

Diepe hersenstimulatie in de psychiatrie

M. FIGEE, C. BERVOETS, D. DENYS

ACHTERGROND Diepe hersenstimulatie (DBS) is inmiddels een reguliere behandeling voor therapieresistente obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) en wordt experimenteel toegepast voor therapieresistente depressie, syndroom van Gilles de la Tourette, verslaving, anorexia nervosa, posttraumatische stressstoornis, autisme en schizofrenie.

DOEL Een overzicht geven van de effecten, mechanismen en toekomstmogelijkheden van DBS in de psychiatrie.

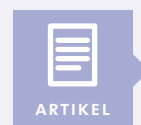
METHODE Literatuuronderzoek (PubMed).

RESULTATEN DBS is effectief en veilig voor therapieresistente OCS en laat hoopvolle resultaten zien voor therapieresistente depressie en syndroom van Gilles de la Tourette. DBS voor overige psychiatrische aandoeningen moet nog verder onderzocht worden. DBS beïnvloedt hersennetwerken die relevant zijn voor uiteenlopende psychiatrische symptomen.

CONCLUSIE Bij therapieresistente OCS dient DBS altijd overwogen te worden. De vaak grote en snelle verbetering van stemming, angst, gedrag en andere symptomen biedt hoop voor de toekomstige uitbreiding van DBS voor diverse moeilijk behandelbare of therapieresistente psychiatrische stoornissen. De ontwikkeling van DBS in de psychiatrie is gebaat bij meer kennis over de samenhang tussen specifieke hersennetwerken en psychiatrische functiestoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 638-642

TREFWOORDEN anorexia nervosa, depressieve stoornis, diepe hersenstimulatie, obsessieve-compulsieve stoornis, syndroom van Gilles de la Tourette, verslaving



ARTIKEL



Diepe hersenstimulatie (*deep brain stimulation*, DBS) is een behandeltechniek waarbij hersenactiviteit met elektriciteit kan worden beïnvloed via geïmplanteerde hersenelektroden en een infraclaviculaire neurostimulator. Met hoogfrequente stroom (> 100 Hz) kan pathologische activiteit overschreven worden binnen hersennetwerken die relevant zijn voor neurologische en psychiatrische symptomen. Afhankelijk van de lokalisatie van de elektroden kan DBS hiermee de normale functie van motorische, cognitieve of affectieve hersennetwerken herstellen. Wereldwijd zijn tot nu toe meer dan 160.000 patiënten behandeld met DBS voor de ziekte van Parkinson en enkele honderden patiënten met psychiatrische aandoeningen. In de psychiatrie wordt DBS inmiddels toegepast als reguliere behandeling bij de therapieresistente obsessieve-

compulsieve stoornis (OCS), en experimenteel bij de stoornis van Gilles de la Tourette, de depressieve stoornis, verslavingen en eetstoornissen.

In dit overzichtsartikel vatten we de belangrijkste resultaten samen van DBS bij deze psychiatrische aandoeningen en schetsen we de verwachtingen voor de nabije toekomst.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Tien procent van de patiënten met OCS reageert onvoldoende op adequate behandeling met 2 selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), clomipramine, antipsychoticumadditie en cognitieve gedragstherapie (Denys 2006) en komt daarmee in aanmerking voor DBS. Bij ongeveer 60% van deze therapieresistente patiënten is DBS effectief (Alonso e.a. 2015). Bij deze patiënten nemen de

dwangsymptomen af met meer dan 35%, gemeten met de *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS), een meetinstrument voor de ernst van obsessies en compulsies.

De diverse doelgebieden zijn onderling ongeveer even effectief en liggen alle binnen het cortico-striato-thalamo-corticale circuit (CSTC), dat hyperactief is bij OCS. Een studie in het AMC in Amsterdam laat zien dat DBS voor OCS, gericht op de nucleus accumbens (NAC) en de capsula interna, significant effectiever is dan placebostimulatie (Denys e.a. 2010). Bijna 60% van de patiënten met therapieresistente OCS reageerde na 8 maanden DBS (72% YBOCS-daling). DBS gaf al 2 uur na aanzetten een acute en grote verbetering van angst, depressie en obsessies, gevolgd door een veel tragere verbetering van compulsies met CGT.

Passend bij een primair anxiolytisch effect van DBS liet een recente studie in het universitair ziekenhuis Leuven zien dat DBS op de capsula interna voor OCS vooral effectief was bij stimulatie van de nabijgelegen BNST, die betrokken is bij de regulatie van angst en stress (Luyten e.a. 2016).

Langtermijnstudies uit Amsterdam en Leuven laten zien dat DBS na gemiddeld 4,25 jaar (Ooms e.a. 2014) of 6,4 jaar follow-up (Raymaekers e.a. 2016) een stabiele verbetering geeft van symptomen; daarnaast verbeterde de kwaliteit van leven tot bijna het gemiddelde van de gehele Nederlandse bevolking (Ooms e.a. 2014). Toevoeging van CGT is essentieel voor dit effect en blijkt bovendien belangrijk voor rehabilitatie na langdurige ziekte (Corveleyn e.a. 2013; Mantione e.a. 2014). Het indrukwekkende antidepressieve effect van DBS bij patiënten met OCS biedt perspectief voor de toepassing van DBS bij primaire therapieresistente depressie.

Depressieve stoornis

Naar schatting 15% van alle patiënten met een chronische depressieve stoornis reageert onvoldoende op psychotherapie, medicatie en elektroconvulsieve therapie (Heijnen e.a. 2010). Voor deze groep wordt op experimentele basis DBS toegepast. Onderzochte doelgebieden voor depressie zijn o.a. de capsula interna en NAC, omdat DBS in deze doelgebieden antidepressief werkt bij patiënten met OCS en deze gebieden betrokken zijn bij anhedonie. Een recente studie in het AMC heeft laten zien dat DBS van de capsula interna en NAC bij 40% van de patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis effectief is (ten minste 50% symptoomafname op *Hamilton Depression Rating Scale*) met een verwaarloosbaar placebo-effect (Bergfeld e.a. 2016). Er is echter ook een studie die geen significant antidepressief effect vond van DBS in een vergelijkbaar doelgebied (Dougherty e.a. 2014).

Een ander doelgebied voor DBS bij depressie is de gyrus cinguli, die een belangrijke rol speelt bij emotieregulatie.

AUTEURS

MARTIJN FIGEE, psychiater, AMC Amsterdam.

CHRIS BERVOETS, psychiater, UPC KULeuven.

DAMIAAN DENYS, hoogleraar Psychiatrie, AMC en werkgroep leider Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, KNAW, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Martijn Figee, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: m.figee@amc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-6-2017.

DBS in dit doelgebied geeft net als SSRI's, ECT en TMS antidepressieve effecten en hieraan gecorreleerde verlaging van pathologische hyperactiviteit in de gyrus cinguli (Mayberg e.a. 2005), met 28,6-62,5% patiënten met een respons in open studies (Lozano e.a. 2008; Kennedy e.a. 2011; Puigdemont e.a. 2012). Een grote Amerikaanse multicenterstudie naar DBS van de gyrus cinguli is echter voortijdig afgebroken wegens uitblijvende verschillen tussen echte en placebostimulatie.

Een recent DBS-doelwit is de mediale voorhersensbundel die de hersenstam en NAC verbindt en een centrale rol speelt bij anhedonie. Open studies van DBS in de mediale voorhersensbundel laten opvallend snelle (binnen enkele dagen) en grote verbeteringen van motivatie, energie en stemming zien, met een relatief hoog percentage respons (gemiddeld 80%) (Schlaepfer e.a. 2013; Fenoy e.a. 2016).

Syndroom van Gilles de la Tourette

Net als OCS kent het syndroom van Gilles de la Tourette een relatief heldere pathofysiologie met consistente afwijkingen in sensorimotorische en limbische hersennetwerken waarbij neurochirurgie effectief kan zijn. Relatief veel verschillende DBS-doelgebieden zijn geprobeerd voor het syndroom van Gilles de la Tourette, namelijk gebieden betrokken bij motoriek (thalamus, globus pallidus en nucleus subthalamicus) en motivatie (NAC en capsula interna). Bij patiënten met een ernstige vorm van het syndroom van Gilles de la Tourette die niet reageren op ten minste twee klassieke antipsychotica en een atypisch antipsychoticum geeft DBS symptoomverbeteringen van gemiddeld 50% gemeten op een ernstschaal voor tics, waarbij de respons afhankelijk van het doelgebied varieert van 14 tot 78% (Overbeek e.a. 2013).

Verslaving

DBS is een beloftevolle behandeling voor verslaving, gezien de goed gedefinieerde hersenafwijkingen bij verslaving en de positieve effecten van DBS bij diermodellen voor verslaving (Luigjes e.a. 2012). Bovendien verbetert DBS verslavingsgedrag bij sommige patiënten met OCS, depressie of de ziekte van Parkinson (Kuhn e.a. 2007; Valencia-Alfonso e.a. 2012). DBS gericht op de NAC, een structuur die een belangrijke rol speelt bij motivatie en beloningen, geeft inderdaad verbetering van alcohol- of heroïneverslaving in gevalbeschrijvingen. Het blijkt echter zeer moeilijk te zijn om gemotiveerde patiënten met ernstige verslaving te vinden die zich in studieverband willen laten behandelen met DBS (Luigjes e.a. 2015), wat een belangrijke reden is dat er nog weinig gepubliceerde behandelstudies zijn.

Eetstoornissen

Enkele gevalbeschrijvingen suggereren dat DBS ook eetgedrag beïnvloedt en de techniek wordt daarom onderzocht bij obesitas en anorexia nervosa (Oudijn e.a. 2013). DBS van de gyrus cinguli bij 16 patiënten met anorexia nervosa gaf na 1 jaar een toename van de BMI van 13,83 naar 17,34, die geassocieerd was met een significante verbetering van depressie en emotieregulatie (Lipsman e.a. 2017). In het AMC is recent een pilotstudie gestart naar DBS van de capsula interna en NAC bij 6 patiënten met anorexia nervosa. Al lang wordt gespeculeerd over het mogelijke nut van DBS voor obesitas, bijvoorbeeld in de hypothalamus of NAC, gezien hun rol bij respectievelijk verzadiging en trek. Gevalbeschrijvingen van DBS van de hypothalamus bij obesitas laten echter geen consistente gewichtsvermindering zien ondanks een toegenomen rustmetabolisme (Franco e.a. 2016), terwijl DBS van de NAC alleen bij diermodellen voor obesitas is onderzocht.

Bijwerkingen

DBS geeft ongeveer 1-2% risico op operatiegebonden intracerebrale bloedingen of wondinfecties, maar heeft verder relatief weinig bijwerkingen. Wel worden regelmatig tijdens het instellen voorbijgaande hypomane of impulsieve verschijnselen gezien. Ook worden lichte woordvindingsstoornissen, vergeetachtigheid en lagere scores op visuele planning- en geheugentaken gevonden, zonder dat dit overigens het dagelijks functioneren lijkt te beperken (Mantione e.a. 2015).

Mogelijke toekomstige indicaties voor DBS

POSTTRAUMATISCHE STRESSSTOORNIS

DBS van de basolaterale amygdala (BLN) zou effectief kunnen zijn voor behandeling van de posttraumatische stress-

stoornis (PTSS), omdat dit gebied betrokken is bij extinctie-leren. Een gevalbeschrijving laat 37,8% vermindering van PTSS-symptomen zien na acht maanden DBS van de BLN (Langevin e.a. 2015). Een behandelstudie met DBS van de BLN voor PTSS is op dit moment gaande.

SCHIZOFRENIE

De allereerste medisch-experimentele toepassing van DBS in de jaren 50 was bij een patiënt met schizofrenie (Heath e.a. 1955). Tot op heden heeft dit echter weinig navolging gekend, waarschijnlijk uit vrees voor exacerbatie van psychose door DBS en omdat de netwerken betrokken bij schizofrenie nogal heterogeen zijn. Dierexperimenteel bleek dat DBS van de NAC dopaminerge neurotransmissie zou kunnen stabiliseren (Bikovskiy e.a. 2016). Linkszijdige DBS van de NAC bij een patiënt met schizofrenie was na 44 weken geassocieerd met ruim 61% vermindering van positieve symptomen en ruim 33% vermindering van negatieve symptomen (Corripio e.a. 2016). Een behandelstudie naar DBS van de NAC of gyrus cinguli bij therapieresistente schizofrenie is op dit moment gaande.

AUTISME

Drie gevalstudies beschrijven DBS bij in totaal 4 patiënten met therapieresistente autisme. DBS van de BLN leidde bij een 13-jarige jongen met autisme tot vermindering van ernstig zelfbeschadigend gedrag en verbetering van emotioneel, sociaal en cognitief functioneren (Sturm e.a. 2012) en bij een 24-jarige vrouw met autisme en syndroom van Kleefstra tot verbetering van sociaal gedrag en tot vermindering van dwangmatig schelden (coprolalia), tics en andere dwangsymptomen (Segar e.a. 2015). DBS van de globus pallidus of capsula interna gaf verbetering van motorische stereotypieën bij twee volwassen patiënten met autisme (Stocco & Baizabal-Carvalho 2014).

CONCLUSIE

DBS is effectief en veilig voor therapieresistente OCS en laat hoopvolle resultaten zien bij andere psychiatrische aandoeningen. Opvallend is dat de psychische effecten van DBS niet beperkt worden door diagnostische grenzen omdat DBS hersennetwerken beïnvloedt die betrokken zijn bij de regulatie van uiteenlopende affectieve, cognitieve, motorische en gedragsmatige processen. DBS zal daarom in de toekomst waarschijnlijk veel breder kunnen worden toegepast gericht op specifieke psychische symptoomprofielen en bijbehorende hersencircuits. Een belangrijke ontwikkeling hierbij is de zogenaamde *closed-loop*-DBS, waarbij de neurostimulator zelf in staat zal zijn om pathologische hersenactiviteit via de elektrode te registreren en op dat moment gericht bij te sturen.

LITERATUUR

- Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, e.a. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 2015; 10: e0133591.
- Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Ruhé HG, Notten P, van Laarhoven J, e.a. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 456-64.
- Bikovsky L, Hadar R, Soto-Montenegro ML, Klein J, Weiner I, Desco M, e.a. Deep brain stimulation improves behavior and modulates neural circuits in a rodent model of schizophrenia. *Exp Neurol* 2016; 283: 142-50.
- Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, Molet J, Álvarez E, Pomarol-Clotet E, e.a. Clinical improvement in a treatment-resistant patient with schizophrenia treated with deep brain stimulation. *Biol Psychiatry* 2016; 80: e69-70.
- Corveleyn P, Nuttin B, Gabriëls L. Klinische psychiatrische en psychotherapeutische begeleiding bij patiënte met diepe hersenstimulatie wegens obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 203-8.
- Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 553-84.
- Denys D, Mantione M, Figeo 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.
- Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, e.a. A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 240-8.
- Franco R, Fonoff ET, Alvarenga P, Lopes AC, Miguel EC, Teixeira MJ, e.a. DBS for obesity. *Brain Sci* 2016; doi: 10.3390/brainsci6030021.
- Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E1.
- Heath G, Russell R, Monroe M, Mickle W. Stimulation of the amygdaloid nucleus in a schizophrenic patient. *Am J Psychiatry* 1955; 111: 862-3.
- Heijnen WT, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 616-9.
- Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, e.a. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 502-10.
- Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosterkoetter J, e.a. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 1152-3.
- Langevin JP, Koek RJ, Schwartz HN, Chen JWY, Sultzer DL, Mandelkern MA, e.a. Deep brain stimulation of the basolateral amygdala for treatment-refractory posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2016; 79: e82-4.
- Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, e.a. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 285-94.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 461-7.
- 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* 2012; 17: 572-83.
- Luigjes J, Mantione M, van den Brink W, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation increases impulsivity in two patients with obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 338-40.
- Luigjes J, van den Brink W, Schuurman PR, Kuhn J, Denys D. Is deep brain stimulation a treatment option for addiction? *Addiction* 2015; 110: 547-8.
- Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 1272-80.
- Mantione M, Nieman D, Figeo M, Denys D. Cognitive-behavioural therapy augments the effects of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2014; 44: 3515-22.
- Mantione M, Nieman D, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman R, Denys D. Cognitive effects of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40: 378-86.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, e.a. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-60.
- Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526.
- Ooms P, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, Munckhof P van den, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 153-8.
- Oudijn MS, Storosum JG, Nelis E, Denys D. Is deep brain stimulation a treatment option for anorexia nervosa? *BMC Psychiatry* 2013; 13: 277.
- Overbeek JM, de Koning P, Luigjes J, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Diepe hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 57: A7015.

- Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, Bervoets C, Demyttenaere K, Gabriëls L, e.a. Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2016; doi: 10.1038/mp.2016.124.
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1204-12.
- Sturm V, Fricke O, Bührle CP, Lenartz D, Maarouf M, Treuer H, e.a. DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: a case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 341.
- Stocco A, Baizabal-Carvallo JF. Deep brain stimulation for severe secondary stereotypies. *Park Relat Disord* 2014; 20: 1035-6.
- 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: e35-7.

SUMMARY

Deep brain stimulation in psychiatry

M. FIGEE, C. BERVOETS, D. DENYS

- BACKGROUND** Deep brain stimulation (DBS) is now used regularly to treat therapy-refractory obsessive-compulsive disorders, and is being applied experimentally for refractory depression, Tourette syndrome, addiction, eating disorders, post-traumatic stress disorder, autism and schizophrenia.
- AIM** To review the effects and mechanisms of DBS and to consider the future opportunities for this type of treatment in psychiatry.
- METHOD** We reviewed the literature using PubMed.
- RESULTS** DBS is effective and safe to use in the treatment of therapy-refractory OCD and has produced encouraging results in cases of refractory depression and Tourette syndrome. However, further investigations are needed with regard to the use of DBS for treating other psychiatric disorders. DBS influences brain networks that are relevant for a whole range of psychiatric symptoms.
- CONCLUSION** DBS should always be considered as possible treatment for therapy-refractory OCD. DBS often leads to marked and rapid improvement in mood, anxiety, behaviour and other psychiatric symptoms, making it a promising intervention for a variety of refractory patient groups. The development of DBS for psychiatry will benefit from our increased knowledge about how specific brain networks relate to psychiatric dysfunctioning.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 638-642

KEY WORDS deep brain stimulation, obsessive-compulsive disorder, depressive disorder, addiction, eating disorders, Tourette syndrome