

Overzichtsartikel

Transcraniële magnetische stimulatie, een mogelijk nieuwe behandelingsmethode in de psychiatrie

door E.A.M. Schouten, A.T.F. Beekman en W. van Tilburg

Samenvatting

In diverse onderzoekscentra wordt sinds 1985 Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) toegepast. Tegenwoordig is TMS in algemeen gebruik op klinische neurofysiologieafdelingen van algemene ziekenhuizen voor het meten van geleidingstijden in motorische zenuwbanen. Recent zijn ook enkele artikelen verschenen waarin gemeld wordt dat TMS een therapeutisch effect heeft bij depressies. TMS heeft nauwelijks bijwerkingen, maar heeft wel in enkele gevallen convulsies veroorzaakt.

Inleiding

Sinds 1993 zijn er diverse artikelen verschenen waarin melding wordt gemaakt van de invloed van Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) op stemmingsequivalenten bij proefdieren en op de stemming bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met een therapieresistente depressie (Fleischmann e.a. 1995; George e.a. 1995 en 1996; Pascual-Leone e.a. 1996a). Zo verscheen in 1996 een artikel over een gerandomiseerd dubbelblind schijn-TMS-gecontroleerd multipel cross-over onderzoek naar het effect van rapid-rate Transcraniële Magnetische Stimulatie (r-TMS) bij de behandeling van patiënten met een therapieresistente depressie. Stimulatie links prefrontaal gedurende vijf dagen resulteerde in een verbetering bij 11 van de 17 patiënten, ten opzichte van geen verbetering bij schijn-TMS of bij stimulatie over andere gebieden (Pascual-Leone e.a. 1996b).

Het is te verwachten dat de komende tijd meer publicaties over TMS zullen verschijnen. Om de lezers in het Nederlands taalgebied te informeren over enkele achtergronden van TMS zal in dit artikel eerst een inleiding gegeven worden over enkele technische aspecten van TMS. In de tweede paragraaf zullen enkele onderzoeken besproken worden waarin TMS toegepast werd bij psychiatrische ziekten.

Principes van Transcraniële Magnetische Stimulatie

TMS is een methode om pijnloos de afstand hoofdhuid-hersenen te overbruggen en direct de hersenen te stimuleren. Het werd in 1985 voor het eerst beschreven (Barker e.a.). Bij TMS worden een grote elektrische condensator en een daaraan verbonden platte, ringvormige, elektrisch geïsoleerde spoel ter grootte van een handpalm gebruikt. De spoel wordt vlak bij de schedel van de patiënt gehouden en als de condensator wordt ontladen, wordt een korte sterke stroomstoot door de spoel gestuurd, die kortdurend een magnetisch veld creëert. Een kortdurend magnetisch veld induceert een elektrisch veld in elk geleidend circuit in de omgeving, dus ook in hersenweefsel. De ontlading van de condensator geeft een kortdurend hard geluid. Magnetische stimulatie ondervindt weinig weerstand van het weefsel dat zich tussen de hersenen en de spoel bevindt. De elektrische stroom die in het hersenweefsel gecreëerd wordt, is circulair en parallel aan het vlak van de spoel. Omdat het magnetisch veld met het toenemen van de afstand vanaf de spoel sterk in kracht afneemt, worden vooral in de oppervlakkige cortextlagen elektrische circuits gecreëerd.

Sinds eind jaren tachtig heeft TMS een klinische toepassing gevonden in klinische neurofysiologieafdelingen in algemene ziekenhuizen. Daar wordt het gebruikt om de geleidingstijd van motorische zenuwbanen te meten, met name bij patiënten met of verdacht van multiple sclerose.

Zowel TMS als Elektrische Corticale Stimulatie (ECS), zoals toegepast bij ECT, beogen elektrische circuits in de hersenen te creëren. ECS heeft daarbij enkele duidelijke nadelen. Door de grote weerstand van de schedel voor elektriciteit kan ECS alleen plaatsvinden door sterke stroomstoten te gebruiken. Deze zijn pijnlijk en maken anesthesie noodzakelijk. Ook is het door het 'afketsen' van de elektriciteit op de schedel niet mogelijk om focaal te stimuleren. Ten slotte is bij ECS door de grote sterkte van de stroom de kans op convulsies groot; bij ECT is dat juist het beoogde doel. Met TMS is het mogelijk om focaal, gedoseerd en pijnloos de hersenen elektrisch te stimuleren zonder dat convulsies worden veroorzaakt.

Motor Threshold (MT) – Bij de toepassing van TMS als behandelingsmethode is het van belang met welke magnetische veldsterkte wordt gewerkt. De te gebruiken veldsterkte wordt gerelateerd aan de zogenaamde Motor Threshold (MT) van de individuele patiënt. De MT is die veldsterkte waarbij bij enkelvoudige stimulatie over de motorcortex nog juist een perifere spiercontractie wordt veroorzaakt.

Technologische ontwikkelingen: rapid-rate TMS (r-TMS) en de 8-vormige spoel – In de jaren tachtig was de maximale frequentie van de magnetische im-

pulsen 0,3 Hz. De gebruikte condensatoren hadden drie seconden nodig om weer op te laden. Vanaf 1990 is het door technologische innovaties mogelijk om hogere frequenties toe te passen, tot 50 Hz.

De ontwikkeling van een 8-vormige spoel is een andere verbetering. In een ringvormige spoel bevindt zich het krachtigste deel van het magnetisch veld aan de rand. Om die reden is het moeilijk om nauwkeurig focaal te stimuleren. Met een 8-vormige spoel ontstaan twee magnetische velden die naast elkaar liggen en tegengesteld draaien. Hierdoor komt het krachtigste magnetische veld op het kruispunt van de twee cirkels te liggen en is focale stimulatie mogelijk met een oppervlakte van slechts 3 x 1,5 cm (Pascual-Leone e.a. 1996b).

Bijwerkingen – Uit veiligheidsoverwegingen wordt TMS niet toegepast bij mensen met pacemakers, gehoorimplantaten en vaatclips. Het geluidseffect van TMS blijkt het gehoor aan te kunnen tasten bij bepaalde proefkonijnen (Counter e.a. 1990). Bij mensen is aangetoond dat r-TMS een tijdelijke verlaging van de gehoordrempel kan geven (Pascual-Leone e.a. 1992a). Tevens blijken brandwonden te kunnen optreden wanneer tegelijkertijd meetelektroden worden gebruikt (Pascual-Leone e.a. 1990). Enkele patiënten rapporteren na r-TMS last te hebben van lichte hoofdpijn, welke goed met paracetamol of acetosal is te bestrijden.

Een belangrijke vraag is of TMS convulsies veroorzaakt. Sinds 1985 hebben honderdduizenden stimulaties met TMS plaatsgevonden. Er is tot nu toe slechts een tiental gevallen bekend waarin bij TMS of r-TMS een convulsie optrad. In al die gevallen was sprake van een verhoogde vulnerabiliteit voor convulsies en/of een zeer krachtige stimulatie (Hömborg & Netz 1989; Kandler 1990; Classen e.a. 1995; Pascual-Leone e.a. 1992b en 1993). Pascual-Leone e.a. (1993) deden onderzoek bij vrijwilligers naar de veiligheid van r-TMS. Bij krachtige stimulatie trad verspreiding van corticale excitatie op, een voorteken van epileptische activiteit. Deze verspreiding van corticale excitatie bleek afhankelijk van de duur, frequentie en veldsterkte van de stimulatie. Uit dit onderzoek werden veiligheidsnormen gestedilleerd (zie hieronder). Wassermann e.a. (1996) vermeldde onlangs dat, ondanks het zich houden aan die veiligheidsnormen, bij een onderzoek bij gezonde vrijwilligers toch twee van hen een insult kregen. Deze insulten leken samen te hangen met het korte interval tussen de reeksen stimuli. Intervallen van minder dan één seconde lijken riskant. Dit leidt tot een verscherping van de bovengenoemde normen.

Veiligheidsnormen voor gebruik van TMS –

1. Tijdens TMS maakt de spoel een hard geluid. Daarom is gebruik van oordoppen door patiënt en behandelaar nodig bij frequenties > 1 Hz.

2. TMS kan insulten veroorzaken. Patiënten met epilepsie, koortsinsulten in hun jeugd, een neurochirurgische ingreep, CVA, hersenaandoening in de voorgeschiedenis of een positieve familieanamnese voor epilepsie dienen daarom voorlopig van TMS te worden uitgesloten tot meer onderzoeksgegevens duidelijkheid bieden over de veiligheid van TMS voor deze groepen patiënten. De ruimte waar TMS plaatsvindt, moet geschikt zijn voor het opvangen van een insult.
3. Bij gelijktijdig gebruik van elektroden kan verhitting van de elektroden plaatsvinden. Hiertegen moeten maatregelen genomen worden, bijvoorbeeld door niet te intensief te stimuleren, of door niet-metalen elektroden te gebruiken.
4. Bij het gebruik van r-TMS dient de behandelaar zich te houden aan het schema zoals gepubliceerd door Pascual-Leone e.a. (1993). Dit schema komt erop neer dat, om te voorkomen dat verspreiding van corticale excitatie plaatsvindt, bij combinaties van grote magnetische veldsterkte en hoge frequentie slechts een laag aantal stimuli gegeven mag worden. Bij verlagen van de veldsterkte en/of de frequentie kunnen meer stimuli gegeven worden. Ook moet er bij het toepassen van r-TMS minstens één seconde zitten tussen de reeksen van stimuli.

TMS en psychiatrie

Sinds 1993 zijn enkele onderzoeken gedaan naar het effect van TMS bij depressie. Binnen het onderzoeksveld van TMS en depressie kunnen twee groepen worden onderscheiden: een Duitse groep en een samenwerkende Spaans-Amerikaanse groep.

Het onderzoekscentrum in Bonn, Duitsland, publiceerde het eerste artikel waarin melding werd gemaakt van een behandeling met TMS bij twee patiënten met een therapieresistente depressie die waren geïndiceerd voor ECT. Een van hen verbeterde partieel met TMS (Höflich e.a. 1993). Op grond daarvan startte het centrum een gecontroleerd onderzoek, waarbij echte TMS in twee verschillende intensiteiten werd vergeleken met schijn-TMS bij vijftien patiënten die verdeeld werden over de drie condities (Kolbinger e.a. 1995). Ze stimuleerden over de vertex en ze gebruikten enkelvoudige stimulaties. De spoelen waren rond en de stimulatie was dus relatief grof. De patiënten kregen 250 stimuli per ochtend, met een frequentie van 0,25-0,50 Hz, gedurende tien werkdagen. De patiënten met TMS reageerden (hoewel niet significant) beter dan die met schijnstimulatie. Stimulatie onder de MT bleek beter te werken dan stimulatie daarboven. Het effect werd slechts vijf dagen vervolgd, en niet vermeld wordt hoe lang het effect aanhield.

De samenwerkende Spaanse en Amerikaanse TMS-onderzoekers in

respectievelijk Valencia en Bethesda houden zich tegenwoordig vooral bezig met r-TMS. In twee onderzoeken werden de effecten van r-TMS bij gezonde vrijwilligers onderzocht, en in twee andere onderzoeken de effecten bij patiënten met een therapieresistente depressie. In de onderzoeken met gezonde vrijwilligers kwam naar voren dat stimulatie met r-TMS rechts prefrontaal een kortdurend blij gevoel geeft, en stimulatie links prefrontaal een kortdurend droef gevoel (George e.a. 1996; Pascual-Leone 1996a). In het eerste klinische onderzoek waren zes patiënten betrokken, waarvan er twee duidelijk verbeterden (George e.a. 1995). In het tweede, gerandomiseerde, dubbelblinde, schijn-TMS-gecontroleerde multipel cross-over onderzoek bij patiënten met een therapieresistente depressie werden 17 patiënten vijf maanden behandeld. Steeds werd de eerste vijf dagen van de maand r-TMS of schijn-r-TMS gegeven, elke maand over een ander cortexgebied: links prefrontaal, rechts prefrontaal, over de vertex, schijn-TMS links prefrontaal en schijn-TMS rechts prefrontaal. Alleen met echte r-TMS links prefrontaal bleken 11 van de 17 patiënten te verbeteren. De verbetering bedroeg gemiddeld 14 punten op de Hamilton Depression Rating Scale, maar de verbetering duurde slechts twee weken. Stimulatie rechts prefrontaal, over de vertex, of schijn-r-TMS gaf geen verbetering. Er werd geen verklaring gegeven voor het volledig uitblijven van enig placebo-effect. Bij dit onderzoek werd met een 8-vormige spoel gewerkt en werd gestimuleerd met 10 Hz en op 90% van de MT (Pascual-Leone 1996b).

In het derde, nog niet gepubliceerde, r-TMS-onderzoek, met 43 patiënten, werd gedurende tien werkdagen gestimuleerd met 10 Hz en op 90% van de MT. Een significante verbetering trad op bij 29 van de 43 patiënten en het effect hield drie maanden aan (persoonlijke mededeling Pascual-Leone 1996).

Overige psychiatrische toepassingen – Recent werd het effect beschreven van r-TMS over de linker en rechter prefrontale schors bij patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis (Greenberg e.a. 1997). In twee andere artikelen werd beschreven hoe TMS gebruikt kan worden bij patiënten verdacht van een psychogene paralyse (Müllges e.a. 1991; Janssen e.a. 1995). Er zijn onderzoeken gaande waarbij TMS wordt toegepast in de behandeling van posttraumatische stress-stoornis.

Conclusie

TMS is mogelijk een nieuwe, veilige en niet-pijnlijke behandelmethode binnen de psychiatrie. De onderzoeken van Kolbinger e.a., George e.a. en Pascual-Leone e.a. tonen aan dat TMS mogelijk een positief effect heeft bij therapieresistente depressies. Hoe het werkt is, net als bij ECT, onbekend.

Hoe effectief TMS is bij medicatiegevoelige depressies is nog niet goed bekend, maar op diverse plaatsen in de wereld is daarnaar al onderzoek gaande. Op dit gebied is nog veel onderzoek nodig. Enkele boeiende vragen zijn: Na hoeveel dagen TMS is een matig ernstige depressie verholpen? Is onderhoud-TMS nodig? Zo ja, hoe frequent?

Summary: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), a possible new method of treatment in psychiatry

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is used in several research centres since 1985. Nowadays TMS is in common use in clinical neurophysiology departments in hospitals for measuring conduction speed in motorways. Recently some articles have been published which announce that TMS may have a therapeutic effect on depression. TMS has few side-effects, but it has caused convulsions in some instances.

Literatuur

- Barker, A.T., Jalinous, R., & Freeston, I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *i*, 1106-1107.
- Classen, J., Witte, O.W., Schlaug, G., e.a. (1995). Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *94*, 19-25.
- Counter, S.A., Borg, E., Lofqvist, L., e.a. (1990). Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation. *Neurology*, *40*, 1159-1162.
- Fleischmann, A., Prolov, K., Abarbanel, J., e.a. (1995). The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Research*, *699*, 130-132.
- 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., Wassermann, E.M., Williams, W.A., e.a. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (r-TMS) of the prefrontal cortex. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *8*, 172-180.
- Greenberg, B.D., George, M.S., Martin, J.D., e.a. (1997). Effects of prefrontal transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 867-869.
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., e.a. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases. *Human Psychopharmacology*, *8*, 361-365.
- Hömberg, V., & Netz, J. (1989). Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet*, *334*, 1223.
- Janssen, B.A., Theiler, R., Grob, D., e.a. (1995). The role of Motor Evoked Potentials in psychogenic paralysis. *Spine*, *20*, 608-611.
- Kandler, R. (1990). Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, *335*, 469-470.
- Kolbinger, H.M., Höflich, G., Hufnagel, A., e.a. (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression – a pilot study. *Human Psychopharmacology*, *10*, 305-310.
- Müllges, W., Ferbert, A., & Buchner, H. (1991). Transkranielle Magnetstimulation bei psychogenen Paresen. *Nervenarzt*, *62*, 349-353.

- Pascual-Leone, A., Dhuna, A., Roth, B.J., e.a. (1990). Risk of burns during rapid-rate magnetic stimulation in presence of electrodes. *Lancet*, 336, 1195-1196.
- Pascual-Leone, A., Cohen, L.G., Shotland, L.I., e.a. (1992a). No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 42, 647-651.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., e.a. (1992b). Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 339, 997.
- Pascual-Leone, A., Houser, C.M., Reese, K., e.a. (1993). Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, 120-130.
- Pascual-Leone, A., Dolores Catala, M., & Pascual-Leone Pascual, A. (1996a). Laterallized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, 46, 499-502.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., e.a. (1996b). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 233-237.
- Wassermann, E.M., Cohen, L.G., Flitman, S.S., e.a. (1996). Seizures in healthy people with repeated 'safe' trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet*, 347, 825-826.

De auteurs zijn respectievelijk arts-assistent in opleiding tot psychiater in het Academisch Ziekenhuis Utrecht, psychiater en waarnemend A-opleider, en hoogleraar psychiatrie en A-opleider in de Valeriuskliniek te Amsterdam. Correspondentieadres: Academisch Ziekenhuis Utrecht, t.a.v. E.A.M. Schouten, arts-assistent psychiatrie, huispostnr. B01.206, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-10-1997.