

## Interview

# André Aleman vraagt uw hulp!



**André Aleman (hoogleraar cognitieve neuropsychiatrie) studeerde neuropsychologie in Utrecht en deed daar promotieonderzoek naar hallucinaties bij schizofrenie.**

**In 2005 kwam hij naar Groningen om onderzoek te doen naar emoties en gebrek aan (ziekte)inzicht bij psychotische patiënten. Drie jaar geleden ontving hij drie miljoen euro subsidie om meer onderzoek te doen naar apathie bij schizofrenie. Het onderzoek nadert inmiddels de laatste fase. Voor deze 'eindsprint' zijn nog dringend proefpersonen nodig. In onderstaand interview vertelt professor Aleman meer over de (resultaten van de) Apathiestudie en doet bovendien een oproep aan behandelaren!**

*Wat is het doel van de Apathiestudie?*

De Apathiestudie heeft twee duidelijke doelstellingen. De eerste is om inzicht te krijgen in wat er (anders) gebeurt in de hersenen van mensen met apathie. Hier zijn wel ideeën over maar dit is eigenlijk nooit uitgezocht bij patiënten met schizofrenie. Het tweede doel is om een nieuwe experimentele behandeling voor apathie te onderzoeken. Er is namelijk nog geen behandeling voor apathie bij schizofrenie. De medicatie die wordt gegeven verlicht over het algemeen alleen de positieve maar niet de negatieve symptomen. Wij bieden nu een behandeling met magneetstimulatie van de hersenen: TMS (Transcraniële Magnetische Stimulatie). Hiervan hebben we een pilot gedaan met 36 patiënten: de TRENSS1-studie. Daaruit kwamen aanwijzingen dat de negatieve symptomen verbeterden door deze stimulatie, vergeleken met een placebogroep. De verbetering was met 15% niet erg hoog maar het leek toch de moeite waard om dit verder te onderzoeken. Dus zijn we een nieuwe studie met TMS gestart maar nu stimuleren we met

**Voor de  
'eindsprint' van de  
Apathiestudie zijn  
nog dringend  
proefpersonen  
nodig**

een hogere frequentie. Op basis van andere studies is de verwachting dat deze hogere frequentie een sterker effect zal hebben. Op

deze manier hoeft er minder vaak en intensief behandeld te worden waardoor TMS eenvoudiger en efficiënter kan worden ingezet. Dit is prettig voor zowel de behandelaar als de patiënt. De hamvraag is of het echt werkt en daar zijn we dus nu mee bezig.

*Wat zijn de resultaten tot nu toe?*

We hebben de afgelopen drie jaar onder andere datasets geanalyseerd en mensen gescand hier in het NeuroImaging Centrum van het UMCG. 80 patiënten met schizofrenie werden gescand door middel van fMRI en moesten alleen hun ogen open houden en wakker blijven. Het blijkt dat er altijd bepaalde netwerken in het brein actief zijn. We hebben gekeken naar de zogenaamde VTA (Ventral Tegmental Area), dit gebied ligt diep in de hersenen bij de

hersensham. De daar aanwezige dopamine neuronen zijn verantwoordelijk voor het beloningssysteem in de hersenen. Er zijn ideeën dat apathie met beloningsgevoeligheid te maken heeft. Dus als iemand minder gevoelig is voor beloning kan iemand apathisch worden. We hebben op de scans gekeken naar de verbindingen tussen het VTA en andere gebieden. Onze hypothese was dat dit gebied bij apathische mensen minder sterke verbindingen zou hebben met de rest van het brein. We hebben deze groep van 80 patiënten gescreend op apathische (negatieve) symptomen met behulp van hun gegevens uit het PANNS-interview. Het bleek inderdaad dat patiënten met hogere niveaus van apathie minder functionele verbindingen in hun brein hadden vanuit dit gebied. Met dit resultaat is een posterprijs gewonnen door de betrokken onderzoeker op het Europese psychiatriecongres (ECNP).

*Er wordt weleens gesteld dat psychotische patiënten last hebben van een te hoge aanmaak van dopamine. Hoe hangt dit samen met apathie?*

Dat is lastig om te begrijpen. Het idee is dat er een dopamine-onbalans is. Dus er kan wel teveel dopamine aanwezig zijn in de diepe hersengebieden, dit verklaart de positieve symptomen. Maar tegelijkertijd is er in het mesolimbische (belonings)systeem (wat in verbinding staat met de prefrontale cortex) vaak te weinig activiteit. Het nadeel van antipsychotica is dat ze dopamine blokkeren in het gehele brein. Eigenlijk willen we medicatie die de dopamine diep in het brein blokkeren en de dopamine frontaal in het brein juist een beetje stimuleren. Het relatief nieuwere medicijn aripiprazol doet dit in zekere mate. Het bewijs is nog niet heel sterk maar het lijkt dat

sommige patiënten zich bij dit medicijn soms beter en actiever voelen.

*In hoeverre komt apathie voort uit gebruik van antipsychotica?*

Ik denk dat apathie meer met de stoornis te maken heeft dan met de medicatie. Er zijn namelijk studies die aantonen dat patiënten zonder medicatie ook last hebben van apathie. In de aanloop naar een psychose trekken

patiënten zich vaak al terug op sociaal gebied, dit worden prodromale symptomen genoemd. Dit zijn eigenlijk al negatieve symptomen en dan hebben ze nog geen medicatie gehad. Apathie lijkt dus deel te zijn van het psychotische beeld. Het is moeilijk om uit te zoeken omdat de

meerderheid van patiënten medicatie gebruikt. Daarbij is het zo dat te hoog gedoseerde antipsychotica wel degelijk een sederend effect heeft en dus passief maakt. Het hangt dus ook nog af van de dosering. Ik denk dat deze dosering tegenwoordig goed wordt ingesteld door psychiaters. In het verleden was het vaker het geval dat patiënten standaard een te hoge dosering kregen toegediend. Tot slot kan er ook nog sprake zijn van zogenaamde secundaire apathie. Dit houdt in dat de patiënt apathisch wordt vanwege zijn positieve symptomen. Een patiënt kan bijvoorbeeld stemmen horen die zeggen dat hij of zij thuis moet blijven. In zulke gevallen kan medicatie de negatieve symptomen juist verhelpen en ervoor zorgen dat de patiënt weer naar buiten gaat.

*Wat wordt er op dit moment onderzocht met de Apathiestudie?*

We borduren nu voort op de verworven hersenscans en de uitkomst van de TRENSS1-studie waaruit blijkt dat TMS zou kunnen

***In de aanloop naar een psychose trekken patiënten zich vaak al terug op sociaal gebied***

werken. Daarbij voeren we een fMRI-studie uit waarbij wordt onderzocht of apathie met het beloningssysteem te maken heeft of meer met hersengebieden die te maken hebben met het 'op gang komen' van iemand. Eigenlijk hebben patiënten twee problemen: verminderde interesse (sociaal-emotionele apathie) en verminderd initiatief (cognitieve apathie).

Verminderde interesse heeft waarschijnlijk met motivatie en beloning te maken. Maar verminderd initiatief zou hier los van kunnen staan. Er zijn patiënten die graag iets willen ondernemen maar het lukt hen niet om iets te starten. Hetzelfde zien we natuurlijk ook bij gezonde mensen; moeilijke taken schuiven we graag voor ons uit.

Er lijken hersengebieden te zijn die werken als een soort startknop. Daar zijn we ook naar op zoek. Er is in Frankrijk bijvoorbeeld een patiënt beschreven die een laesie had van de caudatus. Dit is een diepe hersenstructuur die ook meespeelt bij motoriek. Alleen dáár had hij een beschadiging opgelopen door een ziekte. Zijn enige probleem was gebrek aan initiatief. Hij kon praktisch alles maar moest overal voor aangespoord worden. Als hij niet de hele dag 'aan de hand werd meegenomen' zat hij de hele dag op de bank.

Verminderde interesse lijkt eenvoudiger te behandelen dan verminderd initiatief. Bij depressie bestaat hiervoor bijvoorbeeld BAT (Behavioural Activation Therapy) oftewel gedragsactivatie. Dit passen wij ook toe. Hierbij worden patiënten begeleid bij (voor hen) plezierige activiteiten waarbij een duidelijke structuur wordt aangehouden. Bij depressie blijkt dat mensen de activiteit na bepaalde tijd toch weer leuk gaan vinden. Er is als het ware geen 'voorpret' en het plezier ontstaat pas

tijdens de activiteit. Dit is voor veel gezonde mensen ook vrij herkenbaar, bijvoorbeeld bij het gaan naar de sportschool. Het is aangetoond dat beloningsgebieden in de hersenen actiever worden bij depressieve patiënten tijdens dit soort therapie.

Naast BAT en TMS testen we ook de effecten van de zogenaamde TDCS (Transcraniële Direct-Current Stimulatie). Dit zijn zwakke elektrische stroompjes tegen het hoofd, vergelijkbaar met een batterij. In de literatuur zijn aanwijzingen voor werkzaamheid van deze behandeling. Het effect van TMS is

duidelijker in kaart te brengen door middel van scans. Maar als blijkt dat TDCS ook werkt heeft dit een aantal voordelen. Het TDCS-apparaat is goedkoper en handzamer. Er hoeft geen arts in de buurt te zijn want er kan in principe weinig mis gaan. Bij TMS gaat ook weinig mis maar theoretisch kan dit een epileptische aanval veroorzaken. Door dit kleine risico moet er altijd een arts in de buurt zijn en moet er een bepaald protocol gevolgd worden.

*Waarom is dit onderzoek zo belangrijk?*

Naar mijn mening is de ontwikkeling in psychiatrische behandelingen de laatste jaren enigszins gestagneerd. De veranderingen zijn niet heel groot als je dit vergelijkt met doorbraken tijdens de jaren 50, 60 en 70. Er is wel verandering gekomen in hoe de zorg aangeboden en georganiseerd wordt. Als psychiatrisch patiënt ben je nu beter af dan 30 jaar geleden. Er is veel kennis en ook het onderzoek heeft daarbij veel geholpen in Nederland. Bijvoorbeeld binnen de psychosezorg door het GROUP-project waardoor heel veel instellingen samen zijn gaan werken. Hierdoor is er echt een kwaliteitsverbetering ontstaan. Maar

## ***Waarom heeft iemand psychotische symptomen? Waarom heeft iemand last van apathie?***

ik ben zelf erg geïnteresseerd in het fundamentele onderzoek. Waarom heeft iemand psychotische symptomen? Waarom heeft iemand last van apathie? Wat werkt er nou niet goed en waar ligt dit aan? Dit weten we nog steeds niet helemaal. Als je dit wel zou weten zou je gemakkelijker een effectieve behandeling aan kunnen bieden.

*Wat is nu de volgende stap van het onderzoek?*

We hebben dringend meer proefpersonen nodig. Hierbij doe ik een oproep aan behandelaren of zij willen peilen in hun omgeving of er patiënten zijn die in mindere of meerdere mate last hebben van gebrek aan initiatief. Volgens de literatuur is dit zeker bij de helft van de psychotische patiënten het geval. Proefpersonen hoeven niet direct een ernstige vorm van apathie te hebben; we hebben ook patiënten nodig met lichtere vormen. Onze ervaring is dat als we kunnen uitleggen wat het onderzoek inhoudt dat de meesten graag mee willen doen. Mocht een behandelaar twifelen over de mate van apathie dan is dit geen enkel probleem. De patiënt kan gewoon aangemeld worden en wij zullen een screening uitvoeren. We zoeken ter vergelijking ook nog 25 patiënten die juist weinig last van apathie hebben.

*Waarom is het leuk en/of zinvol om mee te doen?*

Je draagt bij aan wetenschappelijk onderzoek en nieuwe kennis. Als proefpersonen alleen mee doen met de fMRI-studie krijgen ze geen extra behandeling. Maar bij de TRENSS2-studie wordt er TMS behandeling gegeven. Daar zou een patiënt zelf baat bij kunnen hebben. De negatieve symptomen kunnen zeker

verminderen maar dit kunnen we uiteraard niet garanderen. Veel patiënten vinden het leuk om in het NeuroImaging Centrum te zijn en om contact te hebben met jonge onderzoekers. Verder is deelname altijd vrijblijvend en kan er op ieder moment gestopt worden. Bovendien kunnen proefpersonen eerst uitproberen of ze het prettig vinden om in een MRI-scanner te liggen; we beschikken over een nepscanner.

*Worden deelnemers op de hoogte gehouden van de uitkomsten?*

Dat is lastig omdat de resultaten in dit stadium nog niet veel zeggen. We hebben natuurlijk geen normgegevens (bijvoorbeeld zoals bij een IQ-test) dus direct vergelijken is moeilijk. Het zijn allemaal nieuwe maten. Maar er zullen zeker wat uitkomsten zijn en deze zullen we ook doorgeven. Alleen kan dit wel enige tijd duren;

we moeten eerst het onderzoek afronden en dan alles nog grondig analyseren. Het UCP organiseert elke twee jaar een speciale dag voor patiënten en familieleden. Daar presenteren we altijd onze resultaten van het

onderzoek. We hebben ook een Apathie-nieuwsbrief waar mensen zich op kunnen abonneren.

*Hoe kunnen mensen zich aanmelden?*

Kijk voor meer informatie op de website (<https://apathiestudie.wordpress.com>) of neem contact op met Leonie van Asperen ([I.I.van.asperen@umcg.nl](mailto:I.I.van.asperen@umcg.nl)), tel. 050 3616397. We zitten in de laatste fase van het onderzoek en het zou mooi zijn als we nog flink wat deelnemers kunnen vinden. Geef het vooral door. (RP)

***We hebben ook  
patiënten nodig met  
lichtere vormen van  
apathie***