

Netwerkmodulatie door diepe hersenstimulatie

V. Visser-Vandewalle

- Achtergrond** Diepe hersenstimulatie (DBS) wordt sinds 1987 op grote schaal toegepast, vooral bij bewegingsstoornissen.
- Doel** Overzicht geven van de huidige stand van zaken van DBS bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen en een beeld geven van nieuwe ontwikkelingen.
- Methode** Narratief literatuuroverzicht.
- Resultaten** Verschillende studies hebben de mogelijke waarde van DBS bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met therapieresistente neuropsychiatrische stoornissen zoals het syndroom van Gilles de la Tourette, de obsessieve-compulsieve stoornis, depressie en de ziekte van Alzheimer aangetoond. Het verkrijgen van een CE- of FDA-label met dubbelblinde studies is moeilijker geworden door de nieuwe strengere Europese wetgeving rond implantaten. Vereist voor het slagen van deze studies zijn een voldoende lange follow-up en het exact kennen van het optimale stimulatiepunt. Bij dit laatste is met de nieuwe technologische ontwikkelingen met de focus op netwerkstimulatie een belangrijke vooruitgang geboekt.
- Conclusie** DBS is een veilige techniek met bewezen effect bij meer dan 200.000 patiënten met bewegingsstoornissen. Trials naar toepassing van DBS bij de belangrijkste psychiatrische en cognitieve indicaties zijn van belang.

Diepe hersenstimulatie (in het Nederlands afgekort als DBS, van het Engelse *deep brain stimulation*), is een laatste therapeutische optie bij conservatief uitbehandelde neuropsychiatrische aandoeningen waarvan de symptomen het gevolg zijn van een elektrisch onevenwicht in het complex geheel van netwerken diep in het brein. De meest frequente indicaties zijn bewegingsstoornissen, zoals de ziekte van Parkinson. Sinds een jaar of twintig jaar worden ook psychiatrische indicaties met DBS behandeld.

Aanvankelijk werd de keuze van de hersenstructuur voor DBS vooral bepaald op basis van de resultaten van de laesies (door thermocoagulatie) die in het verleden werden uitgevoerd. DBS met een hoge frequentie (≥ 100 Hz) inhibeert namelijk de activiteit van de gestimuleerde kern. De laatste decennia wordt die keuze meer gemaakt op basis van inzichten in het onderliggend pathofysiologisch mechanisme. De vooruitgang in de medische beeldvorming, met de mogelijkheid tot visualisatie van de projecties binnen de betreffende netwerken, heeft daar in belangrijke mate toe bijgedragen.

Geschiedenis

Alhoewel DBS pas sinds 1987 op grote schaal wordt toegepast, dateren de oudste verwijzingen van het jaar 1948.¹ Die eerste DBS-operaties werden uitgevoerd bij patiënten met psychiatrische stoornissen zoals anorexie, depressie en schizofrenie. Er waren nog geen psychofarmaca, hersenoperaties waren bijgevolg de enige methode om patiënten met psychiatrische stoornissen te behandelen. De toenmalig op grote schaal uitgevoerde lobectomieën en lobotomieën gingen gepaard met een hoog percentage complicaties, zoals bloedingen, infecties en apathie.

Als reactie daarop is de stereotactische techniek door het Duitse team Spiegel en Wycis ontwikkeld, zodat relevante structuren diep in de hersenen konden worden bereikt zonder een groot deel van het oppervlakkige hersenweefsel te moeten verwijderen. Het beruchte experiment van de Spaanse neurofysioloog José Delgado, die in 1965 DBS bij een stier uitvoerde om te bewijzen dat elk afwijkend gedrag kan worden gecorrigeerd door DBS en daarover een controversieel boek schreef met de titel

AUTEUR

Veerle Visser-Vandewalle, neurochirurg en diensthoofd afd. Stereotaxie en Functionele Neurochirurgie, Universitair Ziekenhuis Keulen, Duitsland.

Correspondentie

Prof.dr. Veerle Visser-Vandewalle
(veerle.visser-vandewalle@uk-koeln.de)

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-11-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):619-623

'Physical control of the mind, toward a psychocivilized society', bracht DBS in een taboesfeer.

Tot het jaar 1987. Toen voerde de Franse neurochirurg Alim-Louis Benabid een thalamische DBS uit bij een patiënt met een essentiële tremor, met goed resultaat. Dit heeft de deur geopend voor het op grote schaal toepassen van de techniek, de eerste tien jaar enkel bij patiënten met bewegingsstoornissen. Sinds de publicatie van de eerste casus met het syndroom van Gilles de la Tourette die met DBS behandeld werd, in februari 1999 in *The Lancet*, is het indicatiegebied uitgebreid buiten het gebied van de bewegingsstoornissen.²

Operatieve techniek

Het punt van interesse voor het implanteren van een elektrode, ook wel het target genoemd, wordt op een MRI-scan vastgelegd, die doorgaans voor de operatie wordt uitgevoerd. Het nadeel van de MRI-scan is de distorsie, waardoor (in de meeste centra) een combinatie van een CT-scan en een MRI-scan wordt gebruikt. De dag van de operatie wordt deze CT-scan gemaakt nadat een referentiekader, het zogenaamde stereotactisch kader, op het hoofd van de patiënt is gefixeerd. Met specifieke planningssoftware worden dan de 3D-coördinaten van het target en het boorgat berekend. De implantatie van de elektroden gebeurt al dan niet nadat met micro-elektroden *single cell activity* gemeten is. Deze elektrode-implantatie gebeurt onder sedatie of onder algehele narcose. Het nadeel van een volledige narcose is dat de elektrofysiologische metingen minder duidelijk zijn.

Na de elektrode-implantatie wordt een tweede operatie uitgevoerd, steeds onder volledige narcose. De elektroden worden dan via fijne verlengkabels die subcutaan achter het oor worden doorgetrokken, verbonden met een pulsgenerator die subcutaan, meestal onder het sleutelbeen, wordt geïmplanteerd.

Mogelijke complicaties

Ongewenste effecten kan men onderverdelen in complicaties door de operatie/implantatie op zich, en stimulatieafhankelijke bijwerkingen.³ Bij de eerste groep gaat het om bloedingen en infecties. De kans op een bloeding is bijzonder laag. Dit is te verklaren doordat men vóór de operatie het traject van de te plannen elektrode kan volgen op de scans en dus het boorgat zo kan plannen dat voldoende afstand tot de bloedvaten behouden blijft. Een tweede risico is een infectie. De data rond de kans op een infectie variëren sterk van centrum tot centrum en deze ligt meestal rond de 3%. In het overgrote deel gaat het dan om een infectie ter hoogte van de pulsgenerator.

Een tweede groep ongewenste effecten zijn stimulatiegeïnduceerd en deze zijn afhankelijk van het gebied dat wordt gestimuleerd. Deze zijn vooral na een stimulatie van de nucleus subthalamicus (STN) bij patiënten met de ziekte van Parkinson beschreven, met name gaat het dan om persoonlijkheidsveranderingen.⁴ Hoewel het doel van de operatie bij patiënten met de ziekte van Parkinson enkel is het dorsale (motorische) gedeelte van de STN te stimuleren, kan door uitbreiding van de stroom ook het ventrale (limbische) deel worden beïnvloed, met ongewenste gedragsveranderingen zoals een toegenomen impulsiviteit tot gevolg. Bij psychiatrische indicaties komen deze stimulatiegeïnduceerde bijwerkingen minder voor.

Bij patiënten met OCS met stimulatie van de nucleus accumbens/capsula interna (NAC/ALIC) komt soms ook, maar nog minder frequent, een verhoogde impulsiviteit voor wanneer met de diepste contacten wordt gestimuleerd,

Actuele stand van de verschillende indicaties voor DBS

De obsessieve-compulsieve stoornis was de enige psychiatrische indicatie waarvoor in 2010 een, weliswaar voorwaardelijk, CE-label was verworven. Door het voorwaardelijke karakter van dit label diende de fabrikant

(Medtronic) elke vijf jaar een nieuwe aanvraag in te dienen. Wegens de hoge vereisten van de nieuwe wetgeving rond medische implantaten (MDR of *medical device regulation*), heeft Medtronic besloten in het jaar 2022 van deze aanvraagprocedure af te zien.⁵ Derhalve zijn alle psychiatrische indicaties voor DBS nu niet officieel erkend, en is er in de meeste landen geen terugbetaling voorzien door de ziektekostenverzekeraar.

Het syndroom van Gilles de la Tourette

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GdIT) is de eerste psychiatrische stoornis die, sinds 1987, met DBS is behandeld, en wordt gekenmerkt door een combinatie van motorische en vocale tics. De meerderheid van de patiënten heeft ook te kampen met geassocieerde gedragsveranderingen zoals dwanggedachten en -handelingen, of automutilatie. De eerste symptomen treden op jonge kinderleeftijd op en verdwijnen meestal wanneer de adolescentie wordt bereikt. Een minderheid heeft therapie nodig, bestaande uit psychotherapie en/of medicatie. Een minderheid daarvan is therapieresistent en komt mogelijk in aanmerking voor een DBS. Het target bij deze eerste patiënt, die in 1997 werd geopereerd, lag in het mediale gedeelte van de thalamus, aan de anteromediale rand van de nucleus centromedianus, en met de meest dorsale contacten in de nucleus ventro-oralis internus (CM/VOI target). De VOI, als onderdeel van de ventrolaterale thalamische kernen, heeft directe afferente verbindingen met de (pre)motorische cortex en de *supplementary motor area* of SMA. De CM is onderdeel van een feedbackloop door verbindingen naar het striatum. De goede resultaten op de tics, dwangsymptomen en automutilatie bij deze eerste casus werden beschreven in *The Lancet* in februari 1999.² Daarna werden door andere centra andere targets aangewend, zoals de globus pallidus internus en de NAC. Alle data van alle patiënten met GdIT die wereldwijd zijn geopereerd, zijn opgeslagen in een databank onder het initiatief van de Amerikaanse Tourette Syndrome Association. Een recente review toonde aan dat na een jaar bij bijna 70% van al deze patiënten een ticreductie van meer dan 50% werd bereikt.⁶ Een postoperatieve beeldvormingsanalyse met tractografie bij zeven patiënten met GdIT behandeld met CM/VOI-DBS, toonde aan dat de beste resultaten correleren met een modulatie van de projecties van dit gebied naar de SMA.⁷

De obsessieve-compulsieve stoornis

De OCS wordt gekenmerkt door dwanggedachten, zoals smetvrees, en dwanghandelingen, zoals het excessief wassen van de handen.⁵ Eerstelijns therapie bestaat uit cognitieve gedragstherapie en medicatie. Circa 30% is resistent tegen deze conservatieve behandelingsmethoden. De eerste ervaringen met DBS bij OCS werden in oktober 1999 gepubliceerd.⁸ Het target lag in het crus anterius van de capsula interna (*anterior limb of the internal capsule*; ALIC), met als doel het moduleren van de hyperactieve verbindingen tussen de nucleus medio-

dorsalis van de thalamus en de prefrontale cortex. Later is dit target aangepast met minstens een contact in de daaronder liggende NAC, of de bed nucleus van de stria terminalis. Het goede effect treedt meestal pas na 1 jaar op, kan daarna nog verbeteren, en wordt versterkt door DBS te combineren met psychotherapie.

In vier gerandomiseerde dubbelblinde studies heeft men de significante effecten van DBS aangetoond vergeleken met *sham*stimulaties. Desalniettemin is het CE-label dat deze therapie bij deze indicatie in het jaar 2010 verworven heeft, midden 2022, zoals in het voorgaande beschreven, weer ingetrokken. Daardoor is de toegang ertoe voor patiënten met ernstig OCS dramatisch gereduceerd.⁵

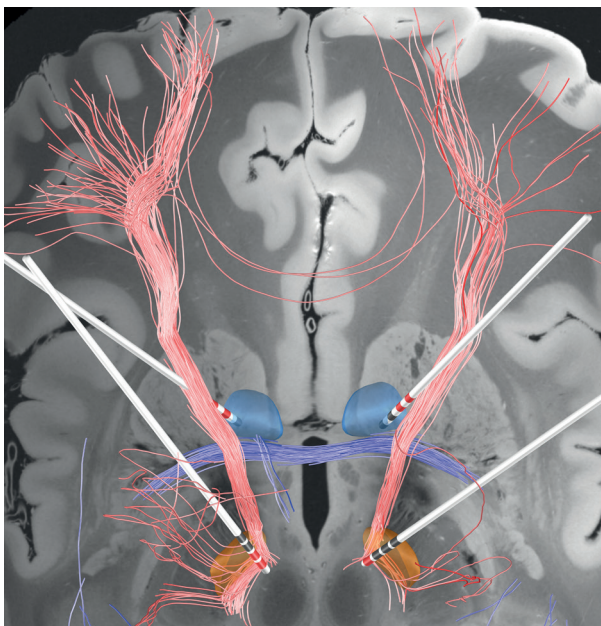
Een ander target voor DBS bij OCS is het anteromediale (limbische) gedeelte van de STN. Dit target is per toeval ontdekt door het team van Grenoble nadat een patiënt met de ziekte van Parkinson, die ook te kampen had met compulsieve stoornissen, een duidelijke verbetering daarvan vertoonde na een bilaterale STN-DBS. Momenteel loopt een multicentrische studie, geïnitieerd door Grenoble, met als doel bij 2 maal 30 patiënten aan te tonen dat bilaterale STN-DBS (1 onderzoekarm) een beter effect heeft op de levenskwaliteit dan de beste conservatieve therapie (tweede onderzoekarm). Het doel is voor de firma Boston Scientific om voor STN-DBS bij OCS een CE-label te verkrijgen.

Depressie

DBS bij depressie wordt enkel in het kader van studies uitgevoerd. Een eerste pilootstudie met zes patiënten die met een bilaterale DBS van de subcalleuze cortex cingularis (SCC) behandeld werden, toonde na zes maanden een responspercentage van 66% en een remissiepercentage van 33%.⁹ Dit target was gebaseerd op PET-studies, die een verhoogde activiteit van dit gebied bij patiënten met een depressieve stoornis aantoonde. Een multicentrische dubbelblinde studie met een follow-up van zes maanden, de zogenaamde BROADEN-trial (gesponsord door de firma Abbott, het toenmalige St-Jude), had als doel 230 patiënten met therapieresistente depressie te includeren. Een futiliteitsanalyse na inclusie van 90 patiënten evenwel toonde geen verschil tussen de groepen met en zonder stimulatie.¹⁰ Daarop werd de studie door de firma stopgezet.

Mogelijke verklaringen voor het op het eerste gezicht falen van deze trial zijn een te korte fase voor het vinden van de juiste stimulatieparameters, een te korte duur van de dubbelblinde fase, en het niet bekend zijn, of het niet bereiken van, het ideale stimulatiepunt of de zogenaamde hotspot. Vervolgens werd bij de eerste cohort van patiënten met een SCC-DBS een connectiviteitsanalyse gecorreleerd met de klinische resultaten.¹¹ Dit leidde tot de bevinding dat goede klinische effecten samenhangen met het direct stimuleren van vier bundels: de forceps minor, het cingulum, de dorsale en anterieure midcingulaire cortex, en de mediale tak van de fasciculus uncinatus. Aan de hand van deze *connec-*

Figuur 1. Diepe hersenstimulatie bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis



Netwerkverbindingen (roze) tussen het stimulatieveld van de elektrodecontacten (rood) die tot de beste klinische resultaten leiden tijdens diepe hersenstimulatie van de nucleus subthalamicus (gele ovale structuur), of de overgang van de capsula interna tot de nucleus accumbens (blauwe ronde structuur). (Figuur ter beschikking gesteld door Andreas Horn.)

ome blueprint werd het target voor DBS vastgelegd in een nieuwe cohort van elf patiënten, met een robuuste verbetering van de resultaten tot gevolg.

Dementie

De interesse vanuit de DBS-gemeenschap voor alzheimerdementie (AD) is te verklaren door enerzijds het feit dat de prevalentie hoog is en alleen maar progressief toeneemt door de vergrijzing, en anderzijds doordat er geen afdoende therapie bestaat. Een target voor DBS bij AD is de nucleus basalis van Meynert (NBM), het eerste gebied dat getroffen wordt door abnormale proteïnestapelingen. De NBM produceert acetylcholine, dat belangrijk is voor de hersendoorbloeding. Door het tekort aan acetylcholine vermindert de bloeddorstrooming, in de eerste plaats van de cortex, en ontstaat zo gradueel een algehele atrofie.

Aan de universiteit van Keulen werd bij acht patiënten in een vroegtijdig stadium van AD een bilaterale NBM-stimulatie uitgevoerd, met een lage frequentie (20 Hz), teneinde de NBM letterlijk te stimuleren, zodat meer acetylcholine kan worden afgegeven. De follow-up na twee jaar toonde goede resultaten bij de patiënten die preoperatief de beste cognitieve functie hadden.¹² Een tweede target is de fornix, per toeval ontdekt nadat men in Toronto een hypothalamische DBS (met elektrode vlakbij de fornix) had uitgevoerd bij een patiënt met

obesitas, teneinde zijn hongergevoel af te remmen. De hypothese was dat door stimulatie van de fornix, als onderdeel van het circuit van Papez, het geheugen bij deze patiënt was verbeterd.

De eerste multicentrische studie met fornix-DBS voor AD (42 patiënten werden geopereerd, bij de helft werd de stroom aangezet en bij de andere helft uit) toonde geen verschil tussen de twee groepen na een jaar. Een multivariate regressieanalyse toonde echter dat de patiënten jonger dan 65 jaar het slechter deden gedurende DBS, terwijl degenen ouder dan 65 daarentegen een betere cognitieve functie hadden met stimulatie.¹³ Dat was de aanzet om te starten met een grote internationale studie, met als doel 150 patiënten met een minimumleeftijd van 65 jaar met fornix-DBS gedurende een jaar te volgen. DBS bij dementie bevindt zich duidelijk nog in een experimenteel stadium.

Laatste technische ontwikkelingen: van target tot netwerkstimulatie

Lead-DBS is openaccesssoftware die het mogelijk maakt om de exacte elektrodepositie anatomisch te bepalen en te bepalen welke verbindingen correleren met een goed resultaat.¹⁴ Daarbij kan men patiënt-eigen connectiviteitsanalyses aanwenden, na het uitvoeren van preoperatieve MRI-scans met tractografie, of zogenaamde normatieve connectomen van *The Humane Connectome*.¹⁵ In een studie met 22 patiënten met OCS die een ALIC/NAC-studie hadden ondergaan, werd aangetoond dat een goed resultaat correleert met het stimuleren van frontothalamische verbindingen die ventraal in de ALIC, net dorsaal van de overgang met de NAC, liggen.¹⁶ In een andere studie werden de klinische effecten gecorreleerd met een connectiviteitsanalyse in vier cohorten met een totaal van 50 patiënten: 30 hadden een ALIC/NAC-DBS, 14 een STN-DBS, en 6 een combinatie van ALIC/NAC- en STN-DBS ondergaan. De resultaten toonden een *common pathway* tussen beide targets aan die correleerde met de beste klinische resultaten (zie **figuur 1**).¹⁷ Dit is een stap verder in de richting van netwerkmodulatie door DBS, in plaats van DBS met de focus op een welbepaalde anatomische structuur.

Conclusie

DBS is een veilige techniek waarvan het effect bewezen is bij meer dan 200.000 patiënten met bewegingsstoornissen. De belangrijkste psychiatrische en cognitieve indicaties die in trialverband zijn onderzocht, zijn het syndroom van Gilles de la Tourette, de obsessieve-compulsieve stoornis, depressie en de ziekte van Alzheimer. Van belang bij deze trials zijn een voldoende lange follow-up en een correcte elektrodepositie ter hoogte van het optimale stimulatiepunt. De laatste ontwikkelingen met connectiviteitsanalyses hebben wezenlijk bijgedragen aan het bepalen van dit optimale stimulatiepunt.

De figuur werd ter beschikking gesteld door Andreas Horn.

LITERATUUR

- 1 Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010; 29(2): E1.
- 2 Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, e.a. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999; 353: 724.
- 3 Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, e.a. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: a retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLoS One* 2018; 13: e0198529.
- 4 Mosley PE, Akram H. Neuropsychiatric effects of subthalamic deep brain stimulation. *Handb Clin Neurol* 2021; 180: 417-31.
- 5 Visser-Vandewalle V, Andrade P, Mosley PE, e.a. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a crisis of access. *Nat Med* 2022; 28: 1529-32.
- 6 Wehmeyer L, Schüller T, Kiess J, e.a. Target-specific effects of deep brain stimulation for Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 769275.
- 7 Andrade P, Heiden P, Hoevels M, e.a. Modulation of fibers to motor cortex during thalamic DBS in Tourette patients correlates with tic reduction. *Brain Sci* 2020; 10: 302.
- 8 Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, e.a. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526.
- 9 Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, e.a. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-60.
- 10 Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, e.a. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 839-49.
- 11 Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, e.a. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 843-9.
- 12 Hardenacke K, Hashemiyoon R, Visser-Vandewalle V, e.a. Deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in Alzheimer's dementia: potential predictors of cognitive change and results of a long-term follow-up in eight patients. *Brain Stimul* 2018; 9: 799-800.
- 13 Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, e.a. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 777-87.
- 14 Horn A, Kühn A. Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage* 2015; 107: 127-35.
- 15 Elam JS, Glasser MF, Harms MP, e.a. The Human Connectome: a retrospective. *NeuroImage* 2021; 244: 118543.
- 16 Baldermann JC, Melzer C, Zapf A, e.a. Connectivity profile predictive of effective deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 735-43.
- 17 Li N, Baldermann JC, Kibleur A, e.a. A unified connectomic target for deep brain stimulation on obsessive-compulsive disorder. *Nat Commun* 2020; 11: 3364.