

Non-invasieve neurostimulatie als behandeling in de kinder- en jeugdpsychiatrie

S. VAN DER MEERSCHÉ, G. LEMMENS, C. MATTON, C. BAEKEN

- ACHTERGROND** Neurostimulatie is een potentiële behandeloptie bij kinderen en adolescenten met psychiatrische problemen.
- DOEL** Kritische evaluatie van de effectiviteit van twee niet-invasieve neurostimulatietechnieken, te weten repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS), in de behandeling van psychiatrische stoornissen bij jongeren.
- METHODE** Literatuuronderzoek via PubMed.
- RESULTATEN** We vonden enige evidentie voor het gebruik van rTMS bij unipolaire depressie, psychose, autismespectrumstoornis, aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis en ticstoornis. Onderzoek naar tDCS is voorlopig zeer beperkt.
- CONCLUSIE** Er is behoefte aan verder onderzoek naar zowel veiligheid als effectiviteit voordat deze behandelingen toegepast kunnen worden binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 650-654

TREFWOORDEN kinder- en jeugdpsychiatrie, rTMS, tDCS



ARTIKEL



Volgens recente cijfers bedraagt de prevalentie van psychiatrische stoornissen bij kinderen en jongeren 13,4% (Polanczyk e.a. 2015); beduidend meer dan wij zouden verwachten. In het bijzonder bij deze jonge, kwetsbare groep is het lastig een goed evenwicht te vinden tussen psychotherapeutische en psychofarmacologische behandelingen. Recente neurostimulatietechnieken zoals (repetitieve) transcraniële magnetische stimulatie ((r)TMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) vormen potentiële behandelalternatieven. De effectiviteit van rTMS is reeds aangetoond bij depressie op volwassen leeftijd (Lefaucheur e.a. 2014). Ook tDCS heeft mogelijk een antidepressief effect bij volwassenen (Shiozawa e.a. 2014).

In dit artikel geven wij een overzicht van de klinische relevantie van deze twee 'nieuwere' technieken bij de behandeling van kinder- en jeugdpsychiatrische stoornissen.

METHODE

Wij verrichtten een systematisch literatuuronderzoek via PubMed op 30 september 2016. De artikelen werden geselecteerd op basis van titel en abstract, taal (Engels, Frans en Nederlands) en inhoud (met nadruk op het klinische aspect).

RESULTATEN

Neurostimulatie bij kinderen en jongeren met psychiatrische aandoeningen

STEMMINGSSTOORNISSEN

Een studie uit 2001 van Walter e.a. toonde aan dat hoogfrequente rTMS op de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLDFC) een positief effect had bij 2 adolescenten met medicatieresistente unipolaire depressie. De enige dub-

belblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) over deze stoornis toonde bij 2 16-jarigen eveneens een duidelijke afname van depressieve symptomen na 20 rTMS-sessies (Loo e.a. 2006). (Deze RCT had alleen deze 2 deelnemers, die allebei de actieve behandeling toegewezen hadden gekregen.)

Ook enkele openlabelstudies toonden de positieve effecten van hoogfrequente rTMS op de stemming aan (Bloch e.a. 2008; Wall e.a. 2011; 2016). Bij één van de onderzochte groep patiënten waren deze effecten 3 jaar later nog steeds aanwezig (bij 8 van de oorspronkelijk 9 deelnemers) (Bloch e.a. 2008; Mayer e.a. 2012). Wall e.a. (2013) stelden naast de antidepressieve effecten bovendien significante verbeteringen vast van aandacht en geheugen ($n = 14$).

Bij bipolaire stemmingsstoornissen zijn de effecten van rTMS minder goed bekend, aangezien hierover slechts een beperkt aantal studies bestaan. In een studie van Walter e.a. (2001) werd geen verbetering van de depressieve stemming waargenomen na laagfrequente rTMS bij een adolescent met een bipolaire stoornis. Ook in een groter onderzoek werd geen significant effect waargenomen bij het gebruik van hoogfrequente rTMS bij 26 jongeren met een manische episode van een bipolaire stoornis, vergeleken met een controlegroep die een shambehandeling kreeg (Pathak e.a. 2015).

Momenteel zijn er geen studies naar het effect van tDCS op stemmingsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten (Muszkat e.a. 2016).

ANGSTSTOORNISSEN EN OBSESSIEVE-COMPULSIEVE STOORNIS

Binnen de groep van angststoornissen en obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is het aantal studies nog beperkter – zowel wat betreft het aantal patiënten als het aantal sessies. In een studie van Pedapati e.a. (2015) werd geen verbetering van OCS-klachten waargenomen bij het uitvoeren van een shamgecontroleerde laagfrequente rTMS-sessie ter hoogte van de rechter DLPFC bij 18 jongeren. Segev e.a. (2014) zagen bij een 17-jarige jongen met een depressieve stoornis, suïcidale ideatie en comorbide psychose en ADHD een significante verbetering van angstklachten. Hierbij moeten we echter opmerken dat dit slechts één casus betrof van een adolescent die bovendien complexe en comorbide stoornissen had.

SCHIZOFRENIESPECTRUM EN ANDERE PSYCHOTISCHE STOORNISSEN

Ook bij kinderen en jongeren met stoornissen uit het schizofreniespectrum en andere psychotische stoornissen is slechts een beperkt aantal relevante studies verricht. Voor het toepassen van rTMS bij psychotische symptomen wordt meestal links temporopariëtaal gestimuleerd. In 4 artikelen werden gunstige effecten van (laagfrequente)

AUTEURS

SOFIE VAN DER MEERSCHÉ, arts in opleiding tot psychiater, Universiteit Gent.

GILBERT LEMMENS, hoofd afd. Psychiatrie en Medische Psychologie, UZ Gent.

CÉLINE MATTON, hoofd Spoedeisende Psychiatrie en Psychoseprogramma, PC Caritas, Melle.

CHRIS BAEKEN, psychiater, afd. Psychiatrie en Medische Psychologie, UZ Gent, en afd. Psychiatrie, UZ Brussel.

CORRESPONDENTIEADRES

Sofie Van Der Meersche, UDP UZ Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België.

E-mail: sofie_vdm@me.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-4-2017.

rTMS op vroeg ontstane therapieresistente hallucinaties aangetoond: Fitzgerald e.a. (2006) in een gevalbeschrijving en Jardri e.a. (2007, 2009, 2012) in twee gevalbeschrijvingen en een open studie zonder controlegroep. Verder werd bij 2 18-jarige jongeren met schizofrenie een verbetering van zowel positieve als negatieve symptomen vastgesteld na 10 sessies hoogfrequente rTMS. Bij een derde jongere werd een globaal verbeterd functioneren, een reductie van hallucinaties en een daling van agitatie vastgesteld (Walter e.a. 2001).

Er werd geen onderzoek van tDCS gevonden voor de behandeling van jongeren met een psychotische stoornis.

AUTISMESPECTRUMSTOORNIS

Meerdere kleine studies hebben bij jongeren met autismespectrumstoornis (ASS) verbetering aangetoond van repetitief gedrag en prikkelbaarheid na toepassing van laagfrequente rTMS op de linker en/of rechter DLPFC (met resp. 13, 25 en 25 patiënten; Sokhadze e.a. 2009; Baruth e.a. 2010; Casanova e.a. 2012). Verder werden 2 gevalbeschrijvingen gepubliceerd waarin een positief effect van rTMS op sociaal-communicatief en interpersoonlijk vlak werd vastgesteld (Enticott e.a. 2011; Cristancho e.a. 2014).

Wat betreft tDCS werd reeds meer onderzoek uitgevoerd. In een RCT bij 20 jonge kinderen werd een significante vooruitgang vastgesteld op meerdere onderdelen van de *Autism Treatment Evaluation Checklist* (effectgrootte 0,61) (Amatachaya e.a. 2014). Anderen toonden in een open studie met 10 jongeren een significante verbetering (Cohens d 2,18) aan van woordenschat en zinsopbouw na eenmalige anodale tDCS (Schneider & Hopp 2011).

AANDACHTSTEKORT-HYPERACTIVITEITSSTOORNIS

In een RCT met 9 adolescenten met aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD) bracht hoogfrequente rTMS op de rechter prefrontale regio geen significante verbetering van de kernsymptomen van deze stoornis teweeg (Weaver e.a. 2012). Laagfrequente rTMS gericht op de linker DLPFC resulteerde daarentegen wel in een significant verschil in aandacht en hyperactiviteit/impulsiviteit bij 10 jongens in een open trial (Gómez e.a. 2014).

Een RCT waarin anodale transcraniële bifrontale gelijkstroomstimulatie (tDCS) werd uitgevoerd bij 12 kinderen tijdens de slaap, toonde een significante verbetering van het geheugen aan (effectgrootte 0,28) (Prehn-Kristensen e.a. 2014). Bandeira e.a. (2016) stelden in een open studie bij 9 jongeren een hogere verwerkingssnelheid, verhoogde aandacht en verbeterde stimulidetectie vast na 5 sessies anodale tDCS op de linker DLPFC.

TICSTOORNISSEN EN ANDERE STOORNISSEN

Bij ticstoornissen wordt meestal gekozen voor laagfrequente rTMS op de supplementaire motorische cortex. In 2 openlabelstudies – elk met 10 kinderen – vond men een vermindering van tics tot zes maanden na een dergelijke behandeling (Kwon e.a. 2011; Le e.a. 2013). In een studie van Mantovani e.a. (2007) vertoonde een 16-jarige adolescent eveneens een duidelijk verminderde intensiteit en frequentie van tics tot vier maanden na de behandeling. Er werd geen onderzoek gevonden over tDCS als behandeling voor ticstoornissen.

Over TMS en tDCS als behandeling van eetstoornissen en stoornissen in het gebruik van middelen bij kinderen en jongeren werden geen gegevens gevonden.

Veiligheid en tolerantie

Uit een review van 48 studies met in totaal minstens 513 kinderen en jongeren bleek dat de bijwerkingen van zowel

rTMS als tDCS bij kinderen en jongeren vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen (Krishnan e.a. 2015). Bij volwassenen zijn de frequentste bijwerkingen van rTMS lokale hoofd- of nekpijn (40%) en kortdurende gehoorsveranderingen (Rossi e.a. 2009). Bij kinderen waren hoofdpijn (11,5%), ongemak ter hoogte van de schedel (2,5%), spiertrekkingen (1,2%), stemmingswisselingen (1,2%), moeheid (0,9%) en tinnitus (0,6%) de meest voorkomende bijwerkingen. Deze waren meestal van matige intensiteit en van voorbijgaande aard (Krishnan e.a. 2015).

Bij tDCS werden zowel bij volwassenen als bij jongeren enkel klachten ter hoogte van de plaats van de elektroden gemeld: tintelingen (11,5%), jeuk (5,8%), roodheid (4,7%) en ongemak ter hoogte van de schedel (3,1%). Deze klachten verdwenen meestal kort na de start van de stimulatie (Moliadze e.a. 2015).

BESLUIT

De behandeling van kinderen en adolescenten met niet-invasieve stimulatietechnieken staat letterlijk nog in de kinderschoenen. Er bestaat nog maar een beperkt aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies. De eerste resultaten geven echter aan dat deze technieken bij kinderen en adolescenten veilig kunnen worden toegepast. Waar stemmingsstoornissen bij volwassenen de voornaamste indicatie zijn voor het gebruik van rTMS en tDCS, is dit bij jongeren nog maar beperkt onderzocht. Deze recente technieken worden voornamelijk in een acuut stadium van de aandoening toegepast, en bij moeilijk te behandelen kinderen en adolescenten. De effecten op lange termijn zijn nog niet duidelijk. Hoewel veel aandacht bestaat voor de toepassing van niet-invasieve stimulatie bij ASS en ADHD, zal in de komende jaren het belang van deze niet-medicamenteuze aanpak moeten blijken. Verder onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingsvorm is aange-
wezen.

LITERATUUR

- Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam N, Aree-Uea B, e.a. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: A randomized double-blind crossover trial. *Behav Neurol* 2014; 173073.
- Bandeira ID, Guimaraes RS, Jagersbacher JG, Barretto TL, de Jesus-Silva JR, Santos SN, e.a. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study. *J Child Neurol* 2016; 31: 918-24.
- Baruth JM, Casanova MF, El-Baz A, Horrell T, Mathai G, Sears L, e.a. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder (ASD). *J Neurother* 2010; 14: 179-94.
- Bloch Y, Grisaru N, Hard EV, Beitler G, Faivel N, Ratzoni G, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study. *J ECT* 2008; 24: 156-9.
- Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, Tasman A, Sears L, Sokhadze E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism. *Transl Neurosci* 2012; 3: 170-80.
- Cristancho P, Akkineni K, Constantino JN, Carter AR, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation in a 15-year-old patient with autism and comorbid depression. *J ECT* 2014; 30: e46-7.

- Enticott PG, Kennedy HA, Zangen A, Fitzgerald PB. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation associated with improved social functioning in a young woman with an autism spectrum disorder. *J ECT* 2011; 27:41-3.
- Fitzgerald P, Benítez J, Daskalakis J, De Castella A, Kulkarni J. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 119-22.
- Gómez L, Vidal B, Morales L, Báez M, Maragoto C, Galvizo R, e.a. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul* 2014; 7: 760-2.
- Jardri R, Lucas B, Delevoeye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P, e.a. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 320.
- Jardri R, Delevoeye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C, e.a. Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2009; 47: 132-8.
- Jardri R, Bubrowszky M, Demeulemeester M, Poulet E, Januel D, Cohen D, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat early-onset auditory hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 947-9.
- Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015; 8: 76-87.
- Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, e.a. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett* 2011; 29: 492.
- Le K, Liu L, Sun M, Hu L, Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 257-62.
- 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.
- Loo C, McFarquhar T, Walter G. Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. *Australas Psychiatry* 2006; 14: 81-5.
- Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2314-5.
- Mayer G, Aviram S, Walter G, Levkovitz Y, Bloch Y. Long-term follow up of adolescents with resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2012; 28: 84-6.
- Moliadze V, Andreas S, Lyzhko E, Schmanke T, Gurashvili T, Freitag CM, e.a. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Res Bull* 2015; 119: 25-33.
- Muszkat D, Polanczyk GV, Costa Dias TG, Brunoni AR. transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26: 590-7.
- Pathak V, Sinha VK, Prahara SK. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in adolescent mania: a randomized sham-controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13: 245-9.
- Pedapati E, DiFrancesco M, Wu S, Giovanetti C, Nash T, Mantovani A, e.a. Neural correlates associated with symptom provocation in pediatric obsessive compulsive disorder after a single session of sham-controlled repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2015; 233: 466-73.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56: 345-65.
- Prehn-Kristensen A, Munz M, Göder R, Wilhelm I, Korr K, Vahl W, e.a. Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls. *Brain Stimul* 2014; 7: 793-9.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Safety of TMS Consensus Group. Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clin Linguist Phon* 2011; 25: 640-54.
- Segev A, Spellun J, Bloch Y. Anxiety as a central outcome measure in an adolescent with major depressive disorder treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2014; 30: e54-5.
- Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlím MT, Daskalakis JZ, e.a. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1443-52.
- Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Developm Disord* 2009; 39: 619-34.

- Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, Husain MM, Janicak PG, Kozel F, e.a. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1263-9.
- Wall CA, Croarkin PE, McClintock SM, Murphy LL, Bandel LA, Sim LA, e.a. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescents with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2013; 4: 165.
- Wall CA, Croarkin PE, Maroney-Smith MJ, Haugen LM, Baruth JM, Frye MA, e.a. Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26: 582-9.
- Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 69-75.
- Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J ECT* 2012; 28: 98-103.

SUMMARY

Non-invasive neurostimulation in the treatment of child and adolescent psychiatry

S. VAN DER MEERSCHÉ, G. LEMMENS, C. MATTON, C. BAEKEN

- BACKGROUND** Neurostimulation is a potentially interesting treatment option for children and adolescents with psychiatric disorders.
- AIM** To review the efficacy of two non-invasive neurostimulation techniques, namely repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), in the treatment of child and adolescent psychiatric disorders.
- METHOD** We searched the literature research using PubMed.
- RESULTS** There is some evidence that rTMS is being used to treat unipolar depression, psychosis, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder. So far, however, very little research has been done on tDCS.
- CONCLUSION** Further research is vitally important in order to ensure the safety and efficacy of rTMS and tDCS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 650-654

KEY WORDS child and adolescent psychiatry, rTMS, tDCS