

Onderzoek naar de rol van de mediaal prefrontaal cortex in de consolidatie van schematisch associatieve herinneringen met Transcraniële Magnetische Stimulatie.

Gepubliceerd: 06-05-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doel: We willen de mogelijkheid om multimodale associatieve herinneringen uit te wissen onderzoeken, door repetitieve TMS toe te passen op een somatosensorisch gebied dat een deel van het geheugenspoor representeert. Specifiek, we verwachten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aanpak	Overige aanpak
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41744

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moduleren van schematische consolidatie met TMS

Aandoening

- Overige aanpak

Synoniemen aanpak

nvt

Aandoening

neurowetenschappelijk onderzoek

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universiteit Nijmegen
Overige ondersteuning: ERC Grant (Neuroschema)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Consolidatie, Geheugen, Schema, TMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studie parameters zijn Item herkenning (d-prime) en associatief geheugen (% correct) bij de geheugentest op dag 3. Specifiek verwachten we dat wanneer de hand-representatie in de somatosensorische cortex wordt gestimuleerd meteen na reactivatie zal leiden tot een terugval in prestatie op de geheugentest voor specifiek de gereactiveerde associaties (vergeleken bij de stimulation control). Verder verwachten we dat stimulatie van de mPFC na reactivatie zal leiden tot een selectieve manipulatie van de consolidatie en het onthouden van specifiek de schema-congruente associaties.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameters zullen bestaan uit scores voor woord herinnering en herkenning op de RDM-taak voor zowel geleerde woorden als de 'kritische items' (semantisch gerelateerde woorden die niet zijn gepresenteerd). We verwachten dat de herinnering en herkenning op de RDM-taak minder valse herinneringen laat zien voor de groep die mPFC stimulatie krijgt, vergeleken bij de andere groepen (zie protocol).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

We encoderen nieuwe informatie tegen de achtergrond van de al aanwezige kennis. Nieuwe informatie is samengebracht en ingebouwd in deze bestaande kennis, ofwel bestaande schemas. De bestaande literatuur suggereert dat de congruentie van nieuwe informatie met bestaande kennis een positief effect heeft op het later terughalen van deze informatie. Een serie neurowetenschappelijke studies over het zogenaamde schema-congruentie effect in dieren en mensen suggereert een belangrijke rol voor de onderlinge communicatie tussen de mediaal temporaal kwab (MTL) and medial prefrontaal cortex (mPFC) in de hersenen. Een recent voorstel suggereert een rol voor de mPFC in het aandrijven van corticale plasticiteit in de rest van de neocortex, wat verdere integratie van nieuw informatie met bestaande schemas faciliteert, zowel tijdens encoderen als reactiveren van deze nieuwe informatie. Het effect daarvan is te meten bij het later terughalen van deze informatie, wat resulteert in een relatief hogere activiteit in de mPFC alsmede een hogere connectiviteit tussen de mPFC en andere neocorticale associatieve gebieden, wat suggereert dat het terughalen van schema-congruente geheugensporen meer afhankelijk zijn van representaties die door de mPFC worden gemedieerd.

Naast de bestaande correlationele bewijzen over een relatie tussen de mPFC en het schema-congruency effect, is het belangrijk om ook bewijs te hebben over de invloed van mPFC-manipulatie op selectieve verwerking van schema-congruente associatieve herinneringen.

Een mogelijkheid tot modificatie van het geheugenspoor ontstaat door reactivatie van geleerde associatieve informatie door middel van de herpresentatie van een deel van de associatie. Dit leidt tijdelijk tot een verhoging van corticale plasticiteit onderliggend aan het geheugenspoor. Verschillende studies hebben aangetoond dat reactivatie van een geheugenspoor deze kan versterken, wat af te zien is in een verbetering van het uiteindelijke geheugen, en dat de presentatie van nieuwe informatie na reactivatie een geheugenspoor ook kan modifieren en verstoren. Twee recente studies hebben deze reactivatie gecombineerd met hersenstimulatie vlak na reactivatie. Één studie vond dat electroconvulsieve schokken na reactivatie een geheugenspoor kunnen uitwissen, terwijl een andere studie vond dat hersenstimulatie met TMS na reactivatie het uiteindelijke geheugen kan verbeteren.

In de huidige studie combineren wij deze mogelijkheid om door middel van TMS een gereactiveerd geheugenspoor te modifieren met een schema-manipulatie, teneinde de selectieve rol van de mPFC in het verwerken van schema-congruente geheugensporen te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

We willen de mogelijkheid om multimodale associatieve herinneringen uit te wissen onderzoeken, door repetitieve TMS toe te passen op een somatosensorisch gebied dat een deel van het geheugenspoor representeert. Specifiek, we verwachten dat het toepassen van stimulatie op deze hand-representatie van de somatosensorische cortex in een kritiek moment van tijdelijk verhoogde plasticiteit zal leiden tot een selectieve prestatievermindering op het later terughalen van de gereactiveerde herinneringen (vergeleken bij de stimulatie-controle). We willen ook onderzoeken hoe het toepassen van stimulatie op de mPFC na reactivatie zal leiden tot een mogelijk selectieve invloed op de consolidatie en latere terughaling van die associatieve herinneringen die schema-congruent zijn.

Onderzoeksopzet

In deze studie beschouwen we multisensorische congruentie met bestaande kennis als een schema. We gebruiken schema-congruente en schema incongruente associaties om de invloed van schemas (of voorkennis) op de consolidatie en uiteindelijke herinnering te testen. Associatieve informatie wordt aangeleerd op dag 1 in de context van een visueel-tactiel paradigma waar proefpersonen visuele motieven bestuderen die op willekeurige wijze zijn geassocieerd aan ofwel schema-congruente (eg. een leren stof en het woord 'jas') danwel schema-incongruente (eg. zijde als stof, en 'paraplu' als woord) woord-stof combinaties (zoals in van Kesteren et al., 2010, 2012). We breiden het paradigma uit door een reactivatie-procedure te gebruiken waarbij een dag na initieel leren (dag 2) de helft van de associaties wordt gereactiveerd door een tactiele exploratie van de bijbehorende stofjes. Deze procedure dient daardoor als selectieve manipulatie van het consolidatie-proces waar de helft van de geheugensporen voor de associaties tijdelijk weer labiel (of modificeerbaar) worden gemaakt.

We gebruiken deze 'labiele' periode om selectief te interfereren met het consolidatieproces door het toepassen van een continue theta-burst stimulatie (40 sec) met een a MC-B70 butterfly coil (Magventure, stimulator is MagVenture, MagPro X100 with Magoption) voor een stimulatie van dieper gelegen hersengebieden. We gebruiken drie aparte groepen hier (between-subject manipulatie), omdat de geheugentaak niet meerdere keren herhaald kan worden bij dezelfde proefpersonen. Proefpersonen zullen op willekeurige manier in één van de drie groepen worden ingedeeld. Het stimulatie-protocol zal in één groep op de mPFC worden toegepast. In een andere groep wordt de stimulatie toegepast op de somatosensibele schors als taakcontrole. In weer een andere stimulatie-controle groep zal de stimulatie worden toegepast op primaire motorschors rond de corticale midline in het gebied dat verantwoordelijk is voor het aansturen van de benen. Bij deze laatste groep verwachten we geen effect van stimulatie op de taak. We gebruiken deze controle omdat de gebruikelijke stimulatie-controle (stimuleren van de midline vertex) niet geschikt is daar hier de onderliggende cortex een veronderstelde geheugenfunctie heeft.

Vervolgens worden de proefpersonen weer een dag na stimulatie (dag 3) getest op hun herkenning van de visuele motieven, alsmede hun associatief geheugen (proefpersonen worden gevraagd het juiste woord te selecteren dat bij een motief behoort).

Zodoende maken we gebruik van een 3 bij 2 bij 2 factorieel design met één between-group factor (stimulatie), en twee within-group factoren (reactivatie respectievelijk schema-congruentie) als onafhankelijke variabelen. De uitkomstvariabelen (afhankelijke variabelen) bestaan uit herkenning (d-prime) en associatief geheugen (als % correct) op dag 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

We zullen een 'off-line' repetitive TMS protocol gebruiken met de intentie om een kortdurend effect te berwerkstelligen op het functioneren van de doel gebieden. De interventie bestaat uit een continue 'theta-burst stimulatie' procedure (cTBS), welke in totaal 600 pulses over 40 secondes aflevert. Het stimulatie-protocol bestaat uit een serie van 3 snelle pulses met een frequentie van 50 Hz, en deze series worden op hun beurt weer herhaald met een frequentie van 5Hz. De intensiteit zal worden geijkt naar 80 % van de gemeten actieve motordrempel, volgend op eerdere studies. De actieve motordrempel zal bepaald worden als de minimale intensiteit waar 50 % van de (minstens 5 uit 10) pulses leidt tot een gemeten potentiaal met electromyografische opnamen volgend op de methode van limieten. Hierbij zal de stimulatie worden afgeleverd op de motor hotspot in de centrale sulcus van de primaire motorschors, en worden de electrodes op de bijbehorende effector geplaatst, namelijk de tibialis anterior. Deze motor hotspot is gekozen op basis van een vergelijkbare diepte als het doelgebied in de mediaal prefrontaal cortex. Indien de intensiteit die zodoende wordt bepaald hoger is dan 120% van de waarde van de actieve motordrempel gemeten bij de eerste dorsale interosseus, dan zal de stimulatie-intensiteit worden bepaald op 115% van de waarde van de actieve motordrempel gemeten op de eerste dorsale interosseus. Dit is een voorzorgsmaatregel voor de bepaling van de maximum waarde van de stimulatie-intensiteit, die rekening houdt met een casus waarvan bekend is dat een cTBS procedure waar de intensiteit was bepaald op 120 % van actieve motordrempel van de eerste dorsale interosseus leidde tot een epileptische toeval . Deze interventie zal twee keer worden toegebracht. Een eerste keer zal het protocol worden toegepast om de tolerabiliteit van het protocol te bepalen, voordat daadwerkelijk wordt begonnen met het verdere experimentele gedeelte (intake). Later wordt het protocol nogmaals toegepast als een experimentele interventie in de reactivatie-sessie (zie studie-design; dag 2). Afhangende van de experimentele groep, zal de stimulatie worden geleverd aan de mediaal prefrontale cortex (neuronavigatie van anatomische midline structuren en de plaatsing van de coil op tweederde van de afstand van vertex naar nasion), somatosensorische schors (neuronavigatie naar de anatomische sensorische schors die de vingerrepresentaties voorstelt), en de primaire motor schors (neuronavigatie naar anatomische midline motorschors die de benen representeert).

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen niet direct profiteren van deelname aan deze studie. Transcranieel magnetische stimulatie (TMS) wordt veel gebruikt als non-invasieve hersenstimulatietechniek, gebaseerd op principes van electromagnetische inductie. Tijdens stimulatie zullen de proefpersonen waarschijnlijk de clicks van de TMS pulsen horen, en een lichte stimulatie van zenuwen en spieren op het hoofd en in het gezicht ervaren.

Theta-burst stimulatie:

Een recente meta-analyse van de gepubliceerde literatuur over repetitive TMS (rTMS) concludeerde dat zowel de gerapporteerde symptomen alsmede het algemene risico op adverse gebeurtenissen bij continue theta-burst stimulatie (cTBS) vergelijkbaar of lager is dan andere rTMS protocollen met een hoge stimulatie frequentie. Epileptische insulten zijn gerapporteerd als serieus adverse gebeurtenis in studies die gebruikmaken van continue TBS, maar komen slechts eens per in totaal 4500 sessies voor, resulterend in een risico van 0.02%. Wij nemen maatregelen met het oog op die ene casus waarbij cTBS leidde tot een toeval, door een meer conservatieve drempel te gebruiken voor de stimulatie-intensiteit. Het algemene risico op een adverse gebeurtenis wordt geschat op 1.1% . De meest gerapporteerde adverse gebeurtenis tijdens TBS is een tijdelijke hoofd- en nekpijn, wat vergelijkbaar is met andere rTMS-protocollen. Deze adverse gebeurtenissen werden gerapporteerd bij minder dan 3% van alle proefpersonen die TBS ondergaan.

Stimulatie van dieper gelegen hersengebieden met de butterfly coil:

Voor deze studie gebruiken we een zogenaamde butterfly coil om dieper gelegen gebieden in de neocortex te stimuleren. Volgens een recent modeling-artikel is het stimuleren van locaties op 4 cm en dieper beneden het schedeloppervlakte waarschijnlijk onveilig, omdat dit mogelijk kan leiden tot een hoge intensiteit van stimulatie op het oppervlakte van de schedel. De huidige studie zal ernaar streven om een gebied te stimuleren dat minder diep gelegen is, wat de hogere risico's bij diepere stimulatie zal verminderen. De stimulatie-intensiteit zal worden gedefinieerd aan de hand van de motordrempel gemeten tijdens de stimulatie van de teen/been representatie in de motor cortex. Echter, de huidige studie zal gebruik maken van een gemeten motorpotentiaal aan de hand van electromyografie van de tibialis anterior spier (in contrast met andere studies die keken naar opgewekte visueel waarneembare spiercontracties) tijdens actieve spiersamentrekking (in contrast met andere studies die het potentiaal meten tijdens rust). Dit zal leiden tot een uiteindelijk lagere stimulatie intensiteit. De actieve motordrempel zal specifiek worden gedefinieerd als de intensiteit waarop 50 % (5 uit 10) van de afgeleverde pulsen een gemeten motor potentiaal zal opwekt. De uiteindelijke intensiteit van repetitieve stimulatie (cTBS) zal dan op 80 % van de actieve motordrempel worden bepaald. Indien de intensiteit die op deze manier is gedefinieerd boven 120 % van de aMT gemeten bij electromyografie van de eerste dorsale interosseous, zullen we een stimulatie intensiteit gebruiken voor het cTBS-protocol wat vastgelegd is beneden 120% van de gemeten aMT van de eerste dorsale interosseous. Alle proefpersonen zullen worden gescreend op hun relevante medische

achtergrond en andere veiligheidsaspecten (e.g. de aanwezigheid van metalen delen in het hoofd). Over het geheel beschouwd, zijn het risico en de opgelegde last bij deelname als laag te beschouwen, en we verwachten daarom geen serieus adverse gebeurtenissen tijdens het project.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Uitsluitend gezonde, competente vrouwen, 18-45 jaar oud, met normaal of gecorrigeerd zicht

door middel van contactlenzen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstig hoofdletsel of hersenchirurgie
- Grote of ferromagnetische delen in het hoofd (behalve draden t.b.v. orthodontie)
- Geïmplanteerde pacemaker of neurostimulator
- Zwangerschap
- Grote of ferromagnetische delen in het lichaam
- Claustrofobie
- Huidallergieën op locaties waar elektroden geplaatst worden
- Zichtstoornissen (m.a.w. afwijkend van normaal of gecorrigeerd zicht)
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van neurologische of psychiatrische stoornissen
- Inname van voorgeschreven medicatie vanaf twee weken voor deelname aan het experiment die corticale prikkelbaarheid kan veranderen (bijv. anti-epileptica, tricyclische antidepressiva of benzodiazepines) of die een invloed kunnen hebben op de waakzaamheid of cognitieve prestaties van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-06-2015
Aantal proefpersonen:	83
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL51484.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-03-2016

Totaal aantal deelnemers: 55