

# Neuromodulatie als interventie voor verslaving: stand van zaken en toekomstperspectief

J. LUIGJES, R. BRETILER, S. VANNESTE, D. DE RIDDER

**ACHTERGROND** In de afgelopen jaren zijn er verschillende neuromodulatietechnieken geïntroduceerd als interventie voor verslaving.

**DOEL** Overzicht geven van onderzoeken die zijn uitgevoerd naar elektro-encefalografie (eeg)- en real-time-functionele-MRI (rt-fMRI)-neurofeedback, transcraniële magnetische stimulatie (TMS), transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) en diepe hersenstimulatie (DHS) bij verslaving.

**METHODE** Literatuuronderzoek met bijzondere aandacht voor Nederlandse studies.

**RESULTATEN** Studies met eeg-neurofeedback laten effecten zien op gebruik, therapietrouw en cue-activiteit bij cocaïne- en alcoholafhankelijkheid. Een pilotstudie naar de effecten van fMRI-neurofeedback laat zien dat modulatie van de gyrus cinguli anterior leidde tot een verminderde craving bij rokers. Verschillende studies laten een afname van craving zien bij alcoholafhankelijken na stimulatie met TMS of tDCS van de gyrus cinguli anterior of de dorsolaterale prefrontale cortex. De eerste DHS-pilotstudies suggereren dat de nucleus accumbens een veelbelovend stimulatiegebied is voor alcohol- en heroïneafhankelijkheid.

**CONCLUSIE** Neuromodulatie biedt een unieke kans om neurowetenschappelijke kennis toe te passen voor de behandelingen van verslaving. Er is echter meer onderzoek nodig om de effectiviteit, veiligheid, en mogelijkheden van de verschillende technieken vast te stellen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 841-852]

**TREFWOORDEN** DHS, eeg-neurofeedback, neuromodulatie, TMS, rt-fMRI-neurofeedback, verslaving

De afgelopen decennia is ons beeld van verslaving langzaam veranderd en is er meer nadruk komen te liggen op de neurobiologische grondslagen van verslaving. Dankzij humaan beeldvormings- en dieronderzoek weten we steeds beter welke hersenprocessen een rol spelen in de ontwikkeling van een verslaving. Maar in de praktijk wordt deze informatie nog weinig vertaald naar behandelingen. De toepassing van neuromodulatietechnieken kan daar mogelijk verandering in brengen.

Neuromodulatietechnieken bieden de mogelijkheid om hersenactiviteit direct te beïnvloeden

en zo (pathologisch) gedrag te veranderen. Het idee om direct in het brein in te grijpen als interventie voor verslaving is niet nieuw; neurochirurgie voor psychiatrie en verslaving heeft een lange en turbulente geschiedenis achter de rug (Stelten e.a. 2008). Doordat we tegenwoordig beter weten wat er in het brein gebeurt bij verslaving is de vraag of we hersenactiviteit kunnen beïnvloeden relevanter geworden. Daarnaast zijn door de vooruitgang in de techniek steeds meer neuromodulatietechnieken beschikbaar gekomen die niet invasief of reversibel zijn. Deze technieken zouden

naast bestaande farmacologische en psychotherapeutische therapieën een alternatieve of aanvullende vorm van interventie kunnen bieden. De laatste jaren zijn er verschillende neuromodulatietechnieken geïntroduceerd en onderzocht als behandeling voor verslaving; deze lopen in vorm erg uiteen, maar hebben alle tot doel om afwijkende hersenactiviteit te normaliseren.

In dit overzicht bespreken wij de belangrijkste neuromodulatietechnieken die zijn toegepast voor de behandeling van verslaving: elektroencefalografie (eeg)- en functionele-fMRI-neurofeedback, transcraniële magnetische stimulatie (TMS), transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) en diepe hersenstimulatie (DHS). We bespreken de ontwikkeling en effectiviteit van neuromodulatie bij verslaving aan de hand van de belangrijkste onderzoeken en recentste overzichtsartikelen met speciale aandacht voor Nederlands onderzoek. Daarnaast blikken we vooruit op de toekomst van dergelijke interventies bij verslaving.

## EEG- EN FMRI-NEUROFEEDBACK

### Eeg-neurofeedback

Het is mogelijk hersengebieden te beïnvloeden door mensen feedback te geven over hun hersenactiviteit en ze te trainen om deze activiteit te moduleren. Deze vorm van neuromodulatie heet neurofeedback en werd voor het eerst toegepast in combinatie met eeg. Eeg meet elektrische potentiaalverschillen (hersengolven) in de cortex via elektroden op de hoofdhuid. Hersengolven kunnen worden onderverdeeld in verschillende frequentiebanden die samengaan met een verschillende mate van arousal. Zo worden trage deltagolven geassocieerd met slaap en snelle bètagolven met alerte concentratie. Middelengebruik beïnvloedt deze hersengolven (Sokhadze e.a. 2008) en met eeg-neurofeedback kan de patiënt deze afwijkende hersengolven normaliseren. Daarbij beloont men met visuele en/of auditieve feedback hersenactiviteit die de klachten tegengaat, terwijl activiteit die samengaat met de klachten wordt genegeerd

(figuur 1). In vergelijking met andere beeldvormende technieken van hersenactiviteit is eeg erg accuraat in het meten van verschillen in de tijd (hoge temporele resolutie), wat het uitermate geschikt maakt om hersenactiviteit direct terug te koppelen naar de patiënt.

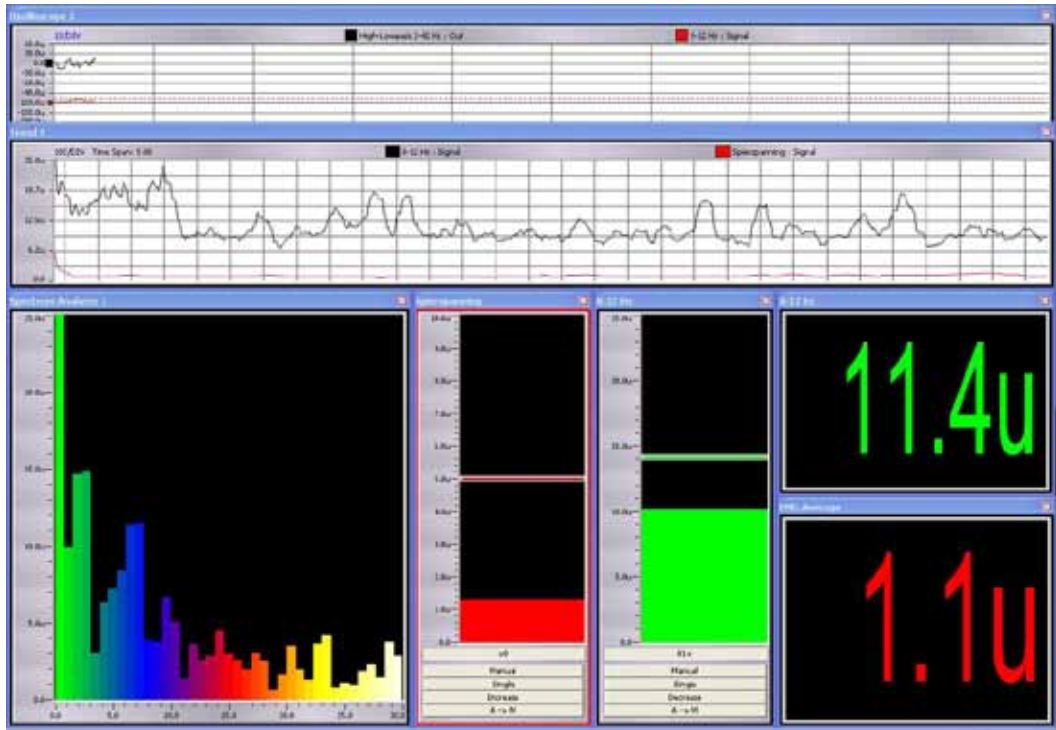
Eeg-neurofeedback bij verslaving (tabel 1) begon met het alfa-thètaprotocol bij alcoholafhankelijkheid (Peniston & Kulkosky 1991). In deze benadering worden twee trage eeg-frequenties beloond midden achter op de schedel. Deelnemers wordt geleerd om met de ogen dicht in een toestand op de grens van slapen en waken te blijven, en daar aantrekkelijke beelden te produceren zoals nuchter, helder en gelukkig leven. Na enkele tientallen sessies bleken deelnemers vaker drankvrij te blijven: 80% abstinentie na twee jaar follow-up (Peniston & Kulkosky 1991). Studies bij andere populaties lieten kleinere effecten zien en soms was er geen enkel verschil tussen neurofeedback, placeboneurofeedback – willekeurige feedback die niet samenhangt met de hersenactiviteit – en de gangbare behandeling. De methodologie van de verschillende studies liet te wensen over (Trudeau 2005).

In 2005 brachten Scott e.a. wijzigingen aan in dit protocol, specifiek voor patiënten met multipele afhankelijkheid waarmee ze vonden dat een jaar na behandeling patiënten vaker abstinenter waren: 77% abstinentie in de experimentele groep versus 44% in de controlegroep na een jaar follow-up; ook bleven de eersten langer in behandeling.

Recent rapporteerden Horrell e.a. (2010) bij cocaïneverslaving na 12 sessies neurofeedbacktraining een afname van depressie en stress, vermindering van de eeg-activiteit in de gammaband (30-40 Hz) bij het zien van gebruikgerelateerde cues evenals een afname van het subjectief gerapporteerde middelengebruik.

Een belangrijke opmerking bij deze studies is dat eeg-neurofeedback altijd werd toegepast in combinatie met cognitieve gedragstherapie of met multimodale therapie of binnen het minnesotamodel. Eeg-neurofeedback is bij verslaving nog niet onderzocht als enkelvoudige interventie.

FIGUUR 1 Neurofeedbackscherm. Het eeg wordt gefilterd en naar de pc gestuurd (zie oscilloscoop, trend en spectrumanalyse, resp. in bovenste 2 vakken en in linkervak onder). Software stelt vast of de amplitude zich binnen de gewenste waarden (hier: alfa, groene balk) beweegt, en de spierspanning (rode balk) onder een drempel blijft. Wanneer dit het geval is, krijgt de cliënt via een ander scherm beeld en geluid aangeboden; zo niet, dan wordt het beeld zwart en blijft het stil. Het brein leert hierdoor gewenste activiteit vertonen (zie de trend). De groene en rode cijfers geven de gemiddelde amplitude weer van alfa en spierspanning, in microvolt



fMRI-neurofeedback

Sinds een aantal jaren is het ook mogelijk om neurofeedback toe te passen in combinatie met rt-fMRI. Terwijl men in de MRI-scanner ligt, kan er feedback worden gegeven over de activiteit van één of meerdere hersengebieden of over de sterkte van de verbinding tussen hersengebieden (connectiviteit).

Door oefening kan men leren deze activiteit of connectiviteit te beïnvloeden. De feedback van deze activiteit aan de patiënt wordt op een eenvoudige wijze gevisualiseerd, bijvoorbeeld door middel van een thermometer die omhoog- of omlaaggaat, waarbij de patiënt de opdracht krijgt deze thermometer te beïnvloeden (figuur 2). Een voordeel ten opzichte van eeg-neurofeedback is een

TABEL 1 Overzicht van studies naar neurofeedback bij verslaving

Studie (1ste auteur)	Verslaving	Target (frequentie/gebied)	Aantal patiënten	eeg/rt-fMRI	Respons
Peniston 1991	alcohol	alfa-thètaprotocol	20	eeg	80% abstinentie
Scott 2005	polygebruik	alfa-thètaprotocol met SMR	103	eeg	77% abstinentie
Horrell 2010	cocaïne	SMR	10	eeg	Verbetering therapietrouw Verminderde reactiviteit cocaïne cues Afname depressie en stress Afname gebruik
Li 2012	nicotine	ACC	10	rt-fMRI	Vermindering craving

ACC: anterieure cingulate cortex; eeg: elektro-encefalografie; rt-fMRI; real-time functionele magnetic resonance imaging.

hogere spatiële resolutie en de mogelijkheid om ook subcorticale gebieden te bereiken. Een nadeel is een erg lage temporele resolutie (seconden vertraging).

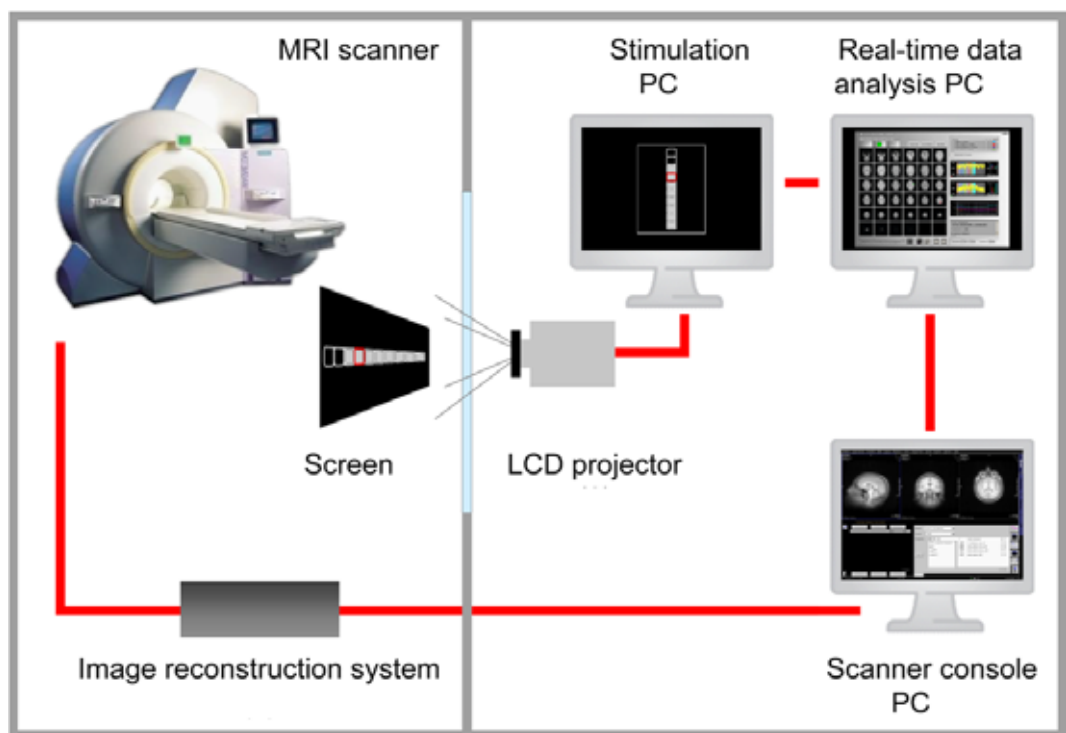
Rt-fMRI-neurofeedback is onderzocht als methode om symptomen te verminderen bij chronische pijnstoornis en tinnitus en als methode voor emotieregulatie, bijvoorbeeld bij depressie en schizofrenie (Weiskopf 2012). Doordat we steeds beter weten wat er zich afspeelt tijdens craving in de hersenen en hoe het brein anders functioneert op het gebied van cognitieve controle – zoals een verminderd vermogen tot conflictregistratie of gedragsinhibitie samengaand met verminderde hersenactiviteit in de prefrontale cortex en de gyrus cinguli anterior (van den Brink & Schippers 2008) – zou rt-fMRI-neurofeedback een veilige non-invasieve methode kunnen bieden om direct op dit niveau in te grijpen.

In een recente studie (Li e.a. 2012) is rt-fMRI-neurofeedback voor het eerst toegepast bij een kleine groep rokers ( $n = 10$ ). Zij kregen de instructie om de activiteit in de gyrus cinguli anterior te verminderen tijdens het bekijken van met roken gerelateerde plaatjes. De groep liet in dit gebied een significante vermindering van hersenactiviteit zien die correleerde met een afname van de craving. Omdat er maar één meetmoment was, is er niet gekeken naar effecten op nicotinegebruik.

#### Verder onderzoek

Systematisch onderzoek naar bijwerkingen van neurofeedback ontbreekt, maar de belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn en tijdelijk geheugenverlies (Todder e.a. 2010). Het beperkte onderzoek tot nu toe laat geen predictoren zien voor het effect van neurofeedback.

FIGUUR 2 Opstelling fMRI-neurofeedback. De patiënt ligt in de scanner, de metingen worden vanuit de scanner doorgegeven aan een pc die real-time analyses uitvoert. Daardoor kan de laborant zien welk hersengebied actief is via de scannerconsole-pc en tevens wordt informatie over de activiteit van het hersengebied vertaald in het hoger (meer activiteit) of lager (minder activiteit) worden van een thermometer die de patiënt kan zien. Op deze manier kan de patiënt zijn eigen hersenactiviteit leren moduleren (met dank aan Bettina Sorger)



TABEL 2 Overzicht van studies naar tDCS; transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) en transcraniële magnetische stimulatie (TMS) bij verslaving

Studie (1ste auteur)	Verslaving	Stimulatiegebied	Aantal patiënten	TMS/tDCS	Respons
Mishra 2010	alcohol	DLPFC	45	TMS (meerdere sessies)	vermindering craving
Herremans 2012	alcohol	DLPFC	36	TMS (enkelvoudige sessie)	Geen effect op craving
Hoppner 2011	alcohol	DLPFC	19	TMS (meervoudige sessies)	Geen effect op craving, wel verminderde aandachtsbias
Amiaz 2009	nicotine	DLPFC	48	TMS (meerdere sessies)	Vermindering craving en nicotinegebruik
De Ridder 2011	alcohol	dACC	1	TMS (meerdere sessies)	Vermindering craving
Boggio 2008	alcohol	DLPFC	13	tDCS (zowel anodaal links/ kathodaal rechts als vice versa)	Vermindering craving
Fregni 2008	nicotine	DLPFC	24	tDCS bilateraal	Vermindering craving
Boggio 2009	nicotine	DLPFC	27	tDCS bilateraal	Vermindering craving
Boggio 2010	marihuana	PFC (?)	25	tDCS bilateraal	Vermindering craving

dACC: dorsale anterieure cingulate cortex; DLPFC: dorsolaterale prefrontale cortex

Vatten we de stand van zaken samen, dan is er meer (placebogecontroleerd) onderzoek nodig om uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit en bijwerkingen van zowel eeg- als rt-fMRI-neurofeedback bij verslaving. Eeg-neurofeedback is nooit als enkelvoudige behandeling onderzocht en de huidige resultaten kunnen suggereren dat een deel van het effect loopt via een betere therapietrouw. Het gebruik van op de persoon toegesneden neurofeedbackprotocollen (*personalized medicine*) zou een verbetering van de effectiviteit van behandeling kunnen laten zien. Er is slechts één pilot-onderzoek gedaan naar de effecten van rt-fMRI op verslaving; dit liet weliswaar gunstige effecten op craving zien, maar geeft geen informatie over effecten op gebruik.

#### NON-INVASIEVE HERSENSTIMULATIE: TMS EN TDCS

Op dit moment zijn er twee niet-invasieve hersenstimulatietechnieken beschikbaar die onderzocht worden ter vermindering van craving bij verslaafden: transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS). Van deze technieken is de therapeutische werkzaamheid al aangetoond bij andere neuropsychiatrische aandoeningen zoals depressie (George e.a. 2013).

TMS is een techniek waarbij magnetische pulsen worden geleverd aan een specifiek stimulatiegebied met een specifieke frequentie, intensiteit en duur. TMS heeft invloed op de corticale prikkelbaarheid en de metabole activiteit van neuronen en kan worden toegepast met lage (1 Hz) of hoge ( $\geq 5$  Hz) frequenties. Met tDCS wordt de corticale prikkelbaarheid gemoduleerd door elektrische gelijkstroom met een lage intensiteit (1 à 2 mA). tDCS kan toegepast worden als anodale (positieve) of kathodale (negatieve) stimulatie.

Algemeen wordt aangenomen dat laagfrequente TMS en kathodale tDCS de prikkelbaarheid verminderen, terwijl hoogfrequente TMS en anodale tDCS de prikkelbaarheid doen toenemen in de regio die wordt gestimuleerd evenals in de gebieden die hiermee functioneel verbonden zijn. Door stimulering van hersengebieden en hun netwerk kunnen bepaalde gedragsmatige veranderingen optreden, zoals het verminderen van craving (tabel 2).

TMS bij verslaving kan zich richten op normalisering van deficiënte controlemechanismen (bijvoorbeeld inhibitie) of op vermindering van overgevoelige motivationele systemen (bijvoorbeeld craving). Feil e.a. (2010) constateerden bijvoorbeeld dat de prefrontale cortex een belangrijk doelgebied voor TMS is bij verslaving, omdat dit gebied betrokken is bij het frontostriatale circuit;

een circuit dat inhibitie reguleert. Normalisering van dit circuit door TMS zou impulsief gedrag kunnen verminderen en terugval in druggebruik kunnen voorkomen.

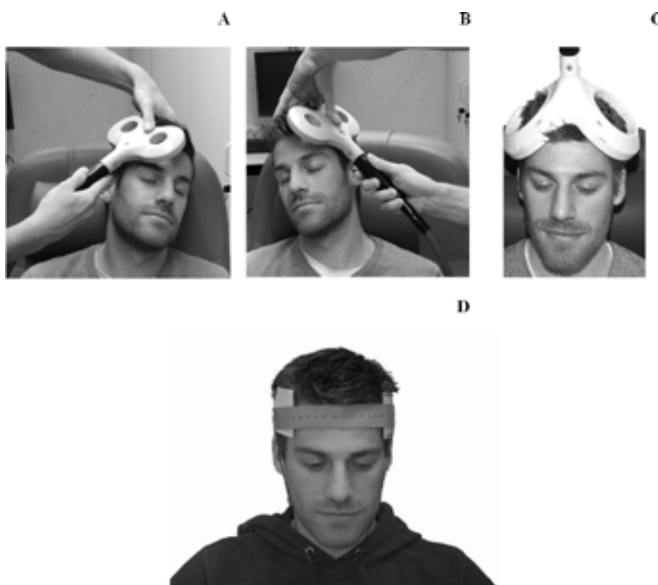
Twee studies onderzochten de effecten van hoogfrequente TMS van de rechter dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) op craving bij patiënten met een alcoholafhankelijkheid. In de eerste studie werd een vermindering van craving gevonden na meerdere sessies TMS (Mishra e.a. 2010) (zie figuur 3A); de tweede studie liet geen verschillen zien op craving na een enkelvoudige TMS-sessie (Herremans e.a. 2012). In een ander onderzoek werd de linker DLPFC gestimuleerd in meerdere TMS-sessies. De onderzoekers vonden geen verschillen op craving of op stemming bij alcoholafhankelijken, maar er was wel een afname in aandachtsbias voor alcoholstimuli (zie figuur 3B) (Hoppner e.a. 2011). In een studie naar nicotineafhankelijkheid werden er wel effecten gevonden van hoogfrequente TMS van de linker DLPFC op craving naar sigaretten (Amiaz e.a. 2009).

Naast de DLPFC is ook de dorsale gyrus cinguli anterior (dACC) gebruikt als stimulatiege-

bied: meerdere sessies van laag frequente stimulatie van de dACC verminderde de craving tot 3 weken na de stimulatie bij een patiënt met alcoholafhankelijkheid (De Ridder e.a. 2011). Bovendien werd in deze studie ook aangetoond dat het inhiberen van de dACC ook effecten had op andere hersenregio's zoals de nucleus accumbens en posterieure cingulate cortex. Om de dACC te kunnen moduleren moet echter een TMS-apparaat met een andere spoel worden gebruikt, een *double cone coil* (zie figuur 3C).

Recent toonden Boggio e.a. (2008) aan dat ook tDCS heilzaam kan zijn ter vermindering van alcoholcraving (zie figuur 3D). Zowel bij anodaal linkse/kathodaal rechtse DLPFC-stimulatie als bij kathodaal linkse/anodaal rechtse DLPFC-stimulatie was er sprake van een significante afname van de alcoholcraving. Bilaterale DLPFC-stimulatie met tDCS reduceerde tevens de craving naar een sigaret bij nicotineafhankelijken (Fregni e.a. 2008a & Boggio e.a. 2009). Een vergelijkbare afname in craving werd gevonden bij personen met chronisch marihuana-gebruik na bifrontale tDCS (Boggio e.a. 2010). tDCS lijkt een gunstige invloed te

FIGUUR 3 (A) Achtvormige spoel bij transcraniële magnetische stimulatie (TMS) met als target de linker dorsolaterale prefrontale cortex; (B) idem, met als target de rechter dorsolaterale prefrontale cortex; (C) spoel met dubbele conus bij TMS met als target de dorsale gyrus cinguli anterior; (D) transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) met als target de linker en recht dorsolaterale prefrontale cortex, waarbij de ene elektrode de anode is en de andere de kathode



TABEL 3 Overzicht van studies met diepe hersenstimulatie (DHS) bij therapieresistente verslaving

Studie (1ste auteur)	Verslaving	Stimulatiegebied	Aantal patiënten	Follow-upperiode	Respons
Vöges 2012	alcohol	NAC	5*	38 maanden	2 in remissie 3 verbetering
Valencia-Alfonso 2012	heroïne	NAC	1	10 maanden	1 in remissie
Kuhn 2011	alcohol	NAC	1	1 jaar	1 in remissie
Zhou 2011	heroïne	NAC	1	7 jaar	1 in remissie
Müller 2009	alcohol	NAC	3	12-15 maanden	2 in remissie 1 verbetering

NAC: nucleus accumbens  
\*Drie van de vijf patiënten besproken door Vöges e.a. (2012) werden eerder gerapporteerd door Müller e.a. (2009)

kunnen hebben op alcoholgebruik, roken en marihuanagebruik. Echter, alle onderzoeken zijn door één onderzoeksgroep uitgevoerd en het wachten is op replicatie van de resultaten door een andere groep.

Net als voor eeg- en rt-fMRI-neurofeedback zijn er ook voor TMS en tDCS nauwelijks studies die hebben gekeken naar de bijwerkingen specifiek voor verslaving. Wel weten we uit onderzoek bij andere aandoeningen dat bijwerkingen bij TMS op niet-motore gebieden niet veel voorkomen en over het algemeen mild zijn. Hoofdpijn is de meest gerapporteerde bijwerking en bij een enkele patiënt werd een epileptisch insult gerapporteerd (Machii e.a. 2006).

Wanneer we deze resultaten samenvatten, zien we dat zowel TMS- als tDCS-technieken mogelijk effectief zijn bij het verminderen van craving bij mensen met alcohol-, nicotine- of cannabisafhankelijkheid. Hoewel deze resultaten beloftevol zijn, is verder onderzoek nodig om een beter inzicht te krijgen in zowel de effecten op zich (ontstaan, duur en grootte van het anti-cravingeffect) als op de mechanismen die dit effect bewerkstelligen. Naast de effecten op craving is er ook onderzoek nodig naar de effecten op gebruik.

## DIEPE HERSENSTIMULATIE

Momenteel zijn er vijftien artikelen gepubliceerd over DHS bij verslaving. In tien van deze artikelen was de indicatie een andere stoornis, maar werden er ook effecten van DHS op de comorbide verslaving besproken. Twee gebieden werden

hierbij genoemd als stimulatiegebied: de nucleus accumbens en de nucleus subthalamicus (o.a. Mantione e.a. 2010; Smeding e.a. 2007). Met name de artikelen over subthalamicusstimulatie laten een tegenstrijdig beeld zien. Doordat DHS als behandeling voor een andere indicatie was ingezet, is het moeilijk conclusies te trekken over het effect van DHS op verslaving (Luigjes e.a. 2012b). In de overige vijf artikelen was verslaving de primaire indicatie voor DHS. Een literatuuroverzicht van deze studies samen met dieronderzoek wees uit dat de nucleus accumbens momenteel het meest veelbelovende hersengebied is voor DHS bij verslaving (Luigjes e.a. 2012).

Van de vijf studies naar de effecten van DHS op verslaving (tabel 3) zijn er vier die unieke patiënten beschrijven. In alle vier was de nucleus accumbens het stimulatiegebied. In twee artikelen werden in totaal zes alcoholafhankelijke patiënten besproken uit verschillende klinieken in Duitsland. Zij lieten allen een significante verbetering zien in craving en in alcoholgebruik en twee van hen bleven geheel abtinent tijdens de vier jaar durende follow-upperiode (Kuhn e.a. 2011; Voges e.a. 2012). Er zijn ook twee patiënten beschreven met een heroïneverslaving, één in Amsterdam en één in China, bij de eerste was het resultaat reductie van craving en gebruik en bij de tweede volledige abstinentie (Alfonso-Valencia e.a. 2012b; Zhou e.a. 2011).

Alleen langdurig verslaafde, therapieresistente patiënten komen in aanmerking voor DHS. De patiënt moet een operatie ondergaan en daarna een natriject volgen waarin stimulatorinstellingen

gen worden geoptimaliseerd, een proces dat weken tot maanden kan duren. Het is daarom belangrijk dat de patiënt fysiek en mentaal in goede doen is: de patiënt moet fysiek een operatie kunnen ondergaan onder volledige narcose, enige stabiliteit hebben in zijn/haar leven zoals een vaste woonplaats en moet afspraken kunnen nakomen. De verslavingen waarvoor DHS op dit moment wordt onderzocht, zijn alcohol-, cocaïne- en heroïneverslaving (Luigjes e.a. 2012a).

Doordat klinische studies ontbreken, weten we nog niet veel over de mogelijke bijwerkingen van DHS bij verslaving. De gerapporteerde bijwerkingen zijn een hypomane episode van twee weken vermeld bij één patiënt en lichte verwardheid en incontinentie in de 12 uur volgend op de operatie bij een andere patiënt. Vanuit de literatuur over de ziekte van Parkinson weten we al meer over de risico's en bijwerkingen van de operatie: kans op een bloeding wordt geschat tussen de 0,2 en 5% en gerapporteerde bijwerkingen zijn wondinfectie en hoofdpijn na de operatie (Luigjes e.a. 2012b).

Op dit moment is het nog te vroeg om afspraken te doen over de effectiviteit en veiligheid

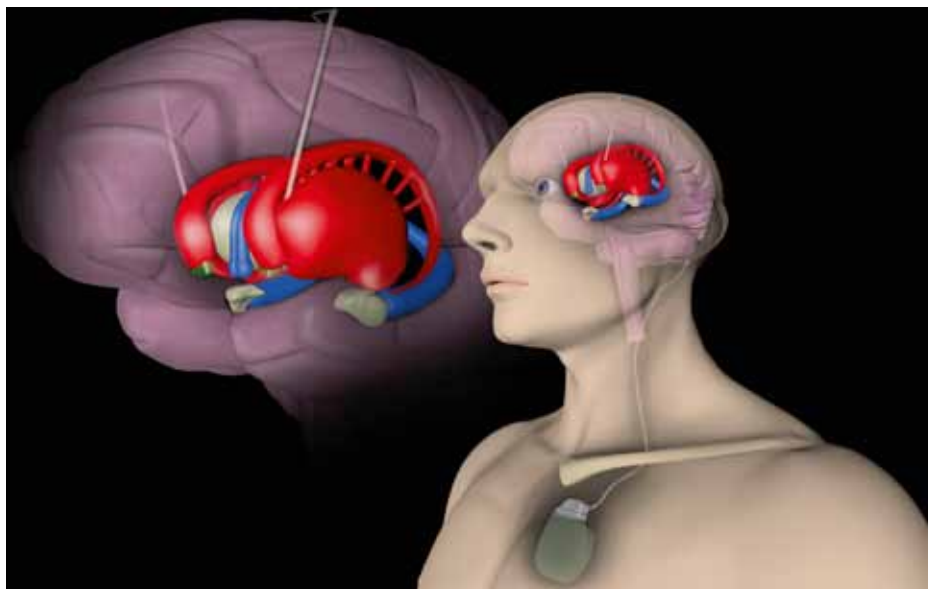
van DHS bij verslaving. De klinische literatuur beperkt zich tot veelbelovende gevalbeschrijvingen en het wachten is daarom op gecontroleerde studies met grotere aantallen deelnemers.

## DISCUSSIE

Neuromodulatie biedt een unieke kans om neurobiologische kennis te vertalen naar behandelingen voor verslaafden. De besproken onderzoeken laten zien dat neuromodulatie de potentie heeft om impulsiviteit, cue-activiteit, craving en terugval in middelengebruik te verminderen. Echter, de meeste van deze studies zijn 'proof of principle'-studies en er is nog veel onderzoek nodig om de klinische mogelijkheden en beperkingen van de verschillende technieken in kaart te brengen. Met uitzondering van eeg-neurofeedback zijn de hier besproken neuromodulatie technieken als interventie om verslaving te behandelen relatief nieuw.

Vooraf het onderzoek naar DHS en rt-fMRI-neurofeedback staat nog in de kinderschoenen, er zijn maar weinig studies gedaan en de onderzoeken die er zijn, beschrijven erg kleine groepen of

FIGUUR 4 Diepe hersenstimulatie in de nucleus accumbens. De elektroden zijn via een onderhuidse geleidedraad verbonden met de neurostimulator in het borstgebied (figuur: Martijn Figee en Rob Kreuger, [www.medischeillustraties.nl](http://www.medischeillustraties.nl))





afzonderlijke patiënten. Maar ook voor TMS/tDCS en eeg-neurofeedback geldt dat er nog geen placebocontroleerde klinische trials zijn waarbij de neuromodulatie als enkelvoudige behandeling wordt toegepast en ook het effect op gebruik wordt meegenomen. Hierdoor is er ook nog weinig bekend over de bijwerkingen van de verschillende technieken.

Daarnaast zal onderzocht moeten worden welke plek deze neuromodulatietechnieken kunnen krijgen binnen het behandelaanbod voor verslaving: zijn ze het geschiktst als alternatief of als aanvulling op het huidige behandelaanbod en voor welke groep is welke techniek dan het meest werkzaam. Daarnaast is het mogelijk dat de effectiviteit van neuromodulatie zal verbeteren wanneer dit wordt aangeboden in combinatie met een andere interventie. De hersengebieden die gemoduleerd worden, staan bekend om hun rol bij craving, cue-activiteit en inhibitie. Een verbetering op deze terreinen zal de patiënten kunnen helpen met het abstinēt worden en blijven, maar daarnaast is verslaving een stoornis die veel verschillende aspecten van het leven beïnvloedt.

Zeker bij een langdurige en ernstige verslaving is het aannemelijk dat gedragstherapeutische en psychosociale ondersteuning een belangrijke rol zullen blijven spelen bij het bij het slagen van de interventie. Zo is eeg-neurofeedback nog niet als afzonderlijke therapie onderzocht, maar alleen in combinatie met een andere interventie, liet onderzoek naar TMS zien dat anti-cravingmedicatie de effectiviteit verbeterde en ook bij DHS zijn er aanwijzingen bij de behandeling van andere stoornissen dat gedragstherapie een belangrijke toegevoegde waarde kan hebben (Denys e.a. 2010).

De verschillende technieken lopen erg uiteen in kosten. DHS is een dure en invasieve techniek en zal daarom ook bij bewezen effectiviteit beperkt blijven tot een kleinere groep therapieresistente patiënten. TMS neemt qua kosten een middenpositie in en wordt inmiddels snel goedkoper. Andere technieken zoals tDCS en eeg-neurofeedback zijn veel goedkoper en hierdoor beschikbaar voor een grotere groep patiënten. rt-fMRI-neurofeedback

is in de huidige vorm een dure techniek. Er zijn mogelijkheden geopperd om deze techniek met goedkopere beeldvormende technieken (zoals *near infrared spectroscopy*) te combineren waardoor de kosten in de toekomst zouden kunnen dalen.

#### TOEKOMSTPERSPECTIEF

Nadat de klinische werkzaamheid van de verschillende technieken voldoende onderzocht is moet er goed onderzoek gedaan worden naar welke patiënten het meest kunnen profiteren van welke interventie waarbij stagering en profilering steeds belangrijker gaat worden (van den Brink & Schippers 2012). We weten dat er grote heterogeniteit is in de groep verslaafde patiënten en het is daarom goed denkbaar dat specifieke groepen patiënten beter reageren op een bepaalde interventie of combinaties van interventies.

Daarnaast is het met deze neuromodulatietechnieken beter mogelijk om aan te sluiten bij stagering vanuit neurobiologisch onderzoek. Hierbij verdient rt-fMRI-neurofeedback speciale aandacht. Veel van het huidig onderzoek richt zich op de vraag welke hersengebieden precies betrokken zijn bij welke processen van verslaving.

Met deze neuromodulatietechniek kunnen mensen leren om hersengebieden te activeren, te deactiveren of om verbindingen in de hersenen te moduleren. Bij deze methode komen onderzoek en interventie erg dicht bij elkaar te liggen en theoretisch zijn hierdoor de mogelijkheden om de behandeling aan te passen aan de patiënt oneindig: een hoog impulsieve patiënt kan leren zijn controlegebieden meer te activeren en een patiënt die middelen gebruikt om emoties te dempen kan leren om beter zijn emotionele netwerken te reguleren. Echter, op dit moment is dit nog een dure techniek en is er nog weinig onderzoek voorhanden. De toekomst zal uitwijzen in hoeverre deze techniek een toegevoegde waarde biedt boven andere interventies.

## LITERATUUR

- Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009; 104: 653-60.
- Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett* 2009; 463: 82-6.
- Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by tDCS of the DLPFC. *Drug Alcohol Depend* 2010; 112: 220-5.
- Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, e.a. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 55-60.
- Brink W van den, Schippers GM. Stagering en profileren bij verslaving. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 941-8.
- Brink W van den, Schippers GM. Verslaving en verslavingszorg. *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50 (Suppl 2): 91-7.
- Denys D, Mantione M, Figuee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, e.a. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 1061-8.
- De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Dom G. Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neurosci Lett* 2011; 496: 5-10.
- Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving. *J Clin Psychiatry* 2008a; 69: 32-40.
- Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, e.a. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008b; 51: 34-41.
- George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 13-8.
- Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, e.a. Prefrontal cortex tDCS temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011; 56: 741-6.
- Herremans SC, Baeken C, Vanderbruggen N, Vanderhasselt MA, Zeeuws D, Santermans L, e.a. No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study. *Drug Alcohol Depend* 2012; 120: 209-13.
- Hoppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12 Suppl 1: 57-62.
- Horrell T, El-Baz A, Baruth J, Tasman A, Sokhadze G, Steward C, e.a. Neurofeedback effects on evoked and induced EEG gamma band reactivity to drug-related cues in cocaine addiction. *Journal for Neurotherapy* 2010; 14: 195-216.
- Kuhn J, Gründler TOJ, Bauer R, Huff W, Fischer AG, Lenartz D, e.a. Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol* 2011; 16: 620-3.
- Li X, Hartwell KJ, Borckardt J, Prisciandaro JJ, Saladin ME, Morgan PS, e.a. Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol* 2012; doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x.
- Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R, e.a. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry* 2012a; 17: 572-83.
- Luigjes J, Dekwaasteniet BP, de Koning PP, Oudijn MS, van den Munckhof P, Schuurman PR, e.a. Surgery for psychiatric disorders. *World neurosurg* 2012b; Epub.
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 455-71.
- Mantione M, van de Brink W, Schuurman PR, Denys, D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications. *Neurosurgery* 2010; 66: E218.
- Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Prahara SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 2010; 105: 49-55.
- Peniston EG, Kulkosky PJ. Alpha-theta brainwave neurofeedback therapy for Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Medical Psychotherapy* 1991; 4: 47-60.

- Scott WC, Kaiser D, Othmer S, Sideroff SI. Effects of an EEG biofeedback protocol on a mixed substance abusing population. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2005; 31: 455-69.
- Smeding HMM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 517-9.
- Sokhadze TM, Cannon RL, Trudeau DL. EEG biofeedback as a treatment for substance use disorders: review, rating of efficacy and recommendations for further research. *Journal for Neurotherapy* 2008; 12: 5-43.
- Stelten BM, Noblesse LH, Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. The neurosurgical treatment of addiction. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E5.
- Trudeau DL. EEG biofeedback for addictive disorders - The state of the art in 2004. *J Adult Dev* 2005; 12: 139-46.
- Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A, e.a. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2012; 71: e35-e37.
- Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ. DBS surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg* 2012; E-pub.
- Wiskopf N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage* 2012; 62: 682-92.
- Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e41-2.

## AUTEURS

JUDY LUIGJES, psycholoog, afd. Psychiatrie en Brain imaging Center, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Universiteit van Amsterdam.

RIEN BRETELER, gz- en neurofeedbackpsycholoog, EEG Resource Institute, Nijmegen en Behavioral Science Institute, sectie Klinische Psychologie, Radboud Universiteit Nijmegen.

SVEN VANNESTE, postdoc onderzoeker, afd. Translational Neuroscience, Faculteit geneeskunde, Universiteit van Antwerpen, België.

DIRK DE RIDDER, hoogleraar Neurochirurgie, Department of Surgical Sciences, section of Neurosurgery, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Nieuw-Zeeland.

Correspondentieadres: Judy Luigjes; Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Psychiatrie, PA3.227; Postbus 22.660, 1100 DD, Amsterdam.

E-mail: judyluigjes@gmail.com

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-7-2013.

## SUMMARY

Neuromodulation as an intervention for addiction: overview and future prospects – J. Luigjes, R. Breteler, S. Vanneste, D. de Ridder –

**BACKGROUND** In recent years several neuromodulation techniques have been introduced as interventions for addiction.

**AIM** To review and discuss studies that have investigated the effects of treating addiction by means of electroencephalography (EEG) neurofeedback, real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) neurofeedback, transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation (TMS/tDCS) and deep brain stimulation (DBS).

**METHOD** We reviewed the literature, focusing on Dutch studies in particular.

**RESULTS** Studies using EEG neurofeedback were shown to have positive effects on drug use, treatment compliance, and cue reactivity in patients with cocaine and alcohol dependence. A pilot study investigating the effects of rt-fMRI neurofeedback on nicotine dependent patients showed that modulation of the anterior cingulate cortex can decrease smokers' craving for nicotine. In several studies decreased craving was found in alcohol dependent patients after TMS or tDCS stimulation of the anterior cingulate cortex or the dorsolateral prefrontal cortex. The first DBS pilot studies suggest that the nucleus accumbens is a promising target region for the treatment of alcohol and heroin dependence.

**CONCLUSION** Neuromodulation provides us with a unique opportunity to directly apply neuroscientific knowledge to the treatment of addiction. However, more research is needed to ensure the efficacy, safety and feasibility of the various neuromodulation techniques that are now available.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 841-852]

**KEY WORDS** addiction, DBS, EEG neurofeedback, neuromodulation, rt-fMRI neurofeedback