

Non-invasieve hersenstimulatie bij schizofrenie, gericht op hallucinaties en negatieve symptomen

A. ALEMAN, J. BRUMMELMAN, J.J. DLABAC-DE LANGE, S. KOOPS, H. KNEGTERING, S.F.W. NEGGERS, I.E. SOMMER

ACHTERGROND Nieuwe benaderingen zijn nodig voor de behandeling van karakteristieke symptomen van schizofrenie, zoals hallucinaties en negatieve symptomen. Non-invasieve hersenstimulatie kan hieraan bijdragen.

DOEL Bespreking van de huidige stand van zaken wat betreft de effectiviteit en veiligheid van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCs) voor auditieve verbale hallucinaties en negatieve symptomen.

METHODE Narratieve review en bespreking van recente meta-analyses en analyse van relevante factoren.

RESULTATEN Gemiddeld werd een significant effect van rTMS gevonden ten opzichte van shamstimulatie op zowel hallucinaties als negatieve symptomen. Niettemin waren de resultaten van de studies wisselend en waren er ook studies waarin men geen verbetering rapporteerde. Er zijn aanwijzingen voor voorspellende factoren voor succes (zoals leeftijd en afstand tussen schedel en cortex). Voor tDCs was er slechts een handvol studies, vooralsnog zonder duidelijk effect.

CONCLUSIE Er is redelijke evidentie voor de effectiviteit van rTMS bij hallucinaties en voor negatieve symptomen zijn wisselende resultaten gevonden. Er zijn onvoldoende studies om een conclusie te trekken over de effectiviteit van tDCs. Beide methodes zijn veilig en nagenoeg vrij van bijwerkingen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 612-616

TREFWOORDEN auditieve verbale hallucinaties, negatieve symptomen, non-invasieve stimulatie



Het afgelopen decennium laat een groeiende interesse zien bij patiënten, onderzoekers en klinici in de effectiviteit van non-invasieve hersenstimulatie bij mensen met een schizofreniespectrumstoornis, met name in (repetitieve) transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (*direct current*stimulatie; tDCs). Non-invasieve hersenstimulatie is een veilige methode die gericht is op het verminderen van symptomen, waarbij de kans op bijwerkingen zeer klein is. De studies die tot nu toe hierover gepubliceerd zijn bij patiënten met een psychotische stoornis richten zich met name op het verminderen van auditieve verbale hallucinaties (AVH) en negatieve symptomen.

In dit artikel bespreken we de huidige stand van zaken wat betreft het verminderen van AVH en negatieve symptomen met (repetitieve) TMS en tDCs. Daarnaast doen we aanbevelingen voor vervolgonderzoek en toepassingen in de klinische praktijk.

AVH komen voor bij 60-80% van de mensen met een schizofreniespectrumstoornis (Andreasen & Flaum 1991). De vaak negatieve emotionele waarde en hoge frequentie van AVH kan leiden tot veel stress en angst, wat doorgaans resulteert in een sterke vermindering van de kwaliteit van leven (Daalman e.a. 2011). Hoewel veel patiënten gebaat zijn bij antipsychotische medicatie, is er ook een aanzienlijk percentage (25-30%) patiënten bij wie gebruik van

antipsychotica niet leidt tot afname van AVH (Shergill e.a. 1998). Bovendien gaat gebruik van antipsychotica vaak gepaard met ernstige bijwerkingen, zoals gewichtstoename en bewegingsstoornissen, waardoor therapietrouw soms laag is. Andere behandelmogelijkheden, zoals cognitieve gedragstherapie, zijn met name gericht op het leren omgaan met de klachten in plaats van het verminderen van frequentie en duur van de symptomen. Daarom is er sterke behoefte aan alternatieve behandelstrategieën, vooral voor patiënten die geen baat hebben bij medicatie of die niet wensen te gebruiken.

Negatieve symptomen, waaronder sociale terugtrekking, verminderd initiatief en affectieve vervlakking, behoren tot de meest invaliderende symptomen van schizofrenie. Huidige behandelingen, met psychofarmaca of psychosociale benaderingen, schieten fors tekort in het verbeteren van negatieve symptomen, ook al zijn kleine verbeteringen beschreven (zie voor een overzicht Aleman e.a. 2017). Hooggedoseerde antipsychotica kunnen zelf bijdragen aan het negatief syndroom. Negatieve symptomen belemmeren het sociaal en alledaags functioneren van patiënten en hun mogelijke terugkeer in het arbeidsproces. Ook hier zijn nieuwe behandelstrategieën dus zeer welkom.

rTMS

AUDITIEVE VERBALE HALLUCINATIES

De recentste meta-analyse (Slotema e.a. 2014) laat zien dat het stimuleren van de linker temporopariëtale cortex met laagfrequente rTMS (1 Hz) effectief is ten opzichte van shamstimulatie (gemiddelde effectgrootte 0,63). Dit was gebaseerd op 19 studies met in totaal 583 patiënten. Dit effect werd echter niet gevonden wanneer rTMS met een hogere frequentie werd toegepast of bij stimulatie van een ander hersengebied. Daarnaast laat een aantal grote placebogecontroleerde studies (waaronder de studies uit Utrecht en Groningen) geen verbetering van AVH zien na rTMS ten opzichte van placebobehandeling (Koops e.a. 2016; Slotema e.a. 2011; Bais e.a. 2014).

NEGATIEVE SYMPTOMEN

De recentste meta-analyse (Shi e.a. 2014) laat een significant effect zien van frontale stimulatie (in de meeste gevallen 10 Hz over de linker dorsolaterale prefrontale cortex) ten opzichte van shamstimulatie met effectgrootte variërend van 0,41 tot 0,80, afhankelijk van de frequentie van stimulatie en het instrument om negatieve symptomen te meten. Dit was gebaseerd op 16 studies met in totaal 348 patiënten. Een Nederlandse studie liet een klein maar significant effect zien van rTMS vergeleken met sham, effectgrootte 0,25 (Dlabac-de Lange e.a. 2015). In de grootste studie tot nu toe, een multicenterstudie uit Duitsland

AUTEURS

ANDRÉ ALEMAN, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie, afd. Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

JANTINA BRUMMELMAN, psycholoog en onderzoeker, UMC Utrecht.

JOZARNI J. DLABAC-DE LANGE, psychiater, Psycho Trauma Diagnosecentrum, Diemen.

SANNE KOOPS, onderzoeker in opleiding, UMC Utrecht.

HENDERIKUS KNEGTERING, psychiater, hoofd Lentis Research; hoofdonderzoeker Neuroimaging Center; Rob Giel Onderzoekscentrum, Universiteit Groningen.

SEBASTIAN F.W. NEGGERS, universitair hoofddocent, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

IRIS E. SOMMER, hoogleraar Psychiatrie, UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. A. Aleman, Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Neurowetenschappen, A. Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen.

E-mail: a.aleman@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-6-2017.

(10 Hz, links prefrontaal), vond men echter geen significant effect van rTMS op negatieve symptomen (Wobrock e.a. 2015). In Noord-Nederland wordt momenteel een studie uitgevoerd naar het effect van theta-burst-rTMS op negatieve symptomen (met name apathie) bij patiënten met schizofrenie.

tDCS

AUDITIEVE HALLUCINATIES

Tot op heden is er nog maar weinig onderzoek gedaan naar de effecten van tDCS op het verminderen van AVH. Brunelin e.a. (2012) waren de eersten die een placebogecontroleerde studie uitvoerden. Zij vonden daarbij dat patiënten die op vijf opeenvolgende dagen tweemaal daags werden behandeld met tDCS met 2 mA significant minder AVH hadden dan patiënten die in dezelfde frequentie placebobehandeling ontvingen, waarbij de kathode op de linker temporopariëtale cortex en de anode op de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) werd geplaatst. Deze effecten werden echter niet gevonden in een recentere soortgelijke studie, waarbij deelnemers éénmaal daags werden behandeld (Fröhlich e.a. 2016). Een Nederlandse replicatiestudie hiervan is in volle gang.

NEGATIEVE SYMPTOMEN

Brunelin e.a. (2012) vonden in hun studie naar effect van tDCS op hallucinaties eveneens een verbetering van negatieve symptomen, hetgeen zij toeschreven aan de anodale stimulatie van de DLFFC. In twee latere studies konden (Fitzgerald e.a. (2014) en Smith e.a. (2015) dit echter niet repliceren. Ook naar het effect van prefrontale tDCS op negatieve symptomen wordt momenteel in Nederland onderzoek gedaan.

DISCUSSIE

In tientallen gerandomiseerde, gecontroleerde studies heeft men inmiddels de effecten van non-invasieve stimulatie op AVH of negatieve symptomen bij mensen met een psychotische stoornis onderzocht. De eerste studies hadden doorgaans een klein aantal deelnemers, maar studies na 2015 waren groter. Zowel voor AVH als voor negatieve symptomen werd een significant effect gevonden van rTMS in vergelijking met sham. Het lijkt erop dat er grote individuele verschillen zijn in de mate waarin iemand gebaat is bij behandeling met non-invasieve stimulatie.

Factoren die van invloed zijn bij TMS

Een logische vervolgstap is dan ook om te onderzoeken welke factoren een rol spelen bij de mate waarin non-invasieve stimulatie een effect heeft op AVH en hoe deze bijdragen aan het verschil tussen degenen met en degenen zonder een reactie. Wat betreft de gunstige voorspellers van het effect van TMS is een verband met de leeftijd gevonden: hoe jonger de patiënt, des te effectiever rTMS. Of dit met plasticiteit van het brein te maken heeft, dient nader onderzocht te worden. Alle studies die tot nog toe zijn uitgevoerd, waren gericht op medicatieresistente patiënten die doorgaans 40-60 jaar waren. rTMS is echter veilig en nagenoeg zonder bijwerkingen. Het valt daarom te overwegen deze behandeling al vroeg in het behandeltraject in te zetten, bijvoorbeeld alvorens een antipsychoticum uitgeteerd wordt. Dit kan alleen wanneer wanen geen grote rol spelen, aangezien rTMS niet effectief is tegen wanen.

Voor negatieve symptomen valt op dat er een sterker effect is gevonden bij gebruik van de *Schedule for Assessment of Negative Symptoms* (SANS) dan bij de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Shi e.a. 2014). Dit kan te maken hebben met het gegeven dat de SANS uitgebreider is en gevoeliger voor het meten van verandering. Wellicht zijn sommige dimensies van negatieve symptomen beter te beïnvloeden (bijvoorbeeld apathie en anhedonie) dan andere (bijvoorbeeld *expressive deficits*); nader onderzoek zal dit uit moeten wijzen.

Daarnaast is het van belang om de onderliggende neurale mechanismen van non-invasieve stimulatie in kaart te

brenge (Neggers e.a. 2015). In de Groningse studie naar AVH werd een voor- en nameting met fMRI gedaan en werd een effect gevonden van een zesdaagse behandeling met rTMS met 1 Hz over de temporopariëtale schors op connectiviteit van het frontotemporale netwerk (Bais e.a. 2017). Een belangrijke ontwikkeling in het onderzoek naar neurale effecten van non-invasieve hersenstimulatie is de mogelijkheid om TMS (en ook tDCS) toe te passen in een MRI-scanner. Daardoor kan men veranderende hersenactiviteit tijdens TMS meten en voorspellende modellen voor de effectiviteit van non-invasieve stimulatie valideren (de Weijer e.a. 2014; Mandija e.a. 2016).

Invloed dosering rTMS

Een tweede aandachtspunt voor toekomstig onderzoek is de dosering van non-invasieve stimulatie. Op dit moment wordt de individuele dosering bepaald met een motordrempel, maar daarbij wordt geen rekening gehouden met het gegeven dat corticale excitabiliteit kan verschillen per hersengebied. Ook zijn er aanwijzingen dat morfologische verschillen tussen patiënten een rol kunnen spelen: het effect van rTMS zou bijvoorbeeld sterker kunnen zijn bij patiënten met een geringere schedel-cortexafstand (Nathou e.a. 2015).

Daarnaast bestaat het vermoeden dat er verschillende subtypen AVH zijn, met verschillende onderliggende neurale mechanismen. We zouden daarom kunnen verwachten dat mensen met verschillende subtypen AVH ook anders reageren op behandeling. Wanneer hier meer over bekend is, kan nauwkeuriger bepaald worden welke mensen er meer gebaat zullen zijn bij behandeling met non-invasieve hersenstimulatie en welke mensen wellicht toch beter functioneren met antipsychotica, of andere behandeling, waardoor behandeling dus meer gepersonaliseerd kan worden.

Vergelijking met tDCS

Ten opzichte van TMS is er minder onderzoek gedaan naar de effectiviteit van tDCS om symptomen van schizofrenie te verminderen. De studies die gedaan zijn, laten wisselende resultaten zien. Een voordeel van tDCS is dat de apparatuur in vergelijking met TMS relatief goedkoop en zeer handzaam is. Hierdoor kan behandeling eventueel thuis plaatsvinden. Momenteel wordt onderzocht in hoeverre de patiënten of hun mantelzorgers in staat zijn om de behandeling zelf uit te voeren met supervisie op afstand (Bikson e.a. 2016).

CONCLUSIE

Onderzoek naar de effectiviteit van non-invasieve hersenstimulatie voor de verbetering van hallucinaties en negatieve symptomen laat wisselende resultaten zien. Er zijn

aanwijzingen dat een deel van de patiënten er baat bij kan hebben. Meer onderzoek naar de precieze werking van TMS en tDCS in het brein is noodzakelijk om de behandeling verder te optimaliseren en uiteindelijk toe te kunnen passen in de klinische praktijk. Ook de combinatie van non-invasieve hersenstimulatie met andere therapieën ver-

dient nader onderzoek. Het combineren van rTMS voor negatieve symptomen met gedragsactivatetherapie (*behavioral activation therapy*) lijkt bijvoorbeeld een logische stap - dit wordt momenteel onderzocht door het UMCG. Voor auditieve hallucinaties zou de combinatie met cognitieve gedragstherapie bij psychose relevant kunnen zijn.

LITERATUUR

- Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, e.a. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res* 2017; 186: 55-62.
- Andreasen NC, Flaum, M. Schizophrenia: The characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17: 27-49.
- Bais L, Vercammen A, Stewart R, van Es F, Visser B, Aleman A, e.a. Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e108828.
- Bais L, Liemburg E, Vercammen A, Bruggeman R, Knegtering H, Aleman A. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Progr Neuropsychopharm Biol Psychiat* 2017; 78:105-13.
- Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, e.a. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016. *Brain Stimul*. 2016; 9: 641-61.
- Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, e.a. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 719-24.
- Daalman K, Boks MP, Diederens KM, de Weijer AD, Blom JD, Kahn RS, e.a. The same or different? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 320-5.
- Dlabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, Visser BG, Reinink E, Bakker B, e.a. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 45: 1263-75.
- Fröhlich F, Burrello TN, Mellin JM, Cordle AL, Lustenberger CM, Gilmore JH, e.a. Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2016; 33: 54-60.
- Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *J Neurosci* 2011; 31: 7521-6.
- Hoffman RE, Wu K, Pittman B, Cahill JD, Hawkins KA, Fernandez T, e.a. Transcranial magnetic stimulation of wernicke's and right homologous sites to curtail 'voices': A randomized trial. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1008-14.
- Koops S, van Dellen, E, Schutte MJL, Nieuwdorp W, Neggers SFW, Sommer IEC. Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations: Negative findings from a double-blind-randomized trial. *Schizophr Bull* 2016; 42: 250-7.
- Mandija S, Petrov PI, Neggers SFW, Luijten PR, van den Berg CAT. MR-based measurements and stimulations of the magnetic field created by a realistic transcranial magnetic stimulation (TMS) coil and stimulator. *NMR Biomed* 2016; 29: 1590-600.
- Muller PA, Dhamne SC, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A, Jensen FE, Rotenberg A. Suppression of motor cortical excitability in anesthetized rats by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Plos One* 2014; 9: e91065.
- Nathou C, Simon G, Dollfus S, Etard O. Cortical anatomical variations and efficacy of rTMS in the treatment of auditory hallucinations. *Brain Stimul* 2015; 8: 1162-7.
- Neggers SFW, Petrov PI, Mandija S, Sommer IEC, van den Berg NAT. Understanding the biophysical effects of transcranial magnetic stimulation on brain tissue: The bridge between brain stimulation and cognition. *Prog Brain Res* 2015; 222: 229-59.
- Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: A review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998; 32: 137-50.
- Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 215: 505-13.
- Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IEC. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 101-10.
- Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederens KM, Goekoop R, Looijestijn J, e.a. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 450-6.

- Weijer AD de, Sommer IEC, Bakker EJ, Bloemendaal M, Bakker CJG, Klomp DWJ, e.a. A setup for administering TMS to medial and lateral cortical areas during whole-brain fMRI recording. *J Clin Neurophysiol* 2014; 31: 474-87.
- Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, e.a. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 979-88.

SUMMARY

Non-invasive brain stimulation in schizophrenia: hallucinations and negative symptoms

A. ALEMAN, J. BRUMMELMAN, J.J. DLABAC-DE LANGE, S. KOOPS, H. KNEGTERING, S.F.W. NEGGERS, I.E. SOMMER

- BACKGROUND** New approaches are needed in the treatment of characteristic symptoms of schizophrenia such as hallucinations and negative symptoms. Non-invasive brain stimulation can make a useful contribution.
- AIM** To discuss the published evidence regarding efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) when used in the treatment of auditory verbal hallucinations and negative symptoms.
- METHOD** We review and discuss recent meta-analyses and we analyse relevant factors.
- RESULTS** On average, when compared to sham-stimulation, rTMS was found to have a significant effect on hallucinations and negative symptoms. Nevertheless, the results of some studies were variable and some studies did not report any improvement. There are indications that some factors such as age and distance between scalp and cortex may influence efficiency. There were only a few studies relating to the use of tDCS and none of these reported a clear effect.
- CONCLUSION** There is reasonable evidence that rTMS is an efficient treatment for hallucinations and negative symptoms, although some variable results have been reported. There is insufficient evidence for conclusions to be drawn about the efficacy of tDCS for the treatment of hallucinations and negative symptoms. However, both stimulation methods are safe and largely without side-effects.

TJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 612-616

KEY WORDS auditory verbal hallucinations, negative symptoms, non-invasive stimulation