

## NEGATIEVE SYMPTOMEN EN APATHIE:

NEUROSTIMULATIE ALS MOGELIJKE BEHANDELVORM

LEONIE BAIS & RIKUS KNEGTERING


LENTIS  
NEUROIMAGING CENTER, UMCG  
ROB GIEL ONDERZOEKCENTRUM, UMCG



## DISCLOSURES: LEONIE BAIS

(potentiële) belangenverstrengeling	Bedrijven of stichtingen
• Sponsoring of onderzoeksgeld	• Astra Zeneca, Lilly, Stichting Roos, Janssen (J&J)
• Honorarium of andere (financiële) vergoeding	• NVT
• Aandeelhouder	• NVT
• Andere relatie, namelijk ...	• NVT

## MAATSCHAPPELIJK HERSTEL BEPERKT



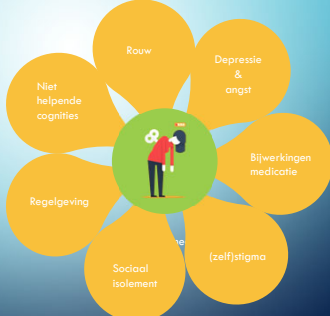
86%      14%

Negatieve symptomen

Cognitieve beperkingen

Oratie Stryke Castelein, 14 november 2017

## NEGATIEVE SYMPTOMEN



Rouw

Depressie & angst

Bijwerkingen medicatie

zelfstigma

Sociaal isolement

Regelgeving

Niet helpende cognities

## BEHANDELOPTIES NEGATIEVE SYMPTOMEN

**Psychosociale interventies**

- Sociale vaardigheidstraining
- Cognitieve remediatie
- Familie-interventie
- Cognitieve gedragstherapie

**Farmacologische interventies**

- Antipsychotica
- Glutamaat/GABA systeem
- Antidepressiva
- Andere add-on interventies

**Neurostimulatieve interventies**

- Repetitieve Transcraniale Magnetische Stimulatie (rTMS)
- Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

Aleman, Kneegtering et al., Schiz Res. 2017

## NEUROSTIMULATIE BIJ NEGATIEVE SYMPTOMEN

- Negatieve symptomen hangen samen met verminderde activiteit in de frontale cortex (Seiver and Davis, 2004; Tan et al., 2007)
- Verstoorde dopamineregulatie in de middenhersenen (Bartuelle et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2002)



- Met behulp van neurostimulatie kan de activiteit in de verhoogd worden

### REPETITIEVE TRANSCRANIELE MAGNETISCHE STIMULATIE

- Magnetische pulsjes die ervoor zorgen dat hersencellen gaan vuren
- Hoge frequentie verhoogt de hersenactiviteit

### RTMS VOOR NEGatieve SYMPTOMEN

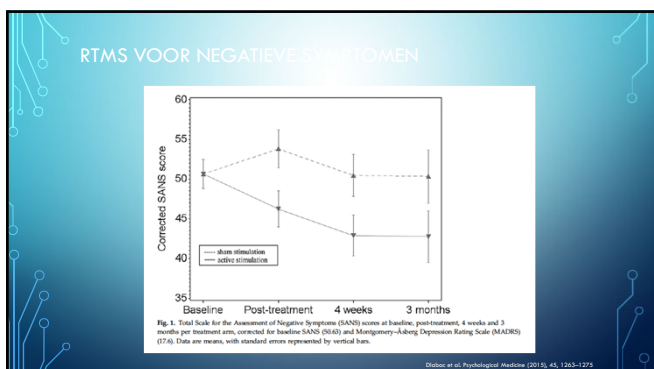
Patënten met schizofrenie en negatieve symptomen (n=32)

PANSS, SANS, NPO, fMRI

Actieve rTMS 3 weken (n=16) | Placebo rTMS 3 weken (n=16)

PANSS, SANS, NPO, fMRI

Diabac et al., Psychological Medicine (2015), 45, 1263-1275



### HERSENFUNCTIENEREN VIA RTMS

Tower of London

Hersenenactiviteit in de actieve groep (n=11) vergeleken met de placebogroep (n=13) tijdens de planning > baseline contrast.

Diabac de Lange et al., Schizophrenia Research 168 (2015) 475-482

### HERSENFUNCTIENEREN VIA RTMS

Verhoogde Glx concentratie in de actieve behandelgroep.

→ Hoog-frequentie bilaterale prefrontale rTMS is mogelijk van invloed op de Glx concentraties in de prefrontale cortex van patiënten met schizofrenie.

Diabac De Lange et al., Brain Stimulation 10 (2017) 59-64

### RTMS BIJ NEGatieve SYMPTOMEN: META-ANALYSE

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Blair et al 2013	0.22	0.4	4%	-0.23 (-1.08, 0.64)	
Corlett et al 2015	0.299	0.36	4.7%	0.38 (-0.41, 1.09)	
Diabac de Lange et al 2015	0.25	0.45	4.2%	0.25 (-0.44, 0.94)	
Flanagan et al 2008	0.82	0.46	4.1%	0.82 (-0.28, 1.92)	
Flanagan et al 2017	0.22	0.48	3.2%	0.23 (-0.31, 0.76)	
Hajak et al 2004	1.05	0.48	4.0%	1.05 (-0.11, 1.99)	
Hell et al 2004	-0.47	0.43	4.2%	-0.47 (-1.32, 0.37)	
Jin et al 2012	0.133	0.3	5.1%	0.13 (-0.45, 0.72)	
Klein et al 1998	0.05	0.36	4.2%	0.05 (-0.46, 0.56)	
Li et al 2015	0.23	0.29	5.1%	0.23 (-0.34, 0.80)	
Moore et al 2007	0.22	0.49	4.0%	0.22 (-0.34, 1.36)	
Nevo et al 2006	-0.29	0.3	3.9%	-0.29 (-1.27, 0.69)	
Philly et al 2007	1.13	0.49	4.1%	1.13 (0.23, 2.03)	
Philly et al 2013	1.33	0.35	4.8%	1.33 (0.64, 2.02)	
Quatt et al 2015	0.4	0.2	5.6%	0.4 (-0.01, 0.79)	
Rubany et al 2014 (Resp-TMS)	0.3	0.39	4.9%	0.3 (-0.48, 1.06)	
Schneider et al 2009 (1 Hz rTMS)	0.28	0.36	4.2%	0.28 (-0.43, 0.99)	
Schneider et al 2014 (10 Hz rTMS)	0.58	0.37	4.7%	0.58 (-0.15, 1.31)	
Schneider et al 2015	0.1	0.16	5.6%	0.1 (-0.23, 0.43)	
Zhao et al 2014 (10 Hz rTMS)	2.29	0.37	4.7%	2.29 (1.56, 3.02)	
Zhao et al 2014 (20 Hz rTMS)	2.05	0.36	4.2%	2.05 (1.34, 2.76)	
Zhao et al 2014 (10 Hz)	2.23	0.37	4.7%	2.23 (1.53, 2.93)	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>160.8%</b>	<b>0.64 (-0.33, 0.96)</b>	
<b>Heterogeneity:</b> Tau <sup>2</sup> = 0.44, Chi <sup>2</sup> = 100.31, df = 21 (P < 0.0001), I <sup>2</sup> = 79%					
<b>Test for overall effect:</b> Z = 3.30 (P < 0.001)					

Effect size → medium

Altemus et al., Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jun;9(1):1-118.

### ZIJN NEGatieve SYMPTOMEN EEN DING?

Negatieve symptomen worden vaak gemeten met de PANSS:

- N1 Afgestompt gevoel
- N2 Emotionele teruggetrokkenheid
- N3 Contactgestoordheid
- N4 Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid
- N5 Moelijkheden bij het abstract denken
- N6 Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit
- N7 Stereotiep denkpatroon

- G5 Maniërisme en poses
- G7 Motorische retardatie
- G13 Gestoorde wilskracht
- G16 Actieve asociaaliteit

Liemburg et al., 2013, Journal of Psychiatric Research 2013 47, 718-725

### ZIJN NEGatieve SYMPTOMEN EEN DING?

Twee cohorten

GROUP → N=664 deelnemers

ROM-PHAMOUS → N=2172 deelnemers

Confirmatieve factoranalyse

Liemburg et al., 2013, Journal of Psychiatric Research 2013 47, 718-725

### ZIJN NEGatieve SYMPTOMEN EEN DING?

Factor 1 "Core negative symptoms"

Factor 2 "Social emotive withdrawal"

apathie

- N1 Flat affect
- N2 Emotional withdrawal
- N3 Poor rapport
- N4 Passive social withdrawal
- N6 Lack of spontaneity
- G5 Manierism and posturing
- G7 Motor retardation
- G13 Avolition
- G16 Active social avoidance

Bevestigd door Stiekema en collega's voor de langdurige psychiatrie (2016).

Liemburg et al., 2013, Journal of Psychiatric Research 2013 47, 718-725

### HANGT APATHIE SAMEN MET FRONTALE FUNCTIES?

TOWER OF LONDON

### HANGEN NEGatieve SYMPTOMEN SAMEN MET FRONTALE FUNCTIES?

Verstoord functioneren van hersengebieden die betrokken zijn bij planning en doelgericht gedrag zouden onderliggend kunnen zijn aan apathie in schizofrenie.

Difference in activation between schizophrenia patients and healthy controls in the Tower of London. red = patients > controls, blue = controls > patients; A, planning > count balls; B, parametric modulation.

### Apathie en functionele uitkomst

Cross-sectionele voorspellers tijdens de eerste meting

Apathie → Functionele uitkomst  $R^2 = 0.441^{***}$

Basale voorspellers voor functioneren na 6 maanden

Apathie → Functionele uitkomst  $R^2 = 0.602^{***}$

Basale voorspellers voor functioneren na 12 maanden

Apathie → Functionele uitkomst  $R^2 = 0.313^{***}$

Psychotische symptomen → Functionele uitkomst  $R^2 = 0.053^*$

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$   
 GLS = Quality of Life Scale

Foussias et al. 2009, 2011, and unpublished data

### TUSSENCONCLUSIE

- Negatieve symptomen en apathie in het bijzonder voorspellen sterk de sociale uitkomst;
- Negatieve symptomen betreffen twee of meer dimensies;
- Huidige interventies zijn maar zeer beperkt effectief;
- rTMS op de frontale cortex is mogelijk effectief in verminderen van negatieve symptomen;
- Veel is nog onbekend;
- Meer onderzoek is nodig. Dus...

Jozani, Diabac-de Lange, Edith Liemburg, Leonie Bais (2012-2017)

### Apathiestudie

Een onderzoek naar de neurale basis van apathie bij mensen met schizofrenie en mogelijkheden van behandeling met neurostimulatie.

### HET APATEAM

### BINNEN EEN GROOT NETWERK

### BIJ WELKE STOORNISSEN WORDT APATHIE GEZIEN?

→ Voornamelijk fronto-striatale gebieden

Kos et al., Neurosci Biobehav Rev. 2016

### NETWERK VAN HERSENGEBIEDEN

Levy & Dubois, 2006

### NEUROSTIMULATIE IN DE PSYCHIESTUDIE



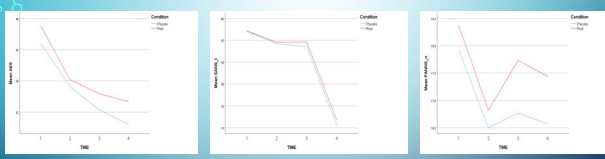
rTMS: magnetische pulsen die de hersencellen laten vuren  
→ Theta burst

tDCS: zwakke elektrische stroom die de kans verhoogt dat hersencellen gaan vuren

	Voormeting	Behandeling 2 weken	Nameting	Follow-up 4 weken	Follow-up 10 weken
rTMS groep: 36 deelnemers	Vragenlijsten	Actieve rTMS / tDCS	Vragenlijsten	Vragenlijsten	Vragenlijsten
tDCS groep: 34 deelnemers	NP taken	placebo rTMS / tDCS	NP taken	Vragenlijsten	Vragenlijsten
	fMRI	fMRI	fMRI	Acti-meter	Acti-meter
	Acti-meter		Acti-meter		

Vragenlijsten:  
AES: apathie evaluatieschaal  
SANS: scale for the assessment of negative symptoms  
PANSS: positive and negative syndrome scale

### EFFECT VAN RTMS EN TDCS



Geen effect van de behandeling (AES, SANS, PANSS), alleen een effect van tijd → mensen worden beter ongeacht het type behandeling

### GEEN EFFECT VAN NEUROSTIMULATIE...

- Maar wel een effect van de interventie?
- Te kort behandeld?
- Te lage intensiteit?
- Onderzoeken wie wel en wie niet reageert?
- Interventies combineren: rTMS geven terwijl hersenen cognitief uitgedaagd worden?

### ONDERZOEK BIJ ART ZIJNDEN, LENTIS



tDCS +  
cognitieve remediatie training met CIRCUITS

### DOE HET ONDERZOEKSCIRCUIT



In de pauzes, alleen vandaag!

Onderzoekscircuit  
Deelnemersnummers:

**BEDANKT VOOR UW AANDACHT!**

De Apathiestudie werd mede mogelijk gemaakt door :

- De onderzoekersdeelnemers!
- GGz-instellingen in Noord en Oost Nederland

**Financiering door:**



**Apathie Studie**

André Aleman  
Leontine van Asperen  
Gerda Bloem  
Jozanne Diebou-de Lange  
Rikus Knagtering  
Nicky Klaassen  
Claire Kas  
Edith Liemburg  
Esther Opmeer  
Nico Schimmel  
Michelle Servaas  
Marie-José van Tol  
Veel stagiaires

**umcg**  
**Dimence**  
**ggz Drenthe**  
**Mediant**  
**GGZ Friesland**  
**Lentis**  
**erc NWO**  
**Stichting Roos**