhuisen AI, Schutter DJLG, Arns M, e.a. Niet-invasieve hersenstimulatie als behandeling voor depressie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020; 164: D4507.
- 10 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.
- 11 Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, e.a. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019; 9: e01284.
- 12 Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, e.a. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24: 256-313.
- 13 Sack AT, Schuhmann T, De Graaf TA. Non-invasive brain stimulation with multimodal acquisitions. C Mulert, ME Shenton, red. EEG-MRI. Berlijn: Springer; 2022.
- 14 Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, e.a. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 207-21.
- 15 Janssens SEW, Sack AT. Spontaneous fluctuations in oscillatory brain state cause differences in transcranial magnetic stimulation effects within and between Individuals. *Front Hum Neurosci* 2021; 15: 802244.
- 16 Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, e.a. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179: 132-41.
- 17 Dijkstra E, van Dijk H, Vila-Rodriguez F, e.a. Transcranial magnetic stimulation-induced heart-brain-coupling: Implications for site selection and frontal thresholding: Preliminary findings. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2023; in druk.
- 18 Iseger TA, Bueren NER van, Kenemans JL, e.a. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: Implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain Stimul* 2020;13: 1-9.
- 19 Wu GR, Baeken C. The left ventrolateral prefrontal cortex as a more optimal target for accelerated rTMS treatment protocols for depression? *Brain Stimul* 2023; 16: 642-44.
- 20 Peters JC, Reithler J, Graaf TA, e.a. Concurrent human TMS-EEG-fMRI enables monitoring of oscillatory brain state-dependent gating of cortico-subcortical network activity. *Commun Biol* 2020; 3: 40.
- 21 Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, e.a. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017; 23: 28-38.
- 22 Dinga R, Schmaal L, Penninx BWJH, e.a. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101796.
- 23 Frohlich F, Riddle J. Conducting double-blind placebo-controlled clinical trials of transcranial alternating current stimulation (tACS). *Transl Psychiatry* 2021; 11: 284.
- 24 Schutter DJ. Syncing your brain: Electric currents to enhance cognition. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 331-3.
- 25 Zhang M, Force RB, Walker C, e.a. Alpha transcranial alternating current stimulation reduces depressive symptoms in people with schizophrenia and auditory hallucinations: A double-blind, randomized pilot clinical trial. *Schizophrenia (Heidelberg)* 2022; 8: 114.