

Klinische pilotstudie naar het effect en de uitvoerbaarheid van online cognitieve training op het cognitief functioneren van patiënten met de ziekte van Parkinson, multiple sclerose en depressieve patiënten behandeld met elektroconvulsieve therapie

Gepubliceerd: 03-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het beoogde doel van de huidige pilotstudie is primair om een kostenefficiënte, laagdrempelige cognitieve functietraining te onderzoeken (op uitvoerbaarheid en initieel effect) in patiënten met cognitieve disfunctie bij de ZvP, MS en bij patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45237

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Online cognitieve training in Parkinson, MS en postECT

Aandoening

- Overige aandoening
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Cognitieve stoornissen, Denkproblemen

Aandoening

MS, depressieve ouderen behandeld met ECT

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitie, online, revalidatie, training

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameters beogen het meten van uitvoerbaarheid en mate van uitdaging die patiënten ervaren bij het uitvoeren van de interventie. Dit wordt gemeten middels een questionnaire bestaande uit vier-punts Likert schalen, die het oordeel van de patiënt op verschillende aspecten van de interventie uitvraagt.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire studieparameters zijn enerzijds het trainingseffect van de interventie, die wordt gemeten door het interactie-effect tussen de tijd van de meting (T0 versus T1, of T0 versus T2) en de conditie (experimenteel versus controle). Waar mogelijk zal gebruik worden gemaakt van paralleltesten, om te corrigeren voor hertesteffecten bij herhaald neuropsychologisch onderzoek op korte termijn. Het objectief gemeten trainingseffect heeft per ziektebeeld een cognitief domein van interesse:

- ZvP: verandering in executief functioneren als gemeten door verandering in de Trail Making Task (TMT) deel B minus deel A, Stroop Color Word Test en letter fluency.

- MS: verandering in episodisch geheugen, als gemeten door verandering in de score op de 15 Woordentaak (15WT) en/of de Location Learning Test (LLT).

- postECT: verandering in executief functioneren, als gemeten door verandering in de Trail Making Task (TMT) deel B minus deel A, Stroop Color Word Test en letter fluency.

Anderzijds zijn secundaire studieparameters de verandering in subjectieve cognitieve klachten van de patiënt. Hierbij wordt het cognitief functioneren beoordeeld door de patiënt middels de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In neurodegeneratieve aandoeningen en psychiatrische stoornissen worden problemen met het cognitief functioneren frequent gerapporteerd. Bij de ziekte van Parkinson (ZvP), Multiple Sclerose (MS) en patiënten die behandeld zijn met elektroconvulsieve therapie (ECT) na een ernstige en/of therapieresistente depressie zijn bijvoorbeeld problemen in het executief functioneren (EF) prevalent (Bosboom, Stoffers & Wolters, 2004; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Rubin, Kinscherf, Figiel & Zorumski, 1993). Echter, cognitieve problematiek is heterogeen, zowel binnen de genoemde ziektebeelden als ertussen, en het beperkt zich niet tot één enkel cognitief domein. In de ZvP en MS betreffen het, naast executieve disfuncties, problemen in de aandacht en het episodisch geheugen (Bosboom et al. , 2004; Chiaravalloti & DeLuca 2008; Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt, 1991). Deze disfuncties kunnen al vroeg in het ziektebeloop kunnen optreden (Achiron & Barak 2003; Muslimovi*, Post, Speelman & Schmand, 2005). De meerderheid van de patiënten met de ZvP - schattingen liggen rond de 80% - ontwikkelt op den duur een Parkinsondementie (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk & Kragh-Sørensen, 2003; Hely, Reid, Adena, Halliday & Morris, 2008). In MS heeft ongeveer de helft van de patiënten problemen met het cognitief functioneren (Rao et al., 1991). Bij patiënten met een ernstige en/of

therapie-resistente depressie kan ECT uitkomst bieden. Echter, bij 30-50% van deze patiënten ontstaat na ECT forse cognitieve stoornissen, welke naast executieve disfuncties objectiveerbaar zijn in de aandacht en het autobiografisch geheugen (Rubin et al., 1993; Oudega et al. 2014). Binnen zes maanden na ECT treedt op groepsniveau grotendeels herstel op, doch ten opzichte van een normgroep blijven de prestaties achter en er zijn sterke individuele verschillen (Verwijk et al., in prep.). De cognitieve problemen in MS en de ZvP hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven (Chiaravalloti & DeLuca 2008; Klepac, Trkulja, Relja & Babi*, 2008). Cognitieve disfunctie wordt in de ZvP geassocieerd met verminderd zelfstandig dagelijks functioneren, hospitalisatie en de ontwikkeling en ernst van neuropsychiatrische symptomen (Fletcher, Leake, Marion, 2011). Voorts wordt in de kliniek cognitieve problematiek na ECT beschouwd als een van de meest vervelende bijwerkingen van de behandeling. Echter, passende behandeling van genoemde cognitieve problematiek staat nog in de kinderschoenen, mogelijk beïnvloed door de heterogeniteit in de cognitieve problemen en de pathologische mechanismen die hieraan ten grondslag liggen (Hoffmann, Tittgemeyer & Von Cramon, 2007; Guimarães & Sà, 2012; Gerrits et al., 2014; Robbins & Cools, 2014; Verwijk et al., in prep.). Farmacologische interventies in de ZvP, met levodopa of cholinesterase-remmers, zijn bijvoorbeeld maar zeer beperkt effectief (Svenningsson, Westman, Ballard & Aarsland, 2012).

Cognitieve training gaat uit van het principe dat de plasticiteit van de hersenen een ingang biedt tot verbetering van functie door intensieve training. Onder andere in de ziekte van Alzheimer brengt cognitieve training een significante verbetering in de cognitieve functie te wege (Olazaran et al., 2010) en wordt het bij traumatisch hersenletsel of beroerte geadviseerd als behandeling van de cognitieve problematiek (Cicerone et al., 2011). Complexe cognitieve training liet ook in gezonde ouderen een positief effect zien op de cerebrale doorbloeding en functionele en structurele connectiviteit (Chapman et al., 2015). Voorts bleek uit een meta-analyse dat in de ziekte van Alzheimer restoratieve trainingsmethoden (i.e. trainen van specifieke functies) grotere effecten laten zien dan compensatoire trainingsmethoden (i.e. strategietrainingen) (Sitzer, Twamley & Jeste, 2006). Ook lijken gecomputeriseerde trainingsmethoden in gezonde ouderen te resulteren in vergelijkbare of zelfs grotere effecten vergeleken met traditionele pen-en-papiertechnieken (Kueider, Parisi, Gross & Rebok, 2012). In MS en de ZvP zijn er eerder studies gedaan naar het effect van cognitieve trainingsprogramma's op het functioneren: in MS bleek een geheugentraining specifiek effectief in patiënten die matig cognitief aangedaan waren (Chiaravalloti, DeLuca, Moore & Ricker 2005). In de ZvP laten verschillende methoden van cognitieve training (pen-en-papier, simpele sudoku's, computertraining) volgens een systematische review kleine tot grote effectgroottes zien in het cognitief functioneren (Hindle, Petrelli, Clare & Kalbe, 2013). Echter, de studies tot op heden waren klein en veelal zonder goede controleconditie (Hindle et al., 2013; Rösti-Otajärvi & Hämäläinen, 2011). Ook vond tot dusver cognitieve training veelal plaats binnen een instelling, waardoor de patiënten, die vaak beperkt zijn in mobiliteit, belast

werden met reizen, met als gevolg dat een relatief hoog percentage patiënten uitvalt. Daarnaast is slechts zeer beperkt onderzocht in hoeverre de effecten van cognitieve training zich vertalen naar een beter functioneren in het dagelijks leven, en hoe het aan de cognitieve stoornissen gerelateerde neuropsychiatrische symptomen - zoals stemming of angst - beïnvloedt. Aangezien dergelijke studies ontbreken bij patiënten die ECT hebben ondergaan, is nog niet bekend of het cognitief herstel post-ECT versneld kan worden door cognitieve training en of het herstel dan groter zal zijn dan bij afwachting van het natuurlijk beloop.

Middels het voorgestelde pilotonderzoek willen we de uitvoerbaarheid en zinvolheid onderzoeken van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), waarbij een online (gecomputeriseerde) interventie voor het trainen van de cognitieve vaardigheden wordt getest in drie patiëntengroepen. Gebruik makende van een dubbelblind en gecontroleerd studiedesign houden we rekening met de beperkingen van eerder onderzoek. Indien de behandeling uitvoerbaar blijkt en gunstig effecten laat zien t.o.v. de controlebehandeling (hetgeen bij deze groepsgrootte alleen grof beoordeeld kan worden), kan na eventuele aanpassingen van het protocol een grotere RCT uitgevoerd worden om de effectiviteit van de behandeling verder te onderzoeken. Bij een positieve uitkomst hiervan zou een online cognitief trainingsprogramma uitkomst bieden voor een kostenefficiënte interventie die de patiënt thuis kan gebruiken - een belangrijk aspect bij beperkte mobiliteit van deze patiëntencategorieën.

Doel van het onderzoek

Het beoogde doel van de huidige pilotstudie is primair om een kostenefficiënte, laagdrempelige cognitieve functietraining te onderzoeken (op uitvoerbaarheid en initieel effect) in patiënten met cognitieve disfunctie bij de ZvP, MS en bij patiënten na elektroconvulsieve therapie (postECT). Huidig onderzoek zich op het testen van de uitvoerbaarheid en het inschatten van de effectiviteit van genoemd trainingsprogramma in een pilotstudie, welke bij bevonden positieve effecten gecontinueerd zal worden in een grootschaligere RCT, waarbij ook maten van neurobiologie worden meegenomen om mechanismen van cognitief herstel te onderzoeken.

Primaire doel:

In hoeverre is de interventie (en de controleconditie) die BrainGymmer aanbiedt toepasbaar in de hier beoogde patiëntengroepen: zijn de taken uitvoerbaar en voldoende uitdagend voor de patiënt?

Secundaire doel:

Wat is een schatting van het effect van een online cognitief trainingsprogramma, drie keer per week gedurende acht weken, op zowel het objectief als het subjectief cognitief functioneren van patiënten met cognitieve klachten bij de ziekte van Parkinson, Multiple Sclerose en patiënten die behandeld zijn met ECT?

Onderzoeksopzet

Voor huidige pilotstudie wordt gebruik gemaakt van een dubbelblind, gerandomiseerd gecontroleerd design, waarbij N = 10 voor beide interventies worden onderzocht in de drie patiëntengroepen (ZvP, MS, postECT; totale N = 60). Patiënten worden willekeurig en dubbelblind toegewezen aan de online cognitieve trainingsinterventie of de controleconditie. De interventiegroep krijgt een online cognitief trainingsprogramma aangeboden die zich richt op het training van executieve functies (cognitieve flexibiliteit en planning), aandacht, werkgeheugen en informatieverwerkingssnelheid. Patiënten in de controleconditie voeren cognitieve activiteiten uit welke geen trainingseffecten beogen, zoals simpele puzzels, domino en patience. Beide condities zullen 45-60 minuten per dag, drie maal per week gedurende acht weken de training/taken uitvoeren. Voor het begin, aan het eind van de behandeling en één maand na afloop van de interventie wordt een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek en neuropsychiatrisch en iADL vragenlijstonderzoek afgenomen. Na afloop van de interventie worden de participanten gevraagd de interventie te beoordelen op verschillende aspecten als haalbaarheid, moeilijkheid en speelbaarheid middels een vragenlijst met vier-punts Likert schalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiemethode in huidig onderzoek is gericht op het trainen van cognitieve vaardigheden; in het bijzonder de executieve functies, aandacht, werkgeheugen en informatieverwerkingssnelheid. Een online trainingsprogramma, genaamd BrainGymmer (www.braingymmer.nl), wordt gehanteerd om patiënten thuis zelfstandig de cognitieve training te laten uitvoeren. De keuze voor deze interventiemethode is gebaseerd op het feit dat het een online training betreft met uitdagende, op het oog valide games, die reeds in andere (lopende) onderzoeken, waaronder van de UvA en Universiteit Leiden, wordt gebruikt (e.g. TAPASS - onderzoek naar cognitieve training bij gezonde ouderen en na beroerte, <http://www.tapass.nl/>). De processen die in de interventieconditie van BrainGymmer getraind worden komen goed overeen met wat men bij de face-to-face klassieke trainingen traint. Zowel het interventieprotocol als de controleconditie bestaat uit enkele oefeningen/spellen waarbij de participant spelenderwijs gedurende 45-60 minuten per sessie cognitieve functies traint (of in het geval van de controleconditie cognitief actief is). De oefeningen in de interventieconditie zijn voorzien van een >dynamic difficulty adjustment>; dat wil zeggen dat de moeilijkheidsgraad adaptief is en meebeweegt met de prestaties van de patiënt. Op deze manier passen de spellen zich aan de (baseline) cognitieve vaardigheden van de patiënten en worden zij uitgedaagd zichzelf te verbeteren. Voorts is BrainGymmer een interactief platform, waarbij de eigen prestaties kunnen worden gemeten en vergeleken met andere participanten in de huidige studie. Gedurende de interventie zullen de participanten wekelijks telefonisch gecontacteerd worden om de progressie te evalueren, te motiveren en eventuele vragen te beantwoorden. Tevens wordt de compliance en de prestatie van de participanten automatisch opgeslagen en wekelijks doorgespeeld van uit BrainGymmer naar de onderzoeker. De trainingsonderdelen worden sequentieel afgenomen, tot alle oefeningen uit het trainingsprotocol zijn uitgevoerd. In de ZvP-groep zal de patiënt worden gevraagd de training/taken een uur na medicatie-inname uit te voeren, om te controleren voor ON-OFF fluctuaties. Patiënten worden op deze manier zo veel mogelijk in de ON-fase getraind, zodat de motoriek zo min mogelijk een belemmering vormt in het uitvoeren van de interventie.

Inschatting van belasting en risico

In de studie zal de participant drie keer gevraagd worden naar het VUmc te komen. Bij elk bezoek zal een neuropsychologisch onderzoek van $\pm$ 60 minuten worden afgenomen, en vragenlijstonderzoek van $\pm$ 20 minuten. Tijdens de interventieperiode voeren patiënten drie maal per week, gedurende 45-60 minuten een online trainingsprogramma, dan wel online *controle* cognitieve activiteiten uit. Het risico dat gepaard gaat met deze interventie is verwaarloosbaar, terwijl er op basis van eerder soortgelijk onderzoek een reële kans op profijt is. De interventie is niet specifiek ontwikkeld voor een ziektebeeld; de interventie wordt toegepast bij meerdere ziektebeelden waarbij sprake is van vergelijkbare cognitieve problematiek.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1018BT
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

van der Boechorststraat 7
Amsterdam 1018BT
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)

Algemeen:

- Patiënten zijn in het bezit van een computer met toegang tot het Internet en zijn in staat gebruik te maken van een toetsenbord en muis.
- Patiënten zijn bereid informed consent te tekenen.

ZvP-specifiek:

- Er zijn cognitieve disfuncties objectiveerbaar op minstens één van drie executieve functietaken (Stroop Color Word Test, Trail Making Task (TMT), letterfluency) uit het neuropsychologisch onderzoek, welke als volgt gedefinieerd zijn: $30 \leq T\text{-score} \leq 43$. T-scores zijn normaal verdeelde scores gebaseerd op Nederlandse normgroepen (e.g. Schmand, Houx & De Koning, 2012) met als gemiddelde 50, en standaarddeviatie 10. Deze worden in de neuropsychologie gebruikt om testcores te corrigeren voor leeftijds-, geslachts- en opleidingseffecten.
- Patiënten zijn gediagnosticeerd met de ziekte van Parkinson volgens de United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992).
- Patiënten zijn in Hoehn & Yahr stadium < 4 , en zijn gedurende een maand voor het begin van de interventie medicatiestabiel. De medicatie zal getracht worden stabiel te houden tot een maand na afloop van de interventie.

- Patiënten zijn tussen de 50 en 70 jaar oud.

MS-specifiek:

- Er zijn cognitieve disfuncties objectiveerbaar op ten minste één test van het episodisch geheugen (15 Woordentaak, Location Learning Test) uit het neuropsychologisch onderzoek, welke minstens 1 standaarddeviatie afwijkt van het gemiddelde van de Nederlandse normgroepen (Schmand, Houx & De Koning, 2012).
- Patiënten zijn langer dan drie maanden voor de inclusie gediagnosticeerd met MS volgens de vernieuwde McDonald criteria (Polman et al., 2011).
- Patiënten hebben minstens drie maanden stabiele medicatie.
- Patiënten zijn tussen de 20 en 60 jaar oud.

postECT-specifiek:

- Unipolaire depressieve patiënten die voor ECT geïndiceerd zijn en na ECT cognitieve klachten ervaren.
- De ECT-procedure is volledig doorlopen.
- Er is sprake van cognitieve disfunctie op de letterfluency en/of het autobiografisch geheugen (gemeten middels de Kopelman Autobiographical Memory Interview): op deze cognitieve domeinen is significante individuele achteruitgang objectiveerbaar (> 1.0 SD achteruitgang), rekening houdend met de SD van test- hertesteffecten.
- Patiënten zijn tussen de 18 en 100 jaar oud.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemeen

- Aanwijzingen voor een dementieel syndroom.
- Bekend traumatisch hersenletsel.
- Een psychiatrische stoornis (in de postECT groep: anders dan unipolaire depressie).
- Geen drug of alcoholmisbruik nu en in het verleden.
- Onmogelijkheid een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek of computerinterventie te ondergaan (e.g. ten gevolge van snelle vermoeidheid, ernstige oogklachten of een taalbarrière).

ZvP-specifiek:

- Psychotische symptomen, zoals gescreend a.d.h.v. de Questionnaire for Psychotic Experiences (benigne hallucinaties met behoud van inzicht zijn daarbij niet gecontraïndiceerd).

MS-specifiek:

- Patiënten met MS mogen 4 weken voor de metingen geen relapses meer hebben gehad en geen corticosteroïden hebben ingenomen om confounding effecten te voorkomen.

postECT-specifiek:

- Aanwijzingen voor een delier.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-03-2016
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02525367

NL54022.029.15