

rTMS bij een patiënt met een derealisatie-stoornis; een experimentele behandeling

P.M. van den Berg, D.W.W. de Knijff, G.N. Beute, J.J.D. Tilanus

Samenvatting Wij beschrijven een patiënt van 70 jaar met epilepsie in de voorgeschiedenis die een derealisatiestoornis kreeg na het staken van valproïnezuur. Een experimentele behandeling met rTMS leidde tot een opvallende afname van zijn klachten. Met neuronavigatie werd ons target, de ventrolaterale prefrontale cortex (VLPFC) rechts, bepaald. Er deden zich gedurende de behandeling geen complicaties voor, met name geen epileptische aanvallen.

Symptomen van derealisatie en/of depersonalisatie worden in de klinische praktijk niet altijd herkend. De *lifetime*prevalentie van deze symptomen varieert in de literatuur echter tussen 31 en 66% in de ambulante psychiatrische populatie, tot zelfs 91% in de psychiatrische kliniek.¹ In de DSM-5 staat onder de rubriek dissociatieve stoornissen de diagnose depersonalisatie-derealisatiestoornis vermeld.² De geïsoleerde stoornis treft 1-2,4% van de algemene populatie, maar wordt vaker gezien als comorbiditeit bij depressieve stoornissen en angststoornissen.³

Patiënten met deze stoornis ervaren een verandering in de waarneming van het zelf en van de omgeving. Ze voelen zich vervreemd of gescheiden van zichzelf (desomatisatie) en/of de omgeving en kunnen de emotionele reactiviteit verliezen (deaffectualisatie), wat kan leiden tot spanning en beperkingen in het dagelijks leven.³ De symptomen kunnen een organische origine hebben en bijvoorbeeld secundair voorkomen bij neurologische aandoeningen, zoals bij epilepsie.^{4,5} Wij beschrijven een patiënt die een derealisatiestoornis kreeg en met rTMS succesvol werd behandeld.

CASUS

Patiënt A, bij onze kennismaking een 69-jarige man, werd door de huisarts verwezen naar onze polikliniek psychiatrie wegens een hinderlijk en continu aanhoudend gevoel van onwerkelijkheid dat sinds 5 jaar bestond. De somatische voorgeschiedenis vermeldde een reeds tientallen jaren bestaande epilepsie waarvoor hij ruim 35 jaar ingesteld was op valproïnezuur (1500 mg dd). Echter, vanwege medicatiegeïnduceerd parkinsonisme moest de valproïnezuur worden gestaakt en omgezet naar een ander anti-epilepticum (eerst perampal en inmiddels brivaracetam). De overige somatische voorgeschiedenis vermeldde een vastgestelde oste-

openie en een graad 2-mitralisklepinsufficiëntie (beide 8 jaar geleden) en perceptief gehoorverlies 5 jaar terug. De psychiatrische voorgeschiedenis was blanco. Sinds het staken van de valproïnezuur was er een perifere axonale polyneuropathie ontstaan met een gestoorde proprioceptie en voornamelijk klachten in zijn benen. De neuroloog duidde dit als een chronische idiopathische axonale polyneuropatie (CIAP). In dezelfde periode was het gevoel van onwerkelijkheid ontstaan. Vanwege dit tot dan toe onbegrepen en niet herkende beeld was patiënt al naar verschillende psychiaters en neurologen verwezen. Zij sloten andere ziektebeelden uit en verwezen verder steeds naar elkaars vakgebied voor een eventuele verklaring. De klachten konden volgens de eerder geconsulteerde specialisten niet passen bij epilepsie en ook niet bij een dementieel syndroom. Er was geen comorbide psychiatrische stoornis. Wel werd er meermaals beschreven dat patiënt veel piekerde en met momenten angstig was. Het onwerkelijke gevoel zou mogelijk gebaseerd zijn op de ervaringen en gedachten rondom de gevoelsstoornis in zijn benen. Er werd op proef thiamine 100 mg dd gestart, maar zonder effect.

Anamnese en onderzoek

Bij de intake vertelde patiënt continu het gevoel te hebben in een droom te leven. Het was voor hem een onwerkelijk gevoel, dat was ontstaan na het staken van de valproïnezuur. Het onwerkelijke gevoel was er altijd, al werd het erger bij het ervaren van stress. Hij vertelde ook regelmatig het contact met zijn lichaam kwijt te zijn en dat het leek alsof hij altijd door een waas naar de wereld keek. Hij kon uitkijken naar het bezoek van zijn kleinkinderen, maar zodra ze er waren ervoer hij geen gevoel meer en leek het alsof hij er niet bij was. Hij kon gesprekken in het bijzijn van een gezelschap niet goed volgen. Hij beschreef dat hij leefde met een bepaalde rem erop.

AUTEURS

Mirelle van den Berg, aios psychiatrie, GGz Breburg, destijds Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

Dirk de Knijff, psychiater, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

Guus Beute, neurochirurg, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

Joachim Tilanus, psychiater, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

Correspondentie

J.J.D. Tilanus (j.tilanus@etz.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-9-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(2):118-120

Op de ergste momenten was het alsof zijn zicht vertroebelde en zijn gehoor het niet goed deed. Hij voelde zich dan leeg, werd sneller boos en vond het leven zinloos. Dit alles maakte patiënt overwegend angstig. Wanneer het aan het einde van de dag donker werd, ervoer hij een angstig gevoel. Zodra de gordijnen dicht waren, werd zijn wereld zo klein als de woonkamer. Dit had voor hem een onheilspellend effect en zette hem aan tot piekeren, al waren de gedachten niet specifiek op een bepaald thema gericht. Er waren geen traumatische gebeurtenissen in het verleden en geen aanhoudende stemmingsklachten of intoxicaties.

De medicatie betrof: thiamine 1 dd 100 mg tablet, hydroxycobalamine 500 µg/ml 1x per maand intramusculair, brivaracetam 2 dd 50 mg tablet, clonazepam 1 dd 0,5 mg tablet.

Bij het psychiatrisch onderzoek zagen wij een goed verzorgde man met een hoge lijdensdruk. Er waren geen aanwijzingen voor cognitieve functiestoornissen, waarnemings- of denkstoornissen. Er was een intacte realiteitstoetsing. De beschrijving van de derealisatie was geheel invoelbaar. De stemming was niet somber en het affect moduleerde adequaat.

Op basis van deze bevindingen concludeerden wij dat er bij patiënt sprake was van een derealisatiestoornis met secundair angstklachten.

Behandeling

Omdat we in de literatuur een gevalsbeschrijving vonden waarin een patiënt met comorbide angstklachten met succes werd behandeld met fluoxetine,³ besloten wij om fluoxetine voor te schrijven tot een dagdosis van 20 mg. Dit gaf initieel een lichte afname van de angstklachten, maar het effect hield niet aan en er was met name geen effect op de derealisatie.

We vonden ook een aantal artikelen waarin patiënten met een dergelijke aandoening succesvol werden behandeld met rTMS.⁴⁻⁶ Gelet op de lijdensdruk en het vermoeden van een organisch-cerebrale etiologie stelden we aan patiënt een behandeling met rTMS voor. We volgden hierin de theorie van Jay e.a.,⁴ die stellen dat rTMS-behandeling de activiteit van de rechter ventrolaterale prefrontale cortex (VLPFC) vermindert

waardoor symptomen van derealisatie kunnen afnemen. We bespraken met patiënt dat epilepsie in principe een contra-indicatie voor rTMS vormt. De behandelend neuroloog had echter geen bezwaar.

De neurochirurg kon met neuronavigatie de locatie van de behandelfocus, de VLPFC rechts, markeren op een 'rTMS cap' die wij vervolgens gestandaardiseerd op het hoofd van de patiënt zetten en voor de rTMS gebruikten. Voor de neuronavigatie maakten we gebruik van de Medtronic StealthStation. Na het bepalen van de motordrempelwaarde (de laagste intensiteit van stimulatie waarbij een contralaterale motorische respons aan de vingers optreedt) via de motorische cortex, startten we de rTMS-behandeling op de gemarkeerde locatie. We voerden 10 rTMS-sessies uit, 2 keer per week gedurende 5 weken, laagfrequent (1 Hz), met 1500 pulsen per sessie op 110% van de motordrempelwaarde op de rechter VLPFC. Ondanks de voorgeschiedenis met epilepsie deden zich gedurende de rTMS-behandelingen geen insulten voor. Onze patiënt meldde ook geen andere bijwerkingen.

Patiënt gaf vanaf de 7e sessie aan dat hij niet meer het gevoel had in een droom te leven en schatte zijn eigen verbetering in op 50%. Hij beschreef een metaforische lijn tussen de derealisatie en de werkelijkheid, waarbij het hem wel moeite bleef kosten om aan de goede kant te blijven.

Na 10 sessies was het gevoel van derealisatie zodanig afgenomen dat ook de angstklachten waren vermindert en hij weer kon genieten van zijn kleinkinderen. Ook kon hij weer gemakkelijker activiteiten plannen en uitvoeren. Zijn levenskwaliteit was aanzienlijk toegenomen. Dit alles werd door zijn echtgenote bevestigd. Ze vond hem actiever en spontaner.

We maten het effect van de rTMS met de *Dissociation Questionnaire* (DIS-Q), een screenend onderzoek naar dissociatieve stoornissen in het algemeen.⁷ Dit betreft een 5-puntsscore waarbij geldt 1 = 'helemaal niet aan de orde' en 5 = 'heel erg aan de orde'. Waar de algehele score voor en na de behandeling nauwelijks verschilde (1,49 versus 1,46 op een schaal van 5), waren er een paar punten die wel degelijk een noemenswaardig verschil toonden. Dit betrof het gevoel van onwerkelijkheid (5/5

naar 2/5), het verliezen van contact met het lichaam (5/5 naar 2/5), het plotseling omslaan van de stemming (5/5 naar 2/5) en het gevoel door een waas naar de wereld te kijken (5/5 naar 3/5).

Op basis van dit resultaat konden we stellen dat de rTMS een positief effect had op de derealisatieklachten van onze patiënt. Gedurende een follow-up van een jaar hield het gunstige effect aan.

BESPREKING

Derealisatiestoornis

Over de etiologie van een derealisatiestoornis is voornamelijk weinig bekend. Wel zijn er enkele theorieën. Men vermoedt onder andere een betrokkenheid van verschillende neurotransmittersystemen. Zo is een verminderde neurotransmissie via NMDA-receptoren potentieel gerelateerd aan dissociatieve symptomen, maar ook het serotonine- en opioïdensysteem hebben hierin mogelijk een mediërende rol.⁸

Op basis van een neurobiologisch verklaringsmodel van de stoornis, gevolgd door klinisch onderzoek met beeldvorming (fMRI) en elektrodermale responsiviteit (*skin conductance response*; SCR) is aangetoond dat patiënten met een depersonalisatie-derealisatiestoornis een verminderde activiteit van de insula en de limbische en visuele associatiecortex hebben. Ook ziet men bij hen een verhoogde activiteit van de ventrolaterale prefrontale cortex (VLPFC) rechts en een verminderde autonome respons bij het ervaren van aversieve stimuli. Dit geldt ten opzichte van patiënten met een angststoornis en controlepatiënten zonder deze aandoening.⁸ Het wijst op een mechanisme van emotionele ‘verdooving’ die vaak wordt ervaren bij een depersonalisatie-derealisatiestoornis en is mogelijk gerelateerd aan de afwijkende waarneming van het zelf.⁴

De beschikbare literatuur over de behandeling van de geïsoleerde depersonalisatie-derealisatiestoornis toont nauwelijks tot geen evidentie. Verschillende farmacologische en psychotherapeutische behandelingen zijn toegepast, waaronder clomipramine, fluoxetine, lamotrigine (als toegevoegde therapie) en opiaatantagonisten, *trauma-focused therapy*, cognitieve gedragstherapie⁸ en biofeedback.³ Echter, alle zonder significant effect.^{3,8}

(Repetitieve) transcraniële magnetische stimulatie

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een non-invasieve techniek voor hersenstimulatie waarbij direct onder de spoel een magnetisch veld wordt opgewekt. Dit wekt op zijn beurt een stroom op die parallel loopt aan de spoel en sterk genoeg is om oppervlakkige axonen te depolariseren. Wanneer men deze stroom richt op bijvoorbeeld de motorische schors, kan deze depolarisatie een motorische reactie opwekken. Echter, ook andere hersengebieden kunnen beïnvloed worden met TMS.⁹

Met repetitieve TMS (rTMS) wordt een reeks pulsen achter elkaar gegeven met als gevolg een langdurige beïnvloeding van de hersenactiviteit. Deze techniek wordt onder andere succesvol toegepast bij de behandeling van depressies, waarbij de DLPFC de focus van rTMS is. De achterliggende gedachte is dat via de DLPFC dieper gelegen netwerken worden beïnvloed die verantwoordelijk zijn voor emotieregulatie en stemming. De exacte verklarende theorie is echter nog niet bekend.⁹ De meeste wetenschappelijke ervaring is opgedaan met rTMS op de DLPFC, met name bij onderzoeken gericht op depressie.⁴ Wij hebben als focus voor de rTMS de VLPFC gekozen omdat een specifieke hyperactivatie in deze regio is beschreven bij patiënten met een depersonalisatie-/derealisatiestoornis.⁴ De VLPFC lijkt een grotere rol te spelen in de regulatie van angst en *arousal*; echter, mogelijk zijn zowel de dorsolaterale als de ventrolaterale regio goede *targets*.⁴

Behalve voor de VLPFC is er mogelijk ook een rol weggelegd voor de temporopariëtale junctie (TPJ). Een eerdere klinische trial liet na een 6 weken durende rTMS-behandeling op de rechter TPJ een reductie van 68% zien op de score op de *Cambridge Depersonalization Scale*.⁶ Het zijn aanwijzingen dat het met rTMS verlagen van de activiteit van de rechter VLPFC,^{4,5} maar ook van de TPJ,⁶ kan leiden tot een verbetering.

Onze patiënt werd met rTMS behandeld aan de rechterzijde van de VLPFC omdat dit in eerder onderzoek een positief effect heeft opgeleverd. Daarnaast bestaat er bij stimulatie van de linkerzijde een potentieel hoger risico op beïnvloeding van de taal en het verbale geheugen.⁴ rTMS op de rechterzijde leidde bij onze patiënt inderdaad tot een goed resultaat.

CONCLUSIE

Met deze casusbeschrijving willen we de aandacht vestigen op de mogelijke positieve effecten van rTMS op klachten van derealisatie. Bij onze patiënt namen de klachten van derealisatie objectief en subjectief af gedurende een behandeling met rTMS, gericht op de rechter VLPFC. Dit leidde ook tot een in het algemeen verbeterd welbevinden. Dit resultaat sluit hiermee aan bij eerder gepubliceerde studies.^{4,5,8} Het resultaat zou echter (deels) ook kunnen berusten op een placebo-effect. Patiënt had een hoge lijdensdruk bij chronische klachten en was laagdrempelig bereid om een experimentele behandeling te ondergaan. Echter, de samenhang met het staken van de valproïnezuur, de comorbide epilepsie en de blanco psychiatrische voorgeschiedenis pleitten voor een organisch-cerebrale origine. Wij stellen dan ook voor om rTMS als behandeloptie van een derealisatiestoornis nader te onderzoeken, zeker wanneer men een organisch cerebrale etiologie vermoedt.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

LITERATUUR

- 1 Hunter ECM, Sierra M, David AS. The epidemiology of depersonalisation and derealisation. A systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39(1): 9-18.
- 2 American Psychiatric Association (APA). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)*. Amsterdam: Boom; 2013.
- 3 Somer E, Arnos-Williams T, Stein D. Evidence-based treatment for depersonalisation-derealisation disorder (DPRD). *BMC Psychol* 2013; 1(1): 20.
- 4 Jay E, Sierra M, Van den Eynde F, e.a. Testing a neurobiological model of depersonalization disorder using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2014; 7: 252-9.
- 5 Jay E, Nestler S, Sierra M, e.a. Ventrolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depersonalization disorder: A consecutive case series. *Psychiatry Res* 2016; 240: 118-22.
- 6 Mantovani A, Simeon D, Urban N, e.a. Temporo-parietal junction stimulation in the treatment of depersonalization disorder. *Psychiatry Res* 2011; 186: 138-40.
- 7 Vanderlinden, J. Van Dyck R, Vandereyken W, e.a. The Dissociation Questionnaire (DIS-Q): development and characteristics of a new self-reporting questionnaire. *Clin Psychol Psychother* 1993; 1: 21-7.
- 8 Simeon D. Depersonalisation disorder. A contemporary overview. *CNS Drugs* 2004; 18: 343-54.
- 9 Dalhuisen AI, Coenen RJT, van Eijndhoven PFP. Toepassing van rTMS voor depressie. Een overzicht van de effectiviteit en werkingsmechanismen van rTMS en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van hersenstimulatie. *Psyfar* 2021; 3: 18-24.

SUMMARY

rTMS for a patient with derealisation disorder; an experimental treatment

P.M. van den Berg, D.W.W. de Knijff, G.N. Beute, J.J.D. Tilanus

We describe a 70 year old patient with a history of epilepsy, who developed a derealisation disorder after discontinuing the use of valproic acid. An experimental treatment with rTMS led to a remarkable decrease of his symptoms. We determined our target, the right ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC), with the use of neuronavigation. During treatment no complications occurred, specifically no epileptic seizures.