

Ethische beschouwingen bij invasieve en non-invasieve neuromodulatie: een verkenning bij betrokken professionals

Neuromodulatie is een verzameling van elektrische en chemische behandelingen voor neuro-psychiatrische aandoeningen die direct aangrijpen op het zenuwstelsel. Wie als argeloze internetgebruiker de term ‘neuromodulatie’ in Google invoert, krijgt zo’n 21.900 hits. Neuro-modulatie heeft een hoge vlucht genomen en wordt voor vele neuropsychiatrische aandoeningen gebruikt (Rusconi et al., 2014).

Een van de meest aansprekende toepassingsgebieden van (invasieve) neuromodulatie is dat van de diepe hersenstimulatie, *deep brain stimulation* (DBS), dat bij verschillende neuro-psychiatrische aandoeningen wordt toegepast. Bij bijvoorbeeld Parkinsonpatiënten worden goede resultaten geboekt (Deuschl et al., 2006). Hiernaast wordt DBS ook al toegepast bij psychiatrische aandoeningen zoals (refractaire) depressie en obsessief compulsieve stoornissen (*obsessive compulsive disorder* - OCD) (Figue et al., 2018). Andere aandoeningen waarbij DBS onderzocht wordt als mogelijke behandeling zijn refractaire anorexia nervosa (Lipsman et al., 2017) en obesitas (Oterdoom et al., 2018). Verder wordt er geëxperimenteerd met (niet-invasieve) neuromodulatie in de vorm van *neuro-enhancement*, waarbij gezonde individuen beter zouden kunnen presteren op bepaalde cognitieve domeinen (Schutter et al., 2016). Dit zou bijvoorbeeld kunnen betekenen dat leerprestaties van kinderen door middel van neuromodulatie verbeteren. In de afgelopen jaren zijn deze technieken ook toegepast binnen de invasieve neuromodulatie, waarbij antwoorden op cognitieve taken van patiënten met een elektrode diep in hun hersenen niet alleen voorspeld maar ook verbeterd kunnen worden (Basu et al., 2020).

Gezien deze vele mogelijkheden stelt het onderzoekers en de samenleving ook voor de vraag wat de grenzen aan de mogelijkheden van neuromodulatie zijn. Gelukkig heeft dit onderwerp, genaamd neuroethiek (*neuroethics*, Figueroa 2016, Zuk et al., 2018), reeds een sterke (wetenschappelijke) belangstelling. De belangrijke thema’s hierin zijn (in willekeurige



DR. MARTIJN BEUDEL
Neuroloog/principal investigator
Locatie AMC, Amsterdam
E-mail: m.beudel@amsterdamumc.nl



DR. ELS L.M. MAECKELBERGHE
Associate Professor Ethiek
Vertrouwenspersoon wetenschappelijke integriteit
Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen
E-mail: e.l.m.maeckelberghe@umcg.nl

volgorde) het effect van neuromodulatie/neurotechnologie op mentale integriteit (i), persoonlijke identiteit (ii), en autonomie (iii) (UNESCO, 2020). Omdat deze drie thema’s belangrijke handvatten geven bij de beoordeling of bepaalde vormen van neuromodulatie geoorloofd zijn, zullen deze in de volgende paragrafen toegelicht worden.

Het effect van neuromodulatie op menselijke mentale integriteit (Ienca et al., 2017) heeft te maken met het feit dat neuromodulatie niet alleen ‘eenvoudige’ hersenfuncties, zoals motoriek, kan beïnvloeden, maar ook de menselijke geest. Omdat verandering van iemands ‘persoonlijke neurale computatie’ aangrijpt op artikel I van de universele verklaring van de rechten van de mens (...Zij zijn begiftigd met verstand en geweten ...), is ongeautoriseerde verandering van mentale integriteit door modulatie iets wat voorkomen moet worden. Een voorbeeld van een dergelijke ongeautoriseerde verandering is het optreden van een bijwerking van DBS waardoor iemands gevoel van autonomie verandert zonder dat dit de bedoeling was of de patiënt dit gewent heeft (Pham et al., 2015).

In het verlengde van de mentale integriteit kan ook de persoonlijke identiteit onderscheiden worden. Dit is een concept dat sterk verwant is met authenticiteit. Neuromodulatie kan authenticiteit aantasten door bijvoorbeeld *memory modification techniques*, waarbij

belangrijke herinneringen veranderd kunnen worden (Tan et al., 2020). Als dit zonder toestemming gebeurt is dit iets anders dan wanneer dit gedaan wordt in het kader van de behandeling van, bijvoorbeeld, een posttraumatische stress stoornis. Een ander belangrijk aspect van het behouden van de persoonlijke identiteit zijn de consequenties die neuromodulatie kan hebben op de ontwikkeling van de persoonlijke identiteit bij kinderen en adolescenten (Branje et al., 2021).

Autonomie is, kort gezegd, de mogelijkheid van een individu om zijn of haar handelingen in vrijheid uit te kunnen oefenen. Deze autonomie kan aangetast worden door bepaalde vormen van neuromodulatie zoals DBS, waarbij handelingen bijvoorbeeld niet meer vrijwillig gestopt kunnen worden (Odish & Beudel, 2017). Een ander aspect van autonomie is de toestemming die een persoon wel of niet geeft of kan geven voor het ondergaan van een vorm van neuromodulatie. Een belangrijk voorbeeld waarbij dit niet meer mogelijk is, is een zorgmachtiging (een machtiging van de rechter waarmee verplichte zorg toegepast kan worden) voor ernstig depressieve patiënten voor het ondergaan van elektroconvulsieve therapie (ECT). Hoewel ECT en DBS ver van elkaar verwijderd lijken te staan, kunnen beide behandelingen gezien worden als een vorm van neuromodulatie die enkel ingezet wordt als andere, minder belastende, behandelingen gefaald hebben.

Hoewel de begrippen mentale integriteit, persoonlijke identiteit en autonomie van duidelijke waarde zijn bij het beoordelen of bepaalde vormen van neuromodulatie geoorloofd zijn, blijven ze nog wat abstract bij het beoordelen van individuele gevallen of indicaties. Immers, weegt het zwaarder als iemand een klein stuk van zijn autonomie opgeeft maar zijn persoonlijke identiteit terugkrijgt door weer deel te kunnen nemen aan de maatschappij? Om dergelijke afwegingen goed te kunnen maken is het belangrijk om geen gefixeerde volgorde van relevantie van deze begrippen te maken maar de casus in al zijn facetten te bekijken. Hierbij is het van belang de waarschuwing van Bluhm et al. mee te nemen, om deze thema's niet met de extremen als centrale focus van de filosofische discussies te nemen, maar meer aandacht te besteden aan de narratieven van patiënten zelf (Bluhm et al., 2020).

Om een gevoel te krijgen bij de verhouding tussen deze begrippen bij de huidige en mogelijk toekomstige indicaties van neuromodulatie, hebben we 53 neurowetenschappers zes meer en minder controversiële stellingen over invasieve en non-invasieve neuromodulatie van de hersenen voorgelegd. Wij vermoedden dat stellingen over huidige indicaties vaker geaccepteerd zouden worden dan over mogelijk toekomstige en dat

er binnen het publiek een onderscheid te maken is tussen voor- en tegenstanders.

Methoden

Het onderzoek heeft 53 neurowetenschappers (PhD-studenten, junior en senior onderzoekers en artsen) bevestigd over neuromodulatie met behulp van het online platform 'Kahoot!' (<https://kahoot.it>). Hiermee konden de deelnemers anoniem inloggen en hun respons op zes verschillende stellingen over neuromodulatie geven (zie kader). De stellingen hadden betrekking op reeds bekende fenomenen (stelling I en II), nieuwe indicaties (stelling III en IV) en toekomstige indicaties (stelling V en VI). Respons-opties bestonden uit 'eens', 'oneens' en 'neutraal'. De data (respons en reactietijd) werd verkregen tijdens het symposium 'A Comprehensive Update on Invasive and Non-Invasive Neuromodulation', gehouden in het UMC Groningen en georganiseerd vanuit de lokale onderzoeksschool BCN. Naast de kwantitatieve data werd er ook meer kwalitatieve data verkregen aan de hand van de discussie die op gang kwam na de presentatie van de verschillende stellingen. Deze data berust op de reactie van individuen en heeft daardoor een andere functie en reikwijdte dan de kwantitatieve reactie van alle deelnemers. De moderators van de discussie zorgden ervoor dat zoveel mogelijk verschillende deelnemers aan het woord konden komen tijdens de discussie, om te vermijden dat slechts enkelen de discussie zouden bepalen.

Autonomie is, kort gezegd, de mogelijkheid van een individu om zijn of haar handelingen in vrijheid uit te kunnen oefenen

De reacties ('eens', 'oneens' en 'neutraal') zijn met behulp van staafdiagrammen op de verschillende stellingen gevisualiseerd. Reactietijden (uitgedrukt in seconden na de presentatie van de vraag) zijn uitgedrukt in gemiddelden met bijbehorende standaarddeviatie. Om te onderzoeken of deelnemers eenzelfde patroon in hun reacties op de verschillende stellingen lieten zien is onderzocht in welke mate de reactie op een van de zes stellingen voorspeld kon worden op basis van de reactie op de overige vijf stellingen. Dit is met een *nearest neighbour* algoritme (Cover et al., 1967) geanalyseerd, een vorm van *machine learning* waarbij het percentage correct voorspelde reacties berekend wordt. Een hoog voorspeld correct percentage laat zien dat de reacties van deelnemers goed voorspelbaar zijn, en vice versa.

Kader stellingen:

Bekende fenomenen

Stelling I: Waarde van persoonlijke voorkeuren

In de eerste stelling werd geëxploreerd of verandering van persoonlijke voorkeuren geaccepteerd mag worden als bijwerking van neuromodulatie. Dit werd gedaan door een gepubliceerde casus (Mantione et al., 2014) voor te leggen waarin een patiënt met OCD na behandeling met DBS van de nucleus accumbens een voorkeur voor de muziek van Johnny Cash ontwikkelde. Voorheen had hij een brede maar niet zeer gespecificeerde muzikale interesse. Hij vond Nederlandstalige muziek wel prettig, maar ook de Beatles en nog ietsje meer de Rolling Stones. Toen hij na de DBS toevallig Johnny Cash op de radio hoorde veranderde hij in een fan die enkel nog naar Cash wilde luisteren, met een specifieke voorkeur voor de songs uit de zeventiger en tachtiger jaren.

Stelling II: Waarde van eigen initiatief

In stelling twee werd verder geëxploreerd wat acceptabele ongewenste neveneffecten van neuromodulatie zijn. Dit werd gedaan aan de hand van een bekend fenomeen bij DBS bij de ziekte van Parkinson, te weten apathie. Apathie is een van de non-motore symptomen van de ziekte van Parkinson en komt bij ongeveer 40% van de patiënten voor (Valentino et al., 2018, Zoon et al., 2021) maar na een DBS-operatie kan dit getal nog hoger worden. Hoewel het verminderen van dopaminerge medicatie een rol heeft is dit zeker niet de enige factor (Thobois et al., 2010) en kan dit symptoom het effect van DBS zelfs teniet doen (Martinez-Fernandez et al., 2015).

Nieuwe Indicaties

Stelling III: Behandeling obesitas

Obesitas is gedefinieerd als een body mass index (BMI) tussen de 30 en 39.9 en morbide obesitas als een BMI groter dan 40. Hoewel er een duidelijke link bestaat tussen omgevingsfactoren en het ontstaan van obesitas is er nog geen eenduidige verklaring voor de genese en is deze waarschijnlijk complex. In tegenstelling tot anorexia nervosa staat obesitas niet in de vijfde versie van de Diagnostic and statistical manual (DSM V) en wordt het (nog) niet beschouwd als een psychiatrische aandoening. Bij refractaire morbide obesitas is bariatrische chirurgie een standaard behandeling. In die subgroep waar bariatrische chirurgie (eenvoudig gezegd het plaatsen van een zg. maagbandje) niet helpt, zijn wereldwijd enkele patiënten geïmplant met DBS elektroden in de laterale hypothalamus (Whiting et al., 2013) of in de nucleus accumbens (Shivacharan et al., 2022) met enig effect. In de derde stelling hebben we aan het panel gevraagd of refractaire morbide obesitas een goede indicatie is voor DBS.

Stelling IV: Behandeling anorexia nervosa

In tegenstelling tot obesitas is anorexia nervosa wel een aandoening die geregistreerd staat in de DSM V en ook bekend staat als een psychiatrische aandoening. Een open label studie bij 16 patiënten waarbij het subcallosale gedeelte van de gyrus cinguli gestimuleerd werd toonde een effect aan van zowel de BMI als van stemmingsstoornissen (Lipsman et al., 2017). Daarnaast is recent in een review duidelijk geworden dat dit mogelijk de meest

effectieve structuur is maar dat geblindeerde studies nog steeds ontbreken (Schaffer et al., 2023). In de vierde stelling hebben we aan het panel gevraagd of refractaire anorexia nervosa een goede indicatie is voor DBS.

Toekomstige indicaties

Stelling V: Neuromodulatie bij criminaliteit (DBS of TBS?)

Neuromodulatie bij agressie is een van de eerste voorbeelden van neuromodulatie die de wereld heeft gezien. In 1969 presenteerde José Delgado, een Spaans neurowetenschapper, de effecten van zijn stimoreceiver aan de wereld. Op indrukwekkende beelden is te zien hoe een stier in een stierengevecht zijn vechtlust verliest nadat hij op afstand wordt gestimuleerd in de nucleus caudatus (Delgado 1969). In zijn publicatie hierover schetst hij het beeld van een psychocivilized society. Meer recente publicaties laten zien dat er mogelijk ook een effect bestaat van DBS bij patiënten met verstandelijke beperkingen met onbehandelbare woedeaanvallen, zg. explosive aggressive behaviour (Franzini et al., 2013, Giordano et al., 2016, Lopez et al., 2021). Uit deze voorbeelden vloeide de vijfde stelling die luidde of veroordeelde zware criminelen behandeld zouden moeten worden met DBS om zo te kunnen genezen.

Stelling VI: Neuro-enhancement

In de laatste stelling werd de eerdergenoemde neuro-enhancement ter sprake gebracht, waarbij gesteld werd dat het wenselijk is om kinderen te behandelen met non-invasieve neuromodulatie om hun leerprestaties te bevorderen.

Resultaten

In figuur 1a worden de meningen van proefpersonen weergegeven als fractie van het totaal aantal responsen. In figuur 1b worden de reactietijden per stelling weergegeven en in figuur 1c het percentage correct

voorspelde reacties op basis van de andere responsen [de figuren staan aan het eind van het artikel]. In de paragrafen hieronder zal stilgestaan worden bij de responsen per stelling en worden de argumenten besproken die in de discussie daarna genoemd werden.

Stelling 1

Uit de respons bleek dat slechts 10% van het panel een bezwaar had tegen het veranderen van de persoonlijke (muziek)smaak na DBS (Fig. 1a). Wel bestond bij deze stelling de grootste twijfel, waarbij zowel de reactietijd het langst was (Fig. 1b) en het aantal respondenten zonder uitgesproken mening het grootst was (Fig. 1a). De volgende argumenten werden gebruikt bij het beantwoorden van de stelling. Er werd voornamelijk gekeken naar de gevolgen van de ingreep: welke schade wordt aangericht? In het geval van een veranderde muziekvoorkeur lijkt de zogenaamde schade vooral beïnvloed te worden door de waardering van de muziek, i.c. Johnny Cash. Dit werd niet gezien als een objectief criterium maar als een kwestie van smaak. Mits de kosten, baten en risico's in evenwicht waren en de veiligheid van de ingreep gegarandeerd, vond men de smaakverandering een acceptabel neveneffect. De meeste discussie werd gevoerd over de vraag wat deze verandering van persoonlijke voorkeuren zegt over de vrije wil. Wanneer is een verandering van persoonlijke voorkeuren van dien aard dat men niet meer 'zichzelf' is? Wanneer wordt het manipulatie?

Stelling II

Uit de respons bleek dat bijna 70% van het panel apathie geen acceptabel neveneffect vond van DBS (Fig. 1a). De volgende argumenten werden gebruikt bij het beantwoorden van de stelling: het panel vond 'plezier in het leven' een cruciale factor in de acceptatie van neveneffecten. Als het dagelijkse leven dusdanig wordt beïnvloed dat het geen 'normaal' leven meer is, dan hoor je terug te gaan naar de tekentafel. "Het is onacceptabel, je moet je werk beter doen en indien mogelijk de parameters bijstellen". Uitgangspunt dient te zijn dat de patiënt niet slechter wordt van de ingreep en dat de ingreep geen additionele problemen creëert. Daarbij werd opgemerkt dat al het handelen steeds in het licht moet worden geplaatst van wat het belang van de patiënt is: diens kwaliteit van leven staat voorop en daarin is de patiënt zelf de deskundige (zie ook Leentjes et al., 2004). Bij apathie dient zich echter al snel het probleem aan dat het voor een individu lastig is zich een voorstelling te maken van apathie. Als een patiënt gevraagd wordt of hij wel of niet akkoord gaat met apathie als neveneffect, waar geeft hij dan toestemming voor als hij zelf nog nooit apathie heeft ervaren? Als de patiënt vervolgens de ingreep heeft ondergaan, wie identificeert dan de apathie? Kan hij dat zelf doen, heeft de omgeving van de patiënt een signaalfunctie of spelen apathiescores hierin een rol? Wat een niet op te lossen dilemma is, is in hoeverre de patiënt zelf last heeft van de apathie. Het panel waarschuwde voor de

blinde vlek van de onderzoeker/arts: ook die heeft een perspectief dat is gekleurd door eigen kennis, kunde en ervaringen. Er werd een vurig pleidooi gehouden voor het zoeken naar andere perspectieven. In een situatie waarin het perspectief van de patiënt zelf mogelijk wordt vertroebeld door de apathie en de arts/onderzoeker probeert te achterhalen wat een goede kwaliteit van leven voor deze patiënt is, kan het nodig zijn om de arts-patiëntrelatie te verruimen en de kennis over wat goed is voor deze patiënt ook uit andere bronnen te halen. Het is vanzelfsprekend dat intercollegiaal overleg hierbij van belang is, maar nog belangrijker is het om de patiënt te zien in zijn familieverband. De context waarin de patiënt leeft, kan mede bepalend zijn voor hoe acceptabel hij de apathie vindt. Stel dat een patiënt zegt een echte familieman te zijn: zijn kinderen en kleinkinderen zijn zijn lust en zijn leven. Door de DBS is hij aantoonbaar apathisch geworden. Waar op het eerste gezicht dit in dit geval een onacceptabele bijwerking van de DBS is, wordt het perspectief anders als de familie vertelt dat hij voorheen niet meer bij de familiebijeenkomsten kon zijn als gevolg van de ernst van de Parkinson, terwijl hij nu weer in het midden van de warme familiekring zit. Hijzelf heeft altijd gezegd: maakt niet uit hoe, als ik er maar bij kan zijn. De familie stelt dat voor hem de apathie een acceptabele bijwerking is, gezien zijn eerdere uitspraken. In de discussie werd aandacht gevraagd voor het familieperspectief: een patiënt leeft, meestal, niet alleen maar is ingebed in familiale en sociale verbanden. Als deze niet worden meegenomen in de overwegingen, respecteert men de autonomie van de patiënt niet. De patiënt dient namelijk niet als een solitair individu te worden gezien, maar als een sociaal wezen met relaties die betekenisvol kunnen zijn voor de beslissingen die hij neemt.

Stelling III

Uit de respons bleek dat ongeveer 30% van het panel refractaire morbide obesitas geen goede indicatie voor DBS vindt (Fig. 1a). Dit is minder dan de helft van de respondenten die aangaf dat een bekend ongewenst neveneffect van een standaardbehandeling (apathie na DBS bij de ziekte van Parkinson) niet zou mogen gebeuren. In de discussie kwam het volgende naar voren: er bestond grote onzekerheid over de vraag of obesitas gezien kan worden als een psychiatrische conditie. Dit leek men een voorwaarde te vinden voor DBS. Men wou graag 'voldoende klinische evidentie' voor de ingreep. Hierbij leek het perspectief van de dokter te botsen met de visie van de onderzoeker (en die botsing kan plaatsvinden in een en dezelfde persoon). Vanuit een onderzoekersperspectief wil men achterhalen wat

werkt en waarom: “*Explore the unexplorable options if the solutions are not sufficient*”. De behandelaar wil echter eerst zeker weten of het werkt.

In de discussie bleef men haken op het punt van de status van obesitas: een ziekte of niet? Via vergelijkingen probeerde men helderheid te krijgen. Parkinson, bijvoorbeeld, is een hersenziekte: het ligt dan voor de hand om hersenprocedures op te starten. Bij obesitas daarentegen kunnen hersenprocedures niet worden verantwoord. Maar wat nu als blijkt dat zowel functionele (e.g. García-García et al., 2013) en structurele (e.g. Park et al., 2015) beeldvorming afwijkingen laten zien bij obesitas? Is het dan ineens wel een hersenziekte en is DBS dan wel te verantwoorden? De panelleden probeerden consistent te argumenteren door een demarcatie tussen ziekte/geen ziekte aan te brengen, maar dit bleek een doodlopend pad te zijn. Juist het hersenonderzoek maakt dat eerder klaarblijkelijke evidente afbakeningen met betrekking tot wat wel of niet een ziekte is, niet langer opgeld doen.

Een doorslaggevende reden om op dit moment echter geen DBS bij obesitas toe te passen was het schadeargument. Bij obesitas treden er namelijk relatief meer complicaties op bij een ingewikkelde ingreep als DBS. Het *‘primum non nocere’* bleek tot nader order te primeren.

Stelling IV

Uit de response bleek dat ook ongeveer 30% van het panel refractaire anorexia nervosa geen goede indicatie voor DBS vindt (Fig. 1a). Deze respons was vrijwel gelijk aan die van de vorige stelling over DBS bij obesitas. In het geval van anorexia nervosa vonden de panelleden de discussie enerzijds eenvoudiger dan bij morbide obesitas, omdat er meer klinische evidentie is. Anderzijds kwamen nu vragen ter tafel over alternatieven. Er was een zekere terughoudendheid te bespeuren ten aanzien van een te snel en te vaak inzetten van technologie voor maatschappelijke problemen. De systematische ethische discussie rondom deze specifieke vraag wordt ook uitgebreid besproken in het artikel van Park et al. (2017). In dit artikel wordt *The Oxford Gold Standard Framework* toegepast voor DBS in anorexia nervosa in een experimentele setting. Kort samengevat worden hierin de individuele behoeften en risico's van de patiënt, de wijze van consent, patiëntbetrokkenheid en zorg na het onderzoek systematisch geanalyseerd.

Stelling V

Van alle stellingen bleken er de meeste tegenstanders (ca. 70%) te bestaan voor het behandelen van criminelen. Bij deze stelling werd de effectiviteit van de behandeling centraal gesteld. Bij een afweging voor de

invoering van DBS ter beteugeling van criminele agressiviteit, zo stelde men, geldt dat de effectiviteit van de behandeling zeer zwaar moet meewegen. Verder zou het, zeker in deze fase, niet verplicht mogen worden gesteld. Tevens werd genoemd dat er bij het beschikbaar komen van een dergelijke behandeling / indicatie mogelijk minder aandacht komt voor re-integratie van veroordeelde criminelen.

Stelling VI

De meeste reserve bleek te bestaan bij het toepassen van non-invasieve neuromodulatie bij kinderen om hun leerprestaties te bevorderen. Slechts 5% van het panel was het ermee eens om deze vorm van stimulatie toe te passen (Fig. 1a). Hierbij rees de vraag wat het daadwerkelijke probleem is en in hoeverre de eisen die aan kinderen gesteld worden reëel zijn.

Relatie tussen responsen

Wat opvalt bij de responsen op de zes stellingen is dat er overwegend meer tegen dan voor het toepassen van neuromodulatie gestemd wordt, alhoewel er wel een zekere heterogeniteit in antwoorden bestond. Hierbij kon met een gemiddelde nauwkeurigheid van 88% voorspeld worden welk antwoord een panellid op een stelling ging geven, gebaseerd op de responsen op de overige stellingen (Fig. 1c). Dit illustreert dat de responsen een duidelijke onderlinge relatie hadden en er een duidelijk onderscheid te maken was tussen voor en tegenstanders.

Discussie

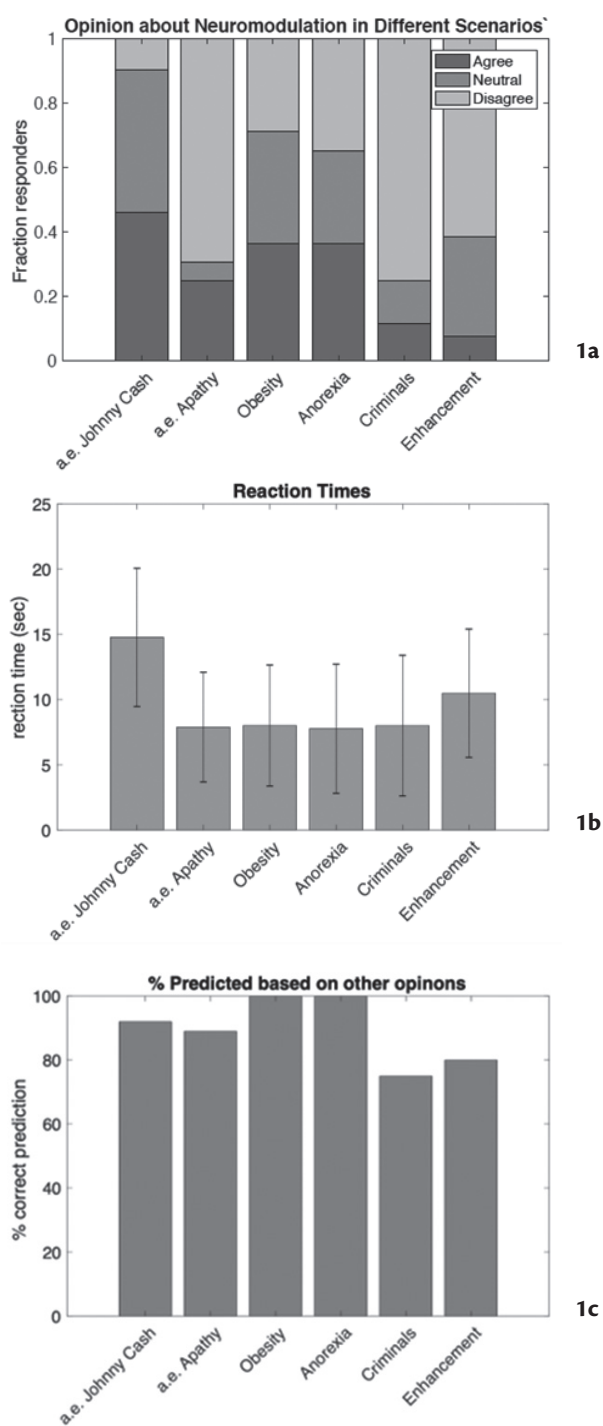
Dit verkennende kwantitatieve en kwalitatieve onderzoek naar de mening van professionals over huidige en toekomstige indicaties voor neuromodulatie laat zien dat een minderheid van de deelnemers het optreden van bijwerkingen van de huidige DBS-indicaties acceptabel vindt en dat een even kleine groep het eens is met DBS als indicatie voor eetstoornissen. Een nog kleinere groep is het eens met DBS als indicatie voor agressief gedrag bij veroordeelde criminelen of het toepassen voor neuromodulatie ter bevordering van leerprestaties van kinderen. Verder is er binnen de groep een duidelijke onderlinge relatie tussen de responsen te zien.

Tijdens de discussie die volgde na de reacties werden de eerder genoemde begrippen mentale integriteit (i), persoonlijke identiteit (ii) en autonomie (iii) vaak in- of expliciet genoemd. Naast deze begrippen werden ook vaak de voorkeuren van de naasten van patiënten genoemd alsmede de wetenschappelijke *evidence* voor de behandeling. Ook werd de vraag gesteld of de neuromodulatiebehandeling geen vervanging

voor maatschappelijke problemen zou worden en/of de maatschappelijke focus op de problemen niet af zou nemen bij het introduceren van deze behandelingen. In het uiterste geval zal een neuromodulatiebehandeling dan gemeengoed worden en als alternatief gezien worden voor afwijkend gedrag, waarbij de definitie hiervan wellicht aan inflatie onderhevig zal worden. De ethische discussie over neuromodulatie, met name diepe hersenstimulatie (DBS), brengt belangrijke ethische vragen naar voren. Deze discussie pleit voor een holistische benadering, waarin de autonomie van de patiënt wordt gerespecteerd en diverse perspectieven worden meegenomen. Het is van cruciaal belang om de balans te vinden tussen de voordelen, risico's en ethische implicaties van neuromodulatie (Park et al., 2017). Een zorgvuldige afweging van de potentiële impact op de vrije wil en de menselijke ervaring is essentieel bij het implementeren van deze behandelingen. Door een diepgaand begrip van de ethische overwegingen te bevorderen, kunnen we de grenzen en verantwoordelijkheden van neuromodulatie beter begrijpen en ervoor zorgen dat deze technologie op een ethisch verantwoorde manier wordt toegepast om de levens van patiënten te verbeteren. Wij houden een pleidooi om deze ethische vragen niet enkel in gespecialiseerde tijdschriften te voeren, maar juist daar waar (jonge) onderzoekers, artsen en andere betrokken professionals elkaar ontmoeten. Zoals uit de resultaten blijkt, is het hard nodig dat bij deze gesprekken patiëntparticipatie in de beslissing of neuromodulatie toegepast moet worden het uitgangspunt is.

Literatuur

- Basu I, Yousefi A, Crocker B et al. Closed-loop enhancement and neural decoding of cognitive control in humans. *Nat. Biomed. Eng* 2023; 7, 576–588.
- Bluhm R, Cabrera L, McKenzie R. What we (Should) Talk about when we Talk about Deep Brain Stimulation and Personal Identity. *Neuroethics* 2020; 13(3): 289–301.
- Branje S, Moor EL de, Spitzer J, Becht AI. Dynamics of Identity Development in Adolescence: A Decade in Review. *J Res Adolesc.* 2021; 31(4): 908–27.
- Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Trans. Inform. Theory* 1967; 13: 21–27.
- Delgado JMR. *Physical Control of the Mind*. World Bank Publications, 1969.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896–908.
- Figue M, Schuurman PR, Denys D. Diepe hersenstimulatie bij psychiatrische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 162: D2333.
- Figuroa G. Neuroethics: the pursuit of transforming medical ethics in scientific ethics. *Biol Res* 2016; 49, 11.



Figuur 1: responsen van 53 professionals op de 6 verschillende stellingen over neuromodulatie zoals beschreven in het manuscript. In figuur a is de respons (vertaald 'eens', 'neutraal' en 'oneens') van de verschillende stellingen (1 t/m VI van links naar rechts, uitgedrukt in kernwoorden) als fractie van het totaal uitgedrukt. In figuur b is de gemiddelde reactietijd \pm standaarddeviatie van elke stelling te zien en in figuur c is de onderlinge samenhang tussen de verschillende responsen van professionals te zien als percentage correct voorspelde responsen. Als het percentage hierbij 100 is dan kan de respons op een stelling voor 100% afgeleid worden uit de reactie op de andere 5 stellingen en vice versa.

- Franzini A, Broggi G, Cordella R, Dones I, Messina G. Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior. *World Neurosurg* 2013; 80: S29.e11–4.
- García-García I, Jurado MA, Garolera M, Segura B, Marqués-Iturria I, Pueyo R et al. Functional connectivity in obesity during reward processing. *Neuroimage* 2013; 66: 232–239.
- Giordano F, Cavallo M, Spacca B, Pallanti S, Tomaiuolo F, Pieraccini F et al. Deep Brain Stimulation of the Anterior Limb of the Internal Capsule May Be Efficacious for Explosive Aggressive Behaviour. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016; 94: 371–378.
- Ienca M, Andorno R. Towards new human rights in the age of neuroscience and neurotechnology. *Life Sci Soc Policy* 2017; 13: 5. <https://doi.org/10.1186/s40504-017-0050-1>
- Leentjens AFG, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Verhey FRJ. [Manipulation of mental competence: an ethical problem in case of electrical stimulation of the subthalamic nucleus for severe Parkinson's disease]. *Ned Tijdschr voor Geneesk.* 2004;148(28):1394–8.
- Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 285–294.
- Lopez WOC, Navarro PA, Gouveia FV, Fonoff ET, Lebrun I, Auada AVV et al. Directional Deep Brain Stimulation of the Posteromedial Hypothalamus for Refractory Intermittent Explosive Disorder: A Case Series Using a Novel Neurostimulation Device and Intraoperative Microdialysis. *World Neurosurg.* 2021; 155: e19–33.
- Mantione M, Figeo M, Denys D. A case of musical preference for Johnny Cash following deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 152.
- Martinez-Fernandez R, Pelissier P, Quesada J-L, Klinger H, Lhommée E, Schmitt E et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015; 87: jnnp–2014–310189–318.
- Odish OFF, Beudel M. Closed-Loop Medical Devices Might Reduce Iatrogenic Loss of Autonomous Action Selection. *Camb Q Health Ethics* 2017 Oct;26(4):688-690.
- Park B-Y, Seo J, Yi J, Park H. Structural and Functional Brain Connectivity of People with Obesity and Prediction of Body Mass Index Using Connectivity. *PLoS ONE* 2015; 10: e0141376.
- Park RJ, Singh I, Pike AC, Tan JOA. Deep Brain Stimulation in Anorexia Nervosa: Hope for the Hopeless or Exploitation of the Vulnerable? The Oxford Neuroethics Gold Standard Framework. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 44.
- Pham U, Solbakk A-K, Skogseid I-M, Toft M, Pripp AH, Konglund AE et al. Personality Changes after Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Park's Dis.* 2015, 490507. doi: 10.1155/2015/490507.
- Rusconi E, Mitchener-Nissen T. The role of expectations, hype and ethics in neuroimaging and neuromodulation futures. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2014; 8: 214. doi:10.3389/fnsys.2014.00214.
- Shaffer A, Naik A, Bederson M, Arnold PM, Hassaneen W. Efficacy of deep brain stimulation for the treatment of anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis of patient-level data. *Neurosurg Focus* 2023; 54(2): E5.
- Schutter DJLG, Wischniewski M. A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia* 2016; 86: 110–118.
- Shivacharan RS, Rolle CE, Barbosa DAN, Cunningham TN, Feng A, Johnson ND et al. Pilot study of responsive nucleus accumbens deep brain stimulation for loss-of-control eating. *Nat Med.* 2022; 28(9): 1791–6.
- Tan SZK, Lim L. A practical approach to the ethical use of memory modulating technologies. *BMC Med Ethics* 2020; 21: 89. <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00532-z>
- Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133: 1111–1127. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000383559.locale=en>
- Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecoultré V, Wilent B et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg* 2013; 119: 56–63.
- Valentino V, Iavarone A, Amboni M, Moschiano F, Picillo M, Petretta V et al. Apathy in Parkinson's disease: differences between caregiver's report and self-evaluation. *Funct. Neurol.* 2018; 33: 31–35.
- Zoon TJC et al. Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2021 Feb; 36(2): 317-326. doi: 10.1002/mds.28390.
- Zuk P, Torgerson L, Sierra-Mercado D, Lázaro-Muñoz G. Neuroethics of neuromodulation: An update. *Curr Opin Biomed Eng.* 2018; 8:45–50.

SAMENVATTING

In de afgelopen decennia heeft de toepassing neuromodulatie een grote vlucht genomen. Omdat deze behandeling direct aangrijpt op het zenuwstelsel en tot veranderingen in gedrag of persoonlijkheid kan leiden is het van belang om een ethisch kader te hebben om te kunnen beslissen wanneer deze behandeling wel en niet uitgevoerd zou moeten worden. Dit artikel beoogt de ethische aspecten van de huidige en mogelijk toekomstige indicaties van neuromodulatie te verkennen. Dit is gedaan door 53 neurowetenschappers zes meer en minder controversiële stellingen over de indicatie van modulatie voor te leggen en te vragen of ze deze wel of niet ondersteunen.

Trefwoorden: *Medische Ethiek, Diepe Hersenstimulatie, DBS, Neuromodulatie.*

SUMMARY

In the past decades, the application of neuromodulation has significantly advanced. As this treatment directly affects the nervous system and can lead to changes in behaviour or personality, it is important to have an ethical framework for determining when this treatment should or should not be performed. This article aims to explore the ethical aspects of current and potential future indications of neuromodulation. This was done by presenting six more and less controversial statements about the indication of modulation to 53 neuroscientists and asking whether they support these statements or not.