

Niet-invasieve hersenstimulatie bij psychiatrische stoornissen: beïnvloedende factoren en combinatie van interventies

M.-A. VANDERHASSELT, J. DEDONCKER, M. ARNS, C. BAEKEN

ACHTERGROND Het causaal beïnvloeden van corticale-subcorticale connectiviteit door middel van hersenstimulatie blijkt een werkzame neurobiologische behandeling bij psychiatrische patiënten.

DOEL Nader toelichten van de werkingsmechanismen en beïnvloedende factoren van de niet-invasieve hersenstimulatietechnieken (NIHS) repetitieve transcraniële magnetische stimulatie en transcraniële gelijkstroomstimulatie.

METHODE Review van de huidige literatuur over NIHS bij neuropsychiatrische stoornissen.

RESULTATEN Ten eerste zijn de stimulatieparameters (locatie van de stimulatie, intensiteit en duur van de stimulatie en aantal sessies) voor het effect van de NIHS van groot belang. Ten tweede is de niet-specifieke neuroplasticiteit ten gevolge van NIHS een belangrijk gegeven. Ten derde suggereren recente onderzoeken om NIHS te combineren met hersentraining, met name cognitieve interventies die gericht zijn op het stimuleren van specifieke neurale processen (neuroplasticiteit).

CONCLUSIE Als we de behandeling van neuropsychiatrische stoornissen aan de hand van NIHS willen optimaliseren, is het van belang rekening te houden met beïnvloedende factoren.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 594-599

TREFWOORDEN psychiatrische stoornis, rTMS, tDCS



ARTIKEL



Corticale-subcorticale connectiviteit en abnormale neuroplasticiteit spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling en instandhouding van psychiatrische stoornissen (Baeken e.a. 2011). Het causaal beïnvloeden van deze neurale processen door middel van hersenstimulatie blijkt een werkzame biologische behandeling bij psychiatrische patiënten. Voor repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) werd dit beschreven door Lefaucheur e.a. (2014); voor transcraniële magnetische stimulatie (tDCS) door Lefaucheur e.a. (2017).

In deze review zullen wij deze twee hersenstimulatietechnieken nader toelichten. Beide zijn veilig en niet-invasief: gedurende de stimulatieperiode blijven patiënten bij vol-

ledig bewustzijn en de bijwerkingen zijn beperkt. Ze worden vaak gebruikt onder de noemer van niet-invasieve hersenstimulatie (NIHS).

Transcraniële magnetische stimulatie

rTMS induceert via een sterk pulserend magnetisch veld elektrische stroompulsen in het onderliggend weefsel (Fitzgerald e.a. 2006). Dit elektromagnetisch veld wordt opgewekt met een spoel die tegen het hoofd wordt geplaatst (zie **FIGUUR 1**).

Door het herhaaldelijk toedienen van deze elektrische stroompulsen over verschillende minuten bij repetitieve (r)TMS zal de hersenactiviteit in de bereikte neurale gebie-

FIGUUR 1 Een opstelling voor repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)



den verhogen of verlagen. rTMS induceert een aanhoudende potentialisatie of vermindering van de synaptische plasticiteit (door het opwekken van actiepotentialen, of het inhiberen ervan) (Fitzgerald e.a. 2006).

De richting en het effect van de synaptische plasticiteit zijn gerelateerd aan de intensiteit, duur en plaats van stimulatie. Hoogfrequente stimulatie (het aantal stroompulsen per s; 5-20 Hz) wordt klassiek beschouwd als exciterend, en

FIGUUR 2 Een opstelling voor transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS)



AUTEURS

MARIE-ANNE VANDERHASSELT, psycholoog, Ghent Experimental Psychiatry Lab (GHEPLab), Universiteit Gent; Vrije Universiteit Brussel.

JOSEFIEN DEDONCKER, onderzoekster, Universiteit Gent.

MARTIJN ARNS, neurofeedbackpsycholoog, Onderzoeksinstituut Brainclinics, Universiteit Utrecht.

CHRIS BAEKEN, psychiater, Universiteit Gent; Vrije Universiteit Brussel.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Marie-Anne Vanderhasselt, Campus UZ Gent, De Pintelaan 185-Ingang 17, BE-9000 Gent, België.
E-mail: marieanne.vanderhasselt@ugent.be

Strijdige belangen: dr. Arns meldde grants van Brain Resource Ltd., grants van de neuroCare Group, niet-financiële steun van Deymed en MagVenture, heeft patent aangevraagd op neuro-cardiac-guided TMS (NCG TMS) en op een methode om de gevoeligheid voor neuromodulatietechnieken te beoordelen bij patiënten met psychiatrische of neurologische aandoeningen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-5-2017.

laagfrequente stimulatie (1 Hz) wordt beschouwd als inhiberend (Lefaucheur e.a. 2014).

Eén rTMS-sessie duurt ongeveer 20 min, en een therapeutische behandeling neemt ongeveer 10-30 sessies in beslag (Dunlop e.a. 2017).

Transcraniële gelijkstroomstimulatie

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is een vorm van neuromodulatie waarbij men gebruikmaakt van zwakke constante stroom (meestal 1-2 mA) die doorgegeven wordt aan de hersenen via twee elektroden (anode en kathode, meestal 25-35 cm²) die op het hoofd geplaatst worden (Dedoncker e.a. 2016) (zie **FIGUUR 2**). De elektrische stroom is direct, de stroom vloeit van de anode naar de kathode, waardoor er een statisch elektrisch veld ontstaat.

De directe stroom verandert de prikkelbaarheid van de onderliggende neuronnen (Stagg & Nitsche 2011). Op neuronaal niveau zien we dat anodale stimulatie een depolarisatie veroorzaakt die leidt tot een stijging van de neuronale prikkelbaarheid, terwijl kathodale stimulatie een hyperpolarisatie veroorzaakt die leidt tot een daling van de neuronale prikkelbaarheid (Dedoncker e.a. 2016). Terwijl bij (r)TMS het effect relatief lokaal (*target area*) is, zal bij tDCS het effect diffuser zijn, met veranderingen onder anode, kathode en in de daartussen gelegen regio's aangezien de stroom van de ene naar de andere elektrode geleid wordt (Lefaucheur e.a. 2017).

Eén tDCS-sessie duurt ongeveer 20 min, en een therapeutische behandeling neemt ongeveer 20-30 sessies in beslag (Dunlop e.a. 2017).

Beïnvloedende factoren van het effect

Wij geven een algemeen overzicht over de factoren die het effect van non-invasieve neuromodulatie bij psychiatrische stoornissen beïnvloeden. Omdat wij werkzaam zijn binnen het domein van affectieve stoornissen besteden we hier relatief meer aandacht aan.

STIMULATIEPARAMETERS

Uit recente reviews blijkt dat het effect van NIHS als behandeling voor neuropsychiatrische aandoeningen niet eenduidig is. Recent publiceerden Lefaucheur e.a. (2014) richtlijnen en indicaties van rTMS en Lefaucheur e.a. (2017) voor tDCS. Echter, onderzoek naar hersenstimulatie wordt gekenmerkt door een gevarieerd gebruik van stimulatieparameters, wat mogelijk de aan- of afwezigheid van klinische effecten van NIHS kan verklaren.

Stimulatieparameters zoals frequentie (het aantal TMS-pulsen per s; Fitzgerald e.a. 2006), intensiteit en duur van de stimulatie beïnvloeden de effecten van NIHS als neuropsychiatrische behandeling. Zo heeft onderzoek ook aangetoond dat het toedienen van intensievere of langduriger behandelingen de klinische effecten van NIHS zou versterken (Duprat e.a. 2016). Echter, recent onderzoek wijst tevens op mogelijk niet-lineaire effecten van NIHS op corticale excitatie. Dit houdt in dat het intenser maken van een NIHS-behandeling mogelijk leidt tot een omkering van het verwachte effect (Gamboa e.a. 2010; Monte-Silva e.a. 2013). Daarom is bij een behandeling enkel het gebruik van een op evidentie gebaseerd stimulatieprotocol aan te raden.

NIET-SPECIFIEKE NEUROPLASTICITEIT

Beeldvormingsonderzoek heeft aangetoond dat de sterkste elektrische stimulatie na NIHS zich niet noodzakelijk onder het stimulatiegebied zelf bevindt, maar zich in ipsi- en/of contralaterale hersenregio's kan bevinden (bijv. Paus & Barrett 2004). Dit wijst op de invloed van NIHS op functionele hersennetwerken (er bestaan 7-20 functionele netwerken in het brein; Damoiseaux e.a. 2006) en refereert naar de *niet-specifieke neuroplasticiteit* van hersenstimulatie tijdens rust.

Een recente grootschalige meta-analyse van Goodkind e.a. (2015) toonde aan dat de dorsale anterieure cingulaire cortex (dACC) en de anterieure insula een centrale rol spelen bij diverse psychiatrische stoornissen (schizofrenie, bipolaire stoornis, depressie, verslaving, obsessieve-compulsieve stoornis en angststoornis). Deze hersenregio's maken deel uit van een functioneel cortico-striataal-thalamisch netwerk, waar ook, onder andere, de dorsolaterale prefron-

tale cortex (DLPFC) deel van uitmaakt (Dunlop e.a. 2017). De DLPFC wordt meestal gebruikt als stimulatieregio bij NIHS, om - via die toegangspoort - het onderliggende functionele cortico-striataal-thalamisch hersennetwerk te beïnvloeden.

De connectiviteit van de gestimuleerde hersenregio met andere neurale regio's/netwerken is van belang bij het evalueren van de effectiviteit van een therapeutische NIHS-behandeling (zie overzicht Sale e.a. 2015). Het meeste beeldvormingsonderzoek werd tot op heden uitgevoerd bij rTMS. Een interessante bevinding is dat de neurale activiteit in dit cortico-striataal-thalamisch netwerk tijdens rust het effect van de rTMS-behandeling bij verschillende psychiatrische condities lijkt te voorspellen, met name majeure depressie (Salomons e.a. 2014), eetstoornis en obsessieve-compulsieve stoornis (Dunlop e.a. 2017).

Bij tDCS worden de mechanismen van de neuromodulatie op neuraal functioneren momenteel nog onderzocht (Stagg & Nitsche 2011), al zijn er sterke aanwijzingen dat, net zoals bij rTMS, de connectiviteit in het corticostriataal netwerk beïnvloed wordt (Polanía e.a. 2012). Echter, het is belangrijk te weten dat de neuroplastische effecten in de dieperliggende (subcorticale) hersenregio's minder sterk zijn bij tDCS dan bij rTMS (Dunlop e.a. 2017).

SPECIFIEKE NEUROPLASTICITEIT: COMBINATIE MET HERSEN-TRAINING

Onderzoek heeft aangetoond dat de effecten van NIHS toegediend bij individuen in rust anders zijn dan wanneer deze toegediend wordt tijdens het verrichten van bijvoorbeeld een cognitieve taak (Sandrini e.a. 2011; zie ook de tDCS-meta-analyse van Dedoncker e.a. 2016). Dit zou voornamelijk toe te schrijven zijn aan een grotere mogelijkheid tot activiteit van neuronen en netwerken door hun recente activiteit (en dus metaplasticiteit; Müller-Dahlhaus & Ziemann 2015).

Momenteel nemen onderzoekers aan dat de effectiviteit van rTMS samenhangt met een versterking van de functionele connectiviteit tussen het *default moden* netwerk (DMN) en het centrale executieve netwerk (CEN) (Liston e.a. 2014; Fox e.a. 2012). Vanuit deze kennis van betrokken neurale structuren onderzoekt men nu verder hoe de therapeutische werking van NIHS geoptimaliseerd kan worden. Voorbeelden hiervan zijn de optimalisatie van de stimulatiegebieden gebaseerd op hun connectiviteit met andere hersengebieden (prefrontale cortex – subgenuale ACC; Fox e.a. 2013) of gebruikmakend van de effecten op de hartslag (neurocardiaal geleide TMS; Iseger & Arns 2016).

Andere voorbeelden zijn methoden met gebruikmaking van de 'toestand' waarin het brein verkeert net voor of tijdens NIHS, door de NIHS-behandeling te combineren met 'hersentraining'. Hersentraining wijst op een cognitieve

en/of psychologische training waarbij individuen op een bewuste en actieve manier bepaalde informatieverwerkingsprocessen dienen te activeren. Bij majeure depressie bijvoorbeeld lijkt NIHS een invloed te hebben op het werkgeheugen, en een werkgeheugentraining zou mogelijk de effecten van NIHS versterken, voornamelijk bij oudere patiënten (Brunoni e.a. 2014; Segrave e.a. 2014).

Deze resultaten veronderstellen een activatie van het 'depressienetwerk' tijdens een hersentraining, wat mogelijk ook de relatief hogere effectiviteit van gecombineerde toediening van rTMS met psychotherapie verklaart (Arns e.a. 2012). Verdere kennis van de betrokken functionele hersennetwerken bij depressie, en hoe NIHS hierop inwerkt, is cruciaal voor het verder verbeteren en optimaliseren van de behandeling bij depressie.

COMBINATIE MET FARMACOTHERAPIE (VOORNAMELIJK ANTI-DEPRESSIVA)

Slechts in enkele studies vergeleek men rTMS met het gebruik van antidepressiva (AD) (venlafaxine en fluoxetine), maar hierbij kon men geen significante verschillen tussen de effecten van rTMS en AD vinden (bijvoorbeeld Lefaucheur e.a. 2014). Het is echter van belang om te benadrukken dat de werkingsmechanismen van rTMS verschillend zijn van de werkingsmechanismen van AD (zie Lefaucheur e.a. 2014; evidentie op niveau B), en dat beide additief ten opzichte van elkaar gebruikt kunnen worden. Onderzoek geeft aan dat de combinatie van rTMS en AD, in vergelijking met monotherapie, tot betere therapeutische effecten zou leiden (Dunlop e.a. 2017). Meer onderzoek is

evenwel noodzakelijk. Desalniettemin werd reeds aangetoond dat het succes van een rTMS-behandeling gerelateerd is aan een stijging van de sensitiviteit van de prefrontale serotoninereceptoren (5HT_{2A}); dat geeft aan dat deze elektromagnetische toepassing invloed heeft op de neurotransmitters in het brein (Baeken e.a. 2011).

De tot nu grootste studie waarin men de combinatie van de behandeling met AD (sertraline) en tDCS onderzocht heeft, toonde aan dat een combinatie van beide superieur was ten opzichte van placebo of monotherapie van één van beide (SELECT-TDCS-studie van Brunoni e.a. 2013).

Deze resultaten suggereren eveneens dat NIHS-behandelingen het serotonerge systeem kunnen moduleren bij depressie. Het gecombineerd effect van psychofarmaca en NIHS bij andere psychiatrische stoornissen is tot op heden weinig onderzocht.

CONCLUSIE

Als we de behandeling van neuropsychiatrische stoornissen met NIHS willen optimaliseren, zal het dus belangrijk zijn om rekening te houden met beïnvloedende factoren en de focus te leggen op het 'normaliseren' van onderliggende disfunctionele – en stoornisspecifieke – netwerkactiviteit. Hierbij spelen stimulatieparameters (locatie van de stimulatie, intensiteit en duur ervan en aantal sessies) en de non-specifieke neuroplasticiteit een belangrijke rol. Voor de specifieke neuroplasticiteit kan mogelijk psychotherapie of training, gericht op het moduleren van dezelfde disfunctionele netwerken, samen met het toedienen van NIHS, de effecten op psychiatrische ziektebeelden versterken.

LITERATUUR

- Arns M, Drinkenburg, WHIM, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul* 2012; 5: 569-76.
- Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, Vanhove C, Mertens J, Dobbeleir A, e.a. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin_{2A} receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul* 2011; 4: 104-11.
- Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, e.a. The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 383-91.
- Brunoni AR, Boggio PS, De Raedt R, Benseñor IM, Lotufo PA, Namur V, e.a. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Dis* 2014; 162: 43-9.
- Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt MA. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimul* 2016; 9: 501-17.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13848-53.
- Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann NY Acad Sci* 2017; 1394: 31-54.
- Duprat R, Desmyter S, De Raedt R, van Heeringen C, Van den Abbeele D, Tandt H, e.a. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission? *J Affect Dis* 2016; 200: 6-14.

- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiology* 2006; 117: 2584-96.
- Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012; 117: 2584-96.
- Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage* 2013; 66: 151-60.
- Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental brain research* 2010; 204: 181-7.
- Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, e.a. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* 2015; 5797: 305-15.
- Iseger T, Arns M. Neuro-Cardiac-Guided TMS (NCG TMS): A new and cost-effective method for accurately localizing the DLPFC in the treatment of depression. *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2016; 2: 25.
- 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.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56-92.
- Liston C, Chen AC, Zebly BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 517-26.
- Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, e.a.. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2013; 6: 424-32.
- Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015; 21: 185-202.
- Paus T, Barrett J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 268-79.
- Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2499-508.
- Sack AT, Kadosh RC, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 207-21.
- Sale MV, Mattingley JB, Zalesky A, Cocchi L. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 57: 187-98.
- Salomons TV, Dunlop K, Kennedy SH. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 488-98.
- Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 516-36.
- Segrave RA, Arnold S, Hoy K, Fitzgerald PB. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. *Brain Stimul* 2014; 7: 325-31.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; 17: 37-53.

SUMMARY

Non-invasive brain stimulation techniques in psychiatric disorders: influential factors and combination of interventions

M.-A. VANDERHASSELT, J. DEDONCKER, M. ARNS, C. BAEKEN

BACKGROUND The causal influence of cortico-subcortical connectivity by means of brain stimulation seems to be an effective biological treatment in psychiatric patients.

AIM To review the working mechanisms and moderating factors of two non-invasive brain stimulation techniques (NIBS), namely repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS).

METHOD We reviewed the current literature on the use of NIBS in neuropsychiatric disorders.

RESULTS First of all, stimulation parameters (location of the stimulation, intensity and duration of the stimulation, number of sessions) are important for the effect of NIBS. Secondly, it is important to consider the non-specific neuroplasticity that results from NIBS. Thirdly, recent studies suggest that NIBS should be combined with neurobehavioral interventions, namely cognitive interventions, for the purpose of modulating specific neural processes (i.e. specific neuroplasticity).

CONCLUSION If we want to improve the NIBS treatment in neuropsychiatric patients, we need to consider the factors that influence the patients' response to treatment with rTMS and tDCS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 000-000

KEY WORDS psychiatric disorder, rTMS, tDCS