

Anatomie van de gebruikte targets bij diepe hersenstimulatie

Yasin Temel, Birgit Plantinga en Mark Kuijf

Samenvatting

Het doel van diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation', DBS) is het moduleren van de activiteit van specifieke anatomische gebieden in de hersenen en daarmee symptomen van neurologische of psychiatrische aandoeningen te verbeteren. Dit onderstreept de nauwe relatie tussen anatomie en functie. Anatomisch zijn de targets voor DBS voornamelijk gelegen in de basale kernen en de thalamus. Beide structuren zijn verbonden met hogere (corticale) en lagere (hersenstam) gebieden zowel door deels parallelle als deels geïntegreerde projecties. Deze projecties zijn verantwoordelijk voor motorische, associatieve en emotionele functies. Voor de bewegingsstoornissen zijn de meest relevante structuren het dorsolaterale deel van de nucleus subthalamicus, het posterootrolaterale deel van de globus pallidus internus, en de ventrolaterale kernen van de thalamus. Voor de psychiatrische ziektebeelden zijn de relevante targets het ventrale striatum, waaronder de nucleus accumbens, het ventrale deel van de capsula interna, het ventromediale deel van de nucleus subthalamicus, het anterieure deel van de globus pallidus internus, en de mediale kernen van de thalamus. Voor patiënten met epilepsie is de nucleus anterior van de thalamus, onderdeel van het circuit van Papez, van belang.

Inleiding

Het doel van diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation', DBS) is de activiteit van gelokaliseerde anatomische gebieden te moduleren en daarmee de symptomen te verbeteren. Deze aanpak bevestigt de bekende nauwe relatie tussen anatomie en functie. Een nauwkeurige plaatsing van de elektroden bij DBS-operaties is daarom noodzakelijk om de gewenste effecten te verkrijgen, zoals ook wordt uitgelegd in ►H. 4. Vanuit de anatomie kunnen we voor een groot deel zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen verklaren. In dit hoofdstuk wordt de anatomie besproken van de meest gebruikte DBS-targets. Deze targets bevinden zich voornamelijk in de basale kernen en de thalamus. Dit geldt zowel voor de neurologische ziektebeelden als voor de psychiatrische ziektebeelden. Hierna worden achtereenvolgens de cortico-basale kernen-thalamo-corticale circuits en de individuele gebieden besproken.

Cortico-basale kernen-thalamocorticale circuits

De basale kernen bestaan uit het pallidale complex, het striatum, de substantia nigra en de nucleus subthalamicus ('subthalamic nucleus', STN) [1]. De corticale projecties bereiken de basale kernen via twee inputstructuren. De eerste is het striatum, bestaande uit het putamen en de nucleus caudatus voor het dorsale striatum en onder andere de nucleus accumbens voor het ventrale striatum. De tweede is de STN. Het striatum is als inputstructuur al langer bekend [2], maar de STN als inputstructuur is een recenter concept [3]. Deze corticosubthalamische projectie staat bekend als de hyperdirecte baan en is excitatoir (►fig. 2.1).

De corticostriatale projecties zijn excitatoir van aard en gebruiken glutamaat als neurotransmitter. Deze projecties worden via het dorsale striatum voortgeleid naar het pallidale complex via twee banen. Via de directe baan bereiken striatale projecties de outputstructuren van de basale kernen: de globus pallidus internus (GPi) en de substantia nigra pars reticulata (SNr). Via de indirecte baan bereiken de striatale projecties eerst de globus pallidus externus (GPe), dan de STN, en via de STN worden de signalen voortgeleid naar de outputkernen (GPi en SNr). Alle projecties binnen de basale kernen zijn inhibitorisch en gebruiken GABA als neurotransmitter, behalve de projecties vanuit de STN. De STN-neuronen gebruiken glutamaat als neurotransmitter en zijn dus excitatoir. Vanuit de outputkernen gaan de projecties naar de ventrolaterale kernen van de thalamus, en via de thalamus naar de cortex. De thalamische projecties naar de cortex zijn wederom excitatoir. In ►fig. 2.1 worden de meest relevante projecties geïllustreerd.

De cortico-basale kernen-thalamocorticale projecties kunnen worden onderverdeeld in drie belangrijke functionele circuits, het motorische, associatieve, en limbische circuit. Deze functionele circuits lopen deels parallel en worden deels geïntegreerd op strategische punten zoals binnen de STN en de thalamus. Deze circuits zijn verantwoordelijk voor het voortgeleiden van de motorische, associatieve en limbische signalen. De verbindingen van het motorische circuit zijn hiervoor reeds

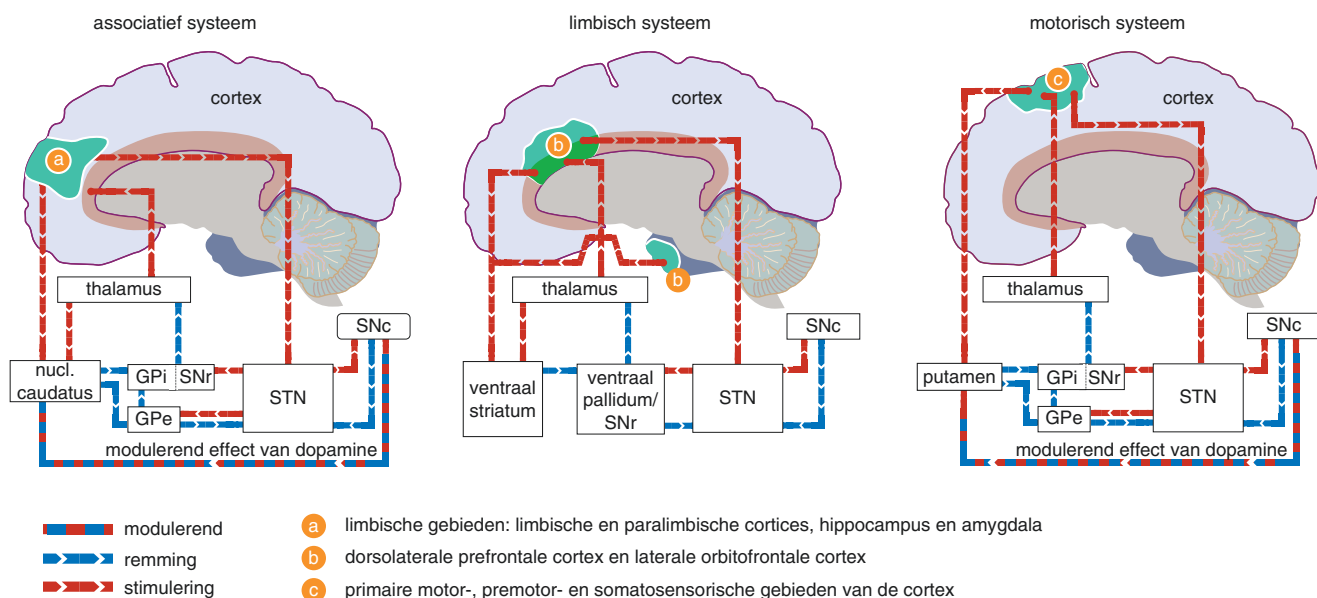
weergegeven. Bij het associatieve circuit gaan de corticostriatale projecties met name naar de nucleus caudatus. De overige verbindingen van dit circuit lijken veel op die van het motorische circuit. Het limbische circuit verloopt anders dan het motorische en associatieve. De corticale input komt de basale kernen binnen via de STN en het ventrale striatum. Het ventrale striatum bestaat uit de nucleus accumbens, het ventromediale deel van de nucleus caudatus en het 'medium-celled' deel van het tuberculum olfactorium [4–6]. De output gaat via het ventrale pallidum naar het mediale deel van de thalamus [7] en vanuit hier terug naar de corticale gebieden.

Het monoaminerge neurotransmittersysteem heeft een sterk modulerend effect op de functie van basale kernen. De nigrostriatale dopaminerge projecties vanuit de substantia nigra pars compacta (SNc) projecteren naar de motorische en associatieve delen van het striatum en de STN. De mesolimbische dopaminerge projecties vanuit het ventraal tegmentaal gebied eindigen in het ventrale striatum en het ventromediale deel van de STN. De serotonerge projecties vanuit de dorsale raphekerne lopen voornamelijk naar het dorsale en ventrale striatum.

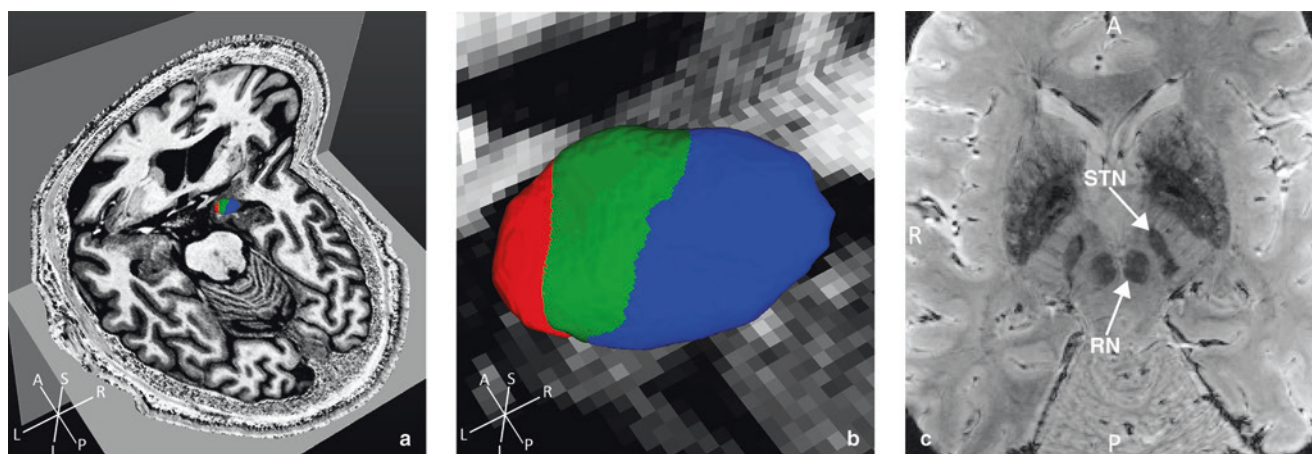
Nucleus subthalamicus

De STN, ook bekend als het corpus Luysi, is een relatief kleine kern gelokaliseerd in de overgang van het diencephalon en het mesencephalon [8]. De STN is de belangrijkste target voor DBS bij de ziekte van Parkinson (ZvP) (zie ►H. 10) en een potentiële target voor patiënten met obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) (zie ►H. 17). De STN is een donkere structuur op de T2-gewogen MRI-opnames (►fig. 2.2). We kunnen de STN in drie functionele gebieden indelen naar analogie met de circuits, een dorsolateraal gelegen motorisch gebied, een middenstuk dat associatief is, en een ventromediaal gelegen limbisch punt [9] (►fig. 2.2). Deze onderverdeling wordt gevonden met anatomische tracing studies in diermodellen en door middel van tractografie met hoge veldsterkte en ultrahoge veldsterkte MRI-technologie. De functionele onderverdeling is nog niet routinematig beschikbaar voor de individuele patiënt. In de klinische setting worden de elektroden in de STN doorgaans geïmplanteerd in het dorsolaterale deel [10]. Door middel van stimulatie van het dorsolaterale deel wordt het motorische circuit gemoduleerd, zoals bij de ZvP. Stimulatie van het ventromediale deel heeft effect op het limbische circuit en wordt verricht bij patiënten met OCS [11].

De STN wordt omringd door belangrijke gebieden en projecties. Mediodorsaal van de STN loopt de fasciculus longitudinalis frontalis (FLM, of 'medial forebrain bundle') [12], een belangrijke monoaminerge projectie die onder andere betrokken is bij de stemmingsregulatie. Stimulatie van dit gebied kan effect hebben op stemminggerelateerde parameters. Stemmingsveranderingen kunnen ook ontstaan door stimulatie van de SNr, die caudaal van de STN ligt [13]. Anderzijds wordt SNr-stimulatie gebruikt om loopstoornissen te behandelen bij de ziekte van Parkinson [14]. Anteromediaal van de STN liggen de hypothalamische kernen. Stimulatie van deze gebieden



Figuur 2.1 Schematische illustratie van de cortico-basale kernen-thalamocorticalen circuits (systemen). De belangrijkste drie circuits zijn weergegeven.



Figuur 2.2 Deze figuur illustreert de anatomie van de STN, gebruikmakend van ultrahoge veldsterkte (7T) MRI-technologie. **a** en **b** Laten een 3-D-reconstructie zien van de linker STN, die is onderverdeeld in een limbisch (rood), associatief (groen) en motorisch (blauw) gebied. **c** Toont een axiale MRI-coupe van de STN, waarop de planning gedaan kan worden voor de plaatsing van de elektrode. De STN is te zien als een donkere kern net lateraal van een andere donkere kern die de nucleus ruber is ('red nucleus', RN).

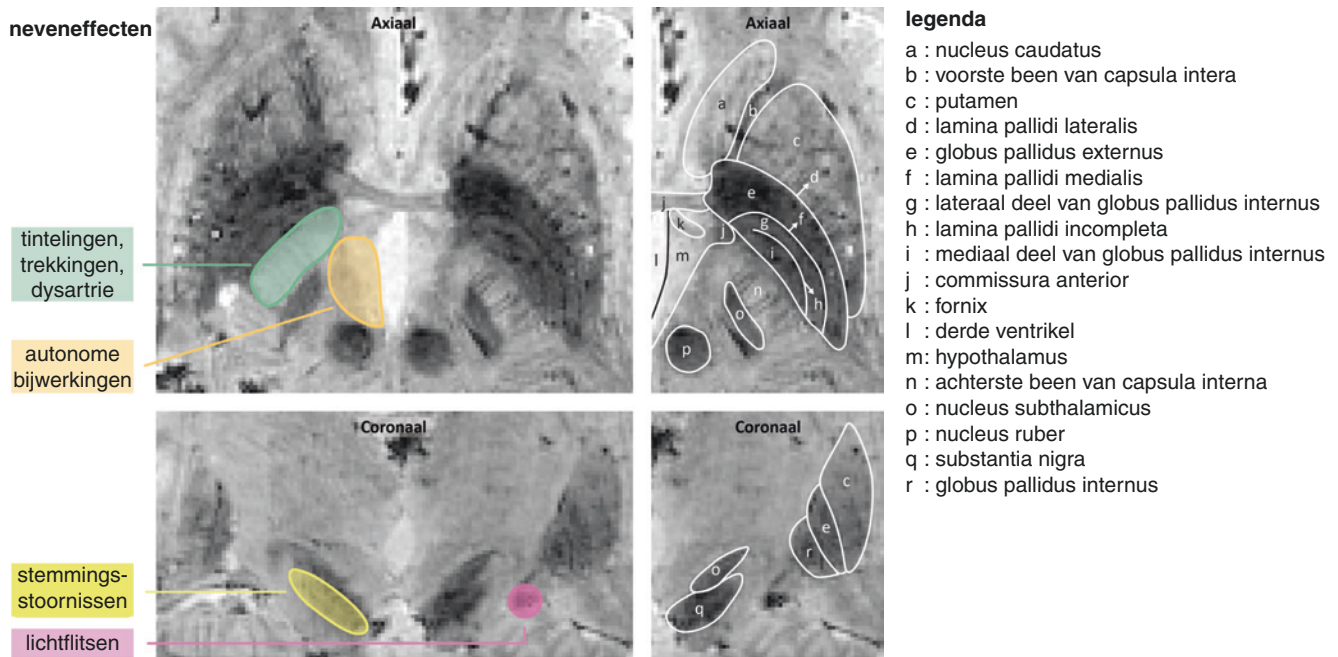
kan leiden tot autonome bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen worden veroorzaakt door de lateraal gelegen cerebrale pedunkel. Indien stimulatie dit gedeelte van de piramidebaan bereikt, kan een patiënt tintelingen, spiertrekkingen, en dysartrie ondervinden (fig. 2.3).

Globus pallidus internus

De GPI, een van de twee outputkernen van de basale kernen, is al langere tijd bekend als een target voor functionele neurochirurgie. Lars Leksell was waarschijnlijk een van de eersten die laesies van de GPI uitvoerde (pallidotomie) bij patiënten met de ZvP, en deze behandeling werd verder ontwikkeld door Laitinen [15]. Het deel dat gelaedeerd werd, was het sensorimotorische deel dat dorsolateraal in de GPI lag. In 1994 werd met

DBS van de GPI begonnen [16]. Tegenwoordig is het sensorimotorische deel van de GPI voornamelijk een target voor patiënten met primaire of secundaire dystonie [17] (zie ►H. 13 en ►H. 14). In geselecteerde gevallen kunnen hiermee ook patiënten met de ZvP behandeld worden (zie ►H. 10). Het anteriore deel van de GPI wordt sinds enkele jaren gebruikt als target voor patiënten met Gilles de la Tourette [18] (zie ►H. 16).

De pallidale cellen gebruiken GABA als neurotransmitter en zijn projectiecellen met lange axonen. Vanuit de GPI ontstaan er drie belangrijke projecties. De ansa lenticularis, die ventromediaal en rostraal langs de capsula interna loopt, en de fasciculus lenticularis die dwars door de capsula interna gaat, vormen samen de fasciculus thalamicus en eindigen in de thalamische kernen. De derde bundel zijn de pallidotegmentale projecties, die naar gebieden in de hersenstam gaan [19]. De



Figuur 2.3 Deze figuur illustreert de regionale anatomie, gebruikmakend van ultrahoge veldsterkte (7T) MRI-technologie. De verschillende structuren zijn rechts in de figuur weergegeven. Links in de figuur zijn de meest voorkomende bijwerkingen genoemd, die gerelateerd zijn aan stimulatie van omringende structuren.

belangrijkste input komt via de directe projectie van het dorsale striatum, via de indirecte projectie van de GPe, en via de STN.

De GPi ligt mediaal van de GPe en lateraal van het achterste been van de capsula interna (fig. 2.4). De grens met de GPe is een dunne laag die de lamina pallidi medialis wordt genoemd. Tevens is er een lamina tussen de GPe en het putamen, die de lamina pallidi lateralis wordt genoemd. Soms kan in de GPi zelf ook een lamina gevonden worden, die de lamina pallidi incompleta wordt genoemd. Deze laminae kunnen tijdens elektrofysiologische registraties herkend worden als stille zones. De bijwerkingen van de DBS van de GPi zijn vaak gerelateerd aan de mediaal gelegen capsula interna en kunnen bestaan uit tintelingen, trekkingen, en dysartrie. Caudaal loopt de tractus opticus en stimulatie hiervan kan lichtflitsen als bijwerking geven.

Ventrale striatum

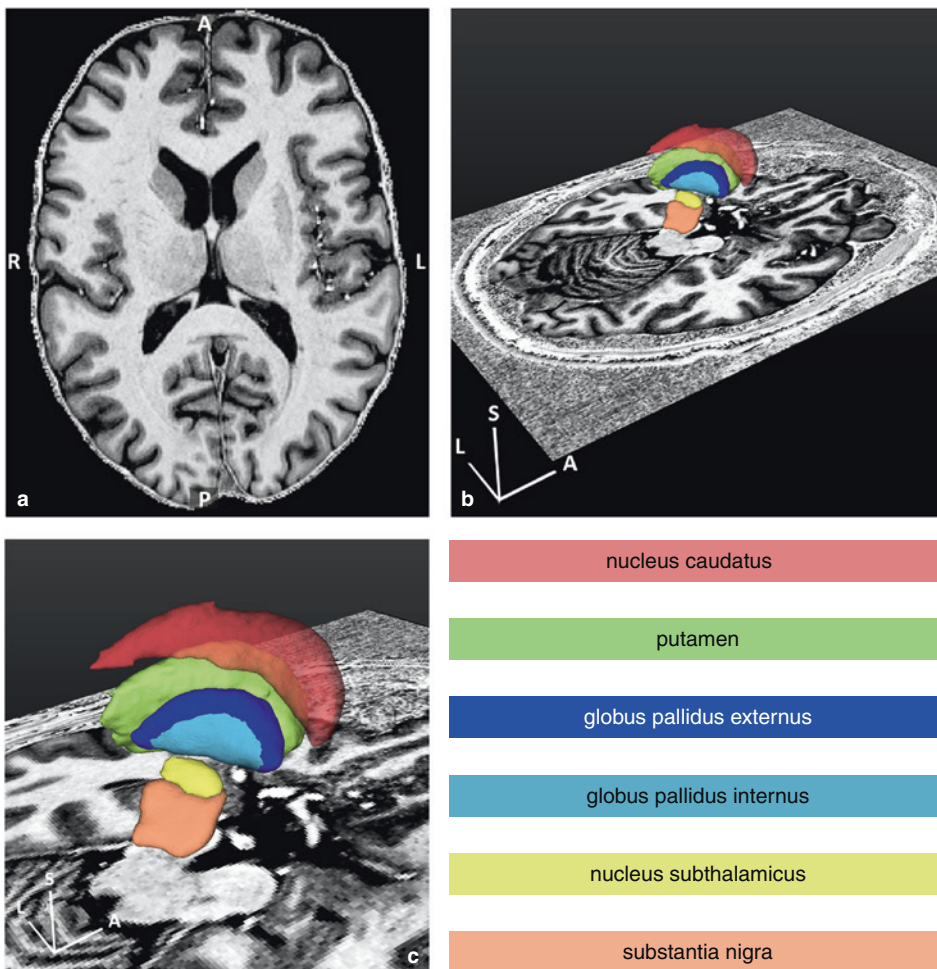
Het belangrijkste onderdeel van het ventrale striatum is de nucleus accumbens [20]. Deze kern ligt ventraal en mediaal van de nucleus caudatus (fig. 2.5). De term ventrale striatum is geïntroduceerd door Heimer en Wilson [21] om het te onderscheiden van het dorsale striatum. Het ventrale striatum wordt gekenmerkt door de sterke input vanuit de limbische gebieden, zoals de amygdala, hippocampus, en prefrontale gebieden. Daarom is het een target voor de behandeling van enkele psychiatrische ziektebeelden (zie de hoofdstukken DBS in psychiatrische ziektebeelden: ►H. 16, 17, 18, 19). Naast de nucleus accumbens omvat het ventrale striatum de striatale elementen van het tuberculum olfactorium en de ventrale, mediale en caudale delen van de nucleus caudatus en het putamen [21, 22].

Caudaal van de nucleus accumbens ligt de bed nucleus van de stria terminalis (BNST). Anatomisch is de begrenzing hier niet altijd evident. Er zijn aanwijzingen dat de BNST een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van OCS en dat DBS van deze structuur de symptomen kan verlichten [23]. De nucleus accumbens bestaat uit twee onderdelen, de kern ('core') en de schil ('shell'). De BNST heeft een nauwe relatie met de 'shell'. Er zijn verschillen in de verbindingen van de 'core' en 'shell'. Hoe deze twee onderdelen in het kader van DBS gezien dienen te worden is niet helemaal duidelijk. De cellen van de nucleus accumbens zijn voor meer dan 95 % 'medium-sized spiny' GABAerge projectie neuronen (fig. 2.5).

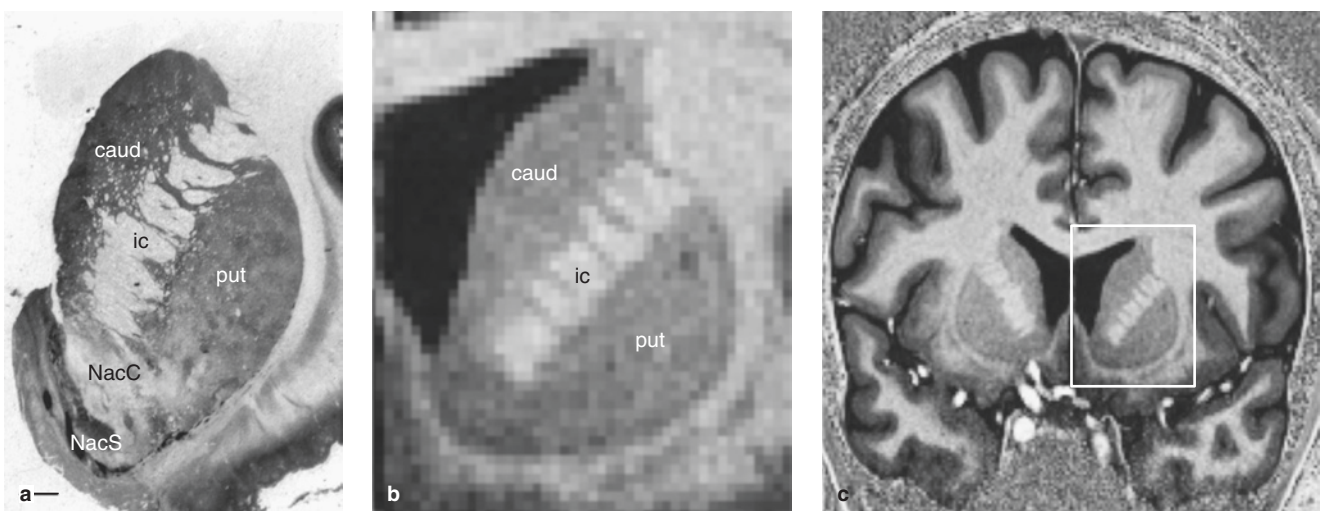
In klinische DBS-studies komt men ook wel de term VC-VS tegen. Hierbij worden de caudale contacten van de elektrode in het ventrale striatum geïmplant en de proximale in de ventrale capsule. Het toevoegen van de ventrale capsule aan het stimulatiegebied komt uit klinische observaties uit het ablatieve chirurgietijdperk, waarbij gunstige effecten werden gevonden [24]. De ventrale capsule bevat namelijk voornamelijk projecties vanuit en naar de prefrontale associatieve en limbische gebieden.

Thalamus

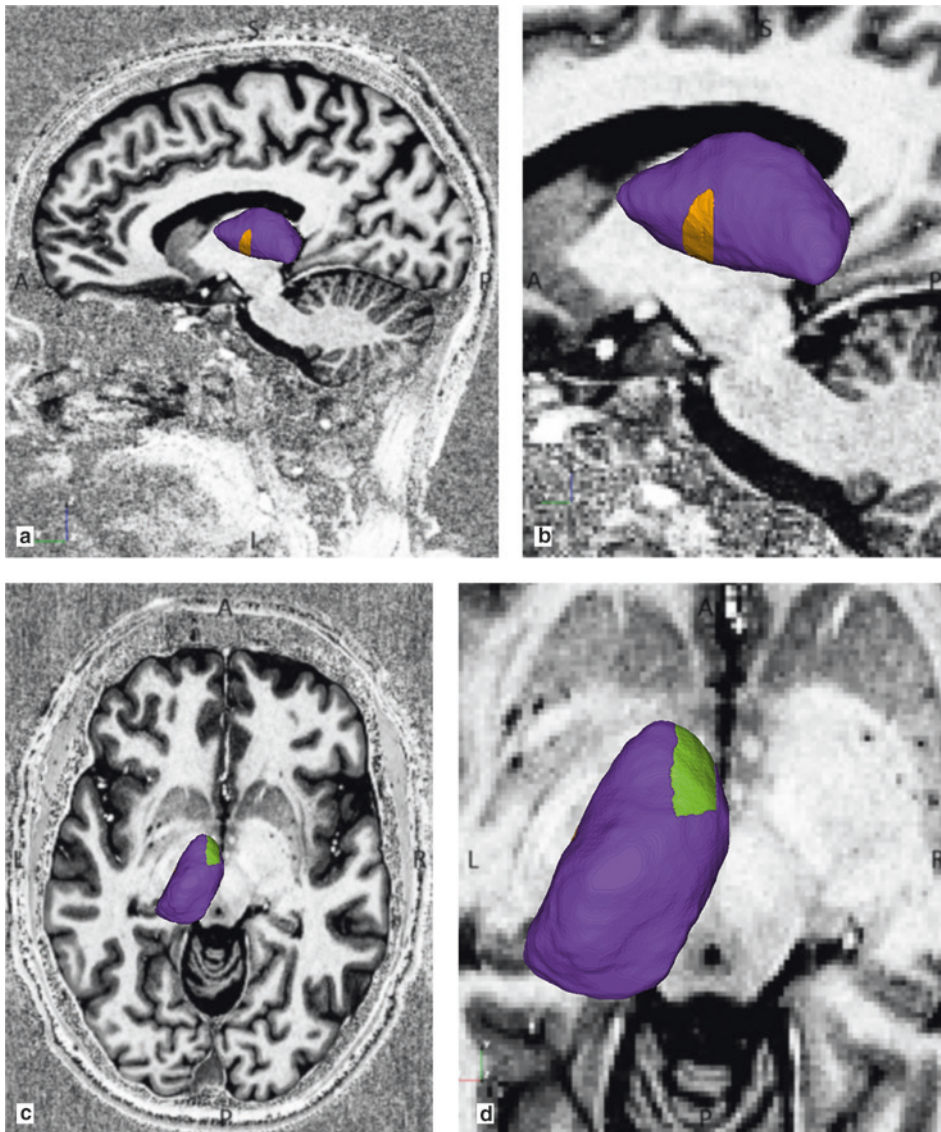
De thalamus is min of meer in het centrum van de hersenen gelokaliseerd onder de laterale ventrikels [25]. Hij bestaat uit twee delen die in verbinding staan met de massa intermedia. De thalamus is verantwoordelijk voor de informatievoorziening van en naar de cortex van motorische, sensorische, limbische, en associatieve informatie [26]. Klassiek wordt de thalamus onderverdeeld in kernen, gebaseerd op de cyto- en



Figuur 2.4 Anatomische illustratie van de hoofdonderdelen van de basale kernen, de nucleus caudatus, het putamen, de GPi, de GPe, de STN, en de substantia nigra, wederom met ultrahoge veldsterkte (7T) MRI-technologie. **a** is een axiale MRI-(7T)-coupe van het anatomische niveau, waarin zich een deel van basale kernen bevindt. **b** (klein) en **c** (groter) laten de 3-D-reconstructies zien. De kleuren corresponderen met specifieke structuren, zoals weergegeven in deze figuur.



Figuur 2.5 Deze figuur illustreert de nucleus accumbens 'core' en 'shell' en de ventrale capsule (internal capsule, ic). **a** is een coronale histologische coupe van het striatum met een mu-opioïd kleuring om de 'core' en 'shell' van de nucleus accumbens te visualiseren [20]. **b** is een vergelijkbare opname, maar met een MRI (7T). **c** is een MRI-overzichtopname van het ventrale striatum. *Caud* nucleus caudatus; *Put* putamen; *NacC* nucleus accumbens 'core'; *NacS* nucleus accumbens 'shell'.



Figuur 2.6 Anatomische illustratie van de gebruikte thalamische targets voor DBS met ultrahoge veldsterkte (7T) MRI-technologie. De nucleus ventralis intermedius (VIM; oranje) is weergegeven in a en b, en de nucleus anterior (groen) is weergegeven in c en d.

myleoarchitectuur en de anatomische lokalisatie. De voornaamste kerngroepen zijn de anterieure, mediale, middellijn, intralaminaire, laterale, posterieure, dorsale, en ventrale kernen [25]. De thalamische neuronen gebruiken voornamelijk glutamaat als neurotransmitter.

Voor DBS zijn twee kerngroepen van belang. De eerste zijn de ventrolaterale kernen, waarvan de nucleus ventralis intermedius (VIM) het meest relevant is (fig. 2.6). Dit is de target voor tremorchirurgie (zie ►H. 12). De andere relevante kern is de nucleus anterior voor de behandeling van ernstige epilepsie (zie ►H. 15). De VIM krijgt zijn input voornamelijk uit de outputkernen van de basale kernen en projecteert zelf naar de motorische gebieden in de cortex. Verder is er belangrijke input vanuit het cerebellum [27]. De nucleus anterior is een onderdeel van het circuit van Papez, een belangrijk circuit binnen het limbisch systeem en betrokken bij de controle van emoties en het geheugen [28]. De nucleus anterior (fig. 2.6) projecteert

met name naar de temporale limbische structuren en de gyrus cinguli. De tractus mamillothalamicus, die de corpora mamillaria met de nucleus anterior verbindt, is een belangrijke structuur voor de anatomische planning van het elektrodetraject.

Conclusie

De therapeutische effecten van DBS en de bijwerkingen kunnen verklaard worden uit de functionele anatomie. De targets voor DBS zijn gelegen in de basale kernen en de thalamus. Deze targets hebben alle een strategische plek in de cortico-basale kernen-thalamocorticale motorische, associatieve, en limbische circuits. De nucleus anterior van de thalamus valt enigszins buiten dit systeem. Deze wordt gebruikt voor DBS bij epilepsie en is een onderdeel van het circuit van Papez.

Literatuur

- 1 Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol.* 2005;76(6):393–413. PubMed PMID: 16249050
- 2 Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366–75. PubMed PMID: 2479133.
- 3 Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111–7. PubMed PMID: 12067746. Eng.
- 4 Nauta HJ. A proposed conceptual reorganization of the basal ganglia and telencephalon. *Neuroscience.* 1979;4(12):1875–81. PubMed PMID: 43486.
- 5 Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;20(1):91–127. PubMed PMID: 7711769.
- 6 Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev.* 2000;22(Suppl 1):S5–16. PubMed PMID: 10984656.
- 7 Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Prog Brain Res.* 1990;85:119–46. PubMed PMID: 2094891.
- 8 Hamelers R, Temel Y, Visser-Vandewalle V. History of the corpus luyssii: 1865–1995. *Arch Neurol.* 2006;63(9):1340–2. PubMed PMID: 16966522.
- 9 Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 2012;60(1):83–94. PubMed PMID: 22173294. Pubmed Central PMCID: PMC3315017. Epub 2011/12/17. eng.
- 10 Kocabicak E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2318–23. PubMed PMID: 24041965.
- 11 Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2121–34. PubMed PMID: 19005196. Epub 2008/11/14. eng.
- 12 Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Madler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(12):1204–12. PubMed PMID: 23562618.
- 13 Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1476–80. PubMed PMID: 10320386.
- 14 Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013;136(Pt 7):2098–108. PubMed PMID: 23757762. Pubmed Central PMCID: 3692032. Pubmed Central PMCID: 3692032.
- 15 Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1992;76(1):53–61. PubMed PMID: 1727169.
- 16 Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventro-posterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery.* 1994;35(6):1126–9; discussion 9–30. PubMed PMID: 7885558.
- 17 Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):1029–42. PMID: 23154125.
- 18 Smeets AJM, Duits AA, Plantinga BR, Leentjens AF, Oosterloo M, Visser-Vandewalle V, et al. Deep Brain Stimulation of the internal globus pallidus in refractory Tourette Syndrome. *Clin Neurol Neurosurgery.* 2016;in press.
- 19 Haber SN, Adler A, Bergman H. Basal ganglia, 3rd ed. In: Mai JK, Paxinos G, Eds. *The human nervous system.* Amsterdam: Academic press; 2011.
- 20 Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol.* 2010;92(4):533–57. PubMed PMID: 20831892.
- 21 Heimer L, Wilson R. The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In: Santini M (ed). *Persepectives in neurobiology. Golgi Centennial Symposium.* New York: Raven Press; 1975. p.177–93.
- 22 Fudge JL, Haber SN. Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular and histochemical features. *J Neurosci.* 2002;22(23):10078–82. PubMed PMID: 12451107.
- 23 Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriels L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2015. PubMed PMID: 26303665
- 24 Luigjes J, Kwaastienet BP de, Koning PP de, Oudijn MS, Munckhof P van den, Schuurman PR, et al. Surgery for psychiatric disorders. *World Neurosurg.* 2013 Sep–Oct;80(3–4):S31 e17–28. PubMed PMID: 22465369.
- 25 Thalamus Ohye C. In: Paxinos G, Eds. *The human nervous system.* San Diego: Academic Press, Inc.; 1990. p. 439–82.
- 26 Kandel ER. The neurobiology of behavior. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Eds. *Principles of neural science.* New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1–36.
- 27 Moers-Hornikx VM, Sesia T, Basar K, Lim LW, Hoogland G, Steinbusch HW, et al. Cerebellar nuclei are involved in impulsive behaviour. *Behav Brain Res.* 2009;203(2):256–63. PubMed PMID: 19450624.
- 28 Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, Blokland A, Temel Y. Deep brain stimulation in dementia-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2666–75. PubMed PMID: 24060532.

Handboek diepe hersenstimulatie bij neurologische en
psychiatrische aandoeningen

Temel, Y.; Leentjens, A.F.G.; de Bie, R.M.A. (Eds.)

2016, X, 158 p. 39 illus. in color., Hardcover

ISBN: 978-90-368-0958-0