

# Diepe hersenstimulatie voor Anorexia Nervosa: zoektocht naar een betere therapie

**Auteur:** Josien A. Janssen  
S2712849

**Begeleider:** prof. dr. Anton J.W. Scheurink

**Datum:** 06-07-2017

**Cursus:** Bachelor scriptie

**Bijbehorende cursus:** Neurowetenschappen Research

## Abstract

Anorexia Nervosa (AN) is een eetstoornis die gekenmerkt wordt door een vertekend zelfbeeld en een extreme angst voor gewichtstoename waar nog geen goede behandeling voor is. Een nieuwe veelbelovende behandelmethode is diepe hersenstimulatie (DBS). Het doel van deze scriptie was om meer inzicht te verkrijgen in de mogelijkheid van DBS als nieuwe behandeling voor patiënten met AN. DBS wordt onder andere gebruikt voor de behandeling van bewegingsstoornissen, depressie, verslaving en obesitas. Bij DBS worden microelektrodes in de hersenen geplaatst, die bij AN in verscheidene gebieden geplaatst kunnen worden. DBS is al op kleine schaal toegepast in de subcallosale cingulate gyrus (Cg25), caudate nucleus en nucleus accumbens. Tot nu toe gevonden resultaten zijn veelbelovend, maar risico's bij anorexiapatiënten zijn verhoogd ten opzichte van andere stoornissen door ondergewicht en comorbiditeiten. Bovendien is meer onderzoek nodig naar andere bij AN betrokken gebieden, waarvan de pariëtale cortex en amygdala op dit moment de belangrijkste zijn. Voorlopig verdienen huidige therapieën de voorkeur als behandeling voor AN, maar in de meest ernstige gevallen is DBS een te overwegen optie voor de behandeling van anorexiapatiënten.

# Inhoudsopgave

Abstract .....	2
Introductie .....	4
Geschiedenis en werking van diepe hersenstimulatie .....	5
Geschiedenis .....	5
Operatie.....	5
Mechanisme .....	6
Risico's .....	6
Diepe hersenstimulatie voor bewegingsstoornissen en psychiatrische aandoeningen .....	7
Bewegingsstoornissen.....	7
Depressie .....	7
Verslaving .....	8
Obesitas.....	8
Anorexia Nervosa .....	10
Serotonine .....	10
Betrokken hersengebieden .....	11
Diepe hersenstimulatie in Anorexia Nervosa.....	12
Subcallosale cingulate gyrus.....	12
Caudate Nucleus.....	13
Nucleus Accumbens .....	13
Conclusies.....	14
Referenties .....	16

## Introductie

In 1873 deden zowel William Gull (Gull, 1873) als Ernest Lasègue (Lasègue, 1873) voor het eerst gedetailleerd verslag van de essentiële kenmerken van AN. Deze kenmerken zijn tot op de dag van vandaag grotendeels gelijk gebleven. AN is een eetstoornis die gekenmerkt wordt door een vertekend zelfbeeld en een extreme angst voor gewichtstoename, wat leidt tot obsessief gedrag zoals (extreme) calorierestrictie en veel sporten om zo een lage body-mass index (BMI) te behouden of verkrijgen. De stoornis bereikt wereldwijd een prevalentie van 0,5% en komt voornamelijk voor bij vrouwen tussen de 15 en 24 jaar (Hoek, 2006). AN kan ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid en omvat onder andere energiegebrek, amenorroe (bij vrouwen), osteoporose en hartfalen (Bachrach, Guido, Katzman, & Litt, 1990; de Simone et al., 1994; Pinheiro et al., 2008). Het aantal anorexiapatiënten is in de laatste eeuw steeds verder toegenomen (Hoek, 2006). In de tijd van William Gull genas slechts 50% van de patiënten van de ziekte. Hoewel de ernst van de ziekte erkend wordt, is dit percentage ondanks nieuwe behandelmethoden tot op de dag van vandaag gelijk gebleven. AN kent bovendien de hoogste mortaliteit van alle psychiatrische stoornissen en één op de vijf sterfgevallen is het gevolg van zelfmoord (Arcelus, 2011). Gezien het ernstige beloop van AN en het gebrek aan een goed werkende therapie is het curciaal om nieuwe behandelmethoden te verkennen.

Een nieuw opkomende en veelbelovende behandelmethode is DBS. DBS is een ingreep waarbij een of meerdere microelektrodes geïmplantieerd worden in vooraf nauwkeurig bepaalde hersengebieden. Een pacemaker zorgt dat de elektrodes elektrische signalen afgeven aan het brein. Hoewel het exacte werkingsmechanisme van DBS niet bekend is, leidt DBS in de dysfunctionele bewegingscircuits bij bewegingsstoornissen zoals parkinson en dystonie tot significante verbeteringen van symptomen (Rizzone et al., 2014; Vidailhet et al., 2005). Resultaten als deze hebben geleid tot toegenomen interesse voor het gebruik van DBS bij andere mentale stoornissen, waar AN er een van is. Het doel van deze scriptie is om meer inzicht te verkrijgen in de mogelijkheid van DBS als nieuwe behandeling voor patiënten met AN.

# Geschiedenis en werking van diepe hersenstimulatie

## Geschiedenis

Sinds de oudheid wordt elektrische stimulatie gebruikt voor de genezing van ziektes. Al in 46 n.Chr. werd de torpedo (een rog die elektrische schokken produceert om zijn prooi te doden) bij hoofdpijn op de plaats van de pijn gelegd. Volgens de Romeinse arts Scribonius Largus zorgde deze procedure ervoor dat elke hoofdpijn, acuut danwel chronisch, direct genezen kon worden (Langley, 1844). De procedure door de Romeinse arts wordt gezien als het eerste begin voor de ontwikkeling van DBS. In 1804 verrichtte Aldini elektrische stimulatie op onthoofde gevangenen en beschreef dat deze stimulatie zorgde voor “verschrikkelijke grimassen” (Aldini, 1804). Later diende hij publiekelijk elektrische schokken toe op een verhangen gevangene. De spieractiviteiten die dit teweeg bracht deed het overkomen alsof het lichaam weer tot leven gewekt was. Aldini wist echter beter, maar trok uit deze twee experimenten de conclusie dat corticale stimulatie en therapeutische behandeling zou kunnen vormen voor psychiatrische patiënten (Sironi, 2011). Het idee om DBS voor de behandeling van psychische ziektes te gebruiken was hiermee geboren.

José M. Delgado was de eerste wetenschapper die tussen 1952 en 1969 elektrodes in de hersenen van mensen plaatste, voornamelijk bij schizofrenie- en epilepsiepatiënten en daarmee de eerste menselijke DBS gaf (Sironi, 2011). Chronische DBS werd voor het eerst toegepast op parkinsonpatiënten in 1965. Voor het eerst werd DBS gezien als een goede vervanger voor het – veel meer definitieve – aanbrengen van laesies (Sem-Jacobsen, 1965).

## Operatie

Bij DBS worden microelektrodes in de hersenen geplaatst. Vooraf aan de operatie wordt de plaats van de stimulatie bepaald. Het gebied dat gestimuleerd wordt is afhankelijk van de symptomen van de patiënt. Dit kan bijvoorbeeld de subthalamische nucleus zijn bij essentiële tremor: het trillen van lichaamsdelen zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak. Om de operatie uit te voeren wordt gebruik gemaakt van een stereotact, een metalen stellage die op het hoofd vastgezet wordt. Hiermee kan de plaats van stimulatie nauwkeurig gevonden worden en wordt tevens de elektrode ingebracht. De elektrode is met een draad verbonden aan een pacemaker die in de meeste gevallen subcutaan onder de clavicula geplaatst wordt (zie figuur 1). Na de operatie kunnen de frequenties en amplitude van de stimulatie geoptimaliseerd worden om te zorgen voor zoveel mogelijk symptoombestrijding en zo weinig mogelijk bijwerkingen. Allereerst wordt het contactpunt van de elektrode die het beste in het te stimuleren gebied ligt bepaald. Vervolgens wordt kan met het voltage de grootte van het gebied worden bepaald. Hoe groter het voltage is, des te groter het gebied is dat gestimuleerd wordt. In praktijk ligt het voltage tussen de 1 en 9 V. Als laatste kunnen de frequentie en pulsintervallen worden bepaald. Voor de frequentie geldt dat een hogere frequentie zorgt voor meer effect (Ostrem et al., 2014). De waarden liggen tussen 5 en 60 Hz als lage frequentie en 130-180 Hz als hoge frequentie. Het pulsinterval is afhankelijk van het te behandelen symptoom en varieert meestal van 60-240  $\mu$ s (Udupa & Chen, 2015).



**Figuur 1** Overzicht van het DBS systeem. Een in de hersenen geplaatste elektrode is verbonden met een subcutane pacemaker (Afgeloid van Butson, Tamm, Jain, Fogal, & Krüger, 2013).

## **Mechanisme**

DBS brengt lokale elektrische effecten maar ook vele neurochemische veranderingen teweeg, waaronder een verhoogde afgifte van neurotransmitters in het gestimuleerde netwerk. Het gaat dan om de neurotransmitters dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat en serotonine (Udupa & Chen, 2015). Ook activeert DBS efferente axonen en remt het tegelijkertijd target neuronen en neuronale netwerken (Herrington, Cheng, & Eskandar, 2015). Bij patiënten met parkinson worden bovendien afwijkende oscillaties gevonden ten opzichte van een controlegroep die symptomen bij de patiënten oproepen, die verdwijnen met elektrische stimulatie (Herrington et al., 2015). Hoewel verschillende aspecten van DBS zijn onderzocht en DBS al relatief lang wordt gebruikt, is het exacte werkingsmechanisme nog onbekend.

## **Risico's**

DBS leidt bij veel patiënten tot een significante reductie van ziektesymptomen die bij deze patiënten met andere therapieën niet mogelijk bleek. De stimulatie wordt bij meerdere stoornissen toegepast en geeft zelden ernstige bijwerkingen. Wel kan de stereotactische operatie, hoewel weinig voorkomend, leiden tot complicaties (Voges et al., 2006). De meest voorkomende complicaties zijn bloedingen en infecties (respectievelijk in 1-2% en 3-5% van de gevallen) (Doshi, 2011). Andere complicaties die voor kunnen komen zijn paniekaanvallen tijdens de operatie, ontwikkeling van een hematoom in de omgeving van de pacemaker, verplaatsing van de elektrode en ulcers rondom de hoofdwond (Doshi, 2011). Stereotactische operatie vindt vaak plaats onder lokale anesthesie, omdat bij een wakkere patiënt beter gecontroleerd kan worden of de elektrode goed geplaatst wordt en niet andere hersengebieden uitschakelt of overactiveert. Desondanks kunnen ook door de operatie onder lokale anesthesie uit te voeren niet alle bijwerkingen worden voorkomen. Bijwerkingen treden op afhankelijk van de locatie van de elektrode en kunnen bij bewegingsstoornissen leiden tot veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, depressie, dystonie en spraakproblemen (Cyron, 2016; Pourfar & Mogilner, 2016). Een ander nadeel van DBS is dat de stimulatie levenslang moet worden gegeven. De batterij in de pacemaker gaat niet oneindig lang mee en zal op den duur moeten worden vervangen. Omdat de pacemaker subcutaan geplaatst is vereist dit een operatie.

DBS wordt gezien als de opvolger van het veel oudere aanbrengen van laesies. Bij tegenvallende resultaten of teveel storende bijwerkingen, kan de stimulatie echter altijd volledig gestopt worden, waarmee de effecten die DBS teweeg bracht vrijwel gelijk verdwijnen, iets dat bij het aanbrengen van laesies niet mogelijk is en DBS daarmee een groot voordeel geeft ten opzichte van een laesie.

# Diepe hersenstimulatie voor bewegingsstoornissen en psychiatrische aandoeningen

## Bewegingsstoornissen

Op dit moment wordt DBS voornamelijk op grote schaal toegepast bij patiënten met de ziekte van Parkinson. DBS is bij parkinson een standaard therapie wanneer medicatie onvoldoende werkt. Sinds de eerste chronische DBS in 1965 hebben meer dan 100.000 parkinsonpatiënten DBS ondergaan (Umemura et al., 2016). Stimulatie bij de ziekte van Parkinson wordt op dit moment toegepast in de thalamus, subthalamische nucleus of de globus pallidus. De globus pallidus reguleert vrijwillige motoriek en is verstoord bij parkinsonpatiënten. Ook de thalamus en subthalamische nucleus zijn betrokken bij motoriek en zorgen na stimulatie voor vermindering van tremor (tabel 1) (Benabid et al., 1996; Liu et al., 2014). DBS geeft goede effecten bij parkinson op de lange termijn. Na tien jaar ondervinden patiënten nog steeds meer positieve dan negatieve gevolgen van hun elektrische stimulatie, hoewel de progressie van parkinson met DBS niet kan worden tegengegaan (Rizzone et al., 2014). Behalve bij de ziekte van Parkinson, wordt DBS ook voor de behandeling van andere bewegingsstoornissen zoals essentiële tremor en dystonie gebruikt (Koller, Lyons, Wilkinson, & Pahwa, 1999; Rehnrota et al., 2003; Vidailhet et al., 2005). Ook bij deze twee stoornissen blijkt DBS na enkele jaren nog een goed werkende en veilige therapie te zijn (Børretzen et al., 2014; Krause et al., 2016).

Naast parkinson, essentiële tremor en dystonie worden er ook steeds meer onderzoeken naar DBS in andere stoornissen gedaan. Zo zijn er succesvolle onderzoeken verricht naar DBS bij chronische pijn (Marchand, Kupers, Bushnell, & Duncan, 2003; Owen, Green, Stein, & Aziz, 2006) en epilepsie (Jin et al., 2016) met significante symptoomvermindering. Ook zijn klinische trials uitgevoerd voor de ziekte van Huntington (Beste et al., 2014; Biolsi, Cif, Fertit, Robles, & Coubes, 2008), Alzheimer (Laxton et al., 2010; Viana, Vickers, Cook, & Gilbert, 2017) en Gilles de la Tourette (Servello, Zekaj, Saleh, Lange, & Porta, 2016).

## Depressie

DBS wordt sinds kort ook toegepast voor de behandeling van ernstige depressies. In de meeste studies wordt de Cg25, ook wel Brodmann area 25 genoemd gestimuleerd (Cleary, Ozpinar, Raslan, & Ko, 2015; Puigdemont et al., 2015). De Cg25 heeft een belangrijke functie bij met name angst en droefheid (zie tabel 1) en hoewel dit gebied voor sterke vermindering van depressie kan zorgen, werkt de stimulatie bij slechts ongeveer de helft van de patiënten (Cleary et al., 2015; Mayberg et al., 1999). DBS is ook toegepast bij depressieve patiënten in het ventrale striatum (Taghva, Malone, & Rezai, 2013). Het ventrale striatum is betrokken bij het beloningssysteem (Ikemoto, 2007). Stimulatie van dit gebied geeft tot nu toe bij slechts 23 tot 53% van de patiënten toereikende vermindering van symptomen (Dougherty et al., 2015; Malone et al., 2009). Ook zijn er experimenten gedaan met DBS in specifiek alleen de nucleus accumbens, een onderdeel van het ventrale striatum dat betrokken is bij depressie en angst en een grote rol speelt in het beloningssysteem (tabel 1) (Ikemoto, 2007). Bij patiënten met een depressie wordt verminderde activiteit van de nucleus accumbens gevonden. Een studie uit 2012 zag dat de helft van de patiënten met een ernstige depressie met stimulatie van de nucleus accumbens minder depressief werden. Bovendien verminderde bij alle patiënten de mate van angst met DBS (Bewernick et al., 2010), een symptoom dat veel voorkomt bij depressie. Bij de patiënten die goed op de behandeling reageerden bleek bovendien dat behandeling ook op lange termijn effectief en veilig bleef (Bewernick, Kayser, Sturm, & Schlaepfer, 2012).

Tabel 1. Hersengebieden met bijbehorende functies en pathologieën

Hersengebieden	Functie(s)	Met DBS te behandelen pathologieën
Thal	Betrokken bij o.a. motoriek	Parkinson, essentiële tremor, chronische pijn, Gilles de la Tourette
STN	Betrokken bij o.a. motoriek	Parkinson, essentiële tremor, dystonie
Gpi	Regulatie van vrijwillige motoriek	Parkinson, dystonie, huntington, Gilles de la Tourette
Cg25	Perceptie van angst en droefheid	Depressie, AN
VS ( met NAc)	Betrokken bij angst en droefheid en belangrijk in het beloningssysteem	Depressie, obesitas, AN, Gilles de la Tourette, verslaving
Hyp (met LH enVMH)	Betrokken bij voeding, LH als hongercentrum en VH als verzadigingscentrum	Obesitas
RN	Aanmaak en afgifte van serotonine, projectie naar hogere hersengebieden	AN
CN	Betrokken bij o.a. motoriek, beloning, planning en consequenties	AN
Prefrontale cortex	Executieve functies, o.a betrokken bij emoties, planning en consequenties	AN
Pariëtale cortex	Ruimtelijk denken, o.a betrokken bij eigen lichaamsbeeld en mate van inzicht in eigen stoornis	AN
Amygdala	Betrokken bij angst en emoties	AN

Hersengebieden waar DBS is toegepast of in de toekomst kan worden toegepast met hun bijbehorende (meest relevante) functie(s) en op de dit moment met DBS te behandelen pathologieën. Afkortingen: Thal= thalamus, STN= subthalamische nucleus, Gpi= globus pallidus, Cg25= subcallosale cingulate gyrus, VS= ventrale striatum, NAc= nucleus accumbens, Hyp= hypothalamus, LH= laterale hypothalamus, VMH= ventromediale hypothalamus, RN= raphe nuclei, CN= caudate nucleus.

## Verslaving

Zoals eerder vermeld is de nucleus accumbens een belangrijke kern voor beloning. De nucleus accumbens ontvangt input van dopaminerge neuronen uit het ventrale tegmentum welke geactiveerd worden bij onder andere aandacht, voedsel of seks en zorgen voor een verhoogde dopamineafgifte in de nucleus accumbens (Müller et al., 2013). Verslavend gedrag en verslavende middelen zoals alcohol en nicotine beïnvloeden deze neuronen en zorgen ervoor de iemand zich afhankelijk gaat voelen van bepaalde middelen of gedragingen. Er is enige casuïstiek bekend waarin DBS als behandeling is gebruikt bij proefpersonen met een verslaving. Müller en zijn collega's rapporteerden drie casussen waarin na DBS van de nucleus accumbens sterke vermindering van alcoholmisbruik optrad. Twee proefpersonen bleken na een jaar zelfs geen druppel alcohol meer gedronken te hebben (Müller et al., 2009). In 2011 en 2012 ondergingen een alcoholverslaafde en een heroïneverslaafde patiënt DBS in de nucleus accumbens. Ook zij bleven in remissie (Li et al., 2013).

## Obesitas

Sinds een aantal jaar krijgen naast eerder genoemde aandoeningen ook eetstoornissen steeds meer aandacht op het gebied van DBS. Een eetstoornis is een mentale aandoening die wordt gedefinieerd



als abnormale eetgewoonten die de fysieke of mentale gezondheid van een persoon negatief beïnvloeden. Compulsief overeten is zo'n stoornis en leidt vaak tot obesitas. Obesitas wordt gedefinieerd als een BMI van groter dan of gelijk aan  $30 \text{ kg/m}^2$  en komt wereldwijd steeds vaker voor. In 2014 waren meer dan 600 miljoen volwassenen obees ("Obesity and overweight", 2017). Obesitas vormt een groot risico voor de wereldgezondheid. Daarom wordt er veel onderzoek gedaan naar het voorkomen en genezen van obesitas. De therapie die op dit moment het beste lijkt te werken is bariatrische chirurgie (met name roux-en-y gastric bypass). Omdat deze therapie veel complicaties en bijwerkingen met zich meebrengt en leidt tot een relatief hoge morbiditeit tot 7% (Lim, Jahansouz, Abraham, Leslie, & Ikramuddin, 2016) is een nieuwe therapie gewenst.

Uit dierproeven blijkt DBS een veelbelovende techniek voor de behandeling van obesitas. Studies met elektrische stimulatie bij ratten laten zien dat de hypothalamus een belangrijke rol speelt bij voedselinname, waarbij de laterale hypothalamus gezien wordt als het hongercentrum en de ventromediale hypothalamus als het verzadigingscentrum (tabel 1) (Sani, Jobe, Smith, Kordower, & Bakay, 2007; Stenger, Fournier, & Bielajew, 1991). Stimulatie van laterale hypothalamus met hoge frequenties van 180-200 Hz veroorzaakte vermindering van de voedselinname en gewichtsverlies (Sani et al., 2007). Stimulatie van de ventromediale hypothalamus zorgde eveneens voor remming van de voedselinname, hoewel het effect na enkele weken minder sterk wordt (Stenger et al., 1991).

Ook bij mensen is enkele casuïstiek bekend. Whiting en collega's verrichtten DBS in de laterale hypothalamus en ondervonden dat dit een veilige therapie is bij mensen met obesitas. De stimulatie zorgde bovendien voor een significante verhoging van de metabole activiteit in rust en een lichte gewichtsafname bij twee van de drie patiënten (Whiting et al., 2013). Na stimulatie in de nucleus accumbens werd in één casus met hypothalamische obesitas wel een significant gewichtsverlies gevonden (Harat, Rudas, Zielinski, Birska, & Sokal, 2016). Ook bij andere eetstoornissen zoals bulimia nervosa of selective eating disorder kan, hoewel hier nog geen onderzoek naar gedaan is, DBS in de toekomst een mogelijke therapie zijn. Wel is het onderzoek naar DBS bij AN steeds meer in opkomst.

## Anorexia Nervosa

AN is een eetstoornis waarvan de diagnose volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) kan worden gesteld indien aan alle van de volgende kenmerken wordt voldaan:

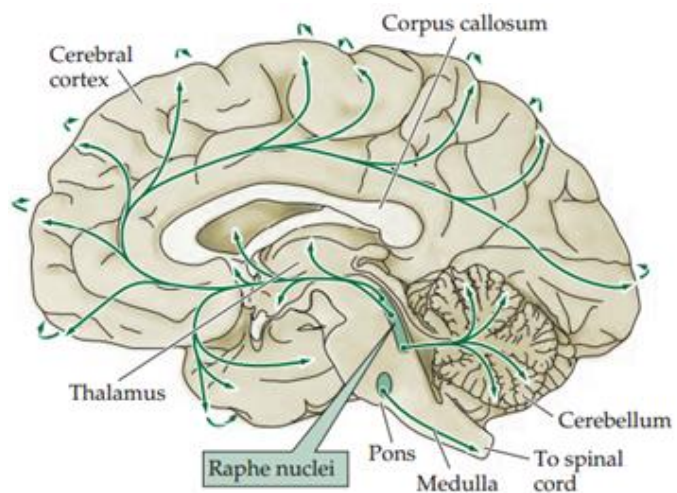
- Een verminderde energie-inname ten opzichte van de energiebehoefte, resulterend in een te lage BMI ( $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ )
- Intense angst om dik te worden of gedrag dat dik worden verhindert, zelfs bij ondergewicht
- Een verstoord beeld van het eigen lichaamsgewicht of figuur

AN kent twee subtypen: het restrictieve en het purgerende type, waarbij bij de laatste wordt gebrakt of laxeermiddelen worden gebruikt. Voor specificaties wat betreft de ernst van de stoornis wordt een BMI van  $\geq 17.0 \text{ kg/m}^2$  geassocieerd als licht AN, een BMI van 16-17 als matig, een BMI van 15-16 als ernstig, en een BMI van  $< 15.0 \text{ kg/m}^2$  als zeer ernstig (DSM-5). Naast bovengenoemde kenmerken wordt AN geassocieerd met onder andere depressie, stemmingswisselingen, angst, hyperactiviteit, perfectionisme en obsessief-compulsief gedrag.

## Serotonine

Het ontstaan van AN wordt gelinkt aan een verstoorde serotoninebalans (Kaye, 2008). Serotonine is een neurotransmitter die onder andere betrokken is bij depressie, eetlust en verslaving (Müller & Homberg, 2015; Ruhé, Mason, & Schene, 2007; Voigt & Fink, 2015). Serotonine wordt aangemaakt en uitgescheiden door de raphe nucleï in de hersenstam en projecteert op hogere hersengebieden, waaronder de amygdala en hippocampus (tabel 1, figuur 2) (Purves et al., 2004). Kaye en anderen (Kaye, Ebert, Raleigh, & Lake, 1984) zagen dat ten opzichte van een controlegroep, proefpersonen met AN en ondergewicht sterk verlaagde 5-hydroxyindoolazijnzuurwaarden (5-HIAA, een serotonine-metabooliet die via de urine

wordt uitgescheiden) hadden. Wanneer anorexiapatiënten op een gezond gewicht kwamen en bleven, lagen de 5-HIAA waarden op lange termijn ( $20 \pm 7$  maanden) juist hoger dan die van de controlegroep. De onderzoekers stellen dat AN ontstaat door een verstoorde modulatie van het serotonerge systeem (Kaye et al., 1984). Serotonine wordt echter gesynthetiseerd uit tryptofaan, een essentieel aminozuur dat alleen via de voeding kan worden opgenomen. Bij extreme calorierestrictie, zoals bij AN voorkomt, kan een tekort aan tryptofaan optreden, waardoor er onvoldoende serotonine wordt gesynthetiseerd (Haleem, 2017). Dit kan het gevonden tekort aan 5-HIAA bij anorexiapatiënten met ondergewicht verklaren, maar verklaart niet waardoor de 5-HIAA waarden bij anorexiapatiënten verhoogd zijn na herstel van het gewicht. Mogelijk is er langdurige overcompensatie van het lichaam, waardoor er na gewichtstoename teveel serotonine wordt aangemaakt. Ook onvoldoende modulatie van het serotoninesysteem blijft een optie. Of een tekort aan serotonine een oorzaak of een gevolg is blijft tot op heden onduidelijk en moet verder worden onderzocht. Wel kunnen de tekorten aan serotonine in anorexiapatiënten de associatie met depressie, stemmingswisselingen en obsessief-compulsief gedrag verklaren (Jenkins, Nguyen, Polglaze, & Bertrand, 2016; Ruhé et al., 2007; Voigt & Fink, 2015). Een duidelijke oorzaak voor AN is nog niet gevonden, maar dat de serotoninepathway een rol speelt is duidelijk.



Figuur 2 Hersenen met serotonerge kernen (raphe nucleï) en serotonerge distributie (groene pijlen) (Afgeleid van Purves et al., 2004).

## Betrokken hersengebieden

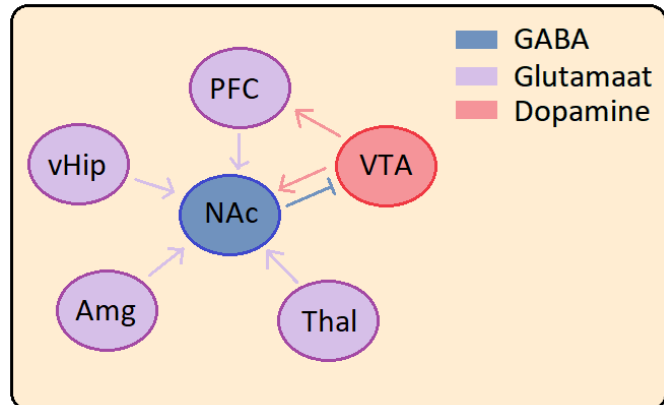
Beeldvormende studies toonden veranderingen aan in verschillende gebieden in de hersenen van patiënten met AN. Onder andere de prefrontale cortex, anterior cingulate gyrus en het ventrale striatum laten afwijkingen zien. Er werden zowel verhoogde als verlaagde activiteit bij anorexiapatiënten gevonden ten opzichte van een controlegroep (Fladung et al., 2010; Naruo et al., 2001; Uher et al., 2004). Echter heeft ondervoeding waarschijnlijk bijgedragen aan deze resultaten, gezien vrijwel alle verschillen waren verdwenen na gewichtsherstel van de anorexiapatiënten.

Wel hebben zowel patiënten met AN in remissie als zieke anorexiapatiënten meer activatie in het beloningssysteem als een voedselstimulus werd aangeboden (Uher et al., 2003). De belangrijkste gebieden betrokken bij beloning en hun relaties tot elkaar (Cooper, Robison, & Mazei-Robison, 2017) zijn weergegeven in figuur 3. Te zien is dat alle gebieden van invloed zijn op de nucleus accumbens, die hierdoor in het beloningssysteem een belangrijke kern vormt. Een verslaving

wordt voornamelijk gemedieerd door het beloningssysteem. Men zou kunnen stellen dat AN geen verslaving is, omdat anorexiapatiënten door niet te eten zowel een kortdurend effect als een effect op lange termijn willen verkrijgen, terwijl een drugsverslaafde alleen naar een effect op korte termijn op zoek is. Echter is een gedragsverslaafde wel op zoek naar een effect op langere termijn. Het doel van een gameverslaafde kan bijvoorbeeld het heel goed worden in een bepaald spel zijn. Het gedrag dat hiervoor nodig is – veel gamen – wordt dan uiteindelijk verslavend, zonder dat het doel op zich daar nog belangrijk voor is. Het oorspronkelijke doel van een anorexiapatiënt is dun worden om er zo mooier uit te zien. Het bijbehorende gedrag is diëten. Zoals de gamer op den duur beloning ondervond van het gamen, zo ondervindt de anorexiapatiënt emotionele beloning van het vermijden van voedsel: diëten is een verslaving geworden. Bovendien kan succesvol diëten een gevoel van controle over het eigen lichaam opwekken: de honger kan worden overwonnen. Ook dit gevoel van controle kan verslavend werken (Barbarich-marsteller, Foltin, & Walsh, 2015).

Bij patiënten die hersteld waren van AN werd overactivatie van de caudate nucleus, dorsolaterale prefrontale cortex en pariëtale cortex gevonden (Wagner et al., 2007). Deze gebieden zijn betrokken bij planning en consequenties (tabel 1). De pariëtale kwab wordt bovendien geassocieerd met een verstoord eigen lichaamsbeeld en weinig inzicht in eigen stoornis, twee belangrijke kenmerken van AN (Kuyck van et al., 2009; Uher et al., 2004). Een ander belangrijk kenmerk van AN is de intense angst om dik te worden. Angst wordt met name gemedieerd door de amygdala, een kern in het limbische circuit. Patiënten die hersteld zijn van AN hebben verminderde activiteit van de amygdala in een emotionele conflicttaak (Bang, Rø, & Endestad, 2016).

Hoewel een duidelijk beeld geschept kan worden van de betrokken hersengebieden bij AN, is er over de daadwerkelijke etiologie nog weinig bekend. Dit maakt het vinden van een goede behandelstrategie lastig. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) kunnen worden gebruikt om depressieve symptomen bij anorexiapatiënten te verlichten, maar blijken vaak niet effectief te werken (Holtkamp et al., 2005; Vaswani & Kalra, 2004). Bovendien leiden SSRI's tot gewichtsafname (Strober, Freeman, & Morrell, 1997). Een andere optie is cognitieve gedragstherapie. Na gewichtsherstel is de kans op een terugval met cognitieve gedragstherapie significant verminderd, hoewel 30 tot 75% op lange termijn toch weer terugvalt in anorectisch gedrag (Guarda, 2008). Het is daarom belangrijk een betere behandeling voor AN te vinden. DBS is een veelbelovende therapie.



**Figuur 3** Overzicht van de belangrijkste beloningsgebieden. GABA-erge (blauw), glutamerge (paars) en dopaminerge (rood) inputs zijn met pijlen weergegeven. NAc= nucleus accumbens, VTA= ventrale tegmentum, PFC= prefrontale cortex. vHip= ventrale hippocampus, Amg= amygdala en Thal= thalamus.

# Diepe hersenstimulatie in Anorexia Nervosa

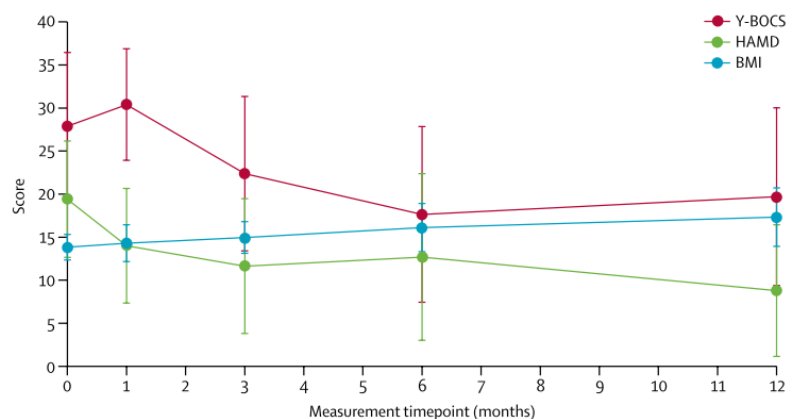
De behandeling van AN met behulp van DBS is nog in het beginstadium. Er zijn echter een aantal studies gedaan naar de effecten van elektrische stimulatie in de hersenen van anorexiapatiënten. Deze staan hieronder beschreven.

## Subcallosale cingulate gyrus

Een significant deel van de anorexiapatiënten kampt met een depressie. Halmi en anderen volgden tien jaar lang een groep van 62 anorexiapatiënten. 68% kreeg naast AN ook de diagnose depressie (Halmi et al., 1991). Daarnaast vinden beeldvormende studies dezelfde patronen van disfunctie bij AN als bij depressie (Hamani et al., 2011; Kaye, Wagner, Fudge, & Paulus, 2010). De Cg25 is op dit moment het meest gebruikte doelgebied voor DBS als therapie bij depressie. Wegens comorbiditeit en overeenkomsten tussen AN en depressie, is Cg25 mogelijk tevens een geschikt doelgebied voor AN. Israël en anderen beschreven in 2010 een casus waarin een patiënte met DBS werd behandeld voor een ernstige depressie maar daarnaast ook kampte met recidiverende AN (Israël, Steiger, Kolivakis, McGregor & Sadikot, 2010). Na stimulatie van de Cg25 was haar depressie sterk verminderd en heeft de patiënt in een follow-up van vier jaar geen terugvallen van AN gehad.

In 2013 publiceerden Lipsman en anderen een pilot waarin zes patiënten met AN en vaak een comorbiditeit (voornamelijk depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)) DBS ondergingen (Lipsman et al., 2013). Het doel van de studie was om voornamelijk de veiligheid van DBS in de Cg25 te testen. Één patiënt kreeg een beroerte, een ander een paniekaanval tijdens de operatie en een derde een luchtembolie. Tot twee maanden postoperatief vielen de patiënten af, mogelijk mede doordat vijf van de zes patiënten kort voor de operatie gewichtsrestoratie hadden ondergaan. Na deze twee maanden bleef de BMI gestaag toenemen bij drie patiënten en bleef de BMI bij drie andere patiënten stabiel. Scores voor depressie, OCD en angst verminderden significant.

Ondanks de opgetreden complicaties waren de resultaten wat betreft de BMI, depressie, OCD en angst veelbelovend en een grotere studie werd opgezet (Lipsman et al., 2017). Ditmaal ondergingen 16 patiënten met AN met een gemiddelde ziekteduur van 18 jaar DBS. 14 van de patiënten had een onderliggende comorbiditeit, iets dat frequent voorkomt bij AN. Evenals in de pilotstudie werden de elektrodes in de Cg25 geplaatst. Patiënten werden een jaar gevolgd en de BMI, obsessieve compulsieve scores en mate van depressie werd bijgehouden (figuur 4). Vanaf drie maanden bleef de BMI significant stijgen met een gemiddelde BMI van 13,83 kg/m<sup>2</sup> voor de operatie en 17,34 kg/m<sup>2</sup> twaalf maanden na de operatie (figuur 4). Bovendien werd een sterke daling van obsessief compulsief gedrag en depressie waargenomen. De onderzoekers concludeerden dat de veiligheid van de stereotactische operatie vergelijkbaar is met een DBS operatie bij andere psychiatrische aandoeningen en stellen dat DBS een veelbelovende techniek is voor de behandeling van AN.



**Figuur 4 Klinische en psychische parameters.** Parameters zijn getest op 0, 1, 3, 6 en 12 maanden na DBS activatie. Datapunten zijn gemiddelden en foutbalken zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen. BMI= body-mass index, Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, HAMD= Hamilton Depression Rating Scale. Voor Y-BOCS en HAMD geldt dat een lage score overeenkomt met een vermindering van symptomen (afgeleid van Lipsman et al., 2017).

## Caudate Nucleus

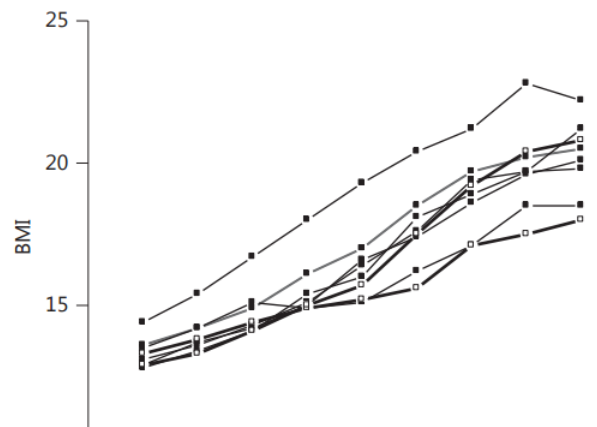
Naast de Cg25 is DBS ook toegepast bij een patiënt die een stereotactische operatie onderging voor de behandeling van OCD in de caudate nucleus, een kern in het dorsale striatum (McLaughlin et al., 2013). De patiënt leed naast OCD ook aan AN en had ten tijde van de operatie een BMI van  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , daarmee grenzend aan ondergewicht. Daarnaast had de patiënt ook een depressie (met drie zelfmoordpogingen in het verleden), een angststoornis en een hyperactiviteitsstoornis. OCD en AN komen vaak gezamenlijk voor en hebben verscheidene klinische overeenkomsten, wat het aannemelijk maakt dat OCD etiologisch aan AN gerelateerd is (Altman & Shankman, 2009). Andere behandelingen voor OCD bleken ineffectief. Het doel van de stimulatie was om de OCD symptomen te verminderen, maar na plaatsing van de elektrode in de caudate nucleus viel vooral op dat de patiënt vrijwel meteen na de operatie andere gedachten had over eten die ook op de lange termijn stabiel bleven. Ze begon hele porties te eten en at zelfs af en toe snoep, iets wat ze voor de operatie nooit deed. Hoewel deze resultaten slechts bij één persoon zijn gemeten en voornamelijk subjectieve bevindingen zijn, geven ze wel een verandering in eetpatroon in deze casus weer. Haar BMI stabiliseerde naar tussen de  $18,9$  en  $19,6 \text{ kg/m}^2$  op lange termijn, terwijl de vrouw voor de operatie vrijwel altijd aan ondergewicht leed.

## Nucleus Accumbens

Een andere kern in het striatum is de nucleus accumbens. De kern behoort tot de basale kernen en is, zoals eerder beschreven, betrokken bij het beloningssysteem. Voedsel is een van de stimuli die zorgt voor activatie van het beloningssysteem, waardoor meer dopamine wordt vrijgemaakt in de nucleus accumbens (Ulf J. Müller et al., 2013). De nucleus accumbens is bovendien gelinkt aan verslaving. Gezien de verslavende aard van AN en de link met voedselstimuli, is de nucleus accumbens een interessante target voor DBS.

In 2013 werd onderzoek gedaan naar zowel de effecten van ablatie als DBS in de nucleus accumbens van patiënten met refractaire AN (Wang, Chang, Geng, Wang, & Gao, 2013). Het gemiddelde BMI van deze patiënten was slechts  $13,3 \text{ kg/m}^2$ . Bovendien vertoonden de patiënten kenmerken van depressie en een angststoornis. Zes patiënten ondergingen ablatie en twee kregen een geïmplanteerde elektrode in de nucleus accumbens. Een jaar na de operatie waren de bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur bij alle acht patiënten significant verbeterd ten opzichte van voor de operatie. Deze vitale kenmerken bereikten zo goed als hun normaalwaarde. Ook de BMI van alle patiënten was in twaalf maanden sterk verbeterd (figuur 5). De patiënten die DBS kregen hadden na een jaar een BMI van  $18,0$  en  $20,8 \text{ kg/m}^2$ . Bovendien bleek dat stereotactische operatie in de nucleus accumbens niet alleen leidde tot een verbetering van BMI en vitale kenmerken, maar ook een positief effect had op angst en depressie.

Ook is DBS bij vier jonge patiënten van 16 tot 17 jaar met ernstige AN toegepast. De patiënten hadden een gemiddeld BMI van slechts  $11,9 \text{ kg/m}^2$  en hadden allen een comorbiditeit (OCD bij drie patiënten en een angststoornis bij één patiënt). Na een follow-up van gemiddeld 38 maanden was de BMI van de groep verhoogd naar  $19,6 \text{ kg/m}^2$ . Slechts één patiënt had nog licht ondergewicht ( $\text{BMI}=18,4 \text{ kg/m}^2$ ). Bovendien waren scores voor angst en obsessief-compulsief gedrag sterk verminderd (Wu et al., 2013).



Figuur 5 BMI per proefpersoon. ■ = patiënten die bilaterale verwijdering van de nucleus accumbens ondergingen, □ = patiënten die bilaterale DBS in de nucleus accumbens ondergingen (afgeleid van (McLaughlin et al., 2013).

## Conclusies

AN is een ernstige psychiatrische ziekte met een laag genezingspercentage, hoge mortaliteit en veel comorbiditeiten. Omdat huidige therapieën nog onvoldoende resultaat geven, is het cruciaal om nieuwe behandelmethoden te onderzoeken. DBS is een veelbelovende behandelmethode die tot nu toe voornamelijk werd gebruikt bij parkinsonpatiënten, maar ook steeds meer interesse wekt bij psychiatrische stoornissen. AN is daar een goed voorbeeld van. Vanwege de ernst van de ziekte en het gebrek aan een goede behandeling is het belangrijk om de mogelijkheid van DBS als nieuwe behandeling voor AN te onderzoeken.

Hoewel het exacte mechanisme achter DBS nog niet bekend is, zijn er tot nu toe veelbelovende resultaten geboekt bij bewegingsstoornissen zoals parkinson en dystonie. Ook bij andere stoornissen zoals depressie, verslaving en obesitas is DBS een techniek die in de toekomst steeds meer gebruikt zal worden. De operatie kent bij deze stoornissen weinig complicaties en is minder definitief en beter aan te passen dan het voorheen veel gebruikte aanbrengen van laesies (Larson, 2014).

DBS is op dit moment in drie hersengebieden toegepast bij AN. De meeste onderzoeken zijn gedaan in de Cg25. Dit gebied is sterk betrokken bij depressief gedrag en is dan ook een veelgebruikte target bij de behandeling voor depressie (Puigdemont et al., 2015). Anorexiapatiënten kampen vaak met depressie. De studies lieten zien dat na stimulatie angst, depressie en obsessief-compulsief gedrag sterk verminderden (Israël et al., 2010; Lipsman et al., 2013, 2017). Bovendien lieten Lipsman en collega's zien dat de BMI van de patiënten eerst enkele maanden afnam, maar daarna gestaag bleef stijgen (Lipsman et al., 2013, 2017). Anorexiapatiënten hebben vaak al een erg laag BMI. Een nog verdere verlaging in de eerste maanden na DBS is daarom erg gevaarlijk en verhoogt de morbiditeit en mortaliteit. Hoewel de gevonden resultaten impliceren dat DBS een goede techniek is voor anorexiapatiënten, moet men patiënten na de operatie goed monitoren en proberen te voorkomen dat zij een nog lager gewicht krijgen na de operatie.

DBS is ook toegepast in de caudate nucleus, een target bekend voor de behandeling van OCD. Hoewel deze patiënt behandeld werd voor OCD, bleek zij na de operatie ook minder last van haar AN te hebben. De caudate nucleus is ook betrokken bij voedselprikkel (Cowdrey, Park, Harmer, & McCabe, 2011; Rothmund et al., 2011) en hoewel dit slechts één casus is, zijn de resultaten zodanig dat verder onderzoek naar dit gebied als target voor de behandeling van AN te adviseren is.

Als laatste is DBS toegepast in de nucleus accumbens. De nucleus accumbens is sterk betrokken bij beloning en dient daardoor ook als doelgebied voor DBS bij verslaving. Hoewel DBS bij slechts zes patiënten in twee verschillende studies is beschreven, lijkt DBS in de nucleus accumbens tot nu toe de beste resultaten te geven. Wang en collega's zagen dat al in de eerste maand na de operatie het gewicht van de patiënten begon toe te nemen en verbeterden ook vitale kenmerken zoals bloeddruk en hartslag. Bovendien namen angst en depressie direct af bij de patiënten (Wang et al., 2013). Een tweede studie behandelde vier minderjarige patiënten met een extreem laag gewicht met stimulatie in de nucleus accumbens (Wu et al., 2013). Symptomen van deze patiënten waren ook na een lange follow up sterk verminderd en hoewel deze studie slechts een pilot is, zijn de gevonden resultaten veelbelovend voor de toekomst.

Hiermee zijn nog niet alle denkbare targets in AN onderzocht. Voor nu lijken naast de Cg25, caudate nucleus en nucleus accumbens ook de pariëtale cortex en amygdala veelbelovende doelgebieden te zijn voor DBS bij AN. De amygdala vanwege de sterke relatie met angst en de pariëtale cortex, omdat dit gebied gelinkt wordt aan de perceptie van een verstoord lichaamsbeeld en een gebrek aan inzicht in de eigen stoornis. De pariëtale cortex is echter een relatief groot gebied, waardoor het risico op veel bijwerkingen groot is en het lastig te bepalen is waar de elektrode precies geplaatst moet worden. Ook moet de optie opengehouden worden om DBS in meerdere gebieden tegelijk toe te passen om zo maximale symptoomvermindering en zo weinig mogelijk bijwerkingen te bewerkstelligen.

Hoewel de tot nu toe uitgevoerde studies veelbelovende resultaten geven, is het belangrijk er rekening mee te houden dat DBS bij patiënten met AN meer risico's met zich meebrengt dan bij de meeste andere stoornissen waar DBS nu wordt toegepast. Allereerst zijn bijwerkingen afhankelijk van de locatie van de elektrode en hoewel ze wijdverbreid onderzocht zijn bij parkinson, is er door een gebrek aan studies nog maar weinig over bijwerkingen bij AN bekend. Daarnaast hebben anorexiapatiënten vaak een verhoogde gevoeligheid voor angst, waardoor het plausibel is dat paniekaanvallen tijdens de operatie frequent voorkomen. Goede begeleiding van een psychiater tijdens de operatie zou hiervoor een oplossing kunnen bieden. Daarnaast hebben anorexiapatiënten ondergewicht. Ondergewicht verhoogt het risico op overlijden tijdens de operatie of aan de complicaties achteraf (Tjeertes et al., 2015). Na de operatie zal de patiënt bij goed resultaat wellicht vrij plotseling meer voeding tot zich nemen. Hiermee is de kans op het hervoedingssyndroom, een verstoorde elektrolytenbalans leidend tot ernstige complicaties en soms zelfs tot overlijden, extreem toegenomen (Crook, 2017). Het is belangrijk om hier bij toekomstig onderzoek rekening mee te houden.

Ook moet goed in gedachten worden gehouden dat het mechanisme van DBS niet bekend is. Bovendien is DBS symptoombestrijding en leidt het niet tot genezing van de patiënt. DBS zal dus levenslang moeten worden ingezet. Het is niet goed duidelijk wat DBS in de hersenen teweeg brengt en hoewel bijwerkingen tot nu toe reversibel blijken te zijn, is niet bekend wat voor effecten DBS op anorexiapatiënten heeft op de lange termijn. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn de langetermijneffecten erg goed, maar omdat deze patiënten vaak veel ouder zijn dan anorexiapatiënten is het lastig deze groepen met elkaar te vergelijken. Anorexiapatiënten zijn vaak jong en zullen nog vele decenia DBS ontvangen, waar dat bij parkinsonpatiënten veel korter is. Er is daarom meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten en het exacte werkingmechanisme van DBS bij AN, voordat DBS bij AN op grotere schaal kan worden toegepast. Bovendien blijven studies naar de etiologie en genezing van AN cruciaal.

De ernst van de ziekte en het gebrek aan een goed werkende behandeling rechtvaardigen de overweging om een invasieve therapie als DBS te gebruiken voor de behandeling van AN. Het is belangrijk om hierbij eerst beter in kaart te brengen welk hersengebied het meest geschikt is voor stimulatie bij AN. Bovendien zal beter onderzocht moeten worden wat de risico's, langetermijngevolgen en het werkingsmechanisme van DBS bij AN zijn. Voorlopig hebben gedragstherapieën en SSRI's de voorkeur als behandeling voor AN, maar in de meest ernstige gevallen, waar een verhoogde kans op mortaliteit is en waarin overige behandelingen niet werkzaam zijn, is DBS een te overwegen behandeloptie.

## Referenties

- Aldini, J. (1804). Theoretical and experimental essay about galvanism (1e ed.). Geraadpleegd op 20 juni 2017 van <https://books.google.nl/books?hl=nl&lr=&id=SWL0MfpAH10C&oi=fnd&pg=PA16&ots=clnC7Z1Cn5&sig=vjzM4qOpooTwg0g-EBhG8lk8oaU#v=onepage&q&f=false>
- Altman, S. E., & Shankman, S. A. (2009). What is the association between obsessive-compulsive disorder and eating disorders? *Clinical Psychology Review, 29*(7), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.08.001>
- Arcelus, J. (2011). Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders. *Archives of General Psychiatry, 68*(7), 724. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74>
- Bachrach, L., Guido, D., Katzman, D., & Litt, I. (1990). Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics, 86*(3). Retrieved from <http://pediatrics.aappublications.org/content/86/3/440.short>
- Bang, L., Rø, Ø., & Endestad, T. (2016). Amygdala alterations during an emotional conflict task in women recovered from anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 248*, 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.008>
- Barbarich-marsteller, N. C., Foltin, R. W., & Walsh, B. T. (2015). Does anorexia Nervosa Resemble an Addiction? *Current Drug Abuse Reviews, 4*(3), 197–200.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., ... Benazzouz, A. (1996). Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of Neurosurgery, 84*(2), 203–214. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0203>
- Beste, C., Mückschel, M., Elben, S., J Hartmann, C., C McIntyre, C., Saft, C., ... Wojtecki, L. (2014). Behavioral and neurophysiological evidence for the enhancement of cognitive control under dorsal pallidal deep brain stimulation in Huntington's disease. *Brain Structure and Function, 220*(4), 2441–2448. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0805-x>
- Bewernick, B. H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., ... Schlaepfer, T. E. (2010). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry, 67*(2), 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013>
- Bewernick, B. H., Kayser, S., Sturm, V., & Schlaepfer, T. E. (2012). Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology, 37*(9), 1975–1985. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.44>
- Biolsi, B., Cif, L., Fertit, H. El, Robles, S. G., & Coubes, P. (2008). Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *Journal of Neurosurgery, 109*(1), 130–132. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/7/0130>
- Børretzen, M. N., Bjerknes, S., Sæhle, T., Skjelland, M., Skogseid, I. M., Toft, M., & Dietrichs, E. (2014). Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor – patient satisfaction and mortality. *BMC Neurology, 14*(1), 120. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-120>
- Butson, C. R., Tamm, G., Jain, S., Fogal, T., & Krüger, J. (2013). Evaluation of interactive visualization on mobile computing platforms for selection of deep brain stimulation parameters. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics, 19*(1), 108–117. <https://doi.org/10.1109/TVCG.2012.92>
- Cleary, D. R., Ozpinar, A., Raslan, A. M., & Ko, A. L. (2015). DBS for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurgical Focus, 38*(June), 1–24. <https://doi.org/10.3171/2015.3.FOCUS1546>. Disclosure
- Cooper, S., Robison, A. J., & Mazei-Robison, M. S. (2017). Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics, 1*–11. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>
- Cowdrey, F. A., Park, R. J., Harmer, C. J., & McCabe, C. (2011). Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. *Biological Psychiatry, 70*(8), 736–743. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.028>
- Crook, M. A. (2017). Cardiac abnormalities in the refeeding syndrome. *Nutrition, 35*, 146–147. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.01.004>
- Cyron, D. (2016). Mental Side Effects of Deep Brain Stimulation (DBS) for Movement Disorders: The Futility of Denial. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 10*(April), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00017>
- de Simone, G., Scalfi, L., Galderisi, M., Celentano, A., Di Biase, G., Tammaro, P., ... Contaldo, F. (1994). Cardiac abnormalities in young women with anorexia nervosa. *Br Heart J, 71*(3), 287–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8142200>
- Doshi, P. K. (2011). Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery, 89*(2), 89–95. <https://doi.org/10.1159/000323372>
- Dougherty, D. D., Rezai, A. R., Carpenter, L. L., Howland, R. H., Bhati, M. T., O'Reardon, J. P., ... Malone, D. A. (2015). A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry, 78*(4), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.023>
- Fladung, A., Grön, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S., ... Wietersheim von, J. (2010). A Neural Signature of Anorexia Nervosa in the Ventral Striatal Reward System. *The American Journal of Psychiatry, 167*(February), 206–212.
- Guarda, A. S. (2008). Treatment of anorexia nervosa: Insights and obstacles. *Physiology and Behavior, 94*, 113–120.



- <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.020>
- Gull, W. W. (1873). V.-Anorexia Nervosa (Apepsia Hysterica, Anorexia Hysterica), 5(5).
- Haleem, D. J. (2017). Improving therapeutics in anorexia nervosa with tryptophan. *Life Sciences*, 178, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.04.015>
- Halmi, K. a, Eckert, E., Marchi, P., Sampugnaro, V., Apple, R., & Cohen, J. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 48, 712–718. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810320036006>
- Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., Laxton, A., Haber, S., & Lozano, A. M. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry*, 69(4), 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.034>
- Harat, M., Rudas, M., Zielinski, P., Birska, J., & Sokal, P. (2016). Nucleus accumbens stimulation in pathological obesity. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 50(3), 207–210. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.01.014>
- Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2015). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 214, 19–38. <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
- Hoek, H. W. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(4), 389–394. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000228759.95237.78>
- Holtkamp, K., Konrad, K., Kaiser, N., Ploenes, Y., Heussen, N., Grzella, I., & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: Insufficient evidence for efficacy. *Journal of Psychiatric Research*, 39(3), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.08.001>
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry : Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens – olfactory tubercle complex, 6. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- Israël, M., Steiger, H., Kolivakis, T., McGregor, L., & Sadikot, A. F. (2010). Deep Brain Stimulation in the Subgenual Cingulate Cortex for an Intractable Eating Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(9), e53–e54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.016>
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>
- Jin, H., Li, W., Dong, C., Wu, J., Zhao, W., Zhao, Z., ... Liu, Q. (2016). Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 37(348), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.018>
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology and Behavior*, 94(1), 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.037>
- Kaye, W. H., Ebert, M. H., Raleigh, M., & Lake, R. (1984). Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 41(4), 350–5. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790150040007>
- Kaye, W. H., Wagner, A., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2010). Neurocircuitry of Eating Disorders. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, (November 2011), 289–320. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Koller, W. C., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., & Pahwa, R. (1999). Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Movement Disorders*, 14(5), 847–850. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199909\)14:5<847::AID-MDS1021>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199909)14:5<847::AID-MDS1021>3.0.CO;2-G)
- Krause, P., Lauritsch, K., Lipp, A., Horn, A., Weschke, B., Kupsch, A., ... K??hn, A. A. (2016). Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. *Journal of Neurology*, 263(11), 2319–2326. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8253-6>
- Kuyck van, K., Gérard, N., Laere, K. Van, Casteels, C., Pieters, G., Gabriëls, L., & Nuttin, B. (2009). Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa : Evidence from functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1133–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.005>
- Larson, P. S. (2014). Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics*, 11(3), 465–474. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0274-1>
- Lasègue, E. C. (1873). On hysterical anorexia (a). 1873. *Obesity Research*, 5(5), 492–7. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00676.x>
- Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., ... Lozano, A. M. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 68(4), 521–534. <https://doi.org/10.1002/ana.22089>
- Li, N., Wang, J., Wang, X. L., Chang, C. W., Ge, S. N., Gao, L., ... Gao, G. D. (2013). Nucleus accumbens surgery for addiction. *World Neurosurgery*, 80(3–4), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.007>
- Lim, C. H., Jahansouz, C., Abraham, A. A., Leslie, D. B., & Ikramuddin, S. (2016). The future of the Roux-en-Y gastric bypass. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(7), 777–784. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1169921>
- Lipsman, N., Lam, E., Volpini, M., Sutandar, K., Twose, R., Giacobbe, P., ... Lozano, A. M. (2017). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 285–294. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30076-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30076-7)
- Lipsman, N., Woodside, D. B., Giacobbe, P., Hamani, C., Carter, J. C., Norwood, S. J., ... Lozano, A. M. (2013). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa : a phase 1 pilot trial. *The Lancet*, 381(9875), 1361–1370. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62188-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62188-6)
- Liu, Y., Li, W., Tan, C., Liu, X., Wang, X., Gui, Y., ... Chen, L. (2014). Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, 121(3), 709–718. <https://doi.org/10.3171/2014.4.JNS131711>
- Malone, D. A., Dougherty, D. D., Rezai, A. R., Carpenter, L. L., Friehs, G. M., Eskandar, E. N., ... Greenberg, B. D. (2009). Deep

- Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, 65(4), 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.029>
- Marchand, S., Kupers, R. C., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (2003). Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain*, 105(3), 481–488. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00265-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00265-3)
- Mayberg, H. L., Liotti, M., Brannan, S. K., Mcginis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., ... Fox, P. T. (1999). Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness, (May), 675–682.
- McLaughlin, N. C. R., Didie, E. R., MacHado, A. G., Haber, S. N., Eskandar, E. N., & Greenberg, B. D. (2013). Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 73(9), e29–e31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.015>
- Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural Brain Research*, 277, 146–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>
- Müller, U. J., Sturm, V., Voges, J., Heinze, H.-J., Galazky, I., Heldmann, M., ... Bogerts, B. (2009). Successful Treatment of Chronic Resistant Alcoholism by Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens: First Experience with Three Cases. *Pharmacopsychiatry*, 42(6), 288–291. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233489>
- Müller, U. J., Voges, J., Steiner, J., Galazky, I., Heinze, H. J., Möller, M., ... Kuhn, J. (2013). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for the treatment of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1282(1), 119–128. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06834.x>
- Naruo, T., Nakabeppu, Y., Deguchi, D., Nagai, N., Tsutsui, J., Nakajo, M., & Nozoe, S. (2001). Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry*.
- Ostrem, J. L., Markun, L. C., Glass, G. A., Racine, C. A., Volz, M. M., Heath, S. L., ... Starr, P. A. (2014). Effect of frequency on subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(4), 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.12.012>
- Owen, S. L. F., Green, A. L., Stein, J. F., & Aziz, T. Z. (2006). Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*, 120(1–2), 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.035>
- Pinheiro, A. P., Thornton, L. M., Plotnicov, K. H., Tozzin, F., Klump, K. L., Berrettini, W. H., ... Bulik, C. M. (2008). Patterns of Menstrual Disturbance in Eating Disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(2), 174–179. <https://doi.org/10.1002/eat>
- Pourfar, M. H., & Mogilner, A. Y. (2016). Lead Angle Matters: Side Effects of Deep Brain Stimulation Improved With Adjustment of Lead Angle. *Neuromodulation*, 19(8), 877–881. <https://doi.org/10.1111/ner.12476>
- Puigdemont, D., Portella, M., Pérez-Egea, R., Molet, J., Gironell, A., Diego-Adeliño, J. de, ... Pérez, V. (2015). A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(4), 224–231. <https://doi.org/10.1503/jpn.130295>
- Rehncrona, S., Johnels, B., Widner, H., Törnqvist, A. L., Hariz, M., & Sydow, O. (2003). Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: Double-blind assessments. *Movement Disorders*, 18(2), 163–170. <https://doi.org/10.1002/mds.10309>
- Rizzone, M. G., Fasano, A., Daniele, A., Zibetti, M., Merola, A., Rizzi, L., ... Albanese, A. (2014). Parkinsonism and Related Disorders Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson ' s disease : From the advanced phase towards the late stage of the disease ? *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(4), 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.012>
- Rothmund, Y., Buchwald, C., Georgiewa, P., Bohner, G., Bauknecht, H. C., Ballmaier, M., ... Klingebiel, R. (2011). Compulsivity predicts fronto striatal activation in severely anorectic individuals. *Neuroscience*, 197, 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.016>
- Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, 12(4), 331–359. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>
- Sani, S., Jobe, K., Smith, A., Kordower, J. H., & Bakay, R. A. E. (2007). Deep brain stimulation for treatment of obesity in rats. *Journal of Neurosurgery*, 107(4), 809–813. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/10/0809>
- Sem-Jacobsen, C. W. (1965). Depth electrographic stimulation and treatment of patients with Parkinson's disease including neurosurgical technique.
- Servello, D., Zekaj, E., Saleh, C., Lange, N., & Porta, M. (2016). Deep Brain Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome: What Does the Future Hold? A Cohort of 48 Patients. *Neurosurgery*, 78(1), 91–100. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001004>
- Sironi, V. A. (2011). Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5(August), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00042>
- Stenger, J., Fournier, T., & Bielajew, C. (1991). The effects of chronic ventromedial hypothalamic stimulation on weight gain in rats. *Physiology & Behavior*, 50(6), 1209–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798777>
- Strober, M., Freeman, R., & Morrell, W. (1997). The Long-Term Course of Severe Anorexia Nervosa in Adolescents : Survival Analysis of Recovery , Relapse , and Outcome Predictors over 10–15 Years in a Prospective Study. *International Journal of Eating Disorders*, 22(4), 339–360.
- Taghva, A. S., Malone, D. A., & Rezai, A. R. (2013). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurgery*, 80(3–4). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.068>
- Tjeertes, E. K. M., Hoeks, S. E., Beks, S. E., Valentijn, T. M., Hoofwijk, A. G. M., & Stolker, R. J. (2015). Obesity – a risk factor

- for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiology*, *15*(1), 1–7.  
<https://doi.org/10.1186/s12871-015-0096-7>
- Udupa, K., & Chen, R. (2015). The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in Neurobiology*, *133*, 27–49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.08.001>
- Uher, R., Brammer, M. J., Murphy, T., Campbell, I. C., Ng, V. W., Williams, S. C. R., & Treasure, J. (2003). Recovery and Chronicity in Anorexia Nervosa : Brain Activity Associated with Differential Outcomes. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00172-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00172-0)
- Uher, R., Murphy, T., Brammer, M. J., Dalgleish, T., Phillips, M. L., Ng, V. W., ... Treasure, J. (2004). Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, *161*(July), 1238–1246.
- Umemura, A., Oyama, G., Shimo, Y., Nakajima, M., Nakajima, A., Jo, T., ... Arai, H. (2016). Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *56*(10), 613–625.  
<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0021>
- Vaswani, M., & Kalra, H. (2004). Selective serotonin re-uptake inhibitors in anorexia nervosa. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *13*(4), 349–357. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.4.349>
- Viana, J. N. M., Vickers, J. C., Cook, M. J., & Gilbert, F. (2017). Currents of memory: Recent progress, translational challenges, and ethical considerations in fornix deep brain stimulation trials for Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.001>
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., ... Pollak, P. (2005). Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *New England Journal of Medicine*, *352*(5), 459–467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042187>
- Voges, J., Waerzeggers, Y., Maarouf, M., Lehrke, R., Kouloesakis, A., Lenartz, D., & Sturm, V. (2006). Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(7), 868–872. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081232>
- Voigt, J. P., & Fink, H. (2015). Serotonin controlling feeding and satiety. *Behavioural Brain Research*, *277*, 14–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.065>
- Wagner, A., Aizenstein, H., Ph, D., Venkatraman, V. K., Fudge, J., May, J. C., ... Kaye, W. H. (2007). Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *164*(December), 1842–1849.
- Wang, J., Chang, C., Geng, N., Wang, X., & Gao, G. (2013). Treatment of Intractable Anorexia Nervosa with Inactivation of the Nucleus Accumbens Using Stereotactic Surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *710038*, 364–372.  
<https://doi.org/10.1159/000348278>
- Whiting, D. M., Tomycz, N. D., Bailes, J., de Jonge, L., Lecoultre, V., Wilent, B., ... Oh, M. Y. (2013). Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *Journal of Neurosurgery*, *119*(1), 56–63. <https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS12903>
- Wu, H., Van Dyck-Lippens, P. J., Santegoeds, R., Van Kuyck, K., Gabriëls, L., Lin, G., ... Nuttin, B. (2013). Deep-Brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurgery*, *80*(3–4), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.039>