

# Ethische aandachtspunten bij de verdere ontwikkeling van psychiatrische diepe hersenstimulatie

A.F.G. Leentjens, K. Schruers, P.C.M. Ackermans, D. Horstkötter

**Achtergrond** Behalve bij de obsessieve-compulsieve stoornis is diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation; DBS) bij psychiatrische indicaties een experimentele behandeling die alleen bij de ernstigste en therapieresistente gevallen wordt toegepast.

**Doel** Bespreken van ethische aandachtspunten bij de verdere ontwikkeling van DBS binnen de psychiatrie.

**Methode** Ethische bespiegeling.

**Resultaten** De geringe patiëntenaantallen en het experimentele karakter van de behandeling bemoeilijken het verzamelen van wetenschappelijke gegevens en de bescherming van de patiënt. Daarnaast moet men met speciale zorgvuldigheid de wilsbekwaamheid en het vermogen om geïnformeerde toestemming te geven beoordelen.

**Conclusie** Aandacht voor de persoonlijke omstandigheden en subjectieve beleving van patiënten die met DBS behandeld worden, proactieve ethische reflectie, en schaalvergroting in onderzoek zijn belangrijk voor de acceptatie en verdere ontwikkeling van DBS voor psychiatrische indicaties.

Diepe hersenstimulatie (*deep brain stimulation*; DBS) is inmiddels een erkende therapie voor een aantal neurologische ziektebeelden die niet (meer) goed op medicatie reageren, waaronder de ziekte van Parkinson, essentiële tremor en primaire dystonie. De toegenomen kennis over de werking en bijwerkingen van DBS op de stemming, gedachten en gedrag bij *neurologische* patiënten heeft geleid tot de verkenning van DBS als mogelijke behandeling voor *psychiatrische* patiënten die juist op deze gebieden aan stoornissen leiden (Clair e.a. 2018). Binnen de psychiatrie is alleen de obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) een erkende indicatie met CE-markering. Daarnaast wordt DBS op experimentele basis toegepast bij een aantal andere psychiatrische ziektebeelden als de reguliere behandeling tekortschiet, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, depressieve stoornissen, verslaving, anorexia nervosa, schizofrenie en alzheimerdementie. Naar schatting zijn er momenteel wereldwijd meer dan 208.000 neurologische en psychiatrische patiënten met een geïmplanteed DBS-systeem (Vedam-Mai e.a. 2021).

Gezien het experimentele karakter van DBS bij de meeste psychiatrische indicaties is proactieve ethische reflectie op zowel de specifieke situatie van de betreffende patiënten, alsook op de technische mogelijkheden, van groot belang. Daarnaast is het essentieel om van begin af aan ook de wensen en behoeften van patiënten in kaart te brengen met het oog op de acceptatie en verdere ontwikkeling van deze behandelmethode. Eerder werd in dit tijdschrift een overzicht gegeven van ethische aspecten van DBS bij psychiatrische indicaties aan de hand van toepassing van de vier ethische basisprincipes van 'niet schaden', 'weldoen', 'respect voor autonomie' en 'rechtvaardigheid' (Beauchamps & Childress 1979; Leentjens e.a. 2017). In een psychiatrische context doen zich evenwel specifieke problemen voor die niet altijd makkelijk op te lossen zijn door toepassing van de gebruikelijke onderzoeksethische principes en geldende richtlijnen (Nuffield Council on Bioethics 2013). In dit artikel focussen we op onderzoeksethische aandachtspunten bij de verdere ontwikkeling van DBS

## AUTEURS

**Albert F.G. Leentjens**, psychiater, afd. Psychiatrie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, en School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Universiteit Maastricht, Maastricht.

**Koen Schruers**, hoogleraar Psychiatrie, School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Universiteit Maastricht, en Academisch Angstcentrum (AAC), PsyQ, Mondriaan, Maastricht.

**P.C.M. (Linda) Ackermans**, neurochirurg, School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Universiteit Maastricht, en afd. Neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

**Dorothee Horstkötter**, ethica, School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Universiteit Maastricht, en afd. Health, Ethics and Society, Universiteit Maastricht, Maastricht.

## Correspondentie

Prof. dr. Albert F.G. Leentjens ([a.leentjens@maastrichtuniversity.nl](mailto:a.leentjens@maastrichtuniversity.nl))

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-7-2021.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(10):741-744

als behandeling van psychiatrische aandoeningen. Daarnaast bespreken we een aantal specifieke punten die bijzondere aandacht behoeven bij bepaalde psychiatrische aandoeningen en die een gedifferentieerde ethische onderzoeksagenda vergen voor de verdere ontwikkeling van DBS.

### Wetenschappelijk onderzoek of experimentele behandeling?

Binnen de neurologie is er na meer dan 30 jaar klinische ervaring met DBS bij verschillende neurologische aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson, vergaande consensus over de keuze van het stimulatietarget, de indicatiestelling, de instellingsparameters en het postoperatieve medicatiebeleid. Daarmee is DBS in de neurologie een gangbare behandeling geworden die, afgezien van nieuwe technologische ontwikkelingen zoals de *closed-loop*-DBS (waarbij stimulatieparameters continu op basis van sensorgegevens aangepast worden), geen wezenlijk nieuwe ethische vragen oproept. De eerder genoemde ethische basisprincipes kan men ook toepassen bij neurologische patiënten die DBS-behandeling ondergaan; deze geven doorgaans voldoende houvast bij klinische beslissingen.

### DBS bij OCS

Wat betreft OCS geldt dat, ondanks de CE-markering, behandeling met DBS nog ver verwijderd is van de mate van consensus en standaardisatie die voor neurologische aandoeningen bereikt is. Er worden nog steeds 7 verschillende anatomische stimulatietargets voor OCS beschreven zonder consensus over een optimaal target. In hun recente systematische review concludeerden Staud e.a. (2021) dat er slechts voor één enkel target, de nucleus subthalamicus, 'niveau 1'-bewijs is, en dat is dan nog gebaseerd op één enkele RCT uit 2008 met slechts

16 patiënten. Op basis daarvan stellen andere auteurs ter discussie of DBS voor OCS, ondanks CE-markering, wel als 'erkende' behandeling beschouwd moet worden, of toch nog steeds als experimentele behandeling (Wu e.a. 2021).

Evenmin is er consensus over indicatiecriteria en instellingsparameters. Daarnaast is er nog nauwelijks onderzoek gedaan naar vervolgbehandeling na het starten van DBS, terwijl bekend is dat de meeste patiënten medicatie blijven gebruiken en vaak ook psychotherapeutische behandeling nodig hebben. Er is tot op heden geen enkel onderzoek gepubliceerd over medicamenteuze vervolgbehandeling en in een recente systematische review over psychotherapeutische vervolgbehandeling na DBS werden slechts 3 RCT's geïdentificeerd die onvoldoende houvast gaven om aanbevelingen voor de praktijk te doen (Görmezoğlu e.a. 2020).

### DBS bij andere psychiatrische aandoeningen

Voor experimentele indicaties is er nog veel minder eenduidigheid dan bij OCS. DBS voor andere psychiatrische aandoeningen wordt meestal toegepast in de context van *last-resort*behandeling voor individuele patiënten die anders niet langer behandelbaar zijn. Dergelijke behandelingen leveren voor individuele patiënten mogelijk voordeel op en zorgen mogelijk ook voor stapsgewijze kenniswinst over DBS bij aandoeningen zoals verslaving, depressie of alzheimerdementie.

Echter, vanuit een onderzoeksethisch perspectief roept een dergelijke praktijk belangrijke vragen op. Er hoeft in deze context geen onderzoeksprotocol te worden opgesteld; er is geen onafhankelijke beoordeling door een medisch-ethische toetsingscommissie, en er zijn ook geen regels omtrent publicatie van de uitkomst van behandeling. Als zodanig is het onduidelijk of patiënten voldoende bescherming genieten. Ook is onduidelijk of

uitkomsten die wél gepubliceerd worden niet positief gebiast zijn. Om die reden is er behoefte aan ethische richtlijnen voor deze moeilijke grens tussen onderzoek en experimentele behandeling (Nuffield Council on Bioethics 2013) en ook aan meer kwalitatief hoogstaand gerandomiseerd onderzoek (Nuttin e.a. 2014).

In de praktijk blijkt dit lastig te realiseren. Er bestaan maar weinig centra die dergelijke zorg überhaupt kunnen leveren en er komen maar weinig patiënten in aanmerking. Dat maakt grootschalig opgezet onderzoek vrijwel onmogelijk en de verwachting is dat de experimentele status nog lang zal blijven bestaan. Wat wel mogelijk is, is dat onderzoekers en behandelaars alle experimentele behandelingen nauwkeurig documenteren in een gezamenlijke databank (Synofzik 2015), waarin alle relevante parameters zoals individuele indicatie, anatomische targets, en korte- en langetermijnresultaten inclusief bijwerkingen en complicaties worden opgenomen.

Ondanks veelvuldige oproepen hiertoe is dit nog maar voor een enkele aandoening gerealiseerd. Deze positieve uitzondering vormt de internationale databank onder beheer van de Tourette Association of America die momenteel gegevens van 340 patiënten met syndroom van Gilles de la Tourette die met DBS behandeld worden, bevat (<https://tourette-deepbrainstimulationregistry.ese.ufhealth.org/>). Vanwege de schaal van deze database kunnen betrouwbare data over effectiviteit, werkingsmechanisme en complicaties gegenereerd worden (Martinez-Ramirez e.a. 2018; Johnson e.a. 2020; Deeb e.a. 2020). Deze grootschaligheid leverde de argumenten voor een aanvraag bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) die voorbereid wordt voor erkenning van DBS van de interne globus pallidus als behandeling voor therapieresistente GTS. Deze databank zal op termijn ook kunnen helpen bij het beantwoorden van ethische vragen, waaronder de discussie of niet enkel ziekteelast, maar ook leeftijd een criterium moet zijn bij de indicatiestelling (Smeets e.a. 2018).

### De rol van wilsbekwaamheid bij specifieke psychiatrische aandoeningen

Verschillende auteurs hebben erop gewezen dat ook wanneer er wel voldoende kennis zal zijn en DBS onderdeel van een regulier behandelplan zal zijn, er juist bij psychiatrische aandoeningen ethische vragen zullen blijven bestaan die niet in vergelijkbare mate spelen bij de gangbare neurologische indicaties (Horstkötter & de Wert 2020).

Gezien het invasieve en intensieve karakter van DBS zal een dergelijke behandeling, ook bij officiële erkenning, beperkt blijven tot de ernstigste gevallen en tot casussen waarbij men met minder ingrijpende behandelingen geen of onvoldoende succes heeft geboekt. Dit wordt ook door het zogenoemde subsidiariteitsprincipe gevraagd. Echter, terwijl de meeste patiënten met psychiatrische aandoeningen wilsbekwaam blijven, mogen we veronderstellen dat juist patiënten met de ernstigste vorm

van een psychiatrische ziekte een grote kans hebben om gedeeltelijk of niet wilsbekwaam te zijn voor het geven van geïnformeerde toestemming voor de behandeling. Dit kan zich voordoen bij de behandeling van ernstige vormen van depressie (Glannon 2008), maar zeker bij de mogelijke behandeling van vergevorderde alzheimerdementie (Siegel e.a. 2017).

Het vereiste van geïnformeerde toestemming kan ook structureel onder druk komen te staan bij patiënten met ernstige verslavingen. Zij kunnen wisselen tussen een toestand van intoxicatie en van ontwenning waarbij de periodes van volledige wilsbekwaamheid mogelijk niet bestaan of te kort zijn voor een weloverwogen besluitvorming. Hier komt als complicerende factor nog bij dat, anders dan bij gangbare neurologische indicaties, het effect van DBS vaak niet onmiddellijk zal optreden, maar pas na geruime tijd en men dus ook veel tijd en aandacht zal moeten besteden aan de juiste afstelling van de stimulatieparameters.

Dit vereist dat patiënten niet enkel in staat moeten zijn tot het geven van toestemming voor de initiële ingreep, maar ook voor langere periodes actief en betrouwbaar bij de behandeling betrokken moeten blijven, terwijl het behandelresultaat nog niet zichtbaar is. Dit kan extra lastig zijn als men mag verwachten dat de wilsbekwaamheid van een patiënt over de tijd kan fluctueren.

Voor patiënten met anorexia nervosa, vooral de ernstigste gevallen, speelt nog een ander aspect. Hun mentale aandoening heeft niet enkel effect op hun denken en voelen, en dus mogelijk op hun beslissingsbekwaamheid, maar ook op hun fysieke constitutie. Zij ervaren ernstige fysieke problemen en hun extreem ondergewicht kan ervoor zorgen dat voor hen een DBS-operatie veel riskanter is dan voor andere patiëntengroepen.

In Oxford werd met dit specifieke probleem voor ogen onlangs een 'Gold Standard Framework' ontwikkeld met specifieke ethische vereisten voor de ontwikkeling van onderzoeksprojecten op dit gebied (Park e.a. 2017). Deze vereisten omvatten specifieke aandacht voor de vaak dodelijke afloop van de ziekte, de meestal zeer jonge – vaak adolescente – leeftijd van patiënten, het egodystone karakter van de ziekte en de slechte toestand van het lichaam. Het is aannemelijk dat deze vereisten ook belangrijk zullen blijven, mocht DBS ooit erkenning krijgen als behandeling van anorexia nervosa (Park e.a. 2017).

Ten slotte wordt ook de afweging van de mogelijke voordelen en risico's van DBS voor bepaalde psychiatrische behandelingen bijzonder complex. Hierbij zal men ook een afweging moeten maken met alternatieve behandelopties, zoals onderhouds-elektroconvulsietherapie of N.-vagusstimulatie voor moeilijk behandelbare depressies. De afweging tussen mogelijke voordelen en de belasting voor de patiënt zal blijvend complex zijn en alleen met meer kennis over de effectiviteit van DBS zal men dit soort vragen niet kunnen beantwoorden. Voor een ethisch gerechtvaardigde besluitvorming zal bovendien ook altijd de visie van potentiële patiënten

of onderzoeksdeelnemers van groot belang zijn. Hoe ervaren zij de toepassing van een DBS, welke zorgen koesteren zij, maar ook welke hoop en verwachtingen hebben zij?

## Conclusie

Aandacht voor de subjectieve beleving van patiënten die met DBS behandeld worden, proactieve ethische reflectie, schaalvergroting in onderzoek en zorgvuldige documentatie zijn belangrijk voor de acceptatie en verdere ontwikkeling van DBS voor psychiatrische indicaties. Ethische reflectie, met name over aspecten van de proportionaliteit van experimentele behandeling, eisen wat betreft wilsbekwaamheid, inhoudelijke toetsing van klinische behandelprotocollen en het delen van behandelresultaten, hoort parallel te lopen aan de klinische en wetenschappelijke ontwikkelingen. De recent opgerichte Nederlandse werkgroep 'Diepe hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen' stelt zich ten doel kaders op te stellen voor DBS-behandeling waarbij ook ethische aspecten hoog op de agenda zullen staan.

## LITERATUUR

- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 6de ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Deeb W, Leentjens AFG, Mogilner AY, e.a. Deep brain stimulation lead removal in Tourette syndrome. *Park Relat Disord* 2020; 77: 89-93.
- Clair AH, Haynes W, Mallet L. Reent advances in deep brain stimulation in psychiatric disorders. *F1000 Res* 2018; 7: 699.
- Glannon W. Deep-brain stimulation for depression. *HEC Forum* 2008; 20: 325-35.
- Görmezoğlu M, Bouwens van der Vlis T, Schruers K, e.a. Effectiveness, timing and procedural aspects of cognitive behavioral therapy after deep brain stimulation for therapy-resistant obsessive compulsive disorder: a systematic review. *J Clin Med* 2020; 26: 2383.
- Horstkötter D, de Wert G. Ethical considerations. In: Temel Y, Leentjens AFG, de Bie e.a. (red.). *Fundamental and clinics of deep brain stimulation - an interdisciplinary approach*. Cham: Springer Nature; 2020. p. 145-59.
- Johnson KA, Duffley G, Nesterovich Anderson D, e.a. Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Brain* 2020; 143: 2607-23.
- Leentjens AF, Horstkötter D, De Wert G. Ethische overwegingen bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen met diepe hersenstimulatie. *Tijdschr Psychiatr* 2017; 59: 662-6.
- Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, e.a. Efficacy and safety of deep brain stimulation in Tourette syndrome: the International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol* 2018; 75: 353-9.
- Nuffield Council on Bioethics. *Novel neurotechnologies: intervening in the brain*. Londen: Nuffield Council on Bioethics; 2013.
- Nuttin B, Wu H, Mayberg H, e.a. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 1003.
- Park RJ, Singh I, Pike AC, e.a. Deep brain stimulation in anorexia nervosa: hope for the hopeless or exploitation of the vulnerable? The Oxford Neuroethics Gold Standard Framework. *Front Psychiatr* 2017; 8: 44.
- Siegel AM, Barrett MS, Bhati MT. Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: ethical challenges for clinical research. *J Alz Dis* 2017; 56: 429-39.
- Smeets AYJM, Duits AA, Verdellen C, e.a. Ethics of deep brain stimulation in adolescent patients with refractory Tourette syndrome: a systematic review and two case discussions. *Neuroethics* 2018; 11: 143-55.
- Staudt MD, Pouratian N, Miller JP, e.a. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines for deep brain stimulations for obsessive-compulsive disorder: update of the 2014 guidelines. *Neurosurgery* 2021; 88: 710-2.
- Synofzik M. Deep brain stimulation research ethics: the ethical need for standardized reporting, adequate trial design, and study registrations. In: Clausen J, Levy N, (red.). *Handbook of neuroethics*. Dordrecht: Springer; 2015. pp. 621-33.
- Vedam-Mai V, Deisseroth K, Giordano J, e.a. Proceedings of the eighth annual Deep Brain Stimulation Think Tank: advances in optogenetics, ethical issues affecting DBS research, neuromodulatory approaches for depression, adaptive neurostimulation, and emerging DBS technologies. *Front Hum Neurosci* 2021; 15: 644593.
- Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, e.a. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Mol Psychiatr* 2021; 26: 60-5.

---

**SUMMARY**

## Ethical issues for the further development of psychiatric deep brain stimulation

A.F.G. Leentjens, K. Schruers, P.C.M. Ackermans, D. Horstkötter

- Background** Except in the case of obsessive-compulsive disorder, deep brain stimulation (DBS) for psychiatric indications is an experimental treatment, reserved for the most severe and treatment resistant cases.
- Aim** To discuss ethical aspects for the further development of DBS in psychiatry.
- Method** Ethical reflection.
- Results** The low number of patients and the experimental character of the treatment hamper the collection of scientific evidence and the safeguarding of patients being indicated for DBS. Apart from that, special care should be taken in assessing competency and the ability to provide informed consent.
- Conclusion** Interest in the subjective experiences of patients being treated with DBS, proactive ethical reflection and an increase in the scale of research efforts are essential for the acceptance and further development of DBS for psychiatric indications.