

Beperkte effectiviteit van transcraniële magnetische stimulatie bij depressie

Een oriënterend onderzoek

E.A.M. SCHOUTEN, A.A.L. D'ALFONSO, W.A. NOLEN, E.H.F. DE HAAN,
J. WIJKSTRA, R.S. KAHN

SAMENVATTING Op basis van recente publicaties in de internationale literatuur over positieve effecten van r-TMS bij depressieve patiënten is in december 1997 in het Academisch Ziekenhuis Utrecht een oriënterend onderzoek verricht naar de effecten van r-TMS bij poliklinische patiënten met een depressie. De behandeling had een gering effect. Van zeven patiënten vertoonde er één een positieve respons. Deze behandeling vergt veel tijd van patiënt en behandelaar.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 233-237]

TREFWOORDEN behandeling, depressie, transcraniële magnetische stimulatie (TMS)

In een recent overzichtsartikel in dit tijdschrift werd aandacht besteed aan een nieuwe methode om de hersenen te beïnvloeden door middel van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) (Schouten e.a. 1998). In dat artikel werd ook melding gemaakt van mogelijke toepassing van TMS bij de behandeling van psychiatrische stoornissen, met name bij stemmingsstoornissen. Daarover was toen een handvol artikelen verschenen en in Nederland was er nog geen onderzoek naar verricht. In december 1997 hebben wij in het Academisch Ziekenhuis Utrecht een oriënterend onderzoek gedaan naar de effecten van rapid-rate-TMS (r-TMS) bij de behandeling van poliklinische patiënten met een depressieve stoornis. In deze korte bijdrage doen wij van dit onderzoek verslag.

METHODE

Werving, inclusie en exclusie Van de wachtlijst voor de polikliniek psychiatrie werden alle men-

sen benaderd die bij hun eerdere telefonische aanmelding depressieve klachten hadden gemeld. Tevens kregen zij die zich in oktober en november 1997 als nieuwe patiënten met depressieve klachten aanmeldden, een versnelde intake (bij E.S. en J.W.). Daarnaast werden door middel van contacten met behandelaars uit de regio patiënten geworven. Wanneer de diagnose depressieve stoornis waarschijnlijk was, werd deze geverifieerd aan de hand van het Structured Clinical Interview for DSM-IV axis-I Disorders (SCID).

De inclusiecriteria waren: een depressieve stoornis volgens DSM-IV-criteria; een score van 18 punten of hoger op de 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS); tussen 18 en 70 jaar oud; ten minste twee weken geen gebruik van antidepressiva.

De exclusiecriteria waren: depressie in het kader van een bipolaire stoornis; ernstige suïcidaliteit; psychotische depressie nu of in de voorgeschiedenis; gebruik van benzodiazepinen,

meer dan het equivalent van 10 mg diazepam per dag (aanvankelijk was 5 mg als exclusiecriteria genomen, maar dit bleek niet haalbaar); gebruik van andere psychofarmaca; gebruik van anti-epileptica; voorgeschiedenis van convulsies en/of epilepsie; voorkomen van epilepsie bij eerste-gradsfamilieleden; voorgeschiedenis van neurochirurgische ingrepen; de aanwezigheid van intracorporale metalen, zoals een vaatclip; alcohol- of drugmisbruik in de laatste zes maanden.

Behandeling door r-TMS Bij de patiënten werd voor de eerste r-TMS-toediening hun Motor Threshold (MT) bepaald. Hierbij wordt het motor-cortexgebied van de duimmuis gestimuleerd door middel van enkelvoudige TMS-pulsen en wordt met behulp van elektromyografie (EMG)-apparatuur gezocht naar die TMS-sterkte die nog juist een contractie van de duimmuis geeft. De patiënten werden tijdens de behandelingen gestimuleerd op 90% van hun MT, over de linker prefrontale cortex, met een frequentie van 10 Hz gedurende 5 seconden. Vervolgens werd dit per sessie 20 maal herhaald, met steeds een pauze van 1 minuut tussen elke stimulatie. De behandeling werd op 10 werkdagen (2 weken van maandag t/m vrijdag) toegepast. Tijdens de behandelingen kregen de patiënten ook EMG-apparatuur aangelegd aan de rechter duimmuis, omdat daarmee verspreiding van corticale excitatie (een voortekenen van convulsies) goed is te detecteren. De dagelijkse behandelduur was ongeveer 45 minuten: 5 minuten voor het aanbrengen van EMG-plakkers, 5 minuten voor het vinden van de juiste locatie over het brein, 19 x 1 minuut wachten en 20 x 5 seconden stimuleren. Als na vier dagen geen subjectieve verbetering had plaatsgevonden, werd de stimulatiersterkte opgevoerd naar 100% van de MT. Gestimuleerd werd met een Cadwell r-TMS-stimulator en een Cadwell watergekoelde 8-vormige spoel.

Metingen De resultaten van de behandeling werden vervolgd aan de hand van veranderingen in de HDRS-score, die werd bepaald in de week

voor de eerste behandeling en vervolgens op de maandagen na de eerste en na de tweede behandelweek. Het afnemen van de HDRS na de eerste behandelweek gebeurde voor de r-TMS van die dag.

PATIËNTEN

Veertien patiënten zijn voor een intake gezien, van wie er zeven geïncludeerd werden. Van de andere zeven patiënten was de reden voor exclusie bij vier patiënten een te lage HDRS-score; twee patiënten bleken geen depressie te hebben en één patiënt werd geëxcludeerd omdat zijn zoon epilepsie heeft.

De zeven geïncludeerde patiënten waren allen vrouwen tussen de 40 en 66 jaar oud (zie tabel 1). De HDRS-scores vóór het begin van de behandeling waren tussen de 20 en 29 punten. Twee patiënten gebruikten geen antidepressiva, bij de anderen werd de antidepressieve medicatie afgebouwd. Twee patiënten gebruikten tijdens de behandelweken geen benzodiazepinen, één wel, maar in een lage dosering (0,125 mg alprazolam a.n.) en de anderen meer.

RESULTATEN

Van de zeven patiënten hervatte één het antidepressivum na een week r-TMS, twee anderen begonnen met antidepressiva de zaterdag na de laatste stimulatie. Alle drie patiënten hervatten hun eerder gebruikte antidepressieve medicatie vanwege een subjectieve verslechtering van de depressie en toenemende lijdensdruk tijdens de r-TMS-behandeling. Van al deze drie patiënten kon geen HDRS-score na twee weken behandeling met alleen r-TMS worden bepaald. Verondersteld kan worden dat deze patiënten niet verbeterd waren. Van de overige vier patiënten is wel een eind-HDRS-score bekend. Deze was gemiddeld met vijf punten gezakt. Bij één patiënt was de HDRS-score met ten minste 50% gezakt, het door ons tevoren bepaalde criterium van respons.

TABEL 1 Overzicht r-TMS-patiënten

	Leeftijd	Respons op behandeling tijdens eerdere episoden	Resultaat eerdere behandeling tijdens huidige episode	Medicatie tijdens TMS	HDRS		Bijzonderheden
					Start	Einde	
A	53	goede respons op fluvoxamine	fluvoxamine, geen respons	temazepam 10 mg/d	21	niet bepaald	op de dag na de laatste behandeling begonnen met fluvoxamine
B	56	wisselende reacties op verschillende antidepressiva	paroxetine, geen respons	alprazolam 0,125 mg/d a.n.	29	21	
C	41	goede respons op fluvoxamine en clomipramine		temazepam 20 mg/d en oxazepam 10 mg/d	20	niet bepaald	na vijf behandelingen gestart met clomipramine
D	43	nooit eerder antidepressiva gehad		paracetamol 1500 mg/d	23	19	vanaf eerste dag sterke vermindering pijnstillers en roken
E	53		diverse anti- depressiva, inclusief lithium- toevoeging en tranylcypromine, meest recent sertraline en pipamperon, zonder respons	oxazepam 30 mg/d	27	niet bepaald	hoofdpijn waarvoor paracetamol; op de dag na de laatste behandeling weer begonnen met sertraline en pipamperon
F	47	mirtazapine, gestopt wegens bijwerkingen	psychotherapie, geen respons	geen	22	10	
G	66	goede respons op ECT	diverse anti- depressiva, inclusief lithium- toevoeging, zonder respons	lorazepam 2 mg a.n.	21	24	

DISCUSSIE

Het effect van de r-TMS-behandeling in ons onderzoek was gering. Dit hebben wij ook zo gerapporteerd in een ingezonden brief aan het *American Journal of Psychiatry* (Schouten e.a. 1999) als reactie op een meer optimistisch getint artikel van George e.a. (1997) in het nummer van december 1997 van bovengenoemd tijdschrift. In dat artikel wordt een onderzoek beschreven dat lijkt op het onze en waarvan de resultaten ook sterk overeenkomen met die van ons onderzoek. In het onderzoek van George e.a. kregen twaalf depressieve patiënten twee weken r-TMS op 80% van hun MT en met 20 Hz over de linker prefrontale cortex, en daarnaast als controle ook twee weken schijn-r-TMS. Drie patiënten continueerden hun antidepressivagebruik tijdens de r-TMS-behandeling; bij de overige negen was de antidepressieve medicatie afgebouwd. Tijdens de schijnbehandeling verslechterden de patiënten met gemiddeld drie punten op de 21-item HDRS. Tijdens de r-TMS-behandeling verbeterden ze met gemiddeld vijf punten. Van de twaalf patiënten verbeterde er slechts één met ten minste 50% (van 28 naar 8 punten). De positieve conclusies in hun artikel baseren George e.a. onder andere op het feit dat het verschil in resultaat tussen hun behandelweken (vijf punten verbetering) en sham-behandelweken (drie punten verslechterring) acht punten is en op het feit dat tijdens een open behandel fase na afloop van de studie bij enkele patiënten de verbetering doorzette.

Opvallend in ons onderzoek was dat de patiënten die ten minste enigszins verbeterden, geen of weinig benzodiazepinen gebruikten. Mogelijk blokkeren benzodiazepinen het effect van r-TMS. Ook viel op dat één patiënt vanaf de eerste dag van r-TMS sterk geminderd was met roken en het gebruik van pijnmedicatie (van dagelijks 16 tabletten pijnstillers naar 3 tabletten). Het lijkt zinvol aan deze aspecten in toekomstig onderzoek apart aandacht te besteden.

Onze bevinding dat r-TMS weinig effect heeft, wijkt af van de conclusies van Pascual-

Leone e.a. (1996) en George e.a. (1995 en 1997). Een verklaring voor het beperkte effect in onze studie zou kunnen zijn dat de technische uitvoering, de plaats van stimulatie en/of de gekozen frequentie en stimulatiersterkte in onze onderzoeksopzet niet optimaal waren. Tevens is het mogelijk dat een bepaalde specifieke sub-populatie wel goed reageert op deze behandeling en dat wij die niet hebben ingesloten in ons onderzoek. Een punt van discussie is of het beïnvloeden van de prefrontale schors secundaire gevolgen heeft op die hersengebieden die waarschijnlijk het sterkst betrokken zijn bij de depressieve stoornis. Pascual-Leone en George zijn overtuigd van wel (persoonlijke mededeling). Wij hebben er onze twijfels over. Zeker is in ieder geval dat TMS niet direct dieper gelegen hersengebieden kan bereiken.

In een recent literatuuroverzichtsartikel komen Markwort e.a. (1997) op basis van alle tot dan toe gepubliceerde artikelen over (r-)TMS-behandeling bij depressies tot gelijke conclusies als wij. In hun artikel benoemen ze van de belangrijkste artikelen de sterke en zwakke punten. Hun eindconclusies zijn: (1) TMS en r-TMS vormen geen alternatief voor ECT bij therapieresistente depressies. (2) TMS en r-TMS hebben een gering, kortdurend antidepressief effect. (3) Onduidelijk is welke stimulatieparameters de grootste kans op succes geven. (4) Het is betwistbaar of de lokale stimulatie links prefrontaal ook effect heeft op andere hersengebieden. (5) Onduidelijk is welke patiënten van (r)-TMS profiteren. (6) Het geringe en kortdurende antidepressieve effect en de aanzienlijke tijds- en personeelsinzet alsmede de aanzienlijke belasting voor de patiënt vormen bezwaren tegen de invoering van (r)-TMS als 'add-on'-therapie in de behandeling van depressieve stoornissen.

CONCLUSIE

Door het beperkte aantal patiënten en enkele onvolkomenheden in de studie zijn geen eenduidige conclusies uit het onderzoek te trekken.

Wel kan gesteld worden dat het effect van onze r-TMS-behandeling gering was, overigens vergelijkbaar met de resultaten behaald door George e.a. De behandeling vergt een grote inspanning van de patiënt (met name het gedurende minstens twee weken dagelijks naar de polikliniek moeten komen voor een behandeling van steeds 45 minuten) en onderzoeker/behandelaar (met name het tijdsbeslag). Op grond van eigen onderzoek en ervaringen kan geconcludeerd worden dat, tenzij er nieuwe en meer overtuigende argumenten komen, de behandeling met TMS van depressies vooralsnog weinig of beperkt effectief lijkt te zijn. Hoewel meer onderzoek gewenst is alvorens tot een definitief antwoord te kunnen komen, hebben wij vooralsnog besloten dit niet te doen en onze TMS-pijlen op iets anders te richten.

LITERATUUR

- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., e.a. (1995). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (r-TMS) improves mood in refractory depression. *Neuroreport*, 6, 1853-1856.
- George, M.S., Wasserman, E.M., Kimbrell, T.A., e.a. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1752-1756.
- Markwort, S., Cordes, P., & Aldenhof, J. (1997). Die transkranielle Magnetstimulation als Behandlungsalternative zur Elektrokrampftherapie bei therapieresistenten

Depressionen – Eine Literaturübersicht. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 65, 540-549.

- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., e.a. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 233-237.
- Schouten, E.A.M., Beekman, A.T.F., & van Tilburg, W. (1998). Transcraniële magnetische simulatie, een mogelijk nieuwe behandelingsmethode in de psychiatrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 156-162.
- Schouten, E.A.M., d'Alfonso, A.A.L., Nolen, W.A., e.a. (1999). Letter to the Editor. *American Journal of Psychiatry*, 155, in druk.

AUTEURS

- E.A.M. SCHOUTEN, arts-assistent psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Utrecht.
- A.A.L. D'ALFONSO, arts-onderzoeker vakgroep psychonomie, Universiteit Utrecht.
- W.A. NOLEN, psychiater, A-opleider H.C. Rümke Groep en Academisch Ziekenhuis Utrecht.
- E.H.F. DE HAAN, psycholoog, hoogleraar vakgroep psychonomie, Universiteit Utrecht.
- J. WIJKSTRA, psychiater, hoofd polikliniek psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Utrecht.
- R.S. KAHN, zenuwarts, hoogleraar psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Utrecht.
- Correspondentieadres: E.A.M. Schouten, Forensisch Psychiatrische Dienst Utrecht, Maliebaan 10, 3581 CN Utrecht, telefoon: (030) 23 18268, fax: (030) 23 69301, e-mail: eschoute@knmg.nl

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-10-1998.

SUMMARY Small effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation on antidepressant free outpatients with a depressive disorder. A pilot study – Based on recent articles about the positive effects of r-TMS in depressed patients, in December 1997 in the Utrecht University Hospital a pilot study was done of the effects of r-TMS on outpatients with a depressive disorder. The treatment had a small effect. Out of seven patients one had a positive response. This treatment requires much time of both patient and doctor.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 233-237]

KEYWORDS depression, transcranial magnetic stimulation (TMS), treatment