

rTMS: een nieuwe behandelmethode voor negatieve symptomen?

RGOC



Leonie Bais

NeuroImaging Center, UMCG / Lentis Research

Jozarni Dlabac-de Lange, RGOc / Arkin GGz Amsterdam

Edith Liemburg, NeuroImaging Center, UMCG / RGOc

Rikus Knegtering, Lentis Research / RGOc / NeuroImaging Center, UMCG

André Aleman, NeuroImaging Center, UMCG

 **Lentis**
Research



Disclosure

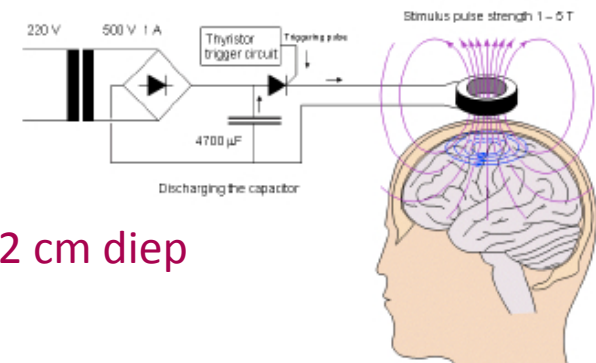


De TRENSs studie is mede mogelijk gemaakt door een unconditional research grant van AstraZeneca



Transcraniële Magnetische Stimulatie

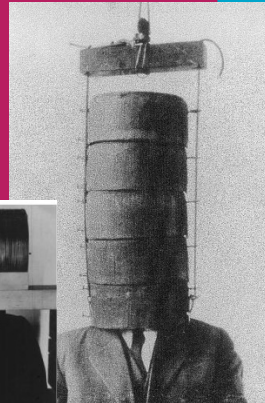
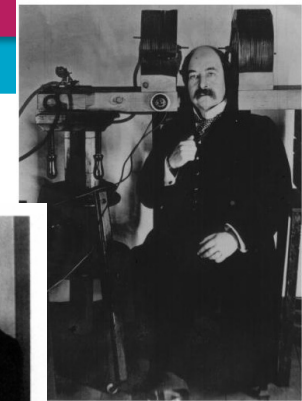
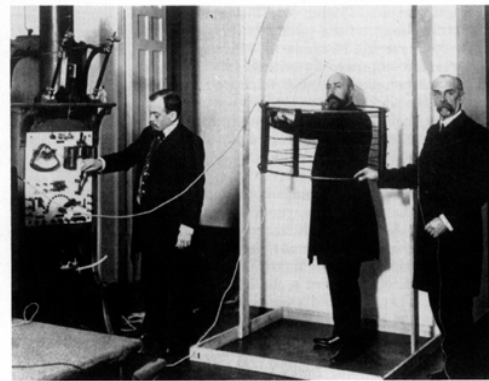
- Een non-invasieve methode om de hersenen te stimuleren
- Gebaseerd op de principes van elektromagnetische inductie van een elektrisch veld in het brein
- Direct zichtbare reactie: een puls op de primaire motorschors kan een beweging van bv. een vinger opwekken
- Een puls zorgt voor depolarisatie van neuronen
- De pulsen bereiken onderliggende hersengebieden tot 2 cm diep
- Effect van een 'single pulse' houdt enkele milliseconden aan



TMS: geschiedenis

Aan het begin van de 20^{ste} eeuw werd er al geëxperimenteerd:
→ fosfenen
(D'Arsonval; Magnussen & Stevens)

Maar in 1985 werd voor het eerst de motorcortex gestimuleerd:
→ beweging van de hand
(Baker; Lancet, 1985)



Repetitieve TMS (rTMS)



- Laagfrequente rTMS: stimulatie van 5 Hz of lager maakt hersengebieden *minder* actief, dmv 'long term depression' (vergroting van synapssterkte)
- Hoogfrequente rTMS: stimulatie hoger dan 5 Hz maakt hersengebieden *meer* actief, dmv 'long term potentiation' (langdurige verzwakking van neurale synapsen)

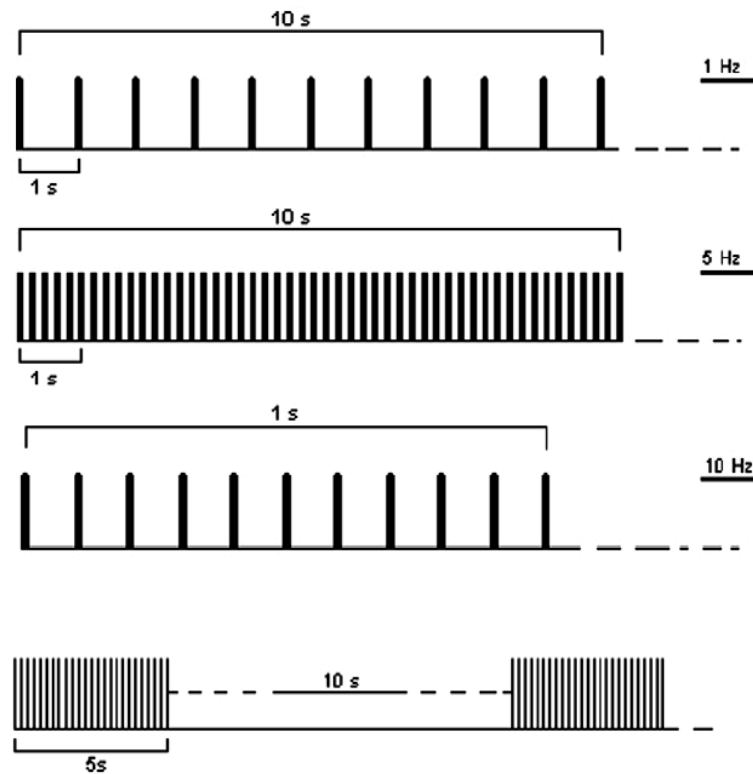
Het herhaaldelijk toedienen van TMS-pulsen kan effecten geven die langer duren dan de stimulatieperiode.

→ Therapeutische mogelijkheden voor patiënten met psychiatrische of neurologische aandoeningen



Stimulatieparameters van rTMS

- Lokatie van stimulatie
- Frequentie
- Intensiteit: in percentage van de motordrempel
- Pulstreinen
- Tijd tussen pulstreinen
- Aantal sessies



umcg

 **Lentis**
Research



Is rTMS veilig?

Potential side effects of TMS. Consensus has been reached for this table.

Side effect	Single-pulse TMS	Paired-pulse TMS	Low frequency rTMS	High frequency rTMS	Theta burst
Seizure induction	Rare	Not reported	Rare (usually protective effect)	Possible (1.4% crude risk estimate in epileptic patients; less than 1% in normals)	Possible (one seizure in a normal subject during cTBS) (see para 3.3.3)
Transient acute hypomania induction	No	No	Rare	Possible following left prefrontal stimulation	Not reported
Syncope	Possible as epiphenomenon (i.e., not related to direct brain effect)				Possible
Transient headache, local pain, neck pain, toothache, paresthesia	Possible	Likely possible, but not reported/ addressed	Frequent (see para. 3.3)	Frequent (see para. 3.3)	Possible
Transient hearing changes	Possible	Likely possible, but not reported	Possible	Possible	Not reported
Transient cognitive/ neuropsychological changes	Not reported	No reported	Overall negligible (see Section 4.6)	Overall negligible (see Section 4.6)	Transient impairment of working memory
Burns from scalp electrodes	No	No	Not reported	Occasionally reported	Not reported, but likely possible
Induced currents in electrical circuits	Theoretically possible, but described malfunction only if TMS is delivered in close proximity with the electric device (pace-makers, brain stimulators, pumps, intracardiac lines, cochlear implants)				
Structural brain changes	Not reported	Not reported	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Histotoxicity	No	No	Inconsistent	Inconsistent	Not reported
Other biological transient effects	Not reported	Not reported	Not reported	Transient hormone (TSH), and blood lactate levels changes	Not reported



umcg

Research **Lentis**



Rossi et al.; The Safety of TMS Consensus Group, Clinical Neurophysiology, 2009

Therapeutische toepassing van rTMS



Vanwege de effecten van rTMS, kan de methode van waarde zijn in de behandeling van hersenaandoeningen

- Depressie
- Chronische pijn
- Bewegingsstoornissen
- Schizofrenie
- Dementie
- Epilepsie

Maar ook:

- Stoppen met roken (bij mensen met schizofrenie)
- Gokverslaving
- Eetstoornissen



Negatieve symptomen



- Affectvervlakking
- Alogie (spraakarmoede)
- Apathie (gebrek aan motivatie en enthousiasme)
- Anhedonie (geen plezier beleven aan gebeurtenissen)

→ weinig behandel mogelijkheden

→ maar erg invaliderend!

Negatieve symptomen en de hersenen



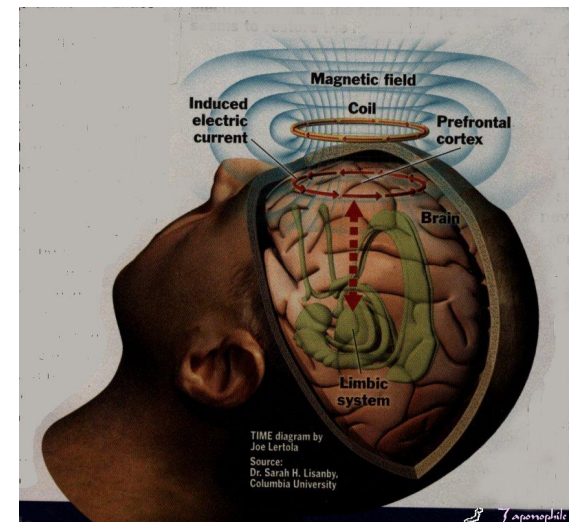
- Negatieve symptomen en cognitief dysfunctioneren zijn in verband gebracht met een verminderde hersenactiviteit in de prefrontale cortex, met name de dorsolaterale prefrontale cortex (Siever and Davis, 2004; Tan et al., 2007)
- Daarnaast speelt de prefrontale cortex een belangrijke rol in de regulatie van dopaminerge neuronen in het middenhersen. Deze regulatie is mogelijk verstoord bij mensen met schizofrenie (Laruelle et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2002)

Hypothese



Mogelijk kan hoogfrequente rTMS de activiteit in de prefrontale cortex verhogen, waardoor:

- Afgifte dopamine door striatum wordt verhoogd (Strafella et al., 2001)
- Negatieve symptomen en cognitief functioneren kunnen verbeteren



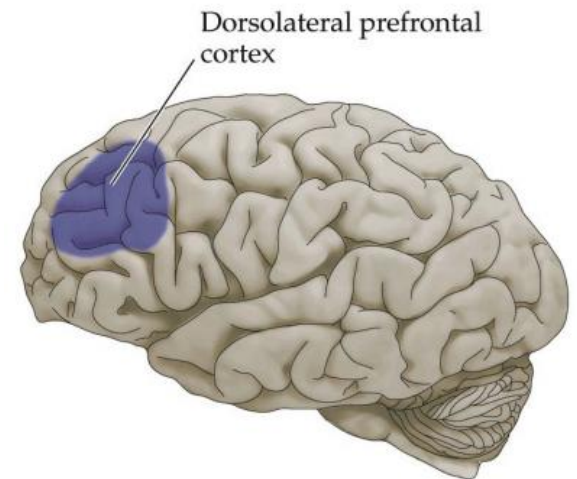
Negatieve symptomen en rTMS



Eerste RCT in 2004 gepubliceerd door Hajak et al. In Duitsland → positieve resultaten in een sample van 70 schizofreniepatiënten

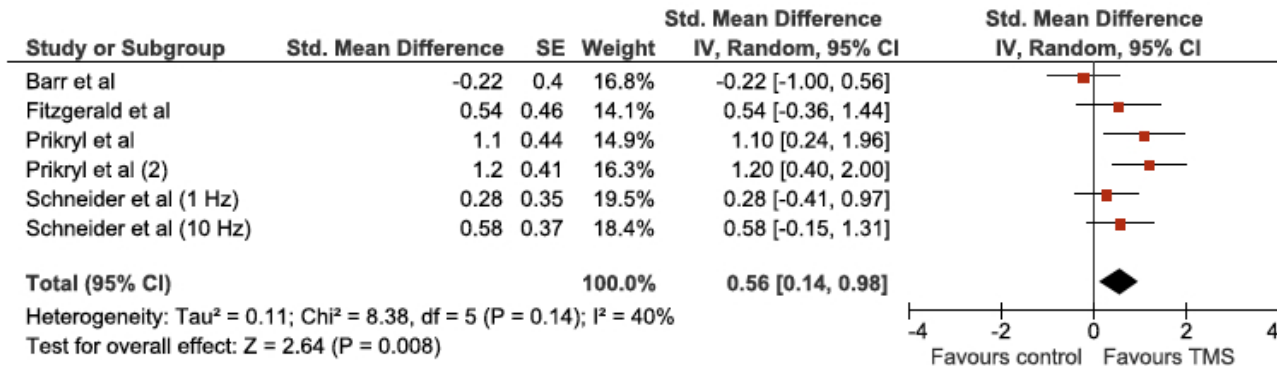
Sinds die tijd zijn er 12 andere RCT's gepubliceerd

Bijna alle studies stimuleerden de linker dorsolaterale prefrontale cortex

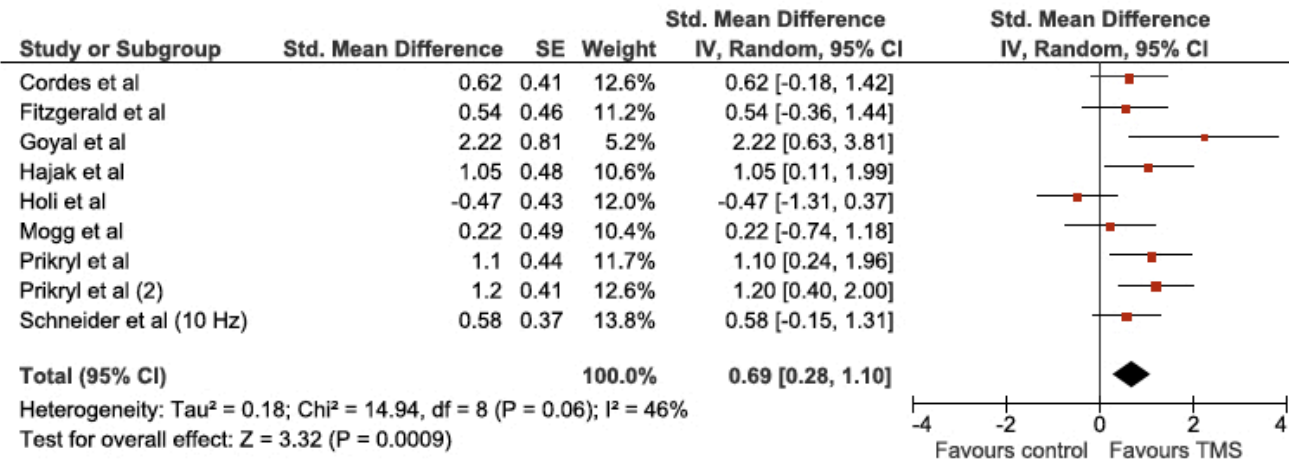


Werkt de TMS-behandeling?

3 weken

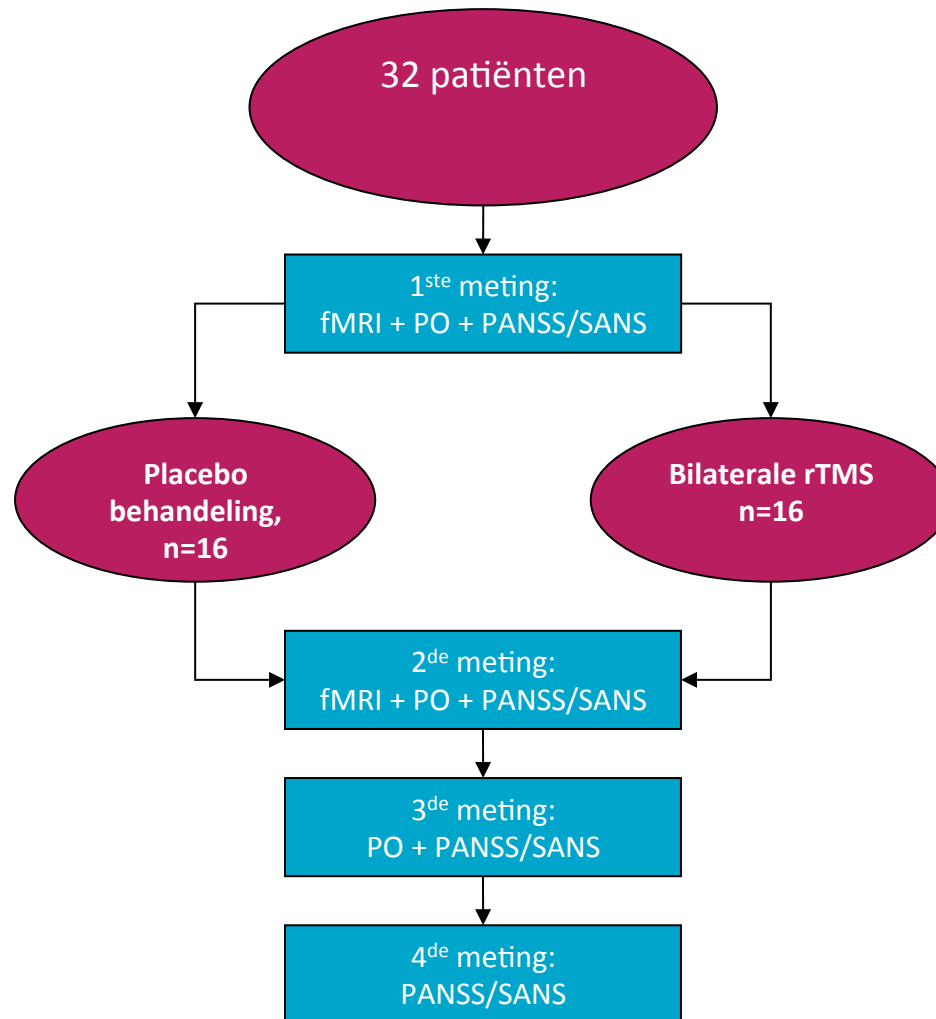


10 Hz



Subanalyses: 3 weken en 10 Hz lijken het beste resultaat op te leveren

TRENSS: treatment of negative symptoms in schizophrenia with rTMS



TRENSS: treatment of negative symptoms in schizophrenia with rTMS

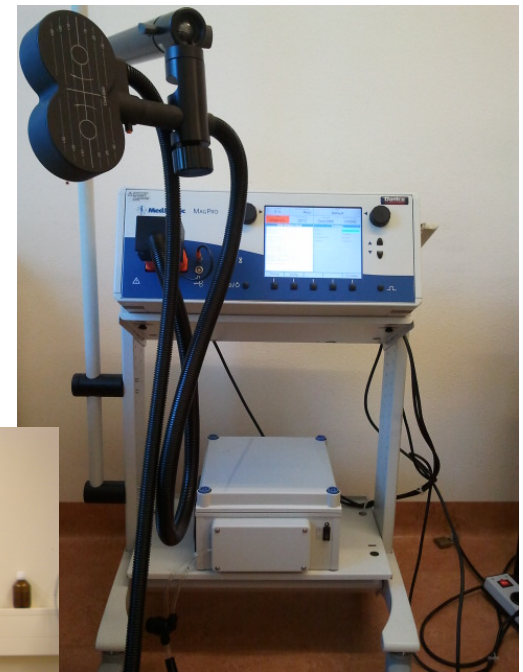


Inclusiecriteria

- Diagnose schizofrenie of schizoaffectieve stoornis
- PANSS negatieve subschaal ≥ 15
- Geen verandering in medicatie

Exclusiecriteria

- TMS- en MRI-criteria
- Middelenmisbruik



TRENSS: treatment of negative symptoms in schizophrenia with rTMS

- Deelnemers geworven bij het UCP, Lentis, GGz Drenthe en GGz Friesland
- Behandellocatie: UCP en later ook bij de afdeling Intensieve Zorg Zuidlaren (Lentis)
- Er zijn 34 deelnemers geïnccludeerd, waarvan 32 mensen het hele protocol hebben doorlopen
- Eerste deelnemer is in februari 2009 geïnccludeerd, deelnemer 32 in februari 2013



TRENSS: demografische gegevens



	Active TMS	Sham TMS	Significance
Age (years)	41.8 (11.6)	32.3 (9.7)	$p = .018$
Sex (m/f)	14/2	12/4	ns
Education (years)	10.7 (3.3)	12.1 (2.9)	ns
Type of medication			
<i>Clozapine</i>	6	6	-
<i>Olanzapine</i>	4	3	-
<i>Risperidone</i>	4	3	-
<i>Aripiprazole</i>	2	4	-
<i>Quetiapine</i>	1	-	-
<i>Haloperidol</i>	1	1	-
<i>Other classical</i>	3	3	-
<i>Polypharmacy</i>	7	5	-
SANS	55.9 (16.7)	41 (15.2)	$p = .021$
PANSS Negative	20.6 (3.7)	19.7 (5.4)	ns
PANSS Positive	13.0 (4.1)	12.6 (4.4)	ns
PANSS General Psychopathology	34.8 (8.0)	29.2 (5.2)	$p = .027$

Data are mean ($\pm$ SD) or number of patients; M, male; F, female;

SANS, Schedule for the Assessment of Negative Symptoms;

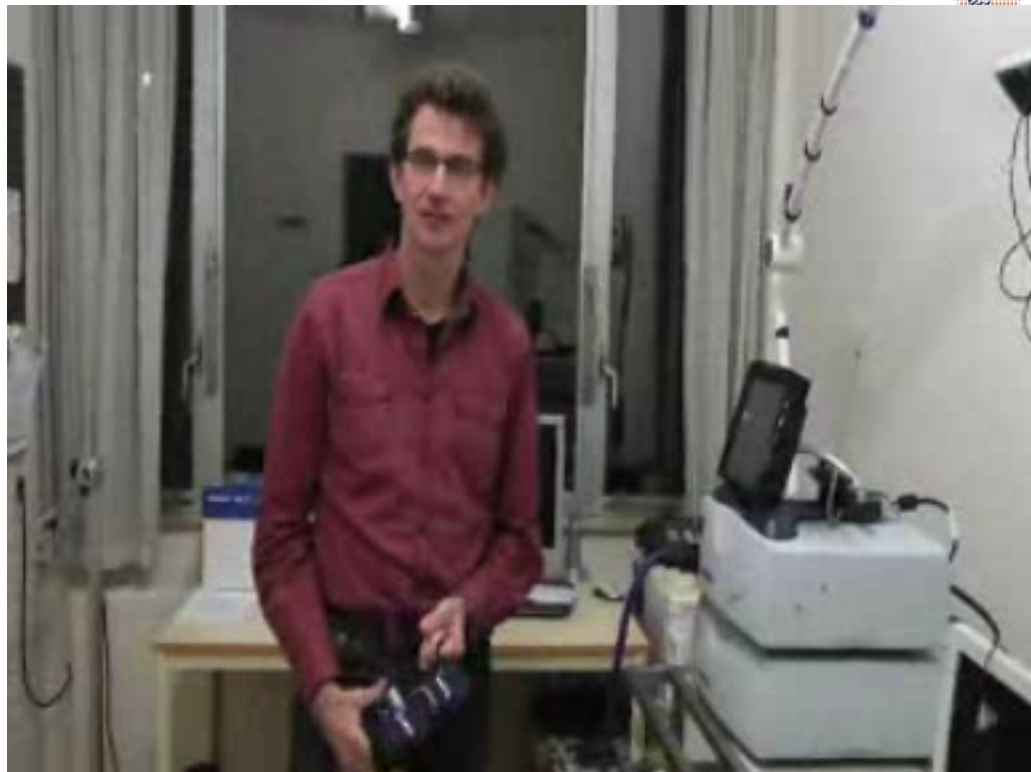
PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

Hoe ziet de behandeling er uit?



umcg

- Bilaterale DLPFC
- 3 weken
- Tweemaal per dag
- 10 Hz
- 20 treinen van 10 seconden met pauzes van 50 seconden



Adverse events en bijwerkingen



Er hebben zich geen ernstige gebeurtenissen voorgedaan

Eén deelnemer had trillingen van de duim na de rTMS-behandeling. Uitgebreid neurologisch onderzoek wees uit dat rTMS naar alle waarschijnlijkheid niet de oorzaak was.

Regelmatig genoemde bijwerkingen:

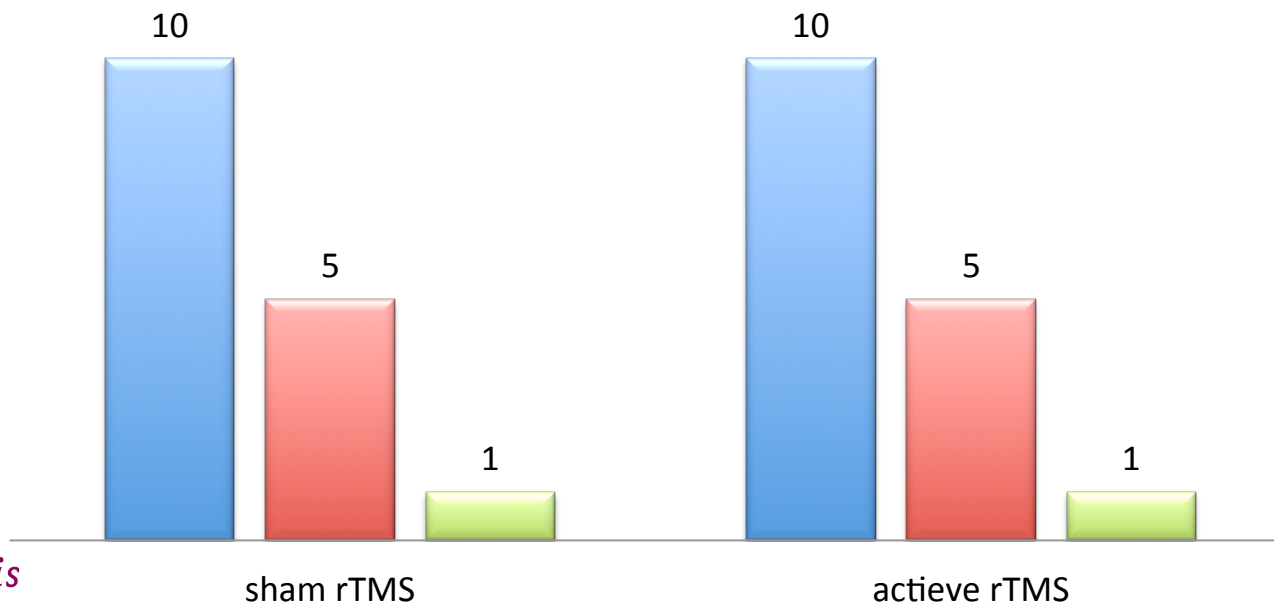
- Spiertrekkingen in het gezicht
- Lichte hoofdpijn



Blinding

Welke behandeling *denkt u* dat u heeft gekregen?

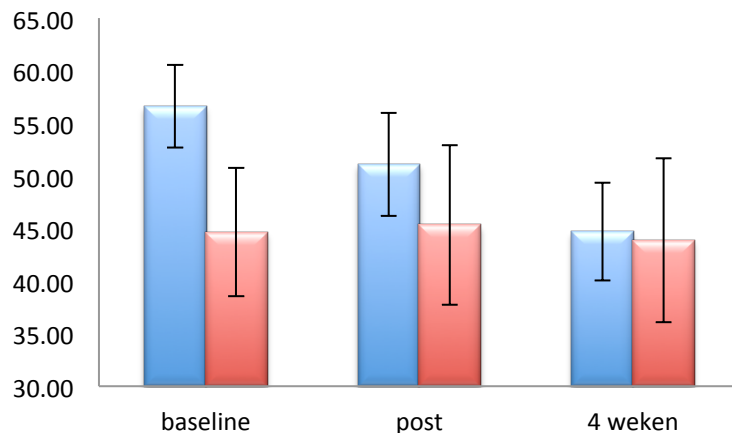
■ actief ■ sham ■ weet niet



Resultaten: effect op negatieve symptomen

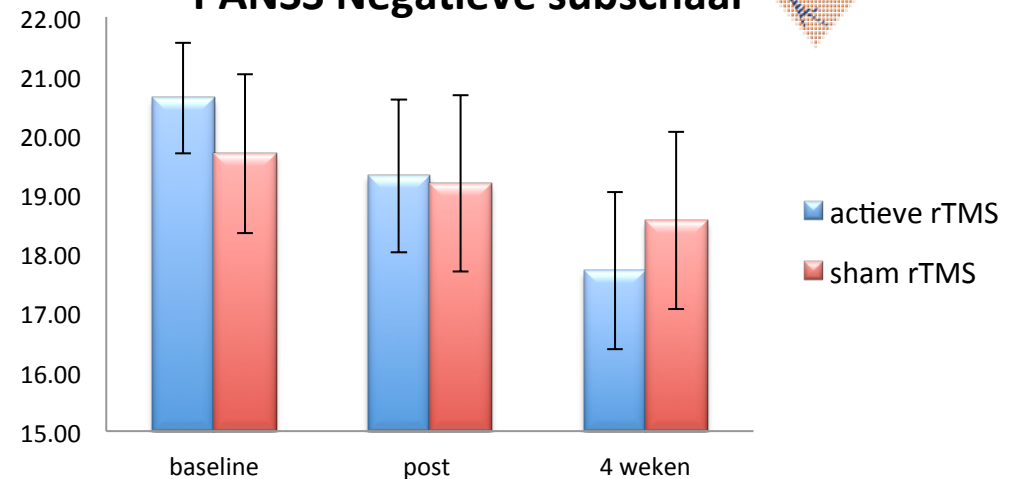


SANS totaalscore



Bij correctie voor verschil in baselinescores is er een hoofdeffect voor behandelgroep: $p = .025$

PANSS Negatieve subschaal



Hoofdeffect voor tijd: $p = .004$

Resultaten: effect op negatieve symptomen



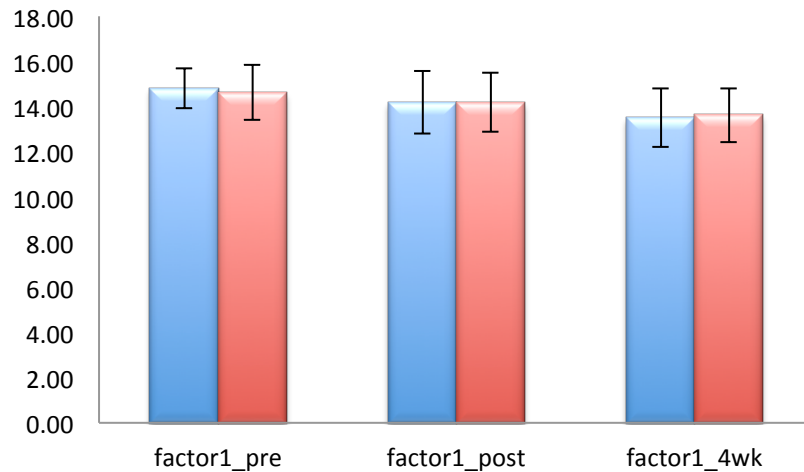
Effect sizes (cohen's d) voor versus na de behandeling

	Actieve rTMS	Sham rTMS
SANS totaal	.32	.04
PANSS neg	.30	.09

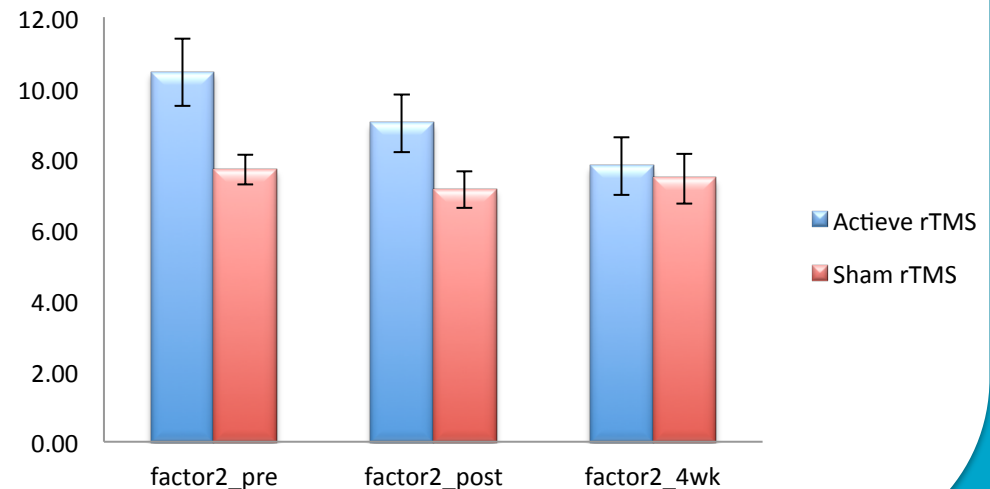
Resultaten: effect op twee subdomeinen naar Liemburg et al. (2013)



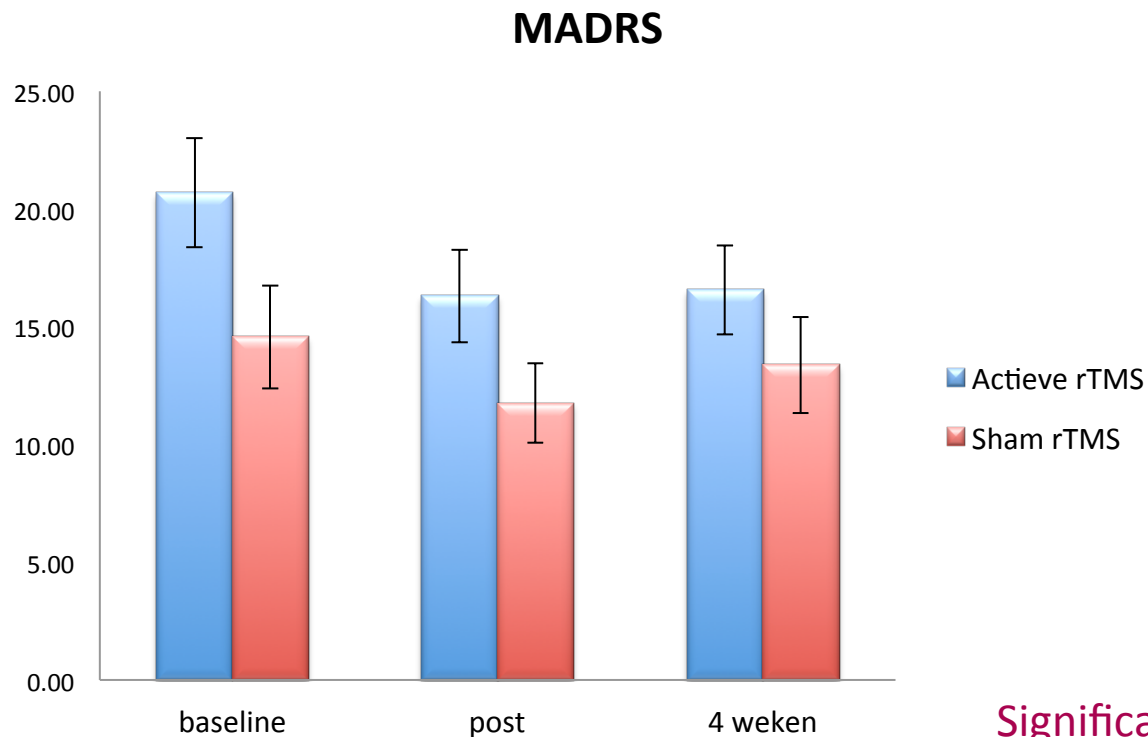
PANSS 'Expressieve beperkingen'



PANSS 'Sociale demotivatie'



Resultaten: effect op stemming



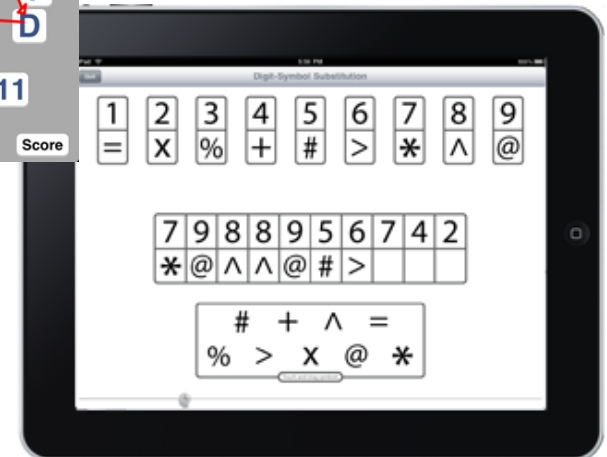
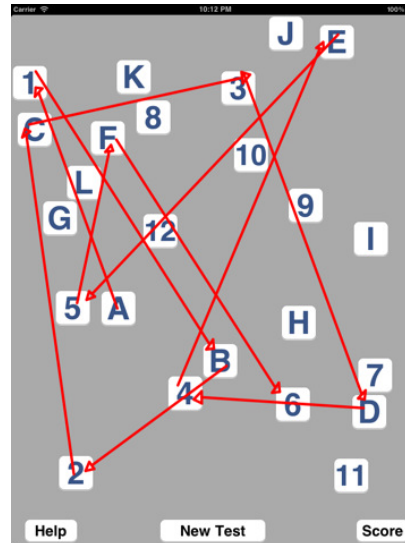
Significant effect voor tijd:
 $p = .003$,
vervalt bij correctie voor
verschil in baselinescores

Resultaten: effect op cognitief functioneren

Cognitie is gemeten met:

- Trailmaking Test
- Digit Symbol Substitution Test
- Verbal Fluency Test
- 15 Woorden Test

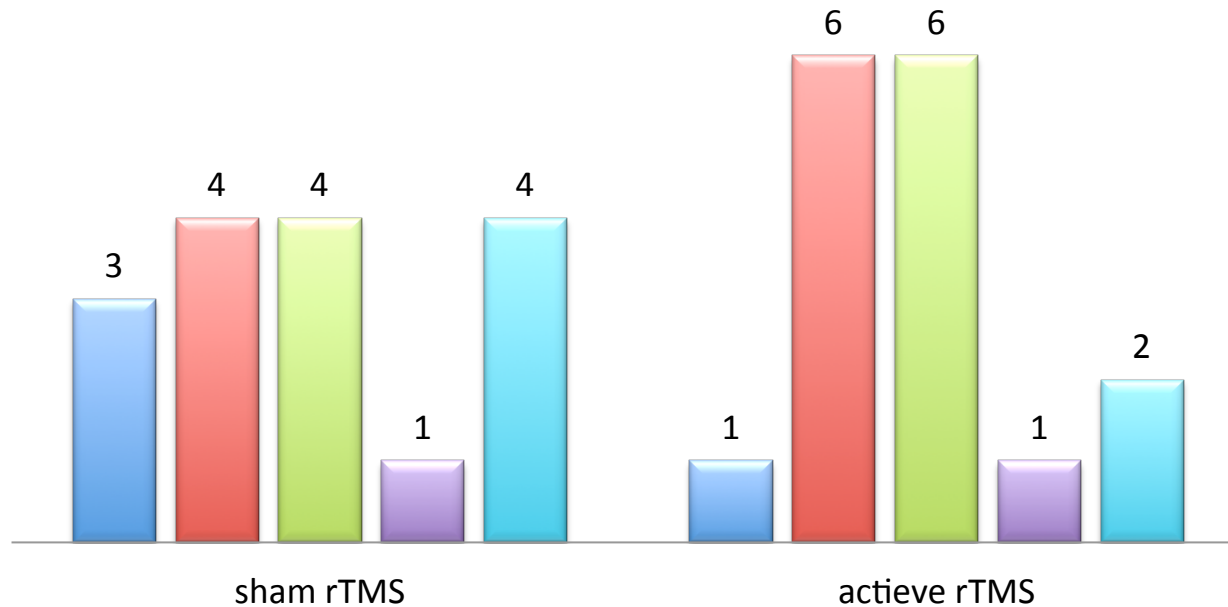
Bij n=26 geen effect gevonden
van rTMS op cognitie



Resultaten: tevredenheid over effect behandeling

Heeft u baat gehad bij de behandeling?

■ veel ■ een beetje ■ weet niet ■ weinig ■ geen



Conclusie



- Een rTMS-behandeling van de bilaterale DLPFC gedurende 3 weken op 10 Hz lijkt een iets sterker effect te hebben in de behandeling van negatieve symptomen vergeleken met een placebobehandeling
- Is rTMS een geschikte behandeling voor negatieve symptomen? Waarschijnlijk wel, maar optimalisatie van de behandelparameters is noodzakelijk



Discussiepunten



- Gemiddelde baselinescores in de twee groepen niet gelijk
- Mixed models analyse is hier gepaster
- Blinding lastig: speciale placebospoel?
- Niet iedereen is opgenomen geweest. Opname heeft verschillend effect op mensen
- Heterogene patiëntengroep: focus op individuele verschillen!!
- Soms zit verschil in kleine dingen, niet altijd goed te meten met de vragenlijsten



Coming soon: 'het Apathieproject'

contact kalender pers begrippenlijstNL

[Home](#)[Onze ambities](#)[Financiering](#)[Onderzoek & resultaten](#)[Actueel](#)[Over NWO](#)[Iris](#)

umcg

[Mail](#)[Print](#)[Delen](#)

THE NIHILISTIC BRAIN: UNRAVELLING THE COGNITIVE AND NEURAL SUBSTRATE OF APATHY IN SCHIZOPHRENIA



Samenvatting

Apathy concerns a quantitative reduction of voluntary, goal-directed behaviors that impairs daily functioning. It is a prominent and severely debilitating aspect of several psychiatric disorders, most notably schizophrenia. Little is known regarding the neuroscientific basis of these symptoms, however.

Clinically, it has been suggested that two forms of apathy can be distinguished: cognitive apathy (CA) and social-emotional apathy (SEA). Both involve a reduced behavioral activation. However, research that

Kenmerken

Projectnummer
453-11-004

Hoofdaanvrager
Prof. dr. A. Aleman

Verbonden aan
Universitair Medisch Centrum
Groningen, BCN
Neuroimaging Centrum

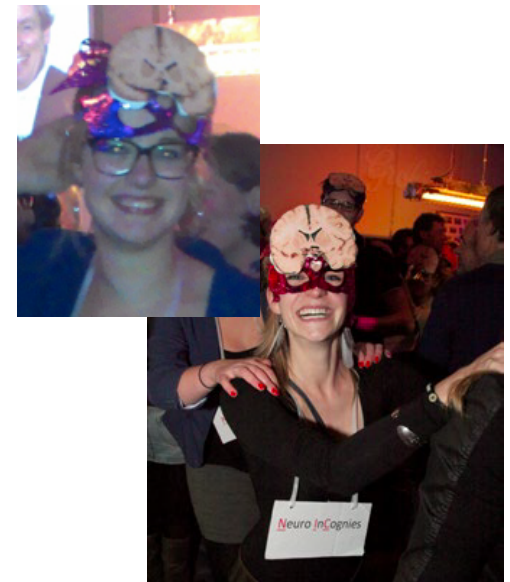
Uitvoerders
Dr. M.J. van Tol, Drs. L. Bais,

Lentis
Research

Het Apathieproject

Met:

- Onderzoek naar de cognitieve en neurale basis van apathie met (f)MRI en Near Infrared Spectroscopy (NIRS)
- Behandeling met rTMS (Theta burst) of transcranial direct current stimulation (tDCS)
- Acti-meter
- Behavioural Activation Therapy (BAT)
- En nog veel meer...



Mis het niet!!



TRENSS wordt mede mogelijk gemaakt door

Het onderzoeksteam:

Jozarni Dlabac-de Lange

Leonie Bais

Edith Liemburg

Rikus Knegtering

André Aleman

De testpsychologen:

Roelie Nijzing

Iris van Vliet

Lieve de Lint

Nicky Klaasen

Claire Kos

AstraZeneca



Alle onderzoeksdeelnemers!

De TMS-verpleegkundigen van het UMCG
onder aanvoering van Bert Visser

De TMS-verpleegkundigen van Intensieve
Zorg Zuidlaren – Lentis

Behandelaren van UMCG/Lentis/
GGz Drenthe/GGz Friesland



Dank voor uw aandacht!



Vragen?

**CHRONISCH
ZIEK ZIJN
VRAAGT OM
CHRONISCH
OPTIMISME**

Loesje

POSTAL 1204

ISSUE 100 ALVORDI

www.loesje.nl

