

# Minimaal invasieve hersenstimulatie bij unipolaire depressie

P. VAN EIJDHOVEN, I. TENDOLKAR, D.J.L.G. SCHUTTER

**ACHTERGROND** Unipolaire depressie is een van de meest voorkomende aandoeningen met een hoge impact op individu en samenleving. Gangbare behandelingen zoals antidepressieve medicatie en psychotherapie zijn lang niet altijd effectief.

**DOEL** Bepalen van de effectiviteit van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) en gelijkstroomstimulatie (tDCS) als minimaal invasieve vormen van hersenstimulatie voor de behandeling van unipolaire depressie.

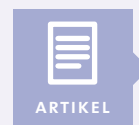
**METHODE** Literatuuronderzoek.

**RESULTATEN** rTMS bleek effectief in het behandelen van unipolaire depressie en de effecten waren vergelijkbaar met die van medicatie en gedragstherapie. Effecten van tDCS waren positief, maar verder onderzoek is nodig.

**CONCLUSIE** TMS vormt een uitbreiding op het bestaande arsenaal van behandelingen voor unipolaire depressie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 600-604

**TREFWOORDEN** rTMS, tDCS, unipolaire depressie



ARTIKEL



Unipolaire depressie is een van de meest voorkomende aandoeningen met een geschatte *lifetime*prevalentie van rond de 18% (De Graaf e.a. 2012) en een enorme impact op de samenleving. Standaardbehandelingen voor depressie zoals farmacotherapie en psychotherapie, alleen of in combinatie, zijn bewezen effectief, maar lang niet voor iedereen voldoende werkzaam. De werkzaamheid van elektroconvulsietherapie (ECT) is superieur, maar door het invasieve karakter en de cognitieve bijwerkingen vooral voorbehouden voor de ernstigste vormen van depressie. In dit artikel gaan we in op twee vormen van minimaal invasieve hersenstimulatie die een mogelijk uitbreiding vormen van het behandelarsenaal bij depressie, te weten repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS).

## Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie

Sinds begin jaren negentig wordt rTMS onderzocht als toepassing voor de behandeling van depressieve stoornissen en inmiddels wereldwijd toegepast in gespecialiseerde behandelcentra. De meeste rTMS-protocollen voor depres-

sie hanteren een hoogfrequente activerende stimulatie van de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), gebaseerd op aanwijzingen dat dit hersengebied bij patiënten met een depressieve stoornis minder actief is. Ook laagfrequente remmende stimulatie van de rechter DL PFC wordt gehanteerd of een combinatie van beide vormen, uitgaande van de hypothese dat hiermee een disbalans tussen beide hemisferen hersteld wordt.

Standaardbehandeling bestaat uit 20 dagelijkse behandelingsessies van ongeveer een half uur, waarbij de patiënt in wakkere toestand in een comfortabele stoel zit. De intensiteit van stimulatie wordt afgestemd op de individuele cerebrospinale prikkel drempel voor het opwekken van een contractie van de M. abductor pollicis brevis.

De behandeling is veilig met als voornaamste bijwerking voorbijgaande hoofdpijn. De belangrijkste complicatie is het optreden van een epileptisch insult, wat met de huidige veiligheidsmaatregelen binnen het behandelprotocol (Rossi e.a. 2009) nauwelijks meer voorkomt.

Er zijn verscheidene meta-analyses verschenen waarin de effectiviteit van rTMS berekend wordt op basis van geran-

domiseerde *sham*-gecontroleerde studies. De effectgroottes (Hedges' *g*) liggen tussen 0,4 en 0,6. Een meta-analyse naar het effect van hoogfrequente stimulatie van de linker DLPFC met in totaal 1371 patiënten met een depressieve stoornis laat zien dat 29% van hen een respons vertoonde ( $\geq 50\%$  afname in ernst van depressieve klachten) in vergelijking met 10% na de *sham*conditie (Berlim e.a. 2014). Dit komt neer op een *number needed to treat* (NNT) van 6. Een meta-analyse naar de effecten van laagfrequente stimulatie van de rechter DLPFC bij 263 patiënten valt gunstiger uit met 38% patiënten met een respons in de actieve groep ten opzichte van 15% in de placeboconditie (NNT=5; Berlim e.a. 2013). De effectgroottes van rTMS kunnen daarmee indirect de vergelijking met antidepressieve medicatie goed doorstaan, waar vergelijkbare cijfers worden gevonden (Gibbons e.a. 2012). Ook een RCT ( $n = 60$ ) met een directe vergelijking tussen laagfrequente rTMS van de rechter prefrontale cortex (33% van de patiënten vertoonde een respons) en venlafaxine (39% vertoonde een respons) liet geen verschil in antidepressieve effectiviteit zien (Bares e.a. 2009). Wanneer rTMS en antidepressieve medicatie worden gecombineerd, lijken hogere responspercentages gehaald te worden dan bij de afzonderlijke behandelingen (Lefaucheur e.a. 2014). Een meta-analyse liet zien dat het effect van ECT groter is dan van hoogfrequente rTMS (respectievelijk respons bij 64% en 49%;  $n = 219$ ), vooral in de subgroep van patiënten met een psychotische depressies (Ren e.a. 2014).

#### WAARDERING

De studies geven een empirische basis voor klinisch relevante antidepressieve effecten van rTMS. Hoogfrequente rTMS van de linker frontaalkwab, bestaande uit 20 sessies met een stimulatiefrequentie van 10 Hz (3000 pulsen/sessie) en een intensiteit van 110%, wordt als bewezen effectief beschouwd voor de behandeling van een unipolaire depressie (Lefaucheur e.a. 2014).

Wel blijft de vraag wanneer rTMS het beste ingezet kan worden binnen het bestaande behandelalgoritme voor depressie en welke patiënten de meeste kans op een gunstig effect hebben. In Nederland is rTMS nog steeds een experimentele behandeling en komen patiënten pas in aanmerking wanneer standaardbehandelingen met medicatie en gedragstherapie niet aanslaan. Algemeen wordt aangenomen dat rTMS het effectiefst is bij patiënten jonger dan 65 jaar, met een depressie die minder dan een jaar bestaat en in geringe mate therapieresistent is (George & Post 2011). Een recente studie kon op basis van connectiviteitspatronen van netwerken in de hersenen de kans op een respons op rTMS voorspellen (Drysdale e.a. 2017), wat mogelijkheden voor individuele responspredictie en het personaliseren van depressiebehandelingen met rTMS illustreert.

#### AUTEURS

**PHILIP VAN EIJDHOVEN**, psychiater-onderzoeker, Radboudumc en Donders Institute for Brain, Cognition & Behavior, Nijmegen.

**INDIRA TENDOLKAR**, psychiater-onderzoeker, Radboudumc en Donders Institute for Brain, Cognition & Behavior, Nijmegen.

**DENNIS J.L.G. SCHUTTER**, onderzoeker-universitair hoofddocent, Donders Institute for Brain, Cognition & Behavior, Nijmegen.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Philip van Eijndhoven, Radboudumc, afd. Psychiatrie, Reinier Postlaan 10, 6525 GC Nijmegen.  
E-mail: Philip.vaneijndhoven@radboudumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-5-2017.

Er zijn aanwijzingen dat de antidepressieve effecten van een acute rTMS-behandeling beperkte tijd aanhouden (Kedzior e.a. 2015), terwijl onderhoudsbehandeling de terugval aanzienlijk reduceert (38% i.p.v. 82% terugval na 20 weken) (Richieri e.a. 2013).

#### Transcraniële gelijkstroomstimulatie

Analoog aan rTMS wordt anodale transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) met een intensiteit van tussen de 1 en 2 mA toegepast op het linker frontale cerebrale schorsveld. De blootstelling aan positief geladen velden creëert een spanningsgradiënt die de spontane vuurfrequentie van nabij gelegen zenuwcellen verhoogt. De toename van neurale activiteit wordt verondersteld te compenseren voor een chronisch verlaagde activiteit van de linker frontaalkwab bij mensen met een unipolaire depressie.

Anno 2017 zijn er vier meta-analyses gepubliceerd naar de klinische potentie van gelijkstroomstimulatie aan de hand van RCT's. **TABEL 1** geeft een overzicht van de RCT's die hiervoor zijn gebruikt.

De eerste meta-analyse dateert uit 2012 waarin de samengestelde effectgrootte werd berekend over een serie RCT's (volgnummers: 1-3, 5 en 6). Resultaten lieten zien dat actieve tDCS ( $n = 96$ ) een afname van 34% in ernst van klachten geeft versus 13,5% in de controlegroep ( $n = 80$ ). De effectgrootte werd geschat op 0,74 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) van 0,21-1,27 (Kalu e.a. 2012), wat neerkomt op een middelgroot effect. Daarnaast werden voorzichtige aanwijzingen gevonden dat effecten tot een maand na de behandeling kunnen

**TABEL 1** Kenmerken RCT's met gelijkstroomstimulatie (tDCS)

Volg-nummer	Eerste auteur	Jaar	Demografische gegevens			DC-stimulatieparameters			
			n (actief/sham)	leeftijd (jaar)	geslacht (m/v)	Intensiteit (mA)	Anode-kathode	Duur (min/dag)	Aantal sessies
1	Boggio	2008	21/10	49	10-21	2	F3-Fp2	20	10
2	Loo	2010	20/20	47,3	18/22	1	F3-Fp2	20	5
3	Loo	2012	33/31	48,2	34/30	2	F3-F8	20	15
4	Blumberger	2012	13/11	42,7	13/11	2	F3-F4	20	15
5	Fregni	2006	5/5 9/9	48,2	-/-	1	F3-Fp2	20	5
6	Palm	2012	5/5	57	8/14	1	F3-Fp2	20	10
			6/6			2	F3-Fp2	20	10
7	Brunoni	2013	30/30	43,7	19/41	2	F3-F4	30	12
			60/60	42	38/82	2	F3-F4	30	12
8	Bennabi	2015	12/11	60,8	14/9	2	F3-Fp2	30	10

aanhouden. Een tweede meta-analyse uit 2013 (volgnummers: 1-6) vond geen overtuigend verschil tussen actieve en controle-tDCS wat betreft het aantal patiënten met een respons en met een recidief (Berlim e.a. 2013). De auteurs concludeerden dat tDCS bij patiënten met een depressieve stoornis geen klinisch relevante effecten bewerkstelligt en vooralsnog van beperkte waarde is voor de praktijk.

In navolging op de meta-analyse uit 2013 verschenen in 2014 de resultaten van een nieuwe kwantitatieve studie waar een RCT met 120 patiënten was toegevoegd aan de analyses (volgnummer: 7) (Shiowaza e.a. 2016). Berekeningen lieten een effectgrootte (Hedges' g) van 0,37 met een 95%-BI van 0,04-0,70 zien. Ook was de kans op een respons (oddsratio: 1,6; 95%-BI: 1,26-2,12) en recidief (oddsratio: 2,5; 95%-BI: 1,23-5,08) significant groter in de actieve tDCS-conditie. De gevonden effectiviteit komt overeen met de eerder besproken effecten van rTMS in de behandeling van depressie (Schutter 2009).

In de recentste meta-analyse (volgnummers: 2-4, 6, 7 en 8) rapporteerden Brunoni e.a. (2016) vergelijkbare uitkomsten als de studie uit 2014 met een NNT voor respons en recidief van 7 (95%-BI: 4,04-20,7) en 9 (95%-BI 5,2-63).

#### VRAGEN EN BEPERKINGEN

In vergelijking met reguliere vormen van psychotherapie en medicatie heeft anodale tDCS vergelijkbare effectgroottes (Brunoni e.a. 2016). Over de duur van de werkzaamheid is daarentegen nog weinig bekend. Ondanks de aanwijzingen dat de vermindering in de ernst van klachten gedurende langere tijd kan aanhouden, is het niet waarschijnlijk

dat zonder aanvullende behandeling het effect standhoudt. Het gebrek aan kennis omtrent de werkingsmechanismes is een ander aspect dat het moeilijk maakt om de grootte en duur van het effect te voorspellen (Schutter & Sack 2014). De precieze distributie van het elektrische veld onder de schedel is moeilijk te bepalen en afhankelijk van verschillende factoren, waarbij gedacht moet worden aan de dikte van de schedel, aanwezigheid van cerebrospinale vloeistof, afstand tussen schedeloppervlak en hersenen, plaatsing van de elektrodes en ligging van de hersenwindingen. Computermodellen hebben aangetoond dat ondanks de vele complicerende factoren de velden redelijk overeenkomen met de cerebrale doelgebieden (Rampersad e.a. 2014).

In combinatie met individuele verschillen in neurofysiologische architectuur is het bereik van gelijkstroomstimulatie in de behandeling van depressieve stoornis vooralsnog onduidelijk (Schutter & Sack 2014). Ten slotte kunnen we een methodologische kanttekening plaatsen bij het feit dat de meta-analyses zijn uitgevoerd op een beperkt aantal RCT's en een relatief kleine groep patiënten.

Mogelijk dat toekomstig onderzoek met alternatieve vormen van zwakstroomstimulatie sterkere en robuustere effecten sorteert. Een voorbeeld hiervan is wisselstroomstimulatie waarbij elektriciteit tussen twee elektroden met een bepaalde regelmaat heen en weer stroomt. Verondersteld wordt dat de frequentie van wisselstroomstimulatie leidt tot synchronisatie van hersengolven in de betreffende frequentie (Schutter 2013). In tegenstelling tot amplitudemodulatie geeft frequentiemodulatie de moge-

lijkheid om op het niveau van communicatie tussen netwerken gericht te stimuleren.

## CONCLUSIE

Minimaal invasieve vormen van hersenstimulatie hebben antidepressieve effecten die niet verklaard kunnen worden op basis van spontaan herstel of placebo-gerelateerde responsen. Onderzoek heeft voor rTMS vergelijkbare effectiviteit

aangetoond als medicatie en gedragstherapie. Onderhoudsbehandeling of een combinatie met reguliere behandelingen kan tot sterkere effecten leiden en minder kans op terugval. De resultaten voor tDCS zijn weliswaar positief, maar preliminair en meer onderzoek is nodig naar de klinische toepassingsmogelijkheden. Voor rTMS ligt primair de uitdaging in het beperken van terugval en het ontwikkelen van geïndividualiseerde behandelingen.

## LITERATUUR

- Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, e.a. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009; 118: 94-100.
- Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandell P, e.a. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1185-9.
- Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 225-39.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1-7.
- Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012; 3: 74.
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, e.a. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249-54.
- 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, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, e.a. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 522-31.
- Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, e.a. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017; 23: 28-38.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8: 203-4.
- George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 356-64.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 572-9.
- Graaf R de, ten Have M, van Gool C, van Dorsselaer S. Prevalentie van psychische aandoeningen en trends van 1996 tot 2009; resultaten van NEMESIS-2. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 27-38.
- Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 42: 1791-800.
- Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32: 193-203.
- 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 CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, e.a. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 61-9.

- Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 52-9.
- Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E, e.a. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012; 5: 242-51.
- Rampersad SM, Janssen AM, Lucka F, Aydin Ü, Lanfer B, Lew S, e.a. Simulating transcranial direct current stimulation with a detailed anisotropic human head model. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2014; 22: 441-52.
- Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51: 181-9.
- Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, e.a. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord* 2013; 151: 129-35.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim 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.
- Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39: 65-75.
- Schutter DJ. Syncing your brain: electric currents to enhance cognition. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 331-3.
- Schutter DJ, Sack AT. Current directions in non-invasive low intensity electric brain stimulation for depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 945-52.

## SUMMARY

# Minimally invasive brain stimulation for unipolar depression

P. VAN EIJNDHOVEN, I. TENDOLKAR, D.J.L.G. SCHUTTER

**BACKGROUND** Unipolar depression is one of the most prevalent psychiatric disorders and has a high impact at individual and societal level. Commonly used treatments such as antidepressants and psychotherapy are often not effective.

**AIM** To determine the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and direct current stimulation (tDCS) as minimally invasive forms of treatment for unipolar depression.

**METHOD** We searched the literature.

**RESULTS** rTMS is effective in treating unipolar depression and is comparable to existing forms of medication and behavioural therapy. The effects of tDCS are promising, but more research is needed.

**CONCLUSION** rTMS is a useful addition to the existing arsenal of treatment for unipolar depression.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 600-604

**KEY WORDS** rTMS, tDCS, unipolar depression