

# De rol van hart-hersenkoppeling bij het personaliseren van hersenstimulatie

M. Arns

**Achtergrond** Transcraniële magnetische hersenstimulatie (TMS) is een effectieve behandelmethodede voor depressie.

**Doel** In de praktijk kunnen voor TMS verschillende stimulatielocaties worden gebruikt. Een belangrijke vraag is hoe kennis over functionele hersennetwerken betrokken bij depressie tot een betere selectie van TMS-locatie kan leiden, en daarmee tot een grotere kans op behandel succes.

**Methode** In dit essay beschrijf ik verschillende lokalisatiemethoden die gebruikt en onderzocht worden bij de TMS-behandeling voor depressie.

**Resultaten** Hoewel de in de praktijk gebruikte heuristieken (5-centimeter- en Beam-F3-methode) effectief zijn, is er een ontwikkeling in het denken vanuit 'hersengebieden' naar het denken vanuit functionele netwerken. Op het moment zijn er twee veelbelovende methoden die mogelijk tot meer gepersonaliseerde stimulatielocaties leiden. Bij beide methoden maakt men gebruik van bekende functionele netwerken bij depressie, met als uitgangspunt de subgenuale cortex cingularis anterior (sgACC). De eerste methode is gericht op prefrontale TMS-locaties die negatief gecorreleerd zijn met de sgACC, bepaald met functionele MRI. De tweede methode is gebaseerd op de door TMS geïnduceerde hart-hersenkoppeling, waarbij men gebruikmaakt van de overlap van het depressienetwerk met het frontovagale systeem, inclusief sgACC.

**Conclusie** Op dit moment is de netwerkhypothese van depressie het breedst geaccepteerde verklingsmodel voor TMS-effecten bij depressie. Alhoewel de nieuwe methoden, te weten de op fMRI gebaseerde methode en de hart-hersenkoppelingmethode, veelbelovend zijn, is echter nog niet voldoende bewezen dat deze superieur zijn ten opzichte van standaardmethoden.

In de laatste twintig jaar heeft de psychiatrie vele ontwikkelingen de revue zien passeren, waaronder een verschuiving van het 'anatomiespecifieke' denken (waarbij functies aan specifieke hersengebieden worden toegeschreven), naar het onderzoeken van functionele hersennetwerken. Zo wordt depressie nu gekarakteriseerd door een verhoogde activiteit van het *default-moden*netwerk (DMN) (samenhangend met ruminatie en emotieregulatie) en een verlaagde activiteit van het centrale executieve netwerk (CEN) (samenhangend met cognitieve symptomen zoals aandacht en geheugen), alsmede verstoorde connectiviteit *tussen* deze DMN- en CEN-netwerken.<sup>1</sup> Vroegere anatomische locaties beschreven bij depressie, zoals de prefrontale cortex en de subgenuale cortex cingularis anterior (sgACC) worden hierbij nu gezien als knooppunten *binnen* en *tussen* deze hersennetwerken.

Een andere belangrijke ontwikkeling binnen de psychiatrie gedurende de afgelopen twintig jaar was de

ontwikkeling van een geheel nieuw behandelarsenaal bestaand uit verschillende neuromodulatietechnieken, zoals transcraniële magnetische hersenstimulatie (TMS), diepe hersenstimulatie (DBS) en transcraniële elektrische stimulatie (TES). Van deze neuromodulatiebehandelingen is aangetoond dat ze netwerkconnectiviteit binnen en tussen deze DMN- en CEN-netwerken normaliseren.<sup>1</sup>

## Nieuwe heuristieken

Deze ontwikkelingen vertonen een sterke samenhang waarbij, tot ongeveer 2012, bij de toepassing van TMS en TES bij depressie voornamelijk gedacht werd dat deze specifiek gericht moest zijn op de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC)<sup>2</sup> of in het geval van DBS op de sgACC.<sup>3</sup> Voor de toepassing van TMS gericht op de DLPFC zijn verschillende heuristieken ontwikkeld, waarbij in het begin de bekende 5-centimeterregel veel werd gebruikt. Dit betekent dat het gebied 5 centimeter

## AUTEUR

**Martijn Arns**, biologisch psycholoog, Stichting Brainclinics Foundation, Hart-Brein Groep, Nijmegen, en Faculty of Psychology and Neuroscience, Universiteit Maastricht.

### Correspondentie

Dr. Martijn Arns (martijn@brainclinics.com).

Strijdige belangen: de auteur is onbezoldigd directeur van de non-profit Stichting Brainclinics Foundation, bezit aandelen neurocare, is consultant voor neurocare, Roche, Numinous en wordt genoemd als uitvinder op een octrooi en intellec-

tueel eigendom van neurocare voor neurocardiaal geleide TMS, maar ontvangt geen royalty's; Stichting Brainclinics Foundation ontving steun voor onderzoek en consultancy van neurocare, Brainify en steun voor apparatuur van neuroconn en Deymed.

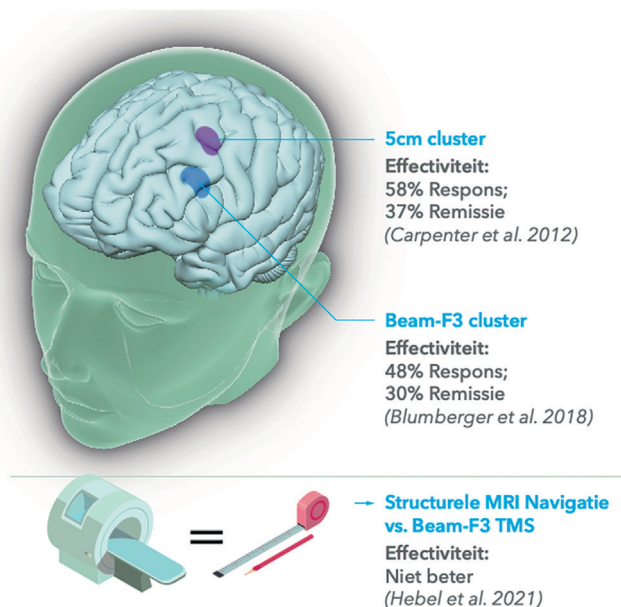
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-5-2023.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):641-645

anterieur ten opzichte van de locatie waar beweging van de duim wordt opgewekt (primaire motorische cortex) wordt aangemerkt als de 'DLPFC'. Verschillende grote effectiviteitsstudies hebben gunstige effecten van het gebruik van deze methode laten zien, met een remissie van 37%.<sup>4</sup> Voor de vergelijking van TMS-methoden spreek ik in dit essay met name over remissie als klinisch relevantste maat bij behandeling van depressie. Er is echter veel kritiek geweest op de 5-cmheuristiek,

**Figuur 1. Verschillende 'anatomisch gebaseerde' heuristieken die gebruikt worden om de TMS-locatie te bepalen bij de behandeling van depressie en de bijbehorende remissie op basis van de grootste effectiviteitsstudie tot nu toe (n = 307;<sup>4</sup> n = 414;<sup>8</sup> n = 37)<sup>9</sup>**

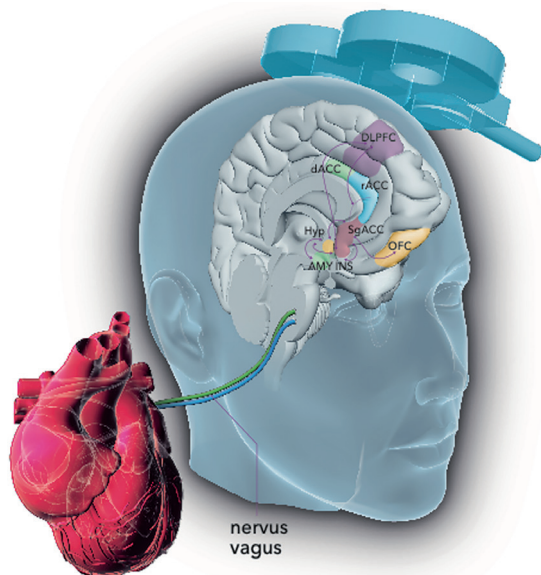


die met name bij neurochirurgen vaak tot gefronste wenkbrauwen leidde, gezien het absolute karakter van deze vuistregel, die zowel bij een grote als kleine hoofdomtrek wordt toegepast. Een voor de hand liggende oplossing die vaak is voorgesteld, is het gebruik van individuele structurele MRI-scans in combinatie met neuronavigatie om de exacte locatie van de DLPFC te bepalen en daar vervolgens de rTMS-behandeling toe te passen.<sup>5</sup> Bij een aantal grootschalige Canadese TMS-studies waarbij de conventionele 10-Hz-TMS werd vergeleken met het korter durende *intermittent theta-burst protocol* (iTBS), werd neuronavigatie gebruikt waarbij de DLPFC gedefinieerd was met het MNI152-coördinaat (x-38, y+44, z+26).

Op basis hiervan werd ook de nieuwe Beam-F3-heuristiek verder gevalideerd,<sup>6</sup> die met een aantal metingen aan het hoofd een locatie oplevert op het voorhoofd, vlak in de buurt van het F3-coördinaat zoals in elektro-encefalografie(eeg)-onderzoek wordt gebruikt. Gratis software om deze methode eenvoudig toe te passen is te vinden op: <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>. Van de Beam-F3 methode is aangetoond dat die tot een adequate locatiebepaling leidt die weinig verschilt van die met MRI-neuronavigatie.<sup>7</sup> Grote effectiviteitsstudies met de Beam-F3-heuristiek laten een remissie zien van 30%,<sup>8</sup> vergelijkbaar met de eerdere 5-centimeterheuristiek. Een recent gerandomiseerd vergelijkend onderzoek waarbij structurele MRI-navigatie werd vergeleken met niet-genavigeerde 'Beam-F3'-TMS, liet geen enkel voordeel zien voor MRI-genavigeerde TMS na een futiliteitsbeoordeling.<sup>9</sup>

Dit luidde het einde in van het 'anatomiespecifieke' denken bij de toepassing van TMS bij depressie (samengevat in **figuur 1**). Voor cognitieve TMS-studies trok men reeds in 2009 een vergelijkbare conclusie:<sup>10</sup> dat TMS-methoden waarbij men gebruikmaakte van anatomische oriëntatiepunten, minder grote effecten hadden, maar dat taakgebaseerde *functionele* (fMRI) in plaats van structurele MRI tot de grootste effecten leidde. Maar is zo'n fMRI-methode ook mogelijk bij behandeling van depressie?

## Figuur 2. Illustratie van het frontovagale netwerk betrokken bij zowel hartslagregulatie (parasympathische activatie) als het depressienetwerk



De belangrijke knooppunten zijn de subgenuale cortex cingularis anterior (sgACC), de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en de amygdala (AMY); een uitgebreidere en gedetailleerde beschouwing van dit netwerk is opgenomen in een supplement bij eerdere publicatie<sup>16</sup>

### Netwerken van depressie en TMS

Al in 2012 werd in een invloedrijk artikel voorgesteld dat de DLPFC (als onderdeel van het CEN) enkel als een ingang tot een voor depressie relevant netwerk gezien moest worden.<sup>11</sup> De auteurs toonden aan dat de klinische effecten van TMS bij depressie samenhangen met intrinsieke functionele connectiviteit met de sgACC (als onderdeel van het DMN), zoals vastgesteld met een rust-fMRI. Deze bevinding heeft sinds die tijd veel navolging gekregen en is op basis van verschillende retrospectieve onderzoeken bevestigd.<sup>12,13</sup> Een vergelijkend prospectief onderzoek waarbij standaard lokalisatiemethoden vergeleken worden met deze methode, is tot nu toe nog niet gepubliceerd.

Slechts in één recent onderzoek<sup>14</sup> heeft men de lokalisatiemethode gebaseerd op sgACC-connectiviteit prospectief gebruikt. Bij dit onderzoek maakte men gebruik van het zogenaamde SNT-protocol en dat resulteerde in een remissie van 42%. Dit protocol wijkt echter op meerdere punten af van gangbare studies (10 sessies per dag, 5 dagen, 1200 pulsen iTBS en met normalisatie van slaap de week voorafgaande aan de behandeling) en er werd alleen een vergelijking met placebo onderzocht, niet met standaard lokalisatiemethoden. Daardoor kunnen we op basis van deze studie geen conclusies trekken of deze aanpak superieur is aan de standaard lokalisatie-

methoden; derhalve zijn voornamelijk de toepassingsmogelijkheden van deze techniek voor de praktijk beperkt.

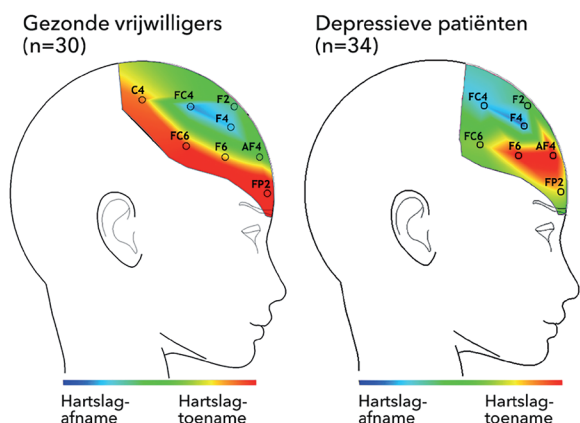
### Het frontovagale netwerk en depressie

De beschreven bevinding met sgACC-connectiviteit is voor velen een inspiratie geweest, zo ook voor onze onderzoeksgroep. Een eerste poging om vergelijkbare connectiviteit te bepalen met eeg-onderzoek was slechts beperkt succesvol en niet voldoende betrouwbaar om in de praktijk in te zetten.<sup>15</sup> Maar als we de 'netwerkgedachte' doortrekken, blijkt uit ons onderzoek dat er erg veel overlap is tussen het depressienetwerk, wat onder andere de frontale cortex (DLPFC), sgACC en diepere structuren zoals de amygdala en hippocampus omvat, en het vagale netwerk, verantwoordelijk voor parasympathische regulatie, zoals hartslag (zie **figuur 2** voor details en voor een gedetailleerde review<sup>16</sup>). Verder is het bekend dat patiënten met een depressie meer vagale problemen hebben, zoals een verhoogde hartslag en een verlaagde hartslagvariabiliteit. Andersom is bekend dat patiënten met cardiovasculaire problemen ook een grotere kans hebben op een depressie (zie overzicht<sup>16</sup>). Geïnspireerd door een eerder onderzoek waarbij elektrische stimulatie van de sgACC bij apen resulteerde in een hartslagverlaging van 10-15%,<sup>17</sup> hebben we het frontovagale systeem uitgebreid beschreven<sup>16</sup> als een netwerk dat ook betrokken is bij depressie. Deze kennis deed de vraag rijzen: Zou het mogelijk zijn om activatie van het frontovagale netwerk uit te lezen door simpelweg naar de hartslag te kijken?

### Hartslag als indicator voor activatie van het frontovagale netwerk

In een eerste pilotstudie konden we inderdaad bevestigen dat TMS-stimulatie van specifieke frontale locaties tot een hartslagverlaging leidde, terwijl TMS-stimulatie van de motorcortex en de pariëtale cortex enkel tot een hartslagverhoging leidde.<sup>18</sup> Al snel werd dit onafhankelijk gerepliceerd door collega's in Melbourne,<sup>19</sup> en konden we dit zelf repliceren in een grotere groep gezonde vrijwilligers,<sup>20</sup> en bij een groep patiënten met een depressieve stoornis.<sup>21</sup> Een interessant detail hierbij is dat in de laatstgenoemde replicaties acht verschillende frontocentrale locaties getest zijn, waarbij op groepsniveau (zowel bij de vrijwilligers zonder depressie als bij de patiënten met een depressie) de meeste stimulatielocaties enkel een hartslagverhoging lieten zien, in tegenstelling tot 2 locaties die juist de hartslagverlaging lieten zien, te weten FC3/FC4 en F3/F4 (zie **figuur 3**). Daarbij is het ook interessant dat deze twee locaties lijken te overlappen met de twee meestgebruikte, en eerdergenoemde TMS-locaties: de 5-centimeterlocatie (ongeveer FC3/FC4) en de Beam-F3/4-locatie (ongeveer F3/F4). Daarmee werden deze locaties op een datagedreven manier bevestigd. In verder onderzoek hebben we deze methode verfijnd tot een meer causale 'target-engagement'-methode, waarbij verschillende TMS-stimulatiepatronen gebruikt kunnen worden, die afhankelijk van hun stimulatiepatroon

**Figuur 3. Locaties die bij 10-Hz-TMS-stimulatie resulteren in een hartslagverhoging (oranje en rood) of een hartslagverlaging (blauw) bij controlepersonen (n = 30; links) en patiënten met een depressie (n = 34; rechts)<sup>21</sup>**



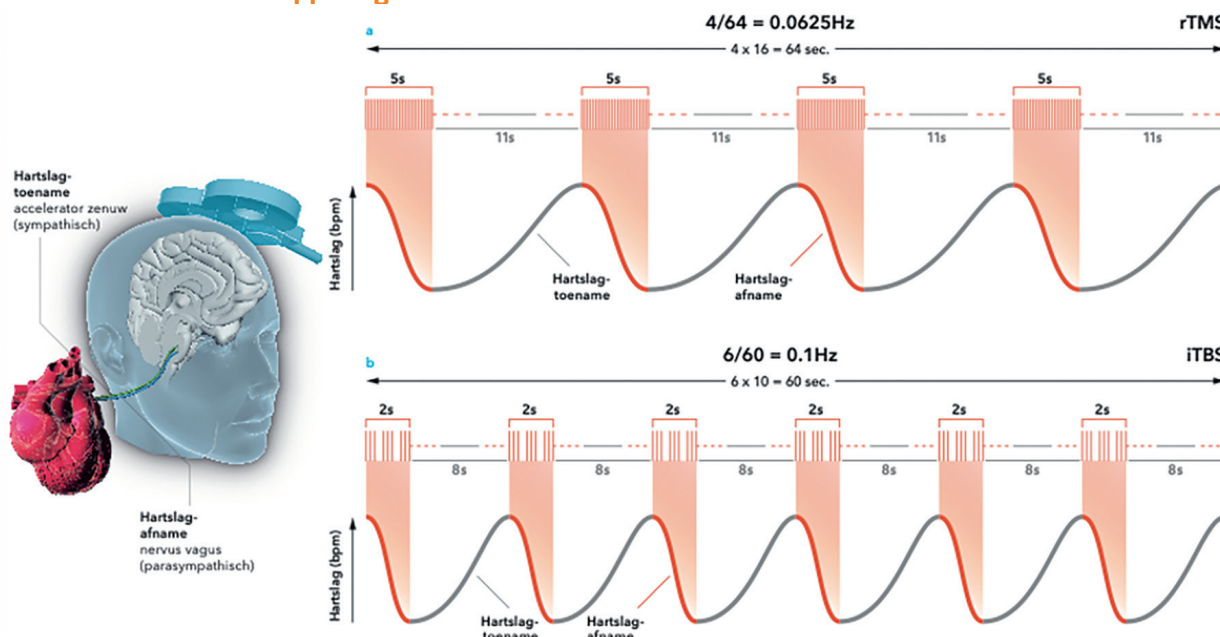
Data samengevoegd over rechter en linker hemisfeer; dus locaties betreffen FC3/4 en F3/4. Interessant detail is dat FC4 in dit plaatje ongeveer overeenkomt met de bekende 5-centimeterlocatie en F4 ongeveer met de Beam-F4-locatie. Deze data lijken op een datagedreven manier de reeds bestaande doelen te bevestigen.

een verschillende modulatie van de hartslag laten zien (samengevat in **figuur 4**). Bijvoorbeeld het 10-Hz-TMS-protocol, dat bestaat uit een zich herhalend patroon van cycli van 5 seconden ‘stimulatie’ en 11 seconden ‘rust’,

waarbij de stimulatie in de eerste 5 seconden telkens de hartslag verlaagt, die in de 11 seconden ‘rust’ telkens weer normaliseert. Dit resulteert in een modulatiefrequentie van de hartslag van  $1/16$  seconde = 0,0625 Hz. Een ander TMS-protocol, het eerdergenoemde iTBS-protocol, bestaat uit een herhalend patroon van cycli van 2 seconden ‘stimulatie’ en 8 seconden ‘rust’, dat resulteert in een modulatiefrequentie van  $1/10$  seconde = 0,1 Hz. Deze theoretische voorspelling, zoals in **figuur 4** samengevat, hebben we recent blind getoetst. Hiermee konden we, door enkel naar de hartslag te kijken, twee dubbelblind uitgevoerde onderzoeken succesvol deblinderen (het eerdergenoemde SNT-onderzoek<sup>14</sup> en het Canadese CARTBIND-onderzoek<sup>22</sup>).

Hoe interessant ook, ook voor deze methode is nog geen prospectief onderzoek beschikbaar dat aantoonde dat het behandelingsucces van gepersonaliseerde TMS met locatiebepaling op basis van deze hart-hersenkoppeling beter is dan niet-gepersonaliseerde TMS, met gebruikmaking van de standaard 5-cm- of Beam-F3-locaties. Op dit moment wordt deze methode prospectief toegepast als lokalisatiemethode bij drie Nederlandse TMS-instellingen (neurocare, Neurowave en Synaeda). De evaluatie zal eind 2023 worden afgerond en zal hopelijk meer duidelijkheid scheppen over de toegevoegde waarde van deze methode. Verder wordt er een validatieonderzoek afgerond waarbij eerst de eerdergenoemde fMRI-methode is toegepast om de connectiviteit met de sgACC te bepalen.<sup>11</sup> De TMS-hartslagmetingen zijn vervolgens uitgevoerd op de door fMRI bepaalde targets (zowel positief als negatief gecorreleerde locaties). Voorlopige resultaten laten inderdaad zien dat de

**Figuur 4. Illustratie van hoe twee verschillende TMS-protocollen (10-Hz-TMS, boven (a), en intermitterend theta-burst protocol (iTBS), onder (b)) een frequentiemodulerend effect hebben op de hartslag en resulteren in een andere frequentiemodulatie; deze nieuwe methode noemen we ook wel ‘hart-hersenkoppeling’**



prefrontale locatie met de duidelijkste hart-hersenkoppeling boven kansniveau de locatie is met negatieve sgACC-correlatie, hetgeen de eerder veronderstelde overlap tussen deze netwerken bevestigt.

Als deze methode daadwerkelijk succesvol blijkt, kan dit ook tot nieuwe inzichten leiden. TMS op een frontale locatie kan soms pijnlijk zijn, maar er zijn ook posterieure gebieden die functionele connectiviteit (negatieve correlatie) met de sgACC laten zien, waardoor nieuwe locaties die beter te tolereren zijn als mogelijke TMS-stimulatielocaties in beeld komen. Daarnaast kunnen alle validatiestudies die uitgevoerd zijn op de motorcortex nu ook op de prefrontale cortex getest worden met hartslag als output van de prefrontale cortex analoog aan de duimbeweging bij het meten van de motordrempelwaarde.

### Conclusie

Duidelijk is dat op dit moment de netwerkhypothese van depressie het breedst geaccepteerde verklaringmodel is voor TMS-effecten bij depressie. Alhoewel de op fMRI gebaseerde methode en de hart-hersenkoppelingmethode veelbelovend zijn, zijn voor beide methoden prospectieve studies nodig om te kunnen evalueren wat de toegevoegde waarde voor de klinische praktijk is. Niettemin is het hierbij interessant om op te merken dat fMRI natuurlijk een veelgebruikte methode is om functionele connectiviteit in de hersenen te bepalen, maar het voorbeeld van hart-hersenkoppeling laat duidelijk zien dat fysiologie ook een belangrijke en vooral toepasbaardere methode kan zijn om functionele connectiviteit te bepalen.

De volgende onderzoekers van de Brainclinics Hart-Brein groep leverden een bijdrage aan deze innovatieve onderzoekslijn: Tabitha Iseger, Hanneke van Dijk, Lauren Zwienenberg, Eva Dijkstra en Renée Rouwhorst. Hanneke van Dijk en Eva Dijkstra lazen het manuscript van dit artikel kritisch na. Mark Koppenberg verzorgde de illustraties. De organisaties neurocare, Neurowave en Synaeda omarmen de beschreven innovatieve nieuwe methoden.

### LITERATUUR

- Liston C, Chen AC, Zebly BD, e.a. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiat* 2014; 76: 517-26.
- Baeken C, Brem AK, Arns M, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders. *Curr Opin Psychiatr* 2019; 32: 409-15.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, e.a. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-60.
- Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, e.a. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety* 2012; 29: 587-96.
- Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, e.a. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacol Official Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 1255-62.
- Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, e.a. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul* 2009; 2: 50-4.
- Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, e.a. Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 2015; 8: 965-73.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, e.a. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1683-92.
- Hebel T, Gollnitz A, Schoiswohl S, e.a. A direct comparison of neuronavigated and non-neuronavigated intermittent theta burst stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2021; 14: 335-43.
- Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, e.a. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 207-21.
- Fox MD, Buckner RL, White MP, e.a. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiat* 2012; 72: 595-603.
- Weigand A, Horn A, Caballero R, e.a. Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biol Psychiat* 2018; 84: 28-37.
- Cash RFH, Cocchi L, Lv J, e.a. Functional magnetic resonance imaging-guided personalization of transcranial magnetic stimulation treatment for depression. *Jama Psychiat* 2020; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3794.
- Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, e.a. Stanford neuromodulation therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiat* 2021; doi: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429.
- Iseger TA, Korgaonkar MS, Kenemans JL, e.a. EEG connectivity between the subgenual anterior cingulate and prefrontal cortices in response to antidepressant medication. *Eur Neuropsychopharm* 2017; 27: 301-12.
- Iseger TA, Bueren NER van, Kenemans JL, e.a. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: Implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain Stimul* 2020; 13(1): 1-9.
- Dua S, MacLean PD. Localization for penile erection in medial frontal lobe. *Am J Physiology* 1964; 207: 1425-34.
- Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, e.a. Neuro-cardiac-guided TMS (NCG-TMS): Probing DLPFC-sgACC-vagus nerve connectivity using heart rate - First results. *Brain Stimul* 2017; 10: 1006-8.
- Kaur M, Michael JA, Hoy KE, e.a. Investigating high- and low-frequency neuro-cardiac-guided TMS for probing the frontal vagal pathway. *Brain Stim* 2020; 13: 931-8.
- Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, e.a. Neuro-cardiac-guided TMS (NCG TMS): A replication and extension study. *Biol Psychol* 2021; 162: 108097.
- Zwienenberg L, Iseger TA, Dijkstra E, e.a. Neuro-cardiac guided rTMS as a stratifying method between the '5cm' and 'BeamF3' stimulation clusters. *Brain Stimul* 2021; 14: 1070-2.
- Zwienenberg L, Iseger TA, Dijkstra E, e.a. Neuro-cardiac guided rTMS as a stratifying method between the '5cm' and 'BeamF3' stimulation clusters. *Brain Stimul* 2021; 14: 1070-2.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, e.a. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul* 2021; doi: 10.1016/j.brs.2021.09.003.
- Dijkstra E, Dijk H van, Vila-Rodriguez F, e.a. Transcranial magnetic stimulation-induced heart-brain-coupling: Implications for site selection and frontal thresholding – preliminary findings. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2023; doi: 10.1016/j.bps-gos.2023.01.003.
- Rouwhorst R, Oostrom I van, Dijkstra E, e.a. Vasovagal syncope as a specific side effect of DLPFC-rTMS: A frontal-vagal dose-finding study. *Brain Stimul* 2022; 15: 1233-35.