

University of Groningen

## Neuromodulation and depression

van Belkum, Sjoerd Marten

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van Belkum, S. M. (2018). *Neuromodulation and depression*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Nederlandse samenvatting

## 1. Inleiding

Depressie is een stoornis die 30% van de mannen en 40% van vrouwen in hun leven kan treffen. De behandeling van depressie bestaat uit een combinatie van gesprekstherapie en/of antidepressieve medicatie. Voor een kleine groep patiënten is behandeling echter niet succesvol. Deze patiënten hebben een therapieresistente depressie (TRD). Er zijn meerdere manieren om de uitkomst van de behandeling van depressie te verbeteren. In dit proefschrift wordt stilgestaan bij het effect van neuromodulatie-technieken op depressie.

Neuromodulatie-technieken maken gebruik van elektrische stimulatie of een elektromagnetisch veld gericht op de hersenen. Op die manier is het mogelijk om hersenprocessen van buiten af te beïnvloeden, om zo stemming en gedrag positief te veranderen. Bepaalde neuromodulatie-technieken hebben al een bewezen antidepressief effect. Dit betreffen vooral technieken waarbij de hersenschors lokaal gestimuleerd wordt.

Dit proefschrift richt zich echter op het effect van globale neuromodulatie. Dit is een techniek waarbij de gehele hersenschors met een zwak elektromagnetisch veld wordt gestimuleerd. In het bijzonder staan we stil bij het antidepressieve effect van gepulste transcraniële elektromagnetische stimulatie (*transcranial Pulsed Electromagnetic Fields* (tPEMF)). Een studie in Denemarken heeft laten zien dat de depressie van

patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis sterk opknapte na stimulatie met tPEMF (Martiny, Lunde, Beck 2010). In dit proefschrift proberen we meer te weten te komen over deze specifieke techniek.

## 2. Deel één: effecten van tPEMF en gerelateerde neuromodulatie-technieken

In deel één van dit proefschrift worden de klinische effecten van verschillende neuromodulatie-technieken beschreven op depressie en functionele somatische symptomen.

In hoofdstuk 2 wordt in een systematisch overzicht van de literatuur stilgestaan bij het effect van drie verschillende neuromodulatie-technieken (repetitieve Transcraniële Magnetische Stimulatie (rTMS), transcraniële *Direct Current Stimulation* (tDCS) en tPEMF) op vier verschillende subtypes van functionele somatische symptomen (FSS): klachten die wel aanwezig zijn maar waarvoor geen duidelijke somatische oorzaak is gevonden. In dit literatuuroverzicht is er voor gekozen om specifiek het effect van neuromodulatie op een groep sensorische en pijn gerelateerde symptomen (complex regionaal pijnsyndroom type I (CRPS I) en fibromyalgie) en een groep beweging gerelateerde symptomen (parese en bewegingsstoornissen)) te bestuderen.

Het gebruik van neuromodulatie bij FSS is het meest uitgebreid bestudeerd bij fibromyalgie, een pijn gerelateerd symptoom. Het effect van neuromodulatie bij fibromyalgie is onderzocht door middel van placebo-gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies (*Randomized Clinical Trials*; RCT's). Het is gebleken dat met name stimulatie met tDCS de intensiteit van pijn bij fibromyalgie zou kunnen verminderen. Bij CRPS I zijn er studies gedaan naar het effect van rTMS op pijn, maar is het aantal studies zeer klein. Daarnaast is er bij veel van deze studies een aanzienlijk placebo-effect. Ook voor beweging gerelateerde symptomen is het aantal klinische studies laag. Er is één placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met parese. Dit onderzoek heeft laten zien dat rTMS een therapeutische optie zou kunnen zijn als op de juiste manier gestimuleerd wordt. Er zijn geen RCT's uitgevoerd naar neuromodulatie voor de bewegingsstoornissen die in dit hoofdstuk zijn onderzocht. (hoofdstuk 2). Alles bij elkaar genomen kan er geconcludeerd worden dat er meer en grotere studies met betere methodologische standaarden nodig zijn om mogelijke positieve effecten van neuromodulatie in FSS verder te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 betreft een overzicht van de literatuur over mogelijke mechanismen die kunnen bijdragen aan de antidepressieve effecten van globale neuromodulatie-technieken, zoals tPEMF. Hier worden deze mechanismen kort samengevat.

Ten eerste zou het kunnen zijn dat globale neuromodulatie een effect heeft op het glucosemetabolisme van bepaalde gebieden van het brein. Dit zou kunnen betekenen dat globale neuromodulatie bepaalde gebieden van het depressieve brein meer of minder actief zou kunnen maken. Ten tweede zou globale neuromodulatie de functionele

verbinding tussen bepaalde hersengebieden kunnen beïnvloeden. Het resultaat zou kunnen zijn dat netwerken in het depressieve brein meer in overeenstemming met elkaar gaan communiceren. Ten derde zijn er aanwijzingen dat tPEMF de groei van zenuwcellen zou kunnen beïnvloeden. Het depressieve brein zou in dat geval beter nieuwere verbindingen aan kunnen gaan binnen bepaalde hersengebieden. Ten vierde hebben bepaalde onderzoeken laten zien dat de antidepressieve eigenschappen van tPEMF gedeeltelijk kunnen worden toegeschreven aan de remmende effecten op laaggradige ontstekingsprocessen. Deze laaggradige ontstekingsprocessen spelen mogelijk ook een rol in het ontstaan of voortduren van een depressieve stoornis. Het bewijs voor een effect van tPEMF op de biologische klok is ten vijfde ook beschouwd. Hoewel sommige studies hebben aangetoond dat zwakke magnetische velden circadiane ritmen (dag-nachtritmen) in fruitvliegen kunnen beïnvloeden, is het onwaarschijnlijk dat dit het antidepressieve effect van tPEMF zou kunnen verklaren.

### **3. Deel twee: kwantificeren van behandelingsresistentie bij depressie**

Deel twee van dit proefschrift gaat specifiek over therapieresistente depressie (TRD). TRD komt in verschillende gradaties voor, afhankelijk van hoeveel behandelingen een patiënt heeft gehad. Er is niet één specifieke definitie voor therapieresistentie. Als een gevolg daarvan is TRD ook moeilijk te meten. Volgens een veel gebruikte definitie treft TRD wel één op de drie patiënten lijdende aan een depressie.

In hoofdstuk 4 wordt een scoringslijst bestudeerd die gebruikt kan worden om het beloop en de uitkomst van een depressie van een patiënt te voorspellen. Deze scoringslijst betreft de *Maudsley Staging Method* (MSM). In kleinere onderzoeken is al aangetoond dat de MSM het beloop en de uitkomst van een depressie voor een patiënt in zekere mate kan voorspellen. In ons onderzoek bestuderen we dit verder met behulp van een groot en goed beschreven naturalistisch cohort van depressieve patiënten (*Netherlands Study of Depression and Anxiety* (NESDA)). Hiervoor is de intensiteit en duur van depressieve symptomen gedurende een periode van 2 jaar bepaald bij 634 patiënten met een depressieve stoornis.

Een hogere score op de MSM was voorspellend voor een langere duur van de huidige depressieve episode. Dat betekent dus dat patiënten die een hogere mate van therapieresistentie volgens de MSM hadden, gemiddeld genomen langer voldeden aan de criteria van een depressieve stoornis. Bovendien is de score op de MSM geassocieerd met een depressieve episode gedurende 50% van de follow-up tijd. Dat betekent dus dat de patiënten die een hogere mate van therapieresistentie hadden, gedurende de twee jaar volgend op de eerste meting een groter deel van de tijd een depressie hadden. Deze voorspelling lijkt onafhankelijk te zijn van de behandeling die is gegeven tijdens de eerste meting of tijdens de vervolgperiode van twee jaar. De MSM is dus een betrouwbaar en geldig hulpmiddel om de uitkomst van een depressie te voorspellen ongeacht behandeling na afname van de MSM, bij een breed scala van patiënten met depressie.

## 4. Deel drie: een nieuwe behandeling voor depressie?

In deel drie van dit proefschrift wordt er specifiek ingegaan op het antidepressieve effect en het neurobiologische effect van tPEMF. Ten eerste wordt er getracht de resultaten van de eerste studie van de antidepressieve effecten van tPEMF te repliceren. Verder zijn de lange termijn antidepressieve effecten van tPEMF onderzocht. Tenslotte is het effect van tPEMF op het brein bestudeerd.

In hoofdstuk 5 en 6 zijn de resultaten gepresenteerd van de Nederlandse tPEMF-studie, een dubbelblinde multicenter RCT. In deze studie werd actieve tPEMF-behandeling vergeleken met schijnbehandeling in 55 depressieve patiënten met TRD. Patiënten zijn gerekruteerd en behandeld in een aantal grote geestelijke gezondheidszorg (GGZ) instellingen in het noorden van Nederland. Patiënten die in aanmerking kwamen om mee te doen met de studie zijn willekeurig toegewezen aan actieve tPEMF-stimulatie of aan schijnstimulatie. Aan de hand van verschillende vragenlijsten werd het effect van beide soorten stimulatie gemeten. Zo werd de ernst van de depressie aan de hand van de ‘17-item *Hamilton depression rating*’ (HAMD-17) gemeten direct voorafgaand aan en direct na de stimulatie-sessies en op verschillende momenten na de sessies. De ernst van de depressie werd wekelijks gemeten tijdens met een andere vragenlijst voor de ernst van een depressie: de ‘*Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*’ (IDS-SR). Deelnemers werden tot vijftien weken na de laatste stimulatie-sessie gevolgd.

Bij alle deelnemers is er een functionele magnetische resonantiescan (fMRI) gemaakt voor en direct na de behandeling. Tijdens het scannen hebben deelnemers twee taken uitgevoerd om twee verschillende hersenprocessen te onderzoeken. Om de emotionele cognitieve verwerking in het brein te bestuderen, is de ‘*Wall-of-Faces*’ (WoF) taak (Simmons et al. 2006) gebruikt. Om de verwerking van beloning in het brein te bestuderen, is een ‘*Monetary Incentive Delay*’ (MID) taak gebruikt (Pizzagalli et al. 2009).

In hoofdstuk 5 zijn de klinische resultaten van de tPEMF-studie gepresenteerd. De gemiddelde ernst van de depressie tijdens de eerste meting was een HAMD-17-score van 22 punten voor beide groepen. Er was geen verschil tussen de actieve stimulatie en de schijnstimulatie als een gevolg van de stimulatie: deelnemers in beide groepen verbeterden na vijf weken met gemiddeld vijf punten op de HAMD-17. Deze verbetering hield ten minste vijftien weken aan. Ook op andere vragenlijsten zoals de IDS-SR waren er geen verschillen tussen beide groepen na de stimulatie-sessies. Dit resultaat betekent dat er geen effect was van de tPEMF-stimulatie in deze studie. Dit is in tegenstelling tot de eerdere studie uit Denemarken. Qua deelnemersselectie kwamen beide studies overeen, maar mogelijk komen enkele eigenschappen niet overeen. Verder onderzoek zal uit moeten wijzen wat het verschil tussen beide studies



betekent en of tPEMF effectief is voor de behandeling van depressie.

In hoofdstuk 6 zijn de resultaten van de functionele magnetische resonantiescans van de tPEMF studie gepresenteerd. De activeringspatronen vóór en na de behandeling zijn met elkaar vergeleken. Voor de WoF-taak waren er geen significante verschillen tussen beide groepen in de tijd. Dit betekent dat hoogstwaarschijnlijk tPEMF-stimulatie geen effect heeft gehad op emotionele cognitieve verwerking in het brein.

Voor de MID-taak werden verschillen tussen de twee behandelingsgroepen gevonden ná de stimulatiesessies vergeleken met voor de stimulatie-sessies. Het verwerken van beloning gebeurt in twee fases: een beloning voorzien (anticipatiefase) en een beloning ervaren (consumptiefase). Het verschil dat was gevonden trad op tijdens deze tweede fase, de consumptiefase. Het verschil werd gezien in een gebied van het brein dat de linker inferieure frontale gyrus (IFG) heet en in een cluster van het brein dat de rechter linguale gyrus en het achterste deel van de middelste temporale groep omvat. De activatie in beide clusters nam meer af in de groep die actieve stimulatie kreeg in vergelijking met schijnstimulatie. Deze bevindingen zouden kunnen suggereren dat er een effect van tPEMF op de hersenen is in specifiek het beloningssysteem, ondanks dat er geen effect op de depressie werd gevonden.

## 5. Discussie

In de discussie van dit proefschrift is ten eerste nadruk gelegd op het gebruik van biologische uitkomstmaten naast klinische uitkomstmaten om de werkzaamheid en onderliggende mechanismen van nieuwe neuromodulatie-technieken voor depressie te bestuderen. Ten tweede is er stilgestaan bij het feit dat een depressieve stoornis veel verschillende gezichten kent. De mogelijkheid om de behandeling van depressie te richten op onderdelen van een depressieve stoornis is in de discussie beschouwd. In dit licht is het van belang om bijvoorbeeld therapieresistente depressie beter te begrijpen. Daarnaast is het mogelijk dat behandeling van een depressie middels neuromodulatie meerwaarde kan hebben door deze behandeling te richten op bepaalde symptoomgroepen in plaats van depressie in zijn geheel.

Een belangrijke uitkomst van dit proefschrift is dat het antidepressieve effect van tPEMF voorlopig tegengestelde resultaten geeft. Het is dus nog niet te zeggen of tPEMF werkzaam is voor depressie. Toekomstige studies zouden kunnen bijdragen aan het begrip hierover. Een belangrijke kloof die dan overbrugd moet worden is die tussen het mechanistische effect van tPEMF op het brein en het klinische effect op de depressieve stoornis. Mogelijk dat een studie waarbij tPEMF gericht is op bepaalde symptoomclusters van depressie meer duidelijkheid kan geven over het antidepressieve effect van deze globale neuromodulatie-techniek.

Al met al kunnen we stellen dat er meer onderzoek nodig is naar de mogelijkheid van antidepressieve behandeling met neuromodulatie. Dit geldt specifiek voor globale neuromodulatie-technieken, omdat de uitkomsten van klinische studies tegenstrijdige resultaten vertonen. Verder onderzoek naar verschillende stimulatiemodaliteiten en -parameters zou kunnen zorgen voor een klinisch relevante bijdrage aan de behandeling van depressie. Deze vooruitgang in het psychiatrisch onderzoek naar de behandeling van depressie is hoopgevend voor de klinische praktijk. Het is ten slotte de verwachting dat elektromagnetische energie licht zal brengen in de duisternis van depressie.

