

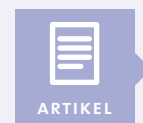
# Hersenstimulatie: de meest directe vorm van neuromodulatie

T.A. DE GRAAF, C. BAEKEN, P. SIENAERT, A. ALEMAN, A.T. SACK

- ACHTERGROND** Hersenstimulatie is de meest directe vorm van neuromodulatie. Directe hersenstimulatie is in feite een oude traditie, maar 'niet-invasieve hersenstimulatie' is recenter.
- DOEL** Presenteren van een overzicht van het huidige arsenaal aan niet-invasieve hersenstimulatiemethoden.
- METHODE** We bespreken per stimulatiemethode de principes, voor- en nadelen, en de klinische toepasbaarheid en de toepasbaarheid in onderzoek en bespreken het potentieel van niet-invasieve hersenstimulatie als behandelingsmethode voor neuropsychiatrische aandoeningen.
- RESULTATEN** Niet-invasieve hersenstimulatie onderscheidt zich doordat het een zeer directe vorm van neuromodulatie is, hoewel deze niet invasief, schadelijk of pijnlijk is. De effecten van korte stimulatie zijn tijdelijk, wat de toepasbaarheid in experimenteel onderzoek ten goede komt. Echter, tijdelijke effecten kunnen blijvende gevolgen hebben in klinische zin, als neuroplasticiteit wordt bevorderd met rehabilitatie of symptoomvermindering ten doel.
- CONCLUSIE** Terwijl de waarde van niet-invasieve hersenstimulatie in onderzoek buiten kijf staat, wordt de effectiviteit als behandelingsmethode nog geëvalueerd. Desondanks lijkt de evidentie voor de werkzaamheid van hersenstimulatie voor de behandeling van sommige aandoeningen inmiddels dermate groot dat over een Europese regeling en vergoeding vanuit de basisverzekering moet worden nagedacht.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 588-593

**TREFWOORDEN** depressie, neuromodulatie, neurostimulatie, rTMS, tDCS



Neuromodulatie betekent letterlijk het beïnvloeden van hersenactiviteit om zo cognitieve, emotionele of gedragsveranderingen teweeg te brengen. In klinische context is dit vaak vanuit een gedachte van 'normalisatie' van hersenactiviteit, bijvoorbeeld indien uit onderzoek gebleken is dat bepaalde neurologische of psychiatrische stoornissen (deels) hun oorsprong vinden in abnormale activiteit in een specifiek hersensysteem of in meerdere hersensystemen.

Er zijn verschillende methoden van neuromodulatie die aan bod komen in dit themanummer van het *Tijdschrift voor Psychiatrie*. Men zou kunnen stellen dat de meest directe vorm van neuromodulatie 'hersenstimulatie' is. *Hersenstimulatie* is namelijk het direct manipuleren van activiteit, connectiviteit of gevoeligheid van een concreet hersengebied of netwerk.

Dit is geen nieuwe benadering: de kennis dat ons zenuwstelsel gevoelig is voor elektriciteit is eeuwenoud en elektrische stimulatie van het brein in de vorm van elektroconvulsieve therapie (ECT) wordt al heel lang gebruikt voor behandeling van psychiatrische aandoeningen. Over ECT zijn al vele artikelen beschikbaar die het mechanisme en de praktische relevantie beschrijven (zie bijvoorbeeld Sienaert 2011). Nieuwer zijn de toepassingen van *niet-invasieve magnetische stimulatie* (of nauwkeuriger: magnetischgeïnduceerde elektrische stimulatie) en *laag-intensieve elektrische hersenstimulatie*. Deze onderzoeks- en behandelmethoden hebben de afgelopen decennia sterk aan populariteit gewonnen.

In dit overzichtsartikel bespreken we wat niet-invasieve hersenstimulatie (NIHS) inhoudt, welke methoden en toepassingen onder die noemer vallen en hoe ze werken.

Bepaalde vormen van NIBS zijn inmiddels tot op zekere hoogte geaccepteerd als klinische behandelmethod, bijvoorbeeld tegen depressie, andere methoden zijn veelbelovend voor de toekomst.

### Niet-invasieve hersenstimulatietechnieken

In **FIGUUR 1** hebben we de verschillende methoden die wij in dit artikel bespreken in een schema bij elkaar gezet. Dit overzicht toont de relaties tussen deze methoden. Methoden die een hersengebied gevoeliger maken (waardoor het makkelijker/sterker kan reageren) zijn groen, die welke een hersengebied juist minder gevoelig maken (waardoor het minder snel reageert) zijn rood, methoden die oscillaties in een hersengebied proberen te beïnvloeden zijn blauw. Daarbij wordt het steeds duidelijker dat ‘stimulerende’ (groene) en ‘inhiberende’ (rode) stimulatietechnieken niet altijd hetzelfde effect hebben. Afhankelijk van verschillende factoren kunnen ze soms geen of zelfs een tegenovergesteld effect hebben. Deze factoren worden duidelijker; een uitdaging voor de toekomst is om steeds beter de gevolgen van een specifiek hersenstimulatieprotocol te kunnen voorspellen.

### TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE

Bij transcraniële magnetische stimulatie (TMS) plaatst men een metalen spoel in een synthetische behuizing op het hoofd van een proefpersoon of patiënt. Een verbonden stimulator stuurt een sterke en kortdurende stroomstoot door deze spoel. Zoals beschreven door de elektromagnetische wetten van Maxwell ontstaat hierbij een snel veranderend magnetisch veld loodrecht op de spoel, dat ongehinderd door de schedel heen het onderliggende hersengebied bereikt. Daar wordt vervolgens dankzij diezelfde natuurkundige principes een elektrisch veld opgewekt. Hersencellen zijn gevoelig voor dit elektrische veld en bij voldoende sterke stimulatie zullen ze depolariseren tot een actiepotentiaal geïnduceerd is (Wassermann e.a. 2008). Kort gezegd: neuronen zullen activeren, ofwel ‘vuren’. Dit proces beschrijft het mechanisme achter een enkele magnetische puls (*single-pulse-TMS*; *sp-TMS*), en verklaart hoe TMS over motorgebieden kan leiden tot een spiercontractie (Barker e.a. 1985), of TMS over visuele gebieden de visuele verwerking van een plaatje kan verstoren om dat plaatje onzichtbaar te maken (de Graaf e.a. 2014).

Met repetitieve TMS (rTMS) dient men een *protocol* van pulsen toe op hetzelfde hersengebied. Afhankelijk van de parameters van dit protocol kunnen langer durende effecten worden geïnduceerd. Men onderscheidt bij traditionele rTMS-protocollen ‘lagefrequentie-TMS’, waarbij bijvoorbeeld 1 puls per seconde wordt toegediend, of ‘hogefrequentie-TMS’, waarbij bijvoorbeeld 10 pulsen per seconde worden toegediend (1 Hz versus 10 Hz).

### AUTEURS

**TOM A. DE GRAAF**, universitair docent Cognitive neuroscience, Brain Stimulation and Cognition section, Cognitive Neuroscience Department, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University.

**CHRIS BAEKEN**, psychiater, Universitaire Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

**PASCAL SIENAERT**, psychiater en psychotherapeut, Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, Academisch Centrum voor ECT en Neuromodulatie (ACCENT), Kortenberg.

**ANDRÉ ALEMAN**, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie, afd. Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

**ALEXANDER T. SACK**, hoogleraar Cognitive neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience & Maastricht Brain Imaging Centre, Maastricht University

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Tom A. de Graaf, Cognitive Neuroscience Department, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.  
E-mail: tom.degraaf@maastrichtuniversity.nl

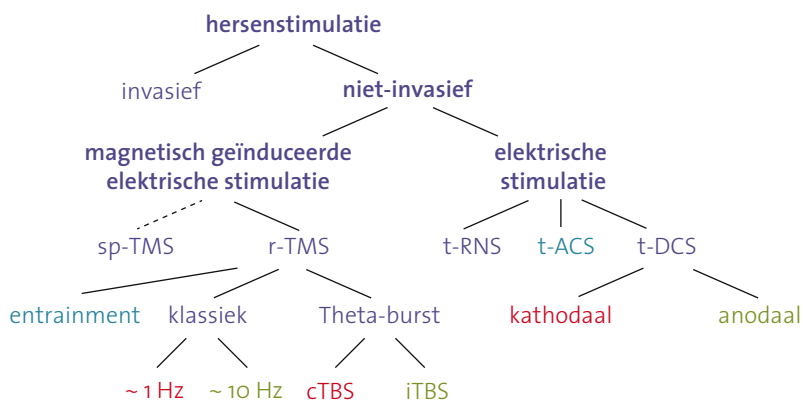
Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-7-2017.

Beide protocollen hebben een aantoonbaar effect op neuroplasticiteit: ze brengen cellulaire mechanismen teweeg die de gevoeligheid van het gestimuleerde hersengebied veranderen. Het blijkt dat, in principe, lagefrequentie-TMS een hersengebied minder gevoelig maakt (*long-term depression*) terwijl hogefrequentie-TMS een gebied juist gevoeliger maakt (*long-term potentiation*). ‘Gevoeliger’ wil dan zeggen dat dit gebied makkelijker/sterker reageert op prikkelingen dan voorheen. De duur van dergelijke effecten is afhankelijk van de verdere parameters van het protocol, maar het gaat meestal om tientallen minuten.

Nieuwe protocollen zijn wat complexer, waarbij de meest veelbelovende *theta-burst-TMS* is (Huang e.a. 2005). Dit is een protocol waarbij korte bursts van hogefrequentie-TMS (3 pulsen met 50 Hz) worden toegediend in een ritme van lage frequentie (bursts toegediend met 5 Hz). Doet men dit continu, dan kan een protocol van slechts 40 s (*continuous theta-burst stimulation*: cTBS) een hersengebied minder gevoelig maken tot wel een uur. Laat men pauzes vallen in dit theta-burstprotocol, namelijk een pauze van 8 s na elke 2 s stimulatie (*intermittent theta burst stimulation*: iTBS), dan heeft dit het tegenovergestelde effect en wordt het gestimuleerde gebied juist gevoeliger.

FIGUUR 1 Verschillende methoden van hersenstimulatie



TMS: transcraniële magnetische stimulatie; sp: single puls; r: repetitieve; tRNS: transcraniële random noise stimulation; tACS: transcraniële alternating current stimulation; DCS: gelijkstroomstimulatie; CTBS: continue theta-burst stimulation; iTBS: intermitterende theta-burststimulatie

### TRANSCRANIËLE GELIJKSTROOMSTIMULATIE

Transcraniële *direct current*- of gelijkstroomstimulatie (tDCS) is in feite de oudere vorm van hersenstimulatie, aangezien hier simpelweg een elektrische stroom wordt gestuurd tussen twee elektroden, waarvan er minstens een op de schedel is bevestigd. Het verschil met ‘traditionele’ vormen van elektrische hersenstimulatie is dat de stroom van lage intensiteit is (tot +/- 2 mA, honderden malen zwakker dan de stroom bij ECT). De stimulatie is daarom niet pijnlijk en blijft in sommige gevallen zelfs ongemerkt. TDCS heeft fundamenteel andere fysiologische effecten dan TMS, al kan ze in vergelijkbare situaties toegepast worden met gelijkwaardige gevolgen. Waar een TMS-puls namelijk daadwerkelijk neuronen aanzet tot vuren (actiepotentialen induceert), is de stroom van tDCS slechts sterk genoeg om het rustpotential van neuronen wat aan te passen. Of het rustpotential zodanig wordt aangepast dat neuronen eerder zullen vuren (het gebied wordt ‘gevoeliger’; depolarisatie van celmembranen) of dat neuronen minder makkelijk vuren (het gebied wordt minder gevoelig; hyperpolarisatie van celmembranen), is afhankelijk van de polarisatie van een elektrode. Bij anodale tDCS stroomt de elektriciteit van de elektrode af, bij kathodale tDCS stroomt elektriciteit naar de elektrode toe, waarbij we het hebben over de elektrode boven het hersengebied dat we willen beïnvloeden (Paulus 2011).

Tot voor kort werd aangenomen dat anodale tDCS stimulerend werkt en kathodale tDCS inhiberend, de zogenoemde ‘AeCi-hypothese’. Maar recente meta-analyses laten zien dat deze simpele dichotome veronderstelling wellicht niet altijd gerechtvaardigd is (Jacobson e.a. 2012). Hoe dan ook lijkt het erop dat de effecten van tDCS, evenals bij rTMS, een korte tijd voortduren na de stimulatie. Deze kunnen dus

effect hebben op neuroplasticiteit en daarom zowel experimenteel als klinisch toegepast worden.

### GEAVANCEERDE TECHNIEKEN

De afgelopen jaren zijn er interessante ontwikkelingen geweest in zowel de magnetische als elektrische stimulatietechnieken. Zo is de *entrainment* methode inmiddels wijd verspreid (Thut e.a. 2011; Herrmann e.a. 2015). Terwijl hersenstimulatie tot nu toe werd beschreven als een techniek om de activiteit of gevoeligheid van een hersengebied te beïnvloeden, probeert men bij *entrainment* specifiek de hersengolven, ofwel oscillaties, te manipuleren. Verschillende hersengebieden/systemen, betrokken bij verschillende situaties en taken, maken gebruik van oscillaties van verschillende frequenties. Een korte serie TMS-pulsen met eenzelfde frequentie kan deze oscillaties controleren/versterken, en daarmee invloed uitoefenen op hoe goed mensen op een specifieke taak presteren (Romei e.a. 2010). Ook elektrische stimulatie kan oscillaties controleren/versterken op een bepaalde frequentie, door de stroom tussen elektrodes ritmisch te laten wisselen van stroomrichting (transcraniële *alternating current stimulation*; tACS).

Andere recente stimulatiemethoden zijn gebaseerd op tACS. Al wat ouder is transcraniële *random noise stimulation* (tRNS), een in feite stimulerende techniek die neerkomt op tACS met een brede band van zeer hoge frequenties (bijv. 3-10 kHz) (Paulus 2011). Bij een zeer recente methode past men synchrone tACS toe op twee hersengebieden uit een functioneel netwerk tegelijk (Polanía e.a. 2012). Hierbij gaat het dus niet zozeer om het al dan niet versterken van oscillaties, maar om het gelijk (of juist niet) laten lopen van oscillaties in verschillende delen van een netwerk.

## Voor- en nadelen en toepassingen

De beschreven methoden zijn nuttig om verschillende redenen en in verschillende context. In feite is het simpelweg stimuleren of inhiberen van een hersengebied mogelijk met zowel rTMS als tDCS. Hierbij lijkt rTMS gevestigd en betrouwbaar, en deze is dan ook momenteel de meest gebruikte, geaccepteerde en gevalideerde methode. Daarbij is er de belofte van theta-burst-TMS. Als deze nieuwe theta-burstprotocollen, die in slechts tientallen seconden tot enkele minuten toegediend kunnen worden, even betrouwbaar blijken te zijn als traditionelere methoden, is dat een sterke verbetering van efficiëntie. tDCS heeft daarentegen het voordeel dat deze goedkoper en mobieler is. Behandeling thuis lijkt een realistischer toekomstbeeld met tDCS dan met rTMS.

De geavanceerdere toepassingen zijn vooralsnog belangrijk om in de gaten te houden, omdat ze een ander 'doelwit' bieden voor neuromodulatie. De sterkte van oscillaties, de synchroniciteit in een netwerk, zelfs de relatie tussen verschillende oscillatiefrequenties, kunnen allemaal gemoduleerd worden. Als neurologische of psychiatrische stoornissen hun grondslag vinden in afwijkende oscillaties, dan zijn die afwijkingen dus niet noodzakelijk afgeschermd van directe interventie door hersenstimulatie.

## Niet-invasieve hersenstimulatie in de praktijk

### BIJ HERSENONDERZOEK

Hersenstimulatie wordt inmiddels gebruikt bij zowel experimenteel onderzoek als klinische omgevingen. Bij onderzoek is het nuttig om bepaalde aspecten van hersenactiviteit onder experimentele controle te brengen, om de gevolgen van gecontroleerde variaties in die activiteit voor cognitie en gedrag te kunnen meten. Het is een cruciale toevoeging op het passief scannen of meten van hersenactiviteit. Door hersenstimulatie toe te passen *in combinatie met* hersenscans kunnen we bovendien de gevolgen van deze manipulaties op hele hersensystemen/netwerken meten. Zo bouwen we stapje voor stapje completere en geavanceerdere neurocognitieve modellen, wat uiteindelijk het begrip van hoe onze hersenen werken, zal vergroten. Dit zal uiteindelijk klinische behandeling van hersenstoornissen weer ten goede komen.

### ALS KLINISCHE BEHANDELING

Aangezien nIHS neuroplastische processen kan beïnvloeden, met langdurende en wellicht daadwerkelijk blijvende effecten op de activiteit, connectiviteit en reactiviteit van hersengebieden en netwerken, lijkt het voor de hand lig-

gend dat nIHS ook als mogelijke behandeling van neurologische, psychiatrische en psychologische aandoeningen kan worden toegepast. Er is in de afgelopen 20 jaar veel onderzoek naar de klinische effecten van nIHS voor verschillende aandoeningen gedaan, met soms bemoedigende, soms tegenvallende resultaten.

In een overzichtartikel gaven Lefaucheur e.a. (2014) een op dat moment volledig overzicht van de effectiviteit van rTMS voor de behandeling van verschillende aandoeningen op basis van empirische klinische studies. Daarop gebaseerd classificeerden zij de evidence voor de behandeling van aandoeningen met hersenstimulatie als bewijsniveau A (*level A*; zeker effectief), B (waarschijnlijk effectief) of C (mogelijk effectief). Als bewijsniveau A beoordeelden zij op dat moment vooral de effectiviteit van de behandeling van depressie en chronische pijn.

Feitelijk is de werkzaamheid van nIHS voor de behandeling van depressie met afstand de meest onderzochte klinische toepassing, met talloze studies over de hele wereld. De werkzaamheid en effectiviteit van TMS voor behandeling van depressie zijn daardoor inmiddels zó overtuigend dat deze behandeling een goedkeuring van de U.S. Food and Drug Administration (FDA) in de VS en een Conformité Européenne (CE)-goedkeuring in Europa heeft. Maar ook naar de mogelijke therapeutische werking van nIHS bij andere neuropsychiatrische aandoeningen, en revalidatie na hersenletsel, wordt momenteel klinisch onderzoek gedaan. Een aantal voorbeelden hiervan is in dit thema-nummer beschreven.

## Conclusie

Hoewel er dus nog meer onderzoek nodig is om te bepalen welke klinische toepassingen van nIHS definitief van waarde zijn, en in welke gevallen, is de TMS-behandeling van depressie relatief onomstreden. In sommige landen is TMS-behandeling van depressie daarom al geïntegreerd in de zorg, en worden de kosten van behandeling vergoed door zorgverzekeraars (VS, Canada en Finland).

In Nederland en België was dit tot voor kort (nog) niet het geval en ontbreekt het op dit moment voornamelijk aan concrete afspraken en regulering. De in 2016 opgerichte Hersenstimulatiestichting Lage Landen ([www.hersenstimulatie.com](http://www.hersenstimulatie.com)) is o.a. opgericht om hierover meer duidelijkheid en transparantie te creëren, en om zulke afspraken en reguleringen te implementeren. Dat is belangrijk, omdat inmiddels TMS als behandelingsmethode voor depressie (en zelfs andere aandoeningen) wel al her en der wordt toegepast in beide landen.

## LITERATUUR

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 8437: 1106-7.
- Graaf TA de, Koivisto M, Jacobs C, Sack AT. The chronometry of visual perception: review of occipital TMS masking studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 295-304.
- Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *Int J Psychophysiol* 2016; 103: 12-21.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-6.
- Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Br Res* 2012; 216: 1-10.
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206.
- Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011; 21: 602-17.
- Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol* 2012; 22: 1314-8.
- Romei V, Gross J, Thut G. On the role of prestimulus alpha rhythms over occipitoparietal areas in visual input regulation: correlation or causation? *J Neurosci* 2010; 30: 8692-7.
- Sienaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 5-12.
- Thut G, Schyns PG, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol* 2011; 2: 170.
- Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press; 2008.

## SUMMARY

# Brain stimulation: the most direct form of neurostimulation

T.A. DE GRAAF, C. BAEKEN, P. SIENAERT, A. ALEMAN, A.T. SACK

**BACKGROUND** Brain stimulation is the most direct form of neuromodulation. Direct brain stimulation is an older procedure that has taken various forms, but 'non-invasive brain stimulation' is a more recent development.

**AIM** To provide an overview of the current arsenal of non-invasive brain stimulation techniques.

**METHOD** We discuss the underlying principles, the pros and cons, and the applicability of non-invasive brain stimulation in experimental research and treatment of neuropsychiatric disorders.

**RESULTS** Non-invasive brain stimulation is a direct form of neuromodulation, which is not invasive, harmful or painful. Its effects are in principle temporary, which makes the technique suitable for experimental research. At the same time, temporary effects can have lasting clinical consequences, if they target neuroplasticity to aid rehabilitation or alleviate symptoms.

**CONCLUSION** Whereas the value of non-invasive brain stimulation for research purposes is undisputed, its efficacy and value as a treatment for neuropsychiatric disorders are still being debated. Nevertheless, the accumulated evidence about the clinical efficacy of the treatment for certain disorders is sufficiently compelling to start thinking about European regulations and standard medical insurance coverage.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 588-593

**KEY WORDS** brain modulation, brain stimulation, depression, tDCS, rTMS