

Diepe hersenstimulatie: de stand van zaken

Deep brain stimulation: an update

J.V. Smit¹, ir. B.R. Plantinga², M.L.F. Janssen³, dr. L. Ackermans⁴, M. Oosterloo⁵, dr. A. Duits⁶, dr. A.F.G. Leentjens⁷, dr. V. van Kranen-Mastenbroek⁸, prof. dr. JJ. Van Overbeeke⁴, prof. dr. Y. Temel⁴

Samenvatting

Diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation'; DBS) is een behandeling waarbij stereotactisch geplaatste elektroden elektrische pulsen afgeven in het brein. De elektrische stimulatie beïnvloedt de (pathologische) activiteit van de aangrenzende axonen, somata en dendriten. Nadat patiënten met de ziekte van Parkinson en essentiële tremor succesvol werden behandeld met DBS, is veel onderzoek gedaan naar de toepassing bij de behandeling van andere neurologische en psychiatrische aandoeningen. Deze onderzoeken resulteerden in een uitbreiding van het indicatiegebied voor DBS. Met zorgvuldige patiëntselectie en een zorgvuldige keuze van implantatiegebied en stimulatieparameters kan DBS effectief zijn bij de behandeling van patiënten met verschillende neurologische en psychiatrische aandoeningen. Voor een verdere ontwikkeling van deze techniek is grondig preklinisch en klinisch onderzoek nodig, evenals verdere uitwerking van medisch-ethische overwegingen.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:20-5)

Summary

Deep brain stimulation (DBS) is a treatment modality involving the delivery of electrical pulses to specific parts of the brain through stereotactically placed electrodes. The electrical stimulation influences the (pathological) activity of neighbouring axons, somas and dendrites. After successful treatment of patients with Parkinson's disease and essential tremor, research is being performed to evaluate the applicability of DBS in other neurological and psychiatric diseases. These studies resulted in an extension of the indication for DBS. Careful selection of patients and careful choice of the target of implantation and stimulation parameters are indispensable for the successful application of DBS in various neurological and psychiatric diseases. Further development of the technique and thorough clinical and preclinical research is required, as well as the construction of a medical-ethical framework.

Inleiding

Diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation'; DBS) is een behandelingsmethode waarbij een elektrode stereotactisch uni- of bilateraal in een specifiek hersengebied wordt geïmplanteerd. Onder het sleutelbeen of in de

buik wordt subcutaan een interne pulsgenerator geplaatst die elektrische impulsen naar de elektroden zendt. In de jaren '50 van de vorige eeuw begon men met elektrische stimulatie van hersengebieden bij patiënten. De twijfel-

¹Promovendus, afdeling KNO en Neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, ²promovendus afdeling Biomedische Technologie, Technische Universiteit, Eindhoven, ³AIOS Neurologie, afdeling Neurologie, ⁴neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, ⁵neuroloog, afdeling Neurologie, ⁶neuropsycholoog, ⁷psychiater, afdeling Psychologie en Psychiatrie, ⁸klinisch neurofysioloog, afdeling Neurologie, Maastricht Universitair Medische Centrum, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. Y. Temel, neurochirurg, Maastricht Universitair Medisch Centrum, afdeling Neurochirurgie, e-mailadres: y.temel@mumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diepe hersenstimulatie, mechanisme, neurologische ziekten, psychiatrische ziekten, stand van zaken.

Keywords: deep brain stimulation, mechanism, neurological diseases, psychiatric diseases, update.

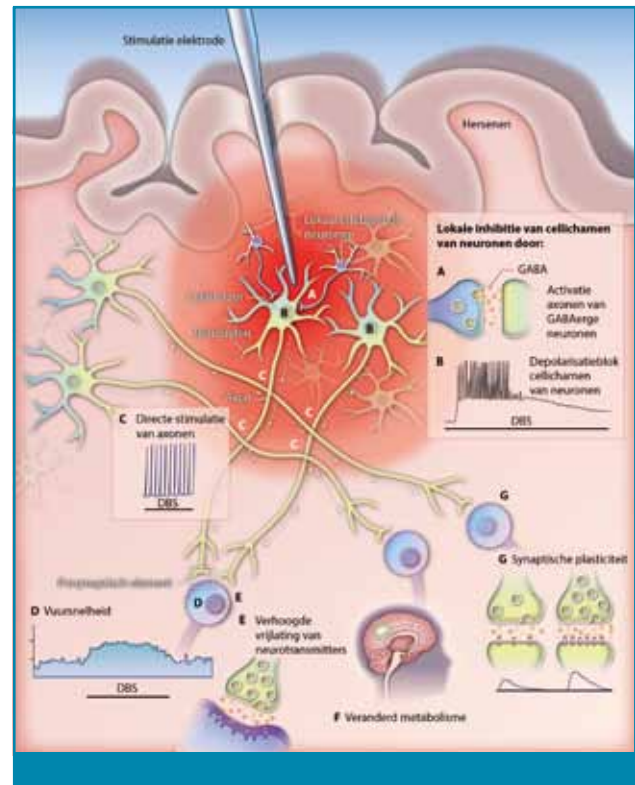
Ontvangen 2 april 2013, geaccepteerd 30 juli 2013.

achtige methodologie maakte echter de onderzoeken controversieel.¹ Wereldwijde interesse in DBS werd gewekt door Benabid et al., die in 1987 DBS van de thalamus toepasten bij een patiënt met de tremordominante vorm van de ziekte van Parkinson. Na aanzetten van de stimulator werd een duidelijke langdurige verbetering van de tremor waargenomen.² Ook bij patiënten met een essentiële tremor bleek behandeling van de thalamus effectief.³ Niet lang daarna lukten het Benabid en collega's ook om symptomen als akinesie en rigiditeit van een patiënt met de ziekte van Parkinson met DBS te verbeteren door de nucleus subthalamicus (STN) te stimuleren.⁴ De fundering voor DBS als therapie voor bewegingsziekten als de ziekte van Parkinson werd echter gelegd met dierexperimenteel onderzoek. Bij proef-dieren werd bepaald wat de optimale locatie was voor de implantatie van de elektroden.⁵

Tot de introductie van levodopa in 1967, werd stereotactische neurochirurgie veelvuldig toegepast bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Middels het aanbrengen van een laesie in het pallidum of de thalamus (door verhitting of bevriezing met een elektrode) kon de ernst van de akinesie en tremor gereduceerd worden. Hoewel er regelmatig goede resultaten werden geboekt, hield de verbetering van symptomen niet altijd stand en was er bovendien een risico op permanente neurologische uitval, met name bij dubbelzijdige laesies. DBS leidt tot minder complicaties dan de laesies omdat de stimulatieparameters kunnen worden aangepast. DBS is in principe omkeerbaar, de elektroden kunnen worden uitgezet en eventueel worden verwijderd.

Nauwkeurige postoperatieve afstemming van de stimulatieparameters is mogelijk via een externe programmeerconsole en is essentieel voor een optimale behandeling. Complicaties of bijwerkingen van DBS zijn stimulatiegebonden, gerelateerd aan de operatie zelf of aan het geïmplanteerde systeem (de hardware). Stimulatiegebonden bijwerkingen verschillen per stimulatiegebied, en het percentage operatiegerelateerde complicaties (waaronder infecties en bloedingen) is laag tot uitermate laag.^{6,7} Patiëntenselectie is waarschijnlijk het belangrijkste criterium voor een goed effect van DBS. Soms kan DBS als therapie falen. In een substantieel deel van de gevallen is dit te wijten aan een onzorgvuldige patiëntenselectie.⁸

De afgelopen jaren breidt het indicatiegebied voor DBS zich gestaag uit. Er vindt veel experimenteel en klinisch onderzoek plaats naar nieuwe indicaties voor DBS. In dit artikel worden bestaande en mogelijk nieuwe indi-



Figuur 1. Mechanismen van hoogfrequente diepe hersenstimulatie (DBS). DBS veroorzaakt lokale inhibitie door (A) stimulatie van axonen die de inhiberende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) produceren, (B) depolarisatieblok en (C) introductie van een repetitief patroon van actiepotentialen in de axonen rond de elektrode. Tevens leidt het tot (D) effecten in structuren die signalen ontvangen van deze axonen, in deze figuur aangegeven met een verhoging van de vuursnelheid van een postsynaptische cel tijdens DBS. Deze veranderingen in activatie kunnen leiden tot (E) verhoogde vrijlating van neurotransmitters, (F) veranderde metabole activiteit en (G) synaptische plasticiteit. Deze figuur is overgenomen met toestemming van Hamani and Temel, *Science Translational Medicine*, 2012.⁹

catiegebieden besproken, waarbij de klinische resultaten en de vorderingen in het onderzoek worden beschouwd. Eerst zal echter de huidige stand van zaken in het onderzoek naar het werkingsmechanisme van DBS worden besproken. Vijfentwintig jaar na de invoering van DBS, de oude controversiële electrisch stimulatie-studies niet meegerekend, is geconstateerd dat een aantal mechanismen bekend is, maar dat een uniforme theorie nog ontbreekt.

Mechanismen

Tijdens DBS wordt een specifiek gedeelte van de hersenen beïnvloed door middel van een operatief geplaatste permanente elektrode die een lokaal potentiaalveld genereert. De vorm en volume van dit potentiaalveld

worden bepaald door de gekozen stimulatieparameters zoals amplitude, pulsbreedte en frequentie waarmee gestimuleerd wordt, maar ook door het type elektrode en de eigenschappen van het weefsel. Elektrische stimulatie heeft op verschillende plaatsen langs het neuron een andere uitwerking; het zorgt voor hyperpolarisatie van de dendrieten en soma en induceert een actiepotentiaal in het axon.⁹ Het mechanisme van DBS is het best beschreven voor de STN bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Hoogfrequente stimulatie van de STN heeft ongeveer dezelfde effecten als ablatie van deze structuur. Hierdoor ontstond in eerste instantie de hypothese dat de neuronen van de STN door DBS worden geïnhibeerd. Er zijn verschillende hypothesen: 1) DBS kan de afferente, inhibitoire, GABA-erge (gamma-aminoboterzuuraxonen van de globus pallidus externus stimuleren. 2) Neuronen kunnen in een continue staat van depolarisatie worden gehouden door inactivatie van spanningsafhankelijke ionkanalen (depolarisatieblok). 3) Tenslotte kan hoogfrequente stimulatie het pathologische, oscillerende, burst-sigitaal in de gestimuleerde structuur vervangen door een informatieloos signaal (zie *Figuur 1* op pagina 21).^{10,11}

Naast het inhibitoire effect van STN-DBS zijn er zelfs aanwijzingen dat de STN-output ook deels toeneemt.¹² DBS beïnvloedt niet alleen de lokale STN-neuronen, maar het hele cortico-basale ganglia-thalamo-corticale netwerk wordt beïnvloed. De onderliggende interacties van dit complexe proces zijn nog niet geheel ontrafeld en vormen een belangrijk onderwerp van hedendaags onderzoek.

Toepassing van DBS bij neurologische aandoeningen

Bij het bespreken van de verschillende toepassingen worden een aantal representatieve onderzoeken gebruikt om de effecten en bijwerkingen van DBS te illustreren. Dit artikel heeft niet als doel om voor elke toepassing een uitgebreide literatuurstudie te presenteren.

Ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson is de meest frequente indicatie voor DBS. De hedendaagse consensus is dat patiënten met de ziekte van Parkinson in aanmerking komen voor DBS zodra er sprake is van onbehandelbare motorische fluctuaties, een onbehandelbare tremor of een intolerantie van medicamenteuze bijwerkingen (zoals dyskinesieën), zonder dat er relevante cognitieve of psychiatrische problemen zijn.¹³ Helaas is er nog steeds onbekendheid met deze therapie en wordt het soms nog als experimenteel beschouwd. Verbetering van motorische

fluctuaties op lange termijn is aangetoond door middel van stimulatie van de STN en de globus pallidus internus (GPi).¹³ In een onderzoek met een follow-up van vier jaar, werd de STN gestimuleerd (49 patiënten) en in een andere groep de GPi (20 patiënten). Er werd een afname gezien van respectievelijk 50% en 39% op het motorische deel van de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS-III), en de algemene dagelijkse levensverrichtingen verbeterden respectievelijk met 43% en 28%.¹³ Bij zeven van de 69 patiënten was een heroperatie nodig en er traden twee infecties op. In totaal ondervonden 53% van de patiënten in de STN-groep bijwerkingen tegenover 35% van de patiënten in de GPi-groep. De meeste stimulatiegebonden bijwerkingen waren met aanpassingen van de stimulatieparameters te behandelen. Geen van deze bijwerkingen was zodanig ernstig dat de elektroden werden uitgezet.¹³ Aanvankelijk werd gedacht dat stimulatie van de STN effectiever zou zijn dan de GPi, echter ten koste van een vergrote kans op bijwerkingen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit niet het geval is. Stimulatie van de STN heeft de voorkeur boven stimulatie van de GPi met betrekking tot vermindering van motorische symptomen, verbetering van dagelijkse levensverrichtingen en vermindering van het gebruik van medicatie, zonder dat het optreden van bijwerkingen toeneemt.¹⁴

Essentiële tremor

Een van de eerste succesvolle behandelingen met DBS vond plaats bij patiënten met een tremor, zowel bij patiënten met de tremordominante ziekte van Parkinson als bij patiënten met essentiële tremor.³ Het stimulatiegebied, de nucleus ventralis intermedius van de thalamus, is op dit moment nog steeds de voorkeurslocatie voor behandeling van tremor. Koller et al. lieten zien dat bij 25 patiënten de ernst van de tremor door stimulatie gemiddeld met bijna de helft afnam en dat deze verbetering in elk geval tot vier jaar na de start van de stimulatie aanhield. De effecten op essentiële tremor nemen op de lange termijn echter langzaam af. Stimulatiegebonden bijwerkingen zijn kortdurend en reversibel, zoals tintelingen, dysarthrie en ataxie.¹⁵ Ondanks de goede resultaten wordt er nog steeds gezocht naar het meest optimale stimulatiegebied. Zo laat een recent onderzoek uitstekende resultaten zien van stimulatie van het posterieure subthalamisch gebied: in een groep van 22 patiënten was de tremor na een jaar stimulatie gemiddeld met 60% gereduceerd, er was een verbetering van 66% van algemeen dagelijkse activiteiten, en er traden geen ernstige complicaties op.¹⁶

Dystonie

Al vanaf de jaren '50 van de vorige eeuw werd dystonie met functionele neurochirurgie behandeld, door het aanbrengen van laesies in verschillende hersengebieden. Sinds de intrede van DBS zijn er verschillende onderzoeken verricht naar de behandeling van dystonie waarbij de GPi wordt gestimuleerd. Zowel bij primair generaliseerde als in segmentale dystonie zijn de resultaten veelbelovend. In een studie werd na een stimulatieperiode van drie maanden een verbetering van 39% in de ernst van de dystonie gezien, een verbetering van 38% wat betreft invaliditeit en 39% wat betreft de kwaliteit van leven. Vergeleken met de geblindeerde controlegroep, waarbij de geïmplanteerde elektrodes niet worden gestimuleerd ('sham stimulatie'), was dit effect significant. Na drie maanden voldeden 15 van de 20 patiënten aan het criterium van een klinische verbetering (>25% verbetering van de bewegingsscore), tegenover drie van de 20 patiënten uit de shamgroep.¹⁷ Dysarthrie, de meest voorkomende complicatie direct gerelateerd aan stimulatie van de GPi, verdwijnt normaliter na optimalisatie van stimulatieparameters. Door de complexiteit van dystonie is patiëntselectie van DBS cruciaal. Zo is er op dit moment nog geen consensus of DBS ook voldoende effectief is in secundaire dystonie.

Epilepsie

Een derde van de patiënten met epilepsie heeft onvoldoende baat bij optimale farmacotherapie.¹⁹ Bij deze refractaire patiënten, met veelal partiële aanvallen op basis van een anatomische laesie, is neurochirurgische behandeling geïndiceerd. Indien een patiënt niet in aanmerking komt voor een resectieve behandeling of onvoldoende effect heeft van resectie, kan DBS een optie zijn. Recentelijk is er een groot geblindeerd onderzoek (n=110) uitgevoerd waarbij DBS is toegepast in de anterieure nucleus van de thalamus.²⁰ Postoperatief werden de patiënten gerandomiseerd in drie maanden stimulatie 'aan' of stimulatie 'uit'. Aan het eind van de drie maanden werd in de stimulatiegroep 40% vermindering in aanvallen gezien en in de sham-groep een reductie van 15%. DBS van de anterieure nucleus van de thalamus bij patiënten met temporaalkwabepilepsie had het grootste effect. Na twee jaar was er een mediane reductie van het aantal insulten van 56% en was de kwaliteit van leven verbeterd met 4,8 punten op de Quality of Life in Epilepsy Inventory-31. Stimulatiegebonden complicaties gedurende de geblindeerde fase waren met name depressie en geheugenproblemen, en kwamen voor bij respectievelijk 15% en 13% van de patiënten in de stimulatiegroep en 2% en 2% in de

sham-groep. Op basis van dit onderzoek is DBS in epilepsie nu geïndiceerd met een Conformité Européenne (CE)-keurmerk.

Syndroom van Gilles de la Tourette

Het syndroom van Gilles de la Tourette wordt beschouwd als een neuropsychiatrische stoornis met zowel een bewegings- als een psychiatrische component. Doorgaans beperkt de ziekte zich tot de kinderleeftijd, en wanneer dit niet zo is, zijn de tics meestal goed behandelbaar met medicijnen en gedragstherapie. Neurochirurgische interventie is geïndiceerd bij patiënten met een ernstige therapieresistente vorm waarbij de tics ten minste vijf jaar voorkomen. Er is nog geen consensus bereikt of de patiënten ouder dan 18 of 25 jaar moeten zijn.²¹ Verschillende ablatieve operatiemethoden zijn gebruikt, waarbij de thalamus het meest geschikte laesiegebied is gebleken.²² De eerste DBS-implantatie is dan ook uitgevoerd ter hoogte van de centromediane kern, substantia periventricularis en nucleus ventro-oralis van de thalamus, waarbij bij drie patiënten een ticreductie van 72%, 83% en 90% werd gezien. Bijwerkingen van deze behandeling waren een verandering van libido en vermindering van energie.²³ De recente dubbel-geblindeerde studie laat bij DBS een significante vermindering in ernst van tics zien van 37%, gemeten met de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). De belangrijkste bijwerkingen waren vermindering van energie en subjectieve visusklachten die niet geobjectiveerd konden worden bij oogheelkundig onderzoek.²⁴ Een recent verschenen review laat zien dat de GPi ook een geschikt gebied lijkt voor DBS. Bij stimulatie van deze structuur bij 16 patiënten nam de YGTSS gemiddeld af met 65%.²⁵ Tevens werden er weinig bijwerkingen waargenomen bij stimulatie van de GPi.²⁶ Voor een vergelijking van de effectiviteit van behandeling bij stimulatie van deze twee structuren dienen echter grotere gecontroleerde studies te worden verricht.

Toepassing van DBS bij psychiatrische aandoeningen

Ook in dit gedeelte van de tekst zullen een aantal representatieve studies worden gebruikt om de verschillende indicaties te illustreren.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een psychiatrische stoornis die gekenmerkt wordt door dwanghandelingen en dwanggedachten. Meestal zijn deze goed behandelbaar met medicijnen of cognitieve gedragstherapie, maar 10% van de patiënten is therapieresistent.²⁷

Voor deze patiënten kan DBS een behandeloptie zijn. Het ventrale striatum, waaronder de nucleus accumbens, betrokken bij beloning, is in verschillende onderzoeken gekozen als implantatiegebied met als rationale dat OCS als disfunctie van het beloningssysteem wordt gezien. Twee dubbel-geblindeerde onderzoeken worden hier uitgelicht. In het ene onderzoek werd de nucleus accumbens unilateraal gestimuleerd en in het andere onderzoek bilateraal. Het resultaat was een afname van respectievelijk 21% en 46% op de Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Dit betekent dat bij respectievelijk 10% en 56% van de patiënten een klinische verbetering van de dwangsymptomen ($\geq 35\%$ daling Y-BOCS) werd gezien. Als stimulatiegerelateerde bijwerkingen werden tijdelijke manie en hypomanie het meest gezien. Depressieve symptomen, die vaak aanwezig zijn bij patiënten met OCS, verbeterden tevens in beide studies.^{28,29} Behandeling van OCS is ook getracht met stimulatie van de STN. In een geblindeerd onderzoek van Mallet et al. met 17 patiënten, liet de stimulatiegroep na behandeling een significant lagere score van dwangsymptomen zien dan de shamgroep, respectievelijk 19 tegenover 28 op de Y-BOCS.³⁰ Er trad geen verbetering op van depressieve symptomen. De meeste ernstige bijwerkingen waren voorbijgaand van aard. Bij patiënten met ernstige OCS is DBS wereldwijd een geaccepteerde therapie.

Depressieve stoornis

Het gunstige effect op depressieve symptomen bij stimulatie van de nucleus accumbens bij patiënten met OCS, maakt dat deze behandeling mogelijk ook toegepast kan worden bij patiënten met een depressieve stoornis. Dat deze behandeling inderdaad effectief kan zijn, blijkt uit een onderzoek waarbij bij tien patiënten met therapieresistente depressie bilateraal in de nucleus accumbens elektroden werden geïmplant. Na een jaar stimulatie was de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) significant verbeterd en hadden vijf patiënten een vermindering van meer dan 50% op deze schaal en werden beschouwd als responders. De overige vijf patiënten hadden een verbetering van minder dan 50% en werden gezien als niet-responders. Ook de scores op een angst-schaal, de Hamilton Anxiety Scale, verbeterden significant.³¹ Op lange termijn (tot vier jaar follow-up) blijft stimulatie een stabiel gunstig effect hebben op depressieve en angstsymptomen, evenals op de kwaliteit van leven.³² Stimulatie in de subcallosale gyrus en de capsula interna/ventrale striatum liet een vermindering zien van meer dan 50% op de HDRS.^{33,34} Er zijn ook onderzoekers die andere gebieden onderzoeken, zoals de

mediale voorhersensbundel en de laterale habenula. Op dit moment is er nog geen CE-keurmerk voor DBS bij depressie, hiervoor worden de effecten van grotere, shamgecontroleerde studies afgewacht. Daarom is DBS bij ernstige depressie vooralsnog een niet algemeen geaccepteerde behandeling.

Experimentele toepassingen van DBS

Er wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe indicatiegebieden voor DBS. Hierbij wordt onder andere gebruik gemaakt van proefdiermodellen.¹¹ Men heeft geleerd dat de uitkomst van proefdieronderzoek een goede weergave kan geven van de te verwachten klinische effecten.^{35,36} Desalniettemin gaat de klinische toepassing van DBS soms sneller dan het wetenschappelijke bewijs dat een dergelijke toepassing kan rechtvaardigen.

Tinnitus zou een geschikte aandoening zijn voor een translationele onderzoeksopzet. Tinnitus wordt veroorzaakt door schade aan trilharen in de cochlea, maar de bron van het signaal dat uiteindelijk leidt tot de perceptie van tinnitus is gelokaliseerd in het centrale zenuwstelsel, meest waarschijnlijk in de auditieve kernen in de hersenstam. Deze kernen lijken dan ook een potentieel geschikt gebied voor implantatie van elektroden voor therapieresistente patiënten met tinnitus. Een begin in het preklinisch onderzoek is gemaakt; een klein dieronderzoek liet een vermindering van tinnitus zien na stimulatie van de nucleus cochlearis dorsalis.³⁷ Stimulatie van niet-auditieve kernen, de nucleus ventralis intermedius van de thalamus en het LC-gebied in de nucleus caudatus, laten tevens een afname van tinnitus zien bij patiënten die worden behandeld voor bewegingsstoornissen.^{38,39}

Er zijn nog geen klinische studies gepubliceerd waarbij tinnitus de primaire indicatie is voor DBS. Bij gebrek aan diermodellen wordt DBS bij sommige ziektebeelden direct bij mensen toegepast. Zo zijn er 50 patiënten met dagelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn behandeld in een open onderzoeksopzet, waarbij de hypothalamus gestimuleerd werd. In deze studies was 59% van de patiënten uiteindelijk pijnvrij of had een sterke vermindering van pijn.⁴⁰ In een meer recent dubbel-blind onderzoek kon echter geen significant verschil in pijn worden aangetoond tussen een stimulatie- en shamgroep.⁴¹ Ook bij een aantal psychiatrische ziekten vindt experimentele behandeling met DBS plaats. Zo is bij patiënten met een lichte vorm van Alzheimer 12 maanden lang een gebied nabij de fornix en hypothalamus gestimuleerd. Implantatie van elektroden in dit gebied bleek veilig te zijn en liet bij enkele patiënten mogelijk

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Diepe hersenstimulatie is een vorm van functionele neurochirurgie die succesvol is gebleken in therapie-resistente vormen van verschillende neurologische en psychiatrische ziekten.
2. Op dit moment zijn de ziekte van Parkinson, essentiële tremor en dystonie geaccepteerde indicaties voor diepe hersenstimulatie. Epilepsie, obsessieve compulsieve stoornis en syndroom van Gilles de la Tourette hebben tevens voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de toepassing van diepe hersenstimulatie. De toepassing van diepe hersenstimulatie bij ernstige depressie wordt momenteel in klinische trials onderzocht en is nog geen algemeen geaccepteerde behandeling.
3. Een zorgvuldige selectie van patiënten is essentieel voor goede behandelresultaten. In een groot deel van de gevallen waarin diepe hersenstimulatie niet effectief blijkt, is dit te wijten aan onzorgvuldige patiëntselectie.
4. Er dient zorgvuldig te worden omgegaan met verbreding van het indicatiegebied van diepe hersenstimulatie. Gedegen (pre)klinisch onderzoek dient vooraf te gaan aan toepassing in de klinische praktijk en dit dient ingebed te zijn in een medisch-ethisch kader.

een vermindering in cognitieve achteruitgang zien.⁴² Dit klinische onderzoek wordt onderbouwd door dier-experimenteel onderzoek, waarbij DBS in de fornix zorgt voor een verbetering van het geheugen bij een rat-model voor dementie.⁴³ Een andere psychiatrische ziekte die potentieel geschikt is voor behandeling met DBS is anorexia nervosa. Een aantal patiënten is geïmplanteerd, waaronder vier patiënten die elektrodes geïmplanteerd kregen in de nucleus accumbens. Het gewicht van de patiënten nam in de stimulatieperiode toe met gemiddeld 65%.⁴⁴ Verschillende klinische case-studies en dierstudies laten zien dat verslaving ook mogelijk behandelbaar is met DBS, waarbij de nucleus accumbens als voorkeurslocatie wordt gekozen in een recentelijk review.⁴⁵

Goede resultaten zijn behaald bij patiënten met als primaire indicatie therapieresistente alcoholverslaving. Van de drie patiënten hadden er twee na één jaar volledige abstinentie en één patiënt had een aanzienlijke reductie van alcoholgebruik.⁴⁶ Bij deze ziektebeelden is aanvullend experimenteel en klinisch onderzoek nodig voor optimalisatie van patiëntselectie, implantatiegebied en stimulatieparameters.

Het is duidelijk dat ná de toepassing bij bewegingsstoornissen DBS naar een volgend toepassingsstadium gaat.

De techniek wordt tegenwoordig goed beheerd in veel centra en zij wordt in toenemende mate toegepast. Een verantwoorde ontwikkeling is dat er goed opgezette preklinische en klinische onderzoeken worden gedaan met een duidelijke ethische toetsing.⁴⁷ Expert consensus workshops en publieke betrokkenheid kunnen nuttig zijn om een ethisch kader voor verantwoord onderzoek naar DBS te creëren.⁴⁸

Conclusie

DBS is in een aantal neurologische en psychiatrische ziekten een effectieve behandeling voor patiënten die geen baat gehad hebben bij reguliere behandelmethoden. De indicatiegebieden waarvoor DBS wordt toegepast breiden zich uit en er wordt steeds meer onderzoek gedaan naar nieuwe toepassingsgebieden. Patiëntselectie is een van de belangrijkste aandachtsgebieden wanneer behandeling met DBS wordt overwogen. Zo moet er rekening worden gehouden met complicaties direct gerelateerd aan neuromodulatie van het gestimuleerde gebied. Om de behandeling verder te verfijnen en de mechanismen bij verschillende aandoeningen te ontrafelen, dient zowel preklinisch als klinisch onderzoek voortgezet te worden. Op deze manier kan DBS een nuttige en veilige behandeling zijn voor zowel bewegingsstoornissen als een aantal andere neurologische en psychiatrische ziektebeelden.

In verband met de lengte van het artikel is de referentielijst alleen opgenomen in de websiteversie van het artikel (zie www.aries.nl/search/articles)

Referenties

1. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010;29:E1.
2. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology* 1987;50:344-6.
3. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
4. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:76-84.
5. Benazzouz A, Gross C, Feger J, et al. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382-9.
6. Bhatia S, Zhang K, Oh M, et al. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single-center study and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:147-55.
7. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, et al. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012;116:84-94.
8. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005;62:1250-5.
9. McIntyre CC, Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J* 1999;76:878-88.
10. Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 2004;318:275-88.
11. Hamani C, Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med* 2012;4:142rv8.
12. Miciocinovic S, McIntyre C, Savasta M, et al. Mechanisms of Deep Brain Stimulation. In: Tarsy D, Vitek J, Starr P, Okun M, editors. *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Current Clinical Neurology: Humana Press; 2008. p. 151-77.
13. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-9.
14. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37-44.
15. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:464-8.
16. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:1350-6.
17. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine* 2006;355:1978-90.
18. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-67.
19. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
20. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.
21. Muller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *European child & adolescent psychiatry* 2011;20:209-17.
22. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004;19:3-14.
23. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003;99:1094-100.
24. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain* 2011;134:832-44.
25. Saleh C, Gonzalez V, Cif L, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and Gilles de la Tourette syndrome: Toward multiple networks modulation. *Surg Neurol Int* 2012;3:S127-42.
26. Martinez-Fernandez R, Zrinzo L, Aviles-Olmos I, et al. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome: a case series targeting subregions of the globus pallidus internus. *Mov Disord* 2011;26:1922-30.
27. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Psychiatric clinics of North America* 2006;29:553-84.
28. Huff W, Lenart D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:137-43.
29. Denys D, Mantione M, Figeet M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1061-8.
30. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-34.
31. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110-6.
32. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, et al. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1975-85.
33. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461-7.
34. Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267-75.
35. Hamani C, Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Science translational medicine* 2012;4:142rv8.
36. Tan S, Vlamings R, Lim L, et al. Experimental deep brain stimulation in animal models. *Neurosurgery* 2010;67:1073-9.
37. Luo H, Zhang X, Nation J, et al. Tinnitus suppression by electrical stimulation of the rat dorsal cochlear nucleus. *Neurosci Lett* 2012;522:16-20.
38. Cheung SW, Larson PS. Tinnitus modulation by deep brain stimulation in

locus of caudate neurons (area LC). *Neuroscience* 2010;169:1768-78.

39. Shi Y, Burchiel KJ, Anderson VC, et al. Deep brain stimulation effects in patients with tinnitus. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009;141:285-7.

40. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008;28:787-97.

41. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010;11:23-31.

42. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010;68:521-34.

43. Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, et al. Deep brain stimulation of the

forniceal area enhances memory functions in experimental dementia: The role of stimulation parameters. *Brain Stimul* 2013;6:72-7.

44. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, et al. Deep-Brain Stimulation for Anorexia Nervosa. *World Neurosurg* 2012 (10.1016/j.wneu.2012.06.039).

45. Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry* 2012;17:572-83.

46. Muller UJ, Sturm V, Voges J, et al. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:288-91.

47. Temel Y, Heschem SA, Jahanshahi A, et al. Neuromodulation in psychiatric disorders. *International review of neurobiology* 2012;107:283-314.

48. Bell E, Mathieu G, Racine E. Preparing the ethical future of deep brain stimulation. *Surg Neurol* 2009;72:577-86.