

Diepe hersenstimulatie voor psychiatrische aandoeningen, de stand van zaken

T R E F W O O R D E N

PSYCHOCHIRURGIE; OBSESSIEF-COMPULSIEVE STOORNIS; DIEPE HERSENSTIMULATIE; CRUS ANTERIUS VAN DE CAPSULA INTERNA; ETHIEK.

door B.J.A.N. Nuttin en K.M.M.J. van Kuyck

Samenvatting

Bij patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis, die resistent zijn tegen farmaco- en gedragstherapie kan het stereotactisch aanbrengen van een hersenletsel als behandeling overwogen worden. Elektrische stimulatie is een reversibele behandelingsvorm, in tegenstelling tot het maken van letsels. Diepe hersenstimulatie is een techniek die reeds geruime tijd wordt toegepast bij onder andere patiënten met chronische pijn en bij bewegingsstoornissen.

Voorlopige resultaten wijzen op gunstige effecten van diepe hersenstimulatie in het crus anterius van de capsula interna bij patiënten die lijden aan een therapie-resistente obsessief-compulsieve stoornis. Het betreft echter een zeer delicaat terrein waar ethische aspecten niet onbelangrijk zijn.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2002;5:373-376)

Geschiedenis van de psychochirurgie

Letsels

Psychochirurgie of beter, de neurochirurgische behandeling van psychiatrische aandoeningen werd vòdr de publicatie van de Portugees Egas Moniz in 1936, slechts in zeer beperkte mate uitgevoerd.¹ Deze nobelprijswinnaar (1949) werd in Londen geïnspireerd door een lezing van John Fulton over de therapeutische effecten van letsels in de frontaalkwabben bij chimpansees met neurotisch en agressief gedrag. In de jaren veertig en vijftig werd de lobotomie technisch sterk vereenvoudigd door twee Amerikanen, Walter Freeman en James Watts. In de trans-orbitale leukotomie worden de hersenbanen in de frontaalkwabben doorgesneden onder lokale anesthesie met behulp van een 'ice-pick' (vandaar de naam ice-pick lobotomy), die door de oogkassen naar binnen werd gebracht. De trans-orbitale leukotomie werd nadien op grote schaal toegepast bij tal van psychiatrische aandoeningen

waaronder schizofrenie. De selectiecriteria waren zeer ruim en de effectiviteit van de behandeling was wetenschappelijk weinig onderbouwd.

Dankzij de ontwikkeling van neurofarmaca zoals chloorpromazine raakte de techniek in de jaren vijftig en zestig op de achtergrond. In de jaren zeventig werd het maken van zeer selectieve letsels in de hersenen mogelijk door de ontwikkeling van verfijnde computergestuurde stereotactische technieken die leidden tot een lagere morbiditeit met betere resultaten. De indicaties voor psychochirurgie werden grotendeels beperkt tot therapie-resistente angststoornissen en obsessief-compulsieve stoornissen. De letsels bij patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis werden onder andere gemaakt in het crus anterius van de capsula interna.

Elektrische stimulatie

Het maken van letsels in de hersenen als behandeling is echter onomkeerbaar, wat ongunstig is bij het optreden van bijwerkingen. Bij het maken van zulke letsels werd soms peri-operatief elektrisch gestimuleerd.²⁻⁸ Men veronderstelde immers dat de plaats waar elektrische stimulatie het meest efficiënt de symptomen kon verminderen ook de plaats was waar het aanbrengen van een letsel het grootste therapeutische effect zou hebben. In 1977 beschreef Heath zijn gunstige resultaten met cerebellaire stimulatie bij 10 patiënten uit een heterogene groep van 11 psychiatrische patiënten.^{9,10} Deze patiënten leden aan agressie, schizofrenie of ernstige neurose. Dieckman meldde het gunstige effect van continue mediothalamische stimulatie op fobieën bij één patiënt.¹¹ Tenslotte stelden Vandewalle *et al.* in 1999 een afname van de symptomen vast bij een patiënt met het Gilles de la Tourette syndroom als gevolg van een continue hoogfrequente, elektrische stimulatie in de thalamus.¹²

Elektrische stimulatie bij obsessief-compulsieve stoornis

Langdurige elektrische hersenstimulatie wordt onder andere reeds toegepast als behandeling van bewegingsstoornissen. Een letsel in nucleus ventralis intermedius thalami neemt de tremor weg bij een patiënt die lijdt aan essentiële tremor of de ziekte van Parkinson. Merkwaardig genoeg veroorzaakt een continue elektrische stimulatie van diezelfde kern eveneens een vermindering van de tremor.¹³

Aangezien elektrische stimulatie omkeerbaar is, wordt tegenwoordig veel vaker elektrische stimulatie toegepast dan het maken van letsels als behandeling van bewegingsstoornissen. Het is echter niet vanzelfsprekend dat elektrische stimulatie op een plaats in de hersenen leidt tot dezelfde effecten als het aanbrengen van een letsel op die plaats. Zo leidt elektrische stimulatie van het crus posterius van de capsula interna tot een contractie, maar een letsel in die regio, zoals optreedt bij een cerebro-vasculair accident, leidt tot een verlamming. Hetzelfde geldt voor de motorische cortex.

Eigen ervaringen met elektrische stimulatie bij een obsessief-compulsieve stoornis

Gebaseerd op deze ervaringen onderzochten Nuttin *et al.* of het mogelijk zou zijn om patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis te behandelen door middel van langdurige elektrische stimulatie. Voor elektrische stimulatie werd hetzelfde hersengebied gekozen waar letsels worden gemaakt bij anterieure capsulotomie. De reden van deze keuze was het relatief kleine volume van het hersengebied waar een letsel gemaakt moet worden om therapeutisch gunstige effecten te verkrijgen. Dit in tegenstelling tot hersengebieden als het cingulum (bij cingulotomie) of de substantia innominata (bij de subcaudate tractotomie van Knight). Bovendien was het bekend dat met name het creëren van een letsel in de rechter capsula interna belangrijk is voor het verkrijgen van een gunstig postoperatief effect bij patiënten met een therapie-resistente obsessief-compulsieve stoornis.¹⁴ In eerste instantie werden experimenten bij proefdieren uitgevoerd om de stimulatieparameters te onderzoeken. Elektrische stimulatie van structuren van het limbische systeem veroorzaakt namelijk vaak 'kindling' bij proefdieren. Hieronder wordt verstaan dat bij herhaalde elektrische stimulatie de drempel voor het uitlokken van een epileptisch insult geleidelijk aan verlaagt. Om dit te testen hebben Nuttin *et al.* bij ratten de nucleus accumbens elektrisch gestimuleerd. Elektrische stimulatieparameters, identiek aan die welke gebruikt worden bij elektrische stimulatie van de nucleus ventralis intermedialis thalami bij patiënten met bewegingsstoornissen, veroorzaakten geen 'kindling' bij deze ratten. Bovendien werd vermoed dat de kans op het ontstaan van 'kindling' bij de mens gering is. 'Kindling' treedt immers niet op bij diepe hersenstimulatie, toegepast bij aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson, essentiële tremor, dystonie, multiple sclerose en chronische pijn. Vervolgens werd een onderzoeksprotocol goedgekeurd door de ethische commissies van drie ziekenhuizen (Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven,

België; Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België en Karolinska Sjukuset, Stockholm, Zweden). Het onderzoek verliep in zeer nauwe samenwerking tussen deze drie centra en de patiënten werden geselecteerd door een commissie voor heelkunde voor psychiatrische aandoeningen die gebruik maakte van strikte selectiecriteria.^{7,15}

Bij de eerste drie patiënten, waarbij een elektrode werd geïmplant in het crus anterius van de capsula interna, werd geen duidelijk effect vastgesteld. Na een lange zoektocht, met wijzigen van verschillende stimulatieparameters, werd bij de vierde patiënt een duidelijke verbetering waargenomen in het sociale contact, de communicatie, de gedachtegang, het zelfvertrouwen en de levendigheid. De twijfelzucht verminderde als gevolg van de stimulatie. Deze effecten werden op een wetenschappelijk verantwoorde manier geobjectiveerd en gepubliceerd.¹⁶ Met de kennis van de stimulatieparameters bij deze patiënt bleek het achteraf mogelijk ook bij een eerder geopereerde patiënt een significante verbetering van de symptomen te bewerkstelligen. Bij een andere patiënt werd geen duidelijke verbetering gezien, en bij nog een andere patiënt was op dat ogenblik reeds een anterieure capsulotomie uitgevoerd nadat de elektroden verwijderd waren. Bij enkele later geopereerde patiënten werden eveneens gunstige effecten bereikt. Ook de kernsymptomen zoals obsessieve gedachten en compulsief handelen, bleken in gunstige zin te evolueren onder invloed van de stimulatie. Deze resultaten werden voorlopig bevestigd bij enkele patiënten in andere centra. Echter, het betreft hier onderzoek bij slechts een twintigtal patiënten.

De parallel met diepe hersenstimulatie voor de ziekte van Parkinson kan doorgetrokken worden in die zin dat de symptomen die ogenschijnlijk niets met elkaar te maken hebben (rigiditeit, tremor, akinesie, spraakstoornissen, posturale instabiliteit, etcetera) alle verbeterd kunnen worden door de elektrische potentiaal in een minuscuul gebied van de hersenen te veranderen. Dit gebeurt zonder het optreden van belangrijke bijwerkingen. Blijkbaar is het mogelijk om op dezelfde wijze de symptomen van een obsessief-compulsieve stoornis (obsessies en compulsies) en de dikwijls hiermee geassocieerde symptomen als angst en depressie, gunstig te beïnvloeden.

Een nauwe samenwerking tussen Europese en Amerikaanse onderzoekers leidde tot het ontstaan van de 'Obsessive-Compulsive Disorder Deep Brain Stimulation collaborative group' (OCD-DBS-collaborative group). Het hoofddoel van deze onderzoeksgroep is het optimaliseren van de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen met behulp van diepe hersenstimulatie. Hiervoor werken clinici

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Momenteel wordt diepe hersenstimulatie uitsluitend toegepast als behandeling van psychiatrische aandoeningen in het kader van onderzoek in enkele centra in Europa en de Verenigde Staten.
- 2 Neurochirurgen die deze ingrepen uitvoeren, beslissen niet zelf over de indicatie voor de ingreep. Deze beslissingen worden genomen in commissies voor heelkunde voor psychiatrische aandoeningen.
- 3 Psychiaters kunnen met deze commissies contact opnemen, indien zij menen dat een patiënt in aanmerking komt voor een dergelijke ingreep.

(neurochirurgen, psychiaters) samen met psychologen, neurofysiologen, neuro-anatomen, neurobiologen, de industrie en ethici.

Ethische aspecten van elektrische stimulatie bij psychiatrische patiënten

De behandeling van psychiatrische aandoeningen door middel van diepe hersenstimulatie lijkt aantrekkelijk, maar bevindt zich in een experimenteel stadium en kan nog niet beschouwd worden als een standaard behandeling. De effecten van diepe hersenstimulatie moeten verder wetenschappelijk onderzocht worden, bij voorkeur in samenwerking met vooraanstaande onderzoekscentra. Aangezien misbruik van psychochirurgie niet ondenkbaar is, dienen onderzoek en behandeling te gebeuren volgens strikte ethische richtlijnen ter bescherming van de patiënt. Omwille van de grote bezorgdheid voor misbruik heeft de 'OCD-DBS-collaborative group' in 2002 in Neurosurgery richtlijnen gepubliceerd met betrekking tot het gebruik en het onderzoek van diepe hersenstimulatie bij patiënten met psychiatrische aandoeningen.¹⁷

In eerste instantie zou het onderzoeksprotocol goedgekeurd moeten worden door een ethische commissie. De inclusie van patiënten in het onderzoek wordt geëvalueerd door een raad van experts, samengesteld uit verschillende disciplines, waarbij wordt gekeken of de patiënt medisch en psychiatrisch voldoet aan de selectiecriteria beschreven in het onderzoeksprotocol. Momenteel wordt deze behandeling uitsluitend toegepast in universitaire klinieken, waarbij psychiaters, psychologen en neurochirurgen nauw samenwerken en gegevens verzamelen en analyseren in het kader van het onderzoek, met als voornaamste doel elke patiënt zo goed mogelijk te helpen. Het wordt onderzoeksgroepen afgeraden te starten met deze behandeling indien men over onvoldoende uitgebreide ervaring beschikt met betrekking tot functionele en stereotactische technieken en psychochirurgie. De bedoeling van deze restrictie is de therapie slechts te laten toepassen in meerdere centra nadat die voldoende wetenschappelijk onderbouwd is.

Uitsluitend patiënten met ernstige, chronische en therapie-resistente psychiatrische aandoeningen komen in aanmerking. Bovendien moet de patiënt in staat zijn zelf de beslissing te nemen en een 'informed consent' te geven. De richtlijnen schrijven tevens voor dat hersenstimulatie niet gebruikt mag worden om normale functies te verbeteren. De bedoeling is uitsluitend om de levenskwaliteit van de patiënt te verhogen door een abnormale functie te normaliseren. De ingreep kan niet worden uitgevoerd om politieke of sociale redenen, noch bij gevangenen. Recent heeft ook het belangrijkste nationale orgaan voor medische ethiek van Frankrijk, 'le Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé', de goedkeuring gegeven om psychochirurgie uit te voeren bij patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis, indien dit gebeurt met behulp van diepe hersenstimulatie. Eerder was psychochirurgie in Frankrijk verboden. Het tijdschrift Nature reageerde hierop niet negatief, wat de weg effent voor andere landen om een soortgelijke uitspraak als in Frankrijk te doen.¹⁸ In 'the Economist' van mei 2002 werd gewaarschuwd voor de controle die neurowetenschappers verwerven over de mens.¹⁹ Op dit artikel werd gereageerd door de uitgever van 'The Lancet Neurology', die de uitspraken relativeerde.²⁰ Vervolgens werd door J. Fins positief gereageerd op de wijze waarop de diepe hersenstimulatie ingang vindt in de behandeling van psychiatrische aandoeningen.²¹

Toekomstperspectieven van elektrische stimulatie bij obsessief-compulsieve stoornis

Op dit ogenblik vereist de diepe hersenstimulatie voor de behandeling van een obsessief-compulsieve stoornis veel elektrische energie, waardoor de batterijen om de 6 tot 12 maanden vervangen dienen te worden.²² Momenteel ligt de nadruk op het vinden van hersengebieden waarbij de elektrische stimulatie leidt tot minstens eenzelfde gunstig effect met net zo weinig bijwerkingen, maar waarbij het energieverbruik in belangrijke mate lager ligt. Ook kan onderzoek naar optimale stimulatie-amplitude, -frequentie,

-pulsbreedte en vorm van de puls leiden tot een beter klinisch resultaat. Tenslotte wordt gezocht naar strategieën die erop gericht zijn batterijen met een langere levensduur te ontwikkelen en beter stimulatiemateriaal te ontwerpen. Vanzelfsprekend is het nog te vroeg om een uitspraak te doen over de effecten van elektrische stimulatie op de lange termijn.

Het FWO (project nr G.0273.97.N) en de Onderzoeksraad van de Katholieke Universiteit Leuven (project nr OT-98-31) worden bedankt voor de financiële steun en Medtronic Inc. QUEST programma (L1170) voor de stimulatieapparatuur.

Referenties

1. Moniz E. Essai d'un traitement chirurgical de certaines psychoses. *Bulletin de l'Académie de Médecine, Paris*, 1936;115: 385-92.
2. Crow HJ, Cooper R, Philips DG. Controlled multifocal frontal leucotomy for psychiatric illness. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:353-60.
3. Crow H. The treatment of anxiety and obsessionality with chronically implanted electrodes. In: Smith JS, Kiloh LG, editors. *Psychosurgery and society*. Oxford: Pergamon;1977:71-3.
4. Obrador S, Dierssen G. Mental changes induced by subcortical stimulation and therapeutic lesions. *Confin Neurol* 1967;29:168.
5. Escobedo F, Fernandez-Guardiola A, Solis G. Chronic stimulation of the cingulum in humans with behaviour disorders. In: Laitinen L, Livingston K, editors. *Surgical approaches in psychiatry*. MTP Co. Ltd;1973:65-8.
6. Laitinen L. Psychosurgery today. *Acta Neurochirurgica* 1988;44:158-62.
7. Cosyns P, Caemaert J, Haaijman W, van Veelen C, Gybels J, van Manen J et al. Functional stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: an experience in Belgium and The Netherlands. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1994;21:239-79.
8. Haaijman WP. Dwang, therapeutische ervaringen bij 25 patiënten. *Proefschrift*, 1977.
9. Heath RG. Modulation of emotion with a brain pacemaker. *Treatment for intractable psychiatric illness*. *J Nerv Ment Dis* 1977;165:300-17.
10. Heath RG, Llewellyn R, Rouchell A. Brain mechanisms in psychiatric illness: rationale for and results of treatment with cerebellar stimulation. In: Hitchcock E, Ballantine H, Meyerson B, editors. *Modern concepts in psychiatric surgery*. North-Holland Biomedical Press: Elsevier;1979:77-84.
11. Dieckman G. Chronic mediotthalamic stimulation for control of phobias. In: Hitchcock E, Ballantine H, Meyerson B, editors. *Modern concepts in psychiatric surgery*. North-Holland Biomedical Press:Elsevier;1979:85-93.
12. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999;353:724.

13. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-6.
14. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist Ch. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy and gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999;44:452-60.
15. Meyerson BA. Neurosurgical treatment of mental disorders. *Introduction and indications*. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill;1998:1955-64.
16. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
17. Nuttin B, Gybels J, Cosyns P, Gabriëls L, Meyerson B, Andréewitch S et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2002;51:519.
18. Goodman S. France wires up to treat obsessive disorder. *Nature News* 2002;417:677.
19. The future of mind control, *The Economist* 2002; May 23.
20. A scared new world? *Lancet Neurology* 2002;1:137.
21. Fins J. The ethical limits of neuroscience. *Lancet Neurology* 2002;1:213.
22. Nuttin B, Gabriëls L, Cosyns P, Gybels J. Electrical stimulation of the brain for psychiatric disorders. *CNS Spectrums* 2000;5:35-9.

Correspondentie-adres auteurs:

Prof. Dr. B.J.A.N. Nuttin, neurochirurg
 Universitaire Ziekenhuizen Leuven
 Katholieke Universiteit Leuven
 Afdeling Neurochirurgie
 Herestraat 49, B-3000 Leuven, België
 Tel: 00-32-16-344290
 Fax: 00-32-16-344285
 E-mail: bart.nuttin@uz.kuleuven.ac.be

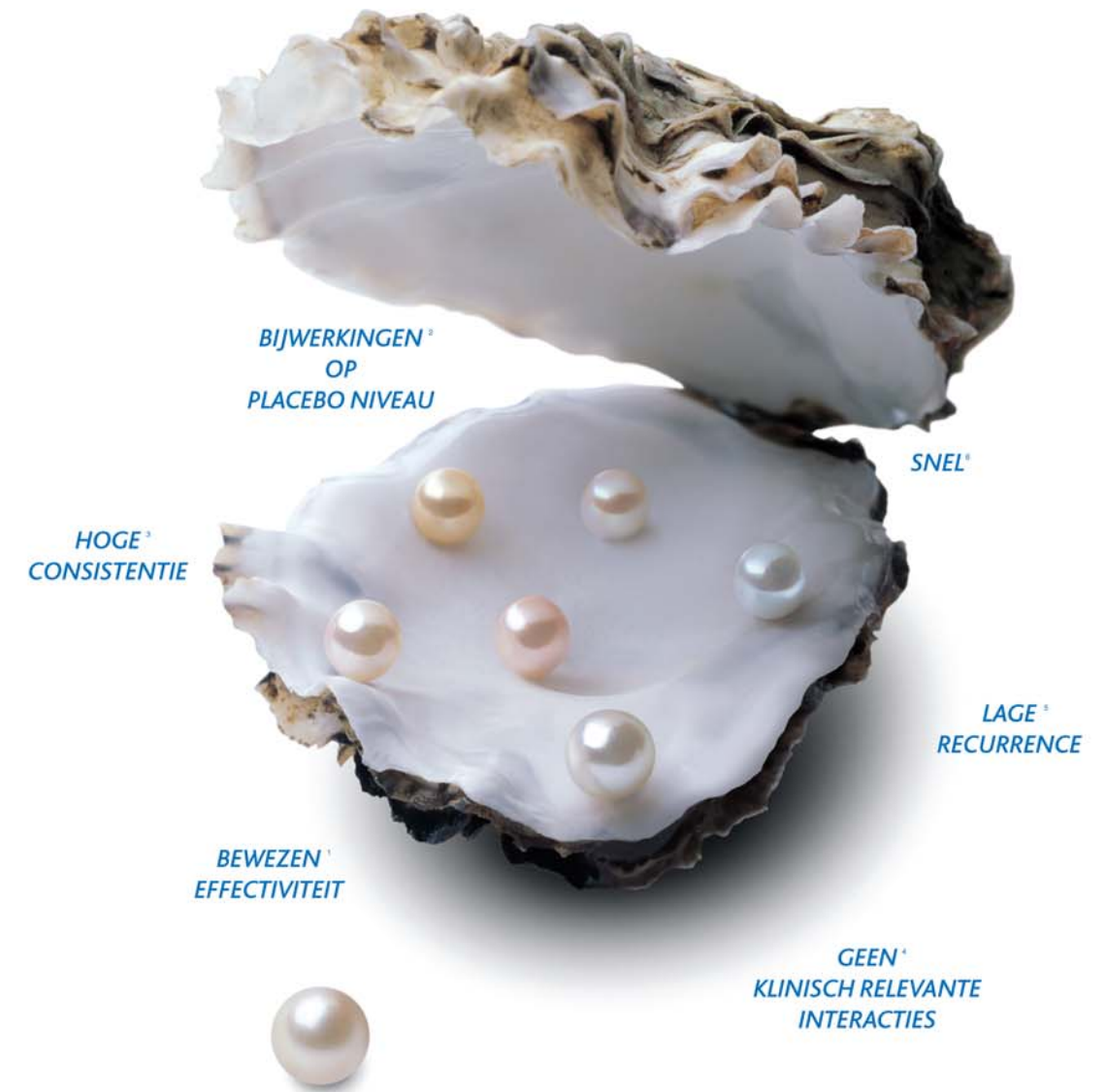
K.M.M.J. van Kuyck, wetenschappelijk medewerker
 Katholieke Universiteit Leuven
 Minderbroedersstraat 17
 B-3000 Leuven, België
 Tel: 00-32-16-337843
 E-mail: kris.vankuyck@med.kuleuven.ac.be

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.

B.J.A.N. Nuttin heeft in het verleden financiële vergoedingen ontvangen van de firma Medtronic voor onderwijs en onderzoek. Tezamen met Medtronic is een patentaanvraag ingediend.

Almogran®

Een complete triptan therapie



Rx Almogran
12.5 mg.

 **Almogran®**
almotriptan 12.5mg
Een complete triptan therapie

1. Sperings E.L.H. MD, PhD; Baltazar Gomez-Monilla MD, PhD; Daniel E. Gross, MD; Clayton R. Rowland, PhD; Fredrick S. Whaley, PhD; Kathleen J. Jiggins. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine. *Arch Neurol* 58 (6): 944-950 (2001)

2. Pascual J, et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2000;20: 588-596

3. Pascual J, Falk R, Doorkal R, Prasiniski A, Jelencsik J, Cabarrocas X, Segarra X, Luria X, Ferrer P. Tolerability and efficacy of almotriptan in the long-term treatment of migraine. *Eur Neurol*, 2001; 45: 2062-13.

4. 18 tekst

5. data on file

6. clinical expert report